

Контактный химический литолиз холестериновых желчных камней у больных хроническим калькулезным холециститом

В 1995 г. под руководством к.м.н. Шантурова В.А. в лаборатории «Диагностического изображения в хирургии» НИИ хирургии ВСНЦ СО РАМН впервые был проведен **контактный химический литолиз холестериновых желчных камней в желчном пузыре** у больных хроническим калькулезным холециститом и острым калькулезным холециститом.

Контактный химический литолиз (КХЛ) желчных камней метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) проводится с 1985 года [2, 3]. МТБЭ in vitro растворяет холестерин (14 г/дл) и холестериновые желчные камни [4, 5, 24-27].

В экспериментах на животных показано, что МТБЭ обладает низкой токсичностью в желчном пузыре, но высокой – при проникновении в кровь [1, 6, 9, 10, 20]. При попадании в двенадцатиперстную кишку он вызывает тошноту и рвоту [7, 18, 28, 32].

Показаниями к использованию контактного химического литолиза являются: рентген-негативные (холестериновые) желчные камни изо- или гипо-денситометрической плотности (менее 70 Ед.Х.), размерами до 2 см [12, 15, 26].

Противопоказаниями к проведению контактного химического литолиза являются: беременность, аномалии развития желчного пузыря, избыточный вес, холестериновые желчные камни размерами больше 2 см и плотностью более 70 Ед.Х. [2, 11-16, 19-23, 30, 33-36, 40].

Эффективность растворения холестериновых желчных камней – 90-95% [8, 12-17, 19-23, 31, 33-39]. Рецидив составляет 50-60% в течение 5 лет (45% – для больных с одиночным камнем и 85% – с множественными) [16, 29, 34].

Zakko S.F. et al. [1996] показали, что использование только **тщательной санации** слизистой желчного пузыря под контролем холецистоскопа позволило снизить риск рецидива ХЖКБ после КХЛ в течение 48 месяцев с 40% до 15% [41].

Перспективным направлением в настоящее время считается **проведение контактного химического литолиза холестериновых желчных камней в желчном пузыре** с использованием автоматического программируемого насоса для МТБЭ [23].

Методика контактного химического литолиза холестериновых желчных камней

Контактный химический литолиз холестериновых желчных камней проведен у больных хроническим и острым калькулезным холециститом. Под ультразвуковым и рентген-телевизионным контролем в асептических условиях с помощью специального набора устанавливали чрескожную чреспеченочную микрохолецистостому (рис. 1).

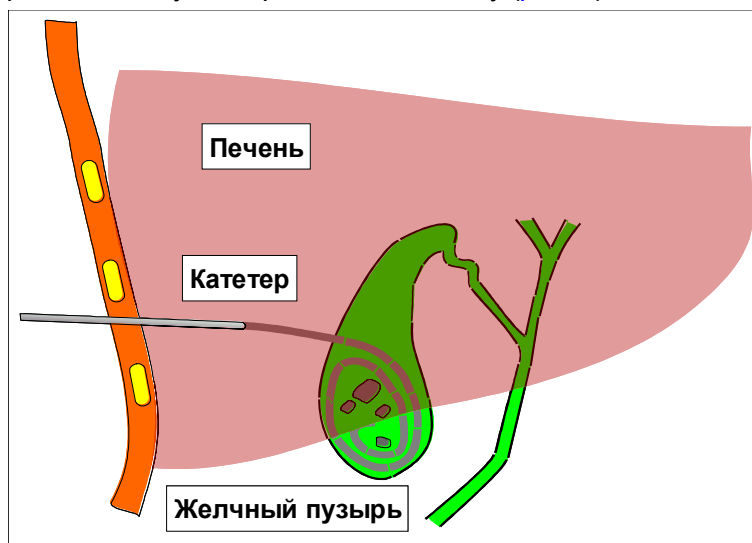


Рис. 1. Схематическое изображение методики **контактного химического литолиза** холестериновых желчных камней в желчном пузыре у больных хроническим калькулезным холециститом in vivo.

Комплексный малоинвазивный метод лечения включал:

1. аспирацию «литогенной» пузырной желчи;
2. введение литолитика и растворение холестериновых желчных камней и билиарного сладжа;
3. санацию стенки желчного пузыря.

Процесс растворения холестериновых желчных камней начинали на следующий день после наложения микрохолецистостомы. Всем больным проводилась чрескатетерная контрастная холецистохолангиография (рис. 2).



Рис. 2. Рентгенограмма желчного пузыря больной хроническим калькулезным холециститом.

С помощью чрескатетерной контрастной холецистохолангиографии определяли критический объем желчного пузыря, свыше которого контраст поступал в общий желчный проток, что позволяло рассчитать максимальное количество вводимого литолитика и предупредить его попадание в желчевыводящие протоки и двенадцатиперстную кишку.

При этом определяли критический объем желчного пузыря, свыше которого контраст поступал в общий желчный проток, что позволяло рассчитать количество вводимого литолитика и предупредить его попадание в желчевыводящие протоки и двенадцатиперстную кишку. Во время проведения фистулохолецистохолангиографии (после наложения микрохолецистостомы, в середине процедуры растворения камней и перед удалением катетера из полости желчного пузыря) в просвете желчного пузыря определяли наличие дефектов наполнения, их размеры, форму и динамику их изменений в процессе контактного химического литолиза.

