

Дисфункция желчного пузыря

Дисфункция желчного пузыря – это расстройство сократимости желчного пузыря, которое проявляется болью билиарного типа (1-15). Причиной моторной дисфункции желчного пузыря может выступать сужение пузырного протока, мышечная гипертрофия, хронические заболевания желчного пузыря.

Диагностические критерии дисфункции желчного пузыря

1. Повторяющиеся эпизоды умеренной или тяжелой боли, локализованной в эпигастрии или правом подреберье и продолжающиеся 20 минут и более, по крайней мере, в течение 3 месяцев (боль определяется как умеренная, когда она нарушает ежедневную деятельность пациента, и как тяжелая, когда требует медицинской консультации или медикаментозного купирования).
Кроме того, боль может сочетаться с одним и более из следующих признаков:
 - a. Тошнота, рвота
 - b. Иррадиация боли в спину или правую лопатку
 - c. Возникновение боли после приема пищи
 - d. Возникновение боли в ночное время
2. Нарушение функции желчного пузыря (опорожнение желчного пузыря составляет менее 40%).
3. Отсутствие структурных нарушений, объясняющих данные симптомы.

Причины нарушения опорожнения желчного пузыря

1. Патология гладкомышечных клеток желчного пузыря (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках стенки желчного пузыря).
2. Дискоординация желчного пузыря и пузырного протока (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках пузырного протока).
3. Увеличение сопротивления пузырного протока (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках пузырного протока).

Механизм развития патологических нарушений

Снижение эвакуаторной функции желчного пузыря менее 40% способствует снижению “активного” и “пассивного” пассажа печеночной желчи в желчный пузырь и уменьшению концентрации общих желчных кислот в пузырной желчи (рис. 11).

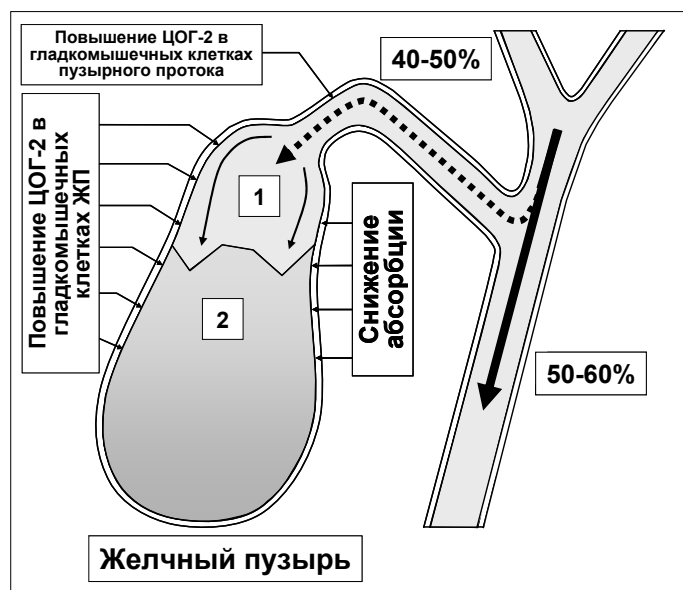


Рис. 11. “Активный” и “пассивный” пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку у больных дисфункцией желчного пузыря.

1 – печеночная желчь;
2 – пузырная желчь.

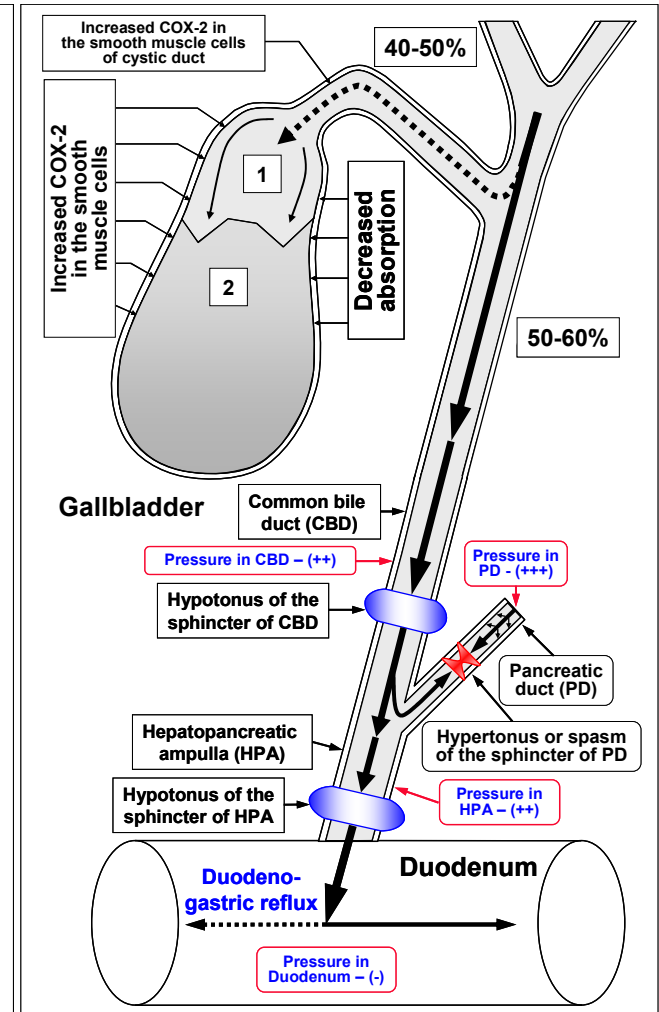
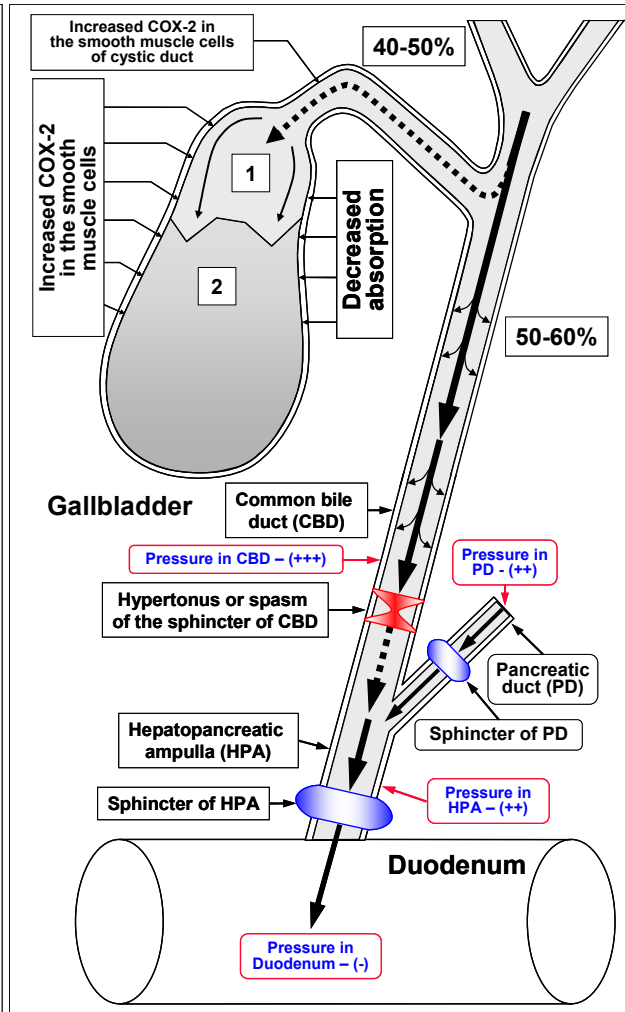