Был разработан комплекс лечебных мероприятий, включающий: аспирацию "литогенной" пузырной желчи, введение литолитика, растворение холестеринových желчных камней, билиарного сладжа и санацию стенки желчного пузыря противовоспалительными препаратами. Эффективность контактного химического литолиза оценивали по количеству преципитированного холестерина на предметных стеклах после испарения МТБЭ.

Контактный химический литолиз считался завершенным, если: а) при ультразвуковом исследовании желчного пузыря в его просвете не определялось рефлексивных включений; б) при контрольной фистулохолецистохолангиографии не выявлялись дефекты наполнения; в) полностью прекратилась экстракция холестерина, подтвержденная микроскопически отсутствием кристаллов холестерина.

Контактный химический литолиз холестеринových желчных камней IN VITRO

Перед клиническими исследованиями были проведены эксперименты (n=7) по растворению холестеринových желчных камней и дезагрегации билиарного сладжа с помощью МТБЭ "ин витро". Было продемонстрировано, что эффективность химического литолиза зависит от диаметра, состава камня и площади контакта с МТБЭ. Отмечено, что МТБЭ не дезагрегирует билиарный сладж, находящийся в пузырной желчи, т.к. плотность МТБЭ ($\rho=0.744$) меньше плотности пузырной желчи ($\rho=1.021$), что препятствует их контакту (МТБЭ располагается в верхней фазе, а билиарный сладж – в осадке). При удалении пузырной желчи МТБЭ взаимодействует с билиарным сладжем и дезагрегирует его, растворяя кристаллы моногидрата холестерина и гранулы билирубината кальция.

Контактный химический литолиз холестеринových желчных камней IN VIVO

Контактный химический литолиз холестеринových желчных камней проведен больным хроническим калькулезным холециститом. При проведении компьютерной томографии желчные камни визуализированы в просвете желчного пузыря как умеренно гиперденсивные включения (30-70 Ед.Х.) на фоне пузырной желчи (3-10 Ед.Х.), что позволило расценить их как холестериновые.

До контактного химического литолиза холестеринových желчных камней объем желчного пузыря составил $18.5 \pm 0.5 \text{ см}^3$, после контактного химического литолиза холестеринových

желчных камней объем желчного пузыря – $16.6 \pm 2.1 \text{ см}^3$. До контактного химического литолиза холестерина желчных камней, толщина стенки желчного пузыря составила $3.0 \pm 0.0 \text{ мм}$, после контактного химического литолиза холестерина желчных камней толщина стенки желчного пузыря – $2.0 \pm 0.0 \text{ мм}$. Объем холестерина желчных камней составил $2.4 \pm 0.5 \text{ см}^3$. Время растворения холестерина желчных камней составило 6.5 ± 0.3 часов.

Изменение концентраций компонентов пузырной желчи после контактного химического литолиза холестерина желчных камней IN VIVO

Исходные образцы пузырной желчи больных хроническим калькулезным холециститом содержали осадок, состоящий из кристаллов моногидрата холестерина, гранул билирубината кальция и слизистых тяжей муцина (билиарный сладж), составляющий от 1/5 до 1/6 объема пузырной желчи. Во время процедуры было продемонстрировано восстановление формирования "нормальной" пузырной желчи (рис. 3, рис. 4).

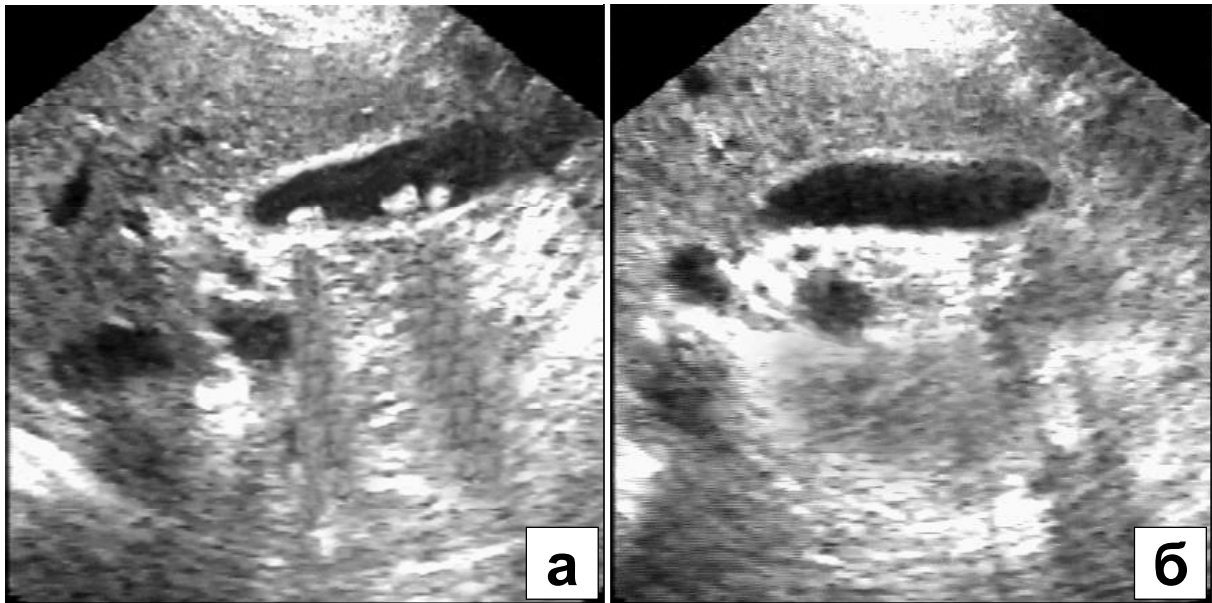


Рис. 3. Сонограммы желчного пузыря больной хроническим калькулезным холециститом до (а) и после (б) контактного химического литолиза холестерина желчных камней.

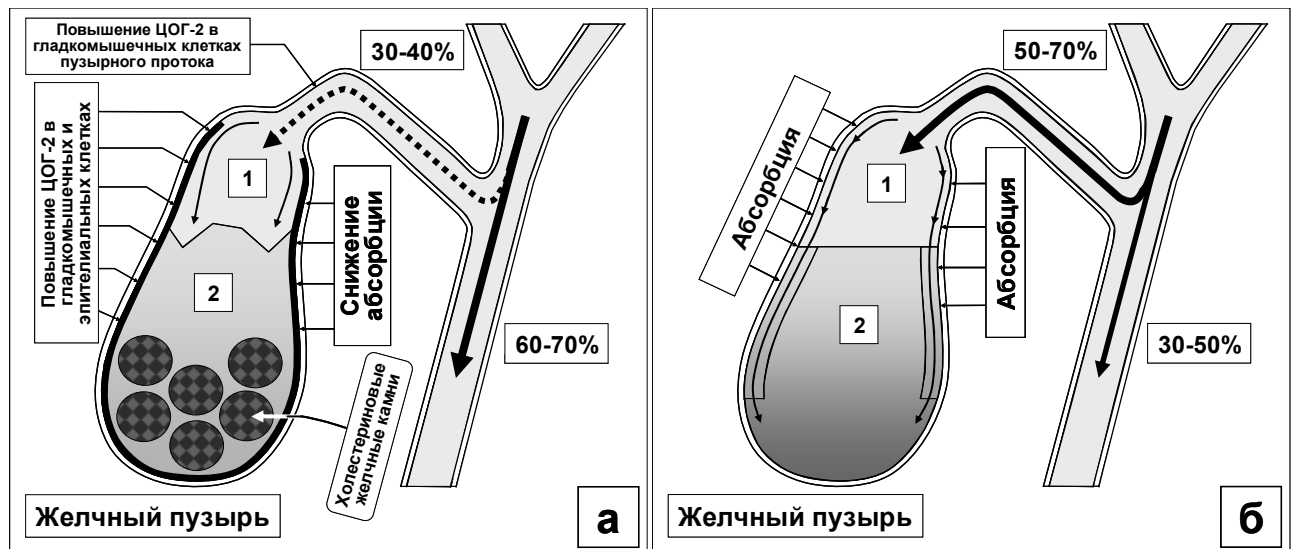


Рис. 4. "Активный" и "пассивный" пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку у больных хроническим калькулезным холециститом до (а) и после (б) контактного химического литолиза холестерина желчных камней.

1 – печеночная желчь; 2 – пузырная желчь.

У всех больных на 3-4 день литолиза и санации стенки желчного пузыря наблюдали уменьшение ее толщины (рис. 3, рис. 4) и визуальное восстановление физико-химических свойств пузырной желчи, снижение концентрации холестерина на 65%, билирубина на 68%, кальция на 60%, общего протеина на 61% (табл. 1).

Табл. 1.

Концентрации компонентов пузырной желчи у больных хроническим калькулезным холециститом до и после контактного химического литолиза ($M \pm m$)

Группы	Холестерин (мкмоль/мл)	Билирубин (нмоль/мл)	Кальций (мкмоль/мл)	Общий белок (мг/мл)
До КХЛ	8.5±2.2	377±73	31.6±6.4	3.6±0.5
После КХЛ	3.0±0.1	120±46	12.8±1.9	1.4±0.6
Δ изменен.	5.5±0.2	257±43	18.8±2.2	2.2±1.2
p – 1 и 2	<0.04	<0.02	<0.03	<0.05

Санация слизистой желчного пузыря противовоспалительными препаратами способствовала снижению в ней воспаления. Биохимические анализы пузырной желчи, полученной в конце лечения, показали отсутствие в ней кристаллов моногидрата холестерина и гранул билирубината кальция, т.е. основных компонентов билиарного сладжа. Это свидетельствует о нормализации процесса формирования пузырной желчи в желчном пузыре (рис. 4, рис. 5, рис. 6, рис. 7).

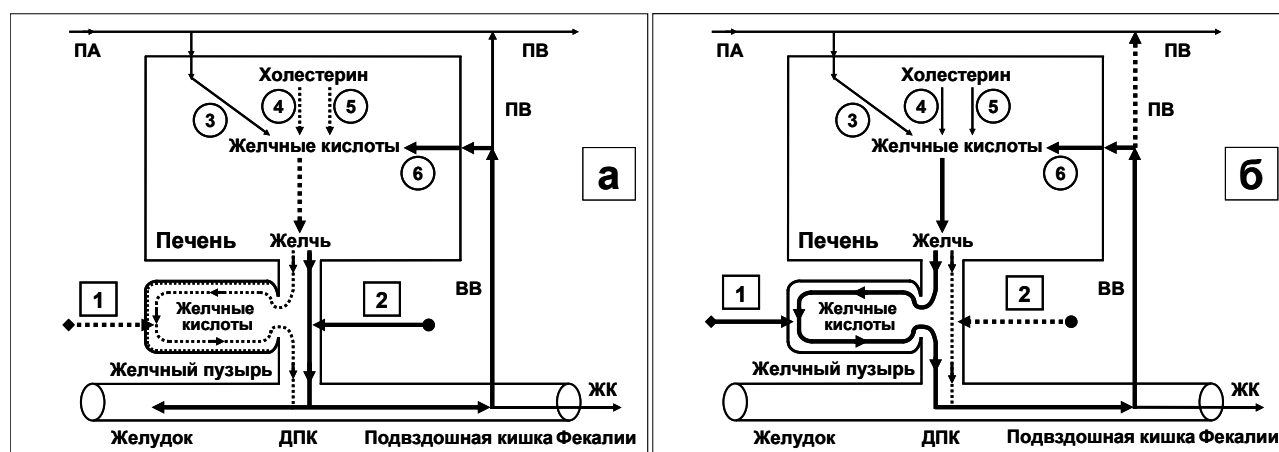


Рис. 5. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом до (а) и после (б) контактного химического литолиза холестериновых желчных камней.

1 – пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 2 – пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 3 – поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; 4 – синтез холевой кислоты; 5 – синтез хенодезоксихолевой кислоты; 6 – поступление желчных кислот в печень по воротной вене.

ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЖК – желчные кислоты.

Следовательно, сочетанное использование контактного химического литолиза, аспирации пузырной желчи и санации желчного пузыря позволяет повысить эффективность лечения и профилактики холестеринового холелитиаза.

Исходя из этого, органосохраняющее лечение хронического калькулезного холецистита должно включать: 1) растворение холестериновых желчных камней и кристаллов моногидрата холестерина, 2) удаление поверхностного "билиарного" сладжа; 3) санацию слизистой желчного пузыря и снижение секреции гликопротеинового муцина ее слизистой; 4) терапию хронического "мягкого" внутрипеченочного холестаза.

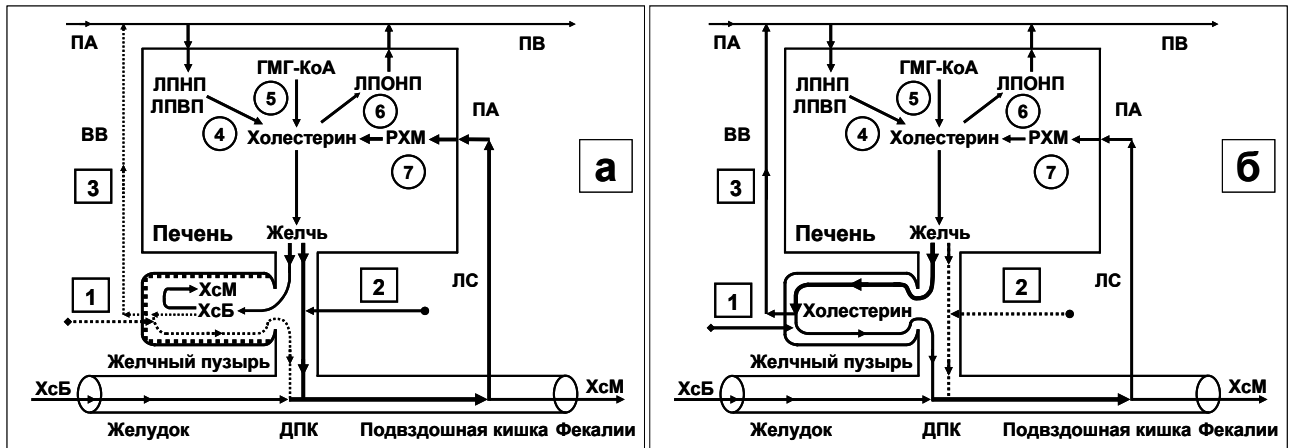


Рис. 6. Обмен холестерина у больных хроническим калькулезным холециститом до (а) и после (б) контактного химического литолиза холестериновых желчных камней.

1 – пузырьно-зависимый выход билиарного холестерина; 2 – пузырьно-независимый выход билиарного холестерина; 3 – пузырьно-печеночная циркуляция абсорбированного билиарного холестерина; 4 – гидролиз эфиров холестерина; 5 – биосинтез холестерина; 6 – синтез эфиров холестерина; 7 – гидролиз эфиров холестерина.

ХсБ – холестерин безводный; ХсМ – моногидрат холестерина; ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЛС – лимфатические сосуды.

Абсорбционная функция желчного пузыря может быть восстановлена посредством интервенционного удаления гидрофобного поверхностного билиарного сладжа (восстановление абсорбции везикулярного холестерина) и санации слизистой желчного пузыря с целью блокирования воспаления в стенке (восстановление абсорбции воды).

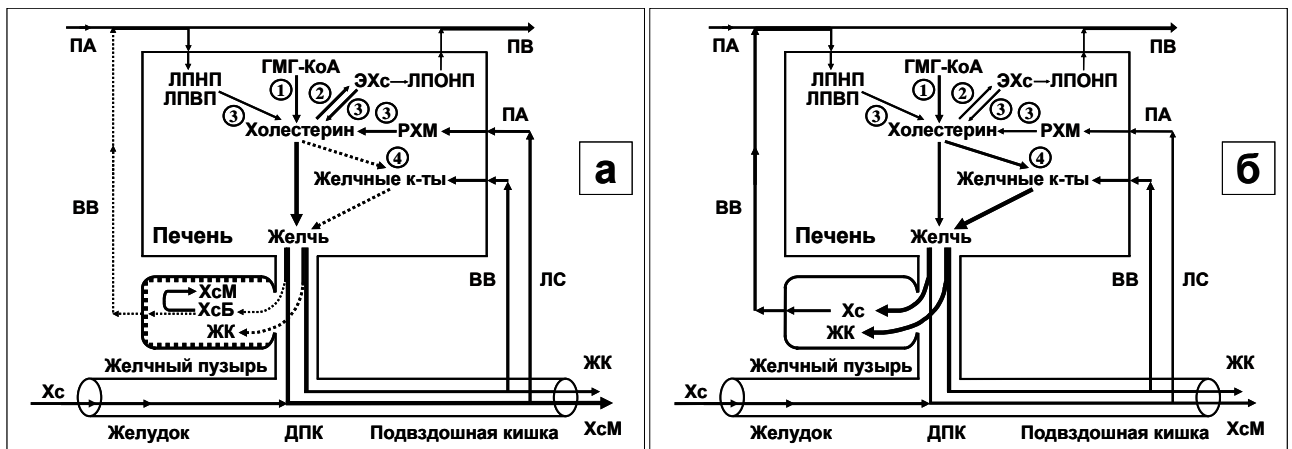


Рис. 7. Обмен холестерина и желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом до (а) и после (б) контактного химического литолиза холестериновых желчных камней.

1 – биосинтез холестерина; 2 – синтез эфиров холестерина; 3 – гидролиз эфиров холестерина; 4 – биосинтез желчных кислот.

РХМ – ремнантные хиломикроны; ЖК – желчные кислоты; ХсБ – холестерин безводный; ХсМ – моногидрат холестерина; ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЛС – лимфатические сосуды.

Эти лечебные мероприятия позволяют повысить концентрацию общих желчных кислот (рис. 5), снизить концентрацию холестерина в фосфолипидных везикулах и пролонгировать время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырьной желчи (рис. 6, рис. 7), а также увеличить пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и уменьшить пузырьно-независимую энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот (рис. 4, рис. 5, рис. 7), образование вторичных гепатотоксических гидрофобных желчных кислот и их концентрацию в гепатоцитах (рис. 5).

Восстановление желчно-кислотно-независимого типа секреции печеночной желчи приведет к снижению концентрации холестерина, желчных кислот и пролонгированию времени нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в печеночной желчи.

Заключение

При проведении контактного химического литолиза холестериновых желчных камней в желчном пузыре происходит процесс растворения и солюбилизации кристаллов моногидрата холестерина из холестериновых желчных камней, билиарного сладжа и "литогенной" пузырной желчи, что позволяет полностью «очистить» желчный пузырь.

Санация слизистой желчного пузыря противовоспалительными препаратами позволяет купировать воспаление и гиперсекрецию муцина. Аспирация свежей "литогенной" пузырной желчи способствует удалению избыточного холестерина, билирубина, нуклеацию-активирующих гликопротеинов, кальция и снижению их концентрации.

Следовательно, важным преимуществом методики контактного химического литолиза, по отношению к другим органосохраняющим методам лечения, являются возможности:

- 1) лечебного воздействия на стенку желчного пузыря;
- 2) удаления избыточного холестерина, билирубина, нуклеацию-активирующих гликопротеинов и кальция;
- 3) восстановления нормальной концентрационной способности желчного пузыря и формирования "нормальной" пузырной желчи.

Список литературы

1. Akimoto R, Rieger E, Moossa AR, Hofmann AF, Wahlstrom HE. Systemic and local toxicity in rat and methyl tert-butyl ether: A gallstone dissolution agent. *J Surg Res.* 1992; **53(6)**: 527-537.
2. Allen MJ, Borody TJ, Bugliosi TF, May GR, LaRusso NF, Thistle JL. Rapid dissolution of gallstones by methyl tert-butyl ether. *N Engl J Med.* 1985; **312(4)**: 217-220.
3. Allen MJ, Borody TJ, Bugliosi TF, May GR, LaRusso NF, Thistle JL. Cholelitholysis using methyl tertiary butyl ether: preliminary observations. *Gastroenterology.* 1985; **88(1)**: 122-125.
4. Allen MJ, Borody TJ, Thistle JL. In vitro dissolution of cholesterol gallstones: a study of factors influencing rate and a comparison of solvents. *Gastroenterology.* 1985; **89(5)**: 1097-1103.
5. Baron RL, Kuyper SJ, Lee SP, Rohrmann CA Jr, Shuman WP, Nelson JA. In vitro dissolution of gallstones with MTBE: correlation with characteristics at CT and MR imaging. *Radiology.* 1989; **173(1)**: 117-121.
6. Conaway CC, Schroeder RE, Snyder NK. Teratology evolution of methyl tertiary butyl ether in rats and mice. *J Toxicol Environ Health.* 1985; **16(6)**: 797-809.
7. Diaz D, Bories P, Ampelas M, Larrey D, Michel H. Methyl tert-butyl ether in the endoscopic treatment of common bile duct radiolucent stones in elderly patients with nasobiliary tube. *Dig Dis Sci.* 1992; **37(1)**: 97-100.
8. Edison SA, Maier M, Kohler B, Schlauch D, Buttmann A, Gauer E, Riemann JF. Direct dissolution of gallstones with methyl tert-butyl ether by endoscopic cannulation of the gallbladder. *Amer J Gastroenterol.* 1993; **88(8)**: 1242-1248.
9. Esch O, Spinosa JC, Hamilton RL, Crombie DL, Schteingart CD, Rondinone JF, D'Agostino HB, Lillienau J, Hofmann AF. Acute effects of topical methyl tert-butyl ether or ethyl propionate on gallbladder histology in animals: a comparison of two solvents for contact dissolution of cholesterol gallstones. *Hepatology.* 1992; **16(4)**: 948-991.
10. Esch O, Schteingart CD, Pappert D, Kirby D, Streich R, Hofmann AF. Increased blood levels of methyl tert-butyl ether but not of ethyl propionate during instillation with contact gallstone dissolution agents in the pig. *Hepatology.* 1993; **18(2)**: 373-379.
11. Hellstern A, Leuschner M, Fischer H, Lazarovici D, Güldütuna S, Kurtz W, Leuschner U. Percutaneous transhepatic lysis of gallstones using methyl tert-butyl ether. Report on 15 patients. *Dtsch Med Wochenschr.* 1988; **113(13)**: 506-510.
12. Hellstern A, Leuschner M, Frenk H, Dillinger HW, Caspary W, Leuschner U. Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether: How to avoid complications. *Gut.* 1990; **31(8)**: 922-925.
13. Hellstern A, Rübесам D, Leuschner M, Wendt T, Fuchs H, Leuschner U. Percutaneous transhepatic gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in complicated stone diagnosis and gallbladder anomalies. *Endoscopy.* 1990; **22(6)**: 254-258.
14. Leuschner U, Hellstern A, Güldütuna S, Gatzert M, Leuschner M. Direct contact dissolution of gallbladder stones with methyl tert-butyl ether: experience in 209 patients. *Z Gastroenterol Verh.* 1991; **26**: 199-201.
15. Hellstern A. Indications for topical dissolution therapy. In: Fromm H, Leuschner U, editors. *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research.* Dordrecht: Kluwer, 1996: 228-235.
16. Hellstern A, Leuschner U, Benjaminov A, Ackermann H, Heine T, Festi D, Orsini M, Roda E, Northfield TC, Jazrawi R, Kurtz W, Schmeck-Lindenau HJ, Stumpf J, Eidsvoll BE, Aadland E, Lux G, Boehnke E, Wurbs D, Delhaye M, Cremer M, Sinn I, Horing E, v Gaisberg U, Neubrand M, Paul F, et al. Dissolution of gallbladder stones with methyl tert-butyl ether and stone recurrence: a European survey. *Dig Dis Sci.* 1998; **43(5)**: 911-920.
17. Hofmann AF, Schteingart CD, vanSonnenberg E, Esch O, Zakko SF. Contact dissolution of cholest-

Web-site: <http://www.drtyurumin.com>

e-mail: drjacobturumin@yahoo.com

- terol gallstones with organic solvents. *Gastroenterol Clin North Am.* 1991; **20(1)**: 183-199.
18. Kaye GL, Summerfield JA, McIntyre N, Dooley JS. Methyl tert-butyl ether dissolution therapy for bile duct stones. *J Hepatol.* 1990; **10(3)**: 337-340.
 19. Leuschner U, Hellstern A, Wendt T, Birkenfeld G, Leuschner M, Gatzen M, Kurtz W, Fischer H. Endoscopy of the gallbladder as control of gallstone therapy with methyl tert-butyl ether. *Amer J Gastroenterol.* 1987; **83(2)**: 169-172.
 20. Leuschner U, Wosiewicz U, Baumgärtel H, Leuschner M, Iwamura K, Klicic X, Frenk H. Dissolution of calcified cholesterol stones and of brown and black pigment stones of the gallbladder. *Digestion.* 1988; **39(2)**: 100-110.
 21. Leuschner U, Hellstern A. Percutaneous transhepatic litholysis with methyl tert-butyl ether. Current status and future perspectives. *Internist.* 1988; **29(12)**: 788-791.
 22. Leuschner U, Hellstern A, Schmidt K, Fischer H, Güldütuna S, Hübner K, Leuschner M. Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in 120 patients: efficacy and safety. *Dig Dis Sci.* 1991; **36(2)**: 193-199.
 23. Leuschner U, Hellstern A, Ansell A, Gatzen M, Güldütuna S, Leuschner M. Manual and automatic gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether. *Dig Dis Sci.* 1994; **39(6)**: 1302-1308.
 24. Lin XZ, Chou TC, Lin PW, Chou YL, Li CC, Chen SK. Chemical dissolution of gallstones in Taiwan: an in vitro study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1994; **9(2)**: 143-147.
 25. Lu DS, Ho CS, Allen LC. Gallstone dissolution in methyl tert-butyl ether after mechanical fragmentation: in vitro study. *Amer J Roentgenol.* 1990; **155(1)**: 67-72.
 26. Nelson PE, Moyer TP, Thistle JL. Gallstone dissolution in vitro using methyl tert-butyl ether: radiologic selection criteria. *Gastroenterology.* 1990; **98(5)**: 1280-1283.
 27. Nelson PE, Moyer TP, Thistle JL. Dissolution of calcium bilirubinate and calcium carbonate debris remaining after methyl tert-butyl ether dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology.* 1990; **98(5)**: 1345-1350.
 28. Neoptolemos JP, Hall C, O'Connor HJ, Murray WR, Carr-Locke DL. Methyl tert-butyl ether for treating bile duct stones: the British experience. *Brit J Surg.* 1990; **77(1)**: 32-35.
 29. O'Donnell LD, Heaton KW. Recurrence and re-recurrence of gallstones after medical dissolution: A long-term follow up. *Gut.* 1988; **29(5)**: 655-658.
 30. Pauletzki J, Holl J, Sackmann M, Neubrand M, Klueppelberg U, Sauerbruch T, Paumgartner G. Gallstone recurrence after direct contact dissolution with methyl tert-butyl ether. *Dig Dis Sci* 1995; **40(8)**: 1775-1781.
 31. Pauletzki J, Althaus R, Holl J, Sackmann M, Paumgartner G. Gallbladder emptying and gallstone formation: a prospective study on gallstone recurrence. *Gastroenterology.* 1996; **111(3)**: 765-771.
 32. Takács T, Lonovics J, Caroli-Bosc FX, Montet AM, Montet JC. Contact litholysis of common bile duct calculi. Study of 44 patients. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997; **21(10)**: 655-659.
 33. Thistle JL. Postdissolution gallstone recurrence. A clinical perspective. *Dig Dis Sci.* 1989; **34(12)**: 44S-48S.
 34. Thistle JL, May GR, Bender CE, Williams HJ, LeRoy AJ, Nelson PE, Peine CJ, Petersen BT, McCullough JE. Dissolution of cholesterol gallbladder stones using methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter. *N Engl J Med.* 1989; **320(10)**: 633-639.
 35. Thistle JL, Petersen BT, McCullough JE. et al. Local litholytic agents: dissolution of cholesterol biliary tract stones with methyl tert-butyl ether. In: Swobodnik W, Ditschuneit H, Soloway RD, editors. Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches. Berlin: Springer-Verlag, 1990: 205-209.
 36. Thistle JL. Direct contact dissolution therapy. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1992; **6(4)**: 715-725.
 37. Tudyka J, Wechsler JG, Kratzer W, Maier C, Mason R, Kuhn K, Adler G. Gallstone recurrence after successful dissolution therapy. *Dig Dis Sci* 1996; **41(2)**: 235-241.
 38. van Sonnenberg E, Hofmann AF, Neoptolemos J, Wittich GR, Princenthal RA, Willson SW. Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether via percutaneous cholecystostomy: success and caveats. *Amer J Radiol.* 1986; **146(4)**: 865-867.
 39. Wehrmann T, Marek S, Hanisch E, Lembcke B, Caspary WF. Causes and management of recurrent biliary pain after successful nonoperative gallstone treatment. *Amer J Gastroenterol.* 1997; **92(1)**: 132-138.
 40. Wosiewicz U, Sabinski F, Leuschner U. Chemolysis of gallbladder debris left over after contact litholysis with methyl tert-butyl ether. *Dig Dis Sci.* 1997; **42(1)**: 146-153.
 41. Zakko SF, Ramsby GR, Guttermuth CM, Weiss AM. The impact of percutaneous cholecystoscopy and residual debris on recurrence after topical gallbladder stone dissolution. *Gastroenterology.* 1996; **110**: Abstr. 481.
 42. Zakko SF, Hofmann AF. Microprocessor-assisted solvent-transfer system for gallstone dissolution. In vitro and in vivo validation. *Gastroenterology.* 1990; **99(6)**: 1807-1813.
 43. Zakko SF, Hofmann AF. Microprocessor-assisted solvent transfer system for effective contact dissolution of gallbladder stones. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1990; **37(4)**: 410-416.
 44. Zakko SF. Diagnostic imaging before and after dissolution of gallbladder stones. *Recenti Prog Med.* 1992; **83(7-8)**: 407-415.
 45. Zakko SF, Srb S. Chemical contact dissolution of cholesterol gallbladder stones. One hundred years later. *Recenti Prog Med.* 1992; **83(7-8)**: 416-423.
 46. Zakko SF, Srb S, Ramsby GR. Sensitivity of percutaneous endoscopy compared with ultrasonography

- in the detection of residue or mucosal lesions after topical gallbladder stone dissolution. *Gastrointest Endosc.* 1995; **42(5)**: 434-438.
47. Clerici C, Gentili G, Zakko SF, Balò S, Miglietti M, Giansanti M, Modesto R, Guttermuth CF, Morelli A. Local and systemic effects of intraduodenal exposure to topical gallstone solvents ethyl propionate and methyl tert-butyl ether in the rabbit. *Dig Dis Sci.* 1997; **42(3)**: 497-502.
 48. Zakko SF, Scirica JC, Guttermuth MC, Dodge J, Hajjar JJ. Ethyl propionate is more effective and less cytotoxic than methyl tert-butyl ether for topical gallstone dissolution. *Gastroenterology.* 1997; **113(1)**: 232-237.
 49. Hofmann AF, Amelsberg A, Esch O, Schteingart CD, Lyche K, Jinich H, van Sonnenberg E, D'Agostino HB. Successful topical dissolution of cholesterol gallbladder stones using ethyl propionate. *Dig Dis Sci.* 1997; **42(6)**: 1274-1282.
 50. Bergman JJ, Groen AK, Huibregtse K, Tytgat GN. Addition of dimethylsulphoxide to methyl-tert-butyl ether and ethyl propionate increases cholesterol dissolving capacity and cholesterol gallstone dissolution in vitro. *Gut.* 1994; **35(11)**: 1653-1658.
 51. Dai KY, Montet JC, Zhao XM, Amic J, Choux R. Dissolving agents of human mixed cholesterol stones (MTBE/DMSO). *Gastroenterol Clin Biol.* 1988; **12(4)**: 312-319.
 52. Long CA, Teplick SK, Baker ML, Brandon JC. In vitro cholesterol gallstone dissolution: comparison of methyl tert-butyl ether with three new ester solvents. *Radiology.* 1991; **180(1)**: 47-49.
 53. Kannegieter LS, Brandon JC, Teplick SK, Norris JA, Baker ML, Deutsch LS, Friedenber RM. The acceleration of gallstone destruction with synchronous biliary lithotripsy and contact dissolution in vitro using three cholesterol-solubilizing solvent. *Invest Radiol.* 1992; **27(2)**: 140-144.
 54. Wosiewicz U, Sabinski F, Haus C, Güldütuna S, Leuschner U. Experimental dissolution of pigment gallstone material using alkaline EDTA and adjuvant bile salts/non-bile salt detergents, thiols and urea, with respect to local chemolitholysis. *J Hepatol.* 1992; **14(1)**: 7-15.
 55. Janowitz P, Schumacher KA, Swobodnik W, Kratzer W, Tudyka J, Wechsler JG. Transhepatic topical dissolution of gallbladder stones with MTBE and EDTA. Results, side effects, and correlation with CT imaging. *Dig Dis Sci.* 1993; **38(11)**: 2121-2129.
 56. Brink JA, Kammer B, Mueller PR, Prien EL, Ferrucci JT. Dissolution of calcified gallstones. Part I. Correlation of in vitro dissolution kinetics in methyl tert-butyl ether with patterns of calcification by computed tomography. *Invest Radiol.* 1994; **29(4)**: 448-453.
 57. Kammer B, Brink JA, Knoefel WT, Mueller PR, Prien EL, Ferrucci JT. Dissolution of calcified gallstones. Part II. Evaluation of edetic acid preparations for dissolution of residue after in vitro methyl tert-butyl ether treatment. *Invest Radiol.* 1994; **29(4)**: 454-458.
 58. Guitaoui M, Montet AM, Takács T, Montet JC. Contact solvents for common bile duct stones. Study in an in vitro system. *Liver.* 1995; **15(5)**: 247-252.
 59. Lim MY, Chou TC, Lin XZ, Chen CY, Shiesh SC, Ling TR. Enhanced dissolution of gallstone by combining ethanol with two commonly used cholelitholytic solvents. *Hepatogastroenterology.* 1999; **46(26)**: 758-761.
 60. Cheng JS, Lai KH, Lo GH, Ng WW, Tam TN, Huang SM. In vitro dissolution of cholesterol and brown pigmented gallstones: a comparison of MTBE, DMSO and BA-EDTA. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2000; **63(9)**: 667-672.
 61. Saifutdinov RG, Ryzhkova OV. Contact chemical litholysis of gallbladder stones with methyl tert-butyl ether. Personal experience. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2007; **3**: 9-14.
 62. Saifutdinov RG, Trifonova ÉV. Investigation on mice of the common toxicity of methyl-tert-butyl ether, substance for contact chemical litholysis of cholesterol stones in a gallbladder. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011; **4**: 70-73.

Patents (USA)

1. Method for the treatment of gallstones: *Patent US 4205086* // Publication Date: **27.05.1980** / Babayan VK.
2. Method for therapeutic use of methyl tertiary-butyl ether (MTBE): *Patent US 4758596* // Publication Date: **19.06.1988** / Thistle JL, Allen MJ.
3. Apparatus and method for removing obstructions in bodily organs or cavities: *Patent US 4902276* // Publication Date: **20.02.1990** / Zakko SF
4. Low viscosity solvent mixture for dissolution of cholesterol gallstones (MTBE): *Patent US 4910223* // Publication Date: **20.05.1990** / Hofmann AF.
5. Therapeutic gallstone dissolution method (MTBE): *Patent US 5212202* // Publication Date: **18.05.1993** / Hofmann AF, Schteingart CD.

Патенты (Россия)

1. Способ лечения больных калькулезным холециститом (MTБЭ): *Патент RU 2129026 C1* // Дата публикации: **20.04.1999** / Шантуров ВА, Тюрюмин ЯЛ, Мальцев АБ.
2. Способ лечения желчнокаменной болезни (MTБЭ): *Патент RU 2437654 C1* // Дата публикации: **27.12.2011** Бюл. № 36 / Сайфутдинов РГ.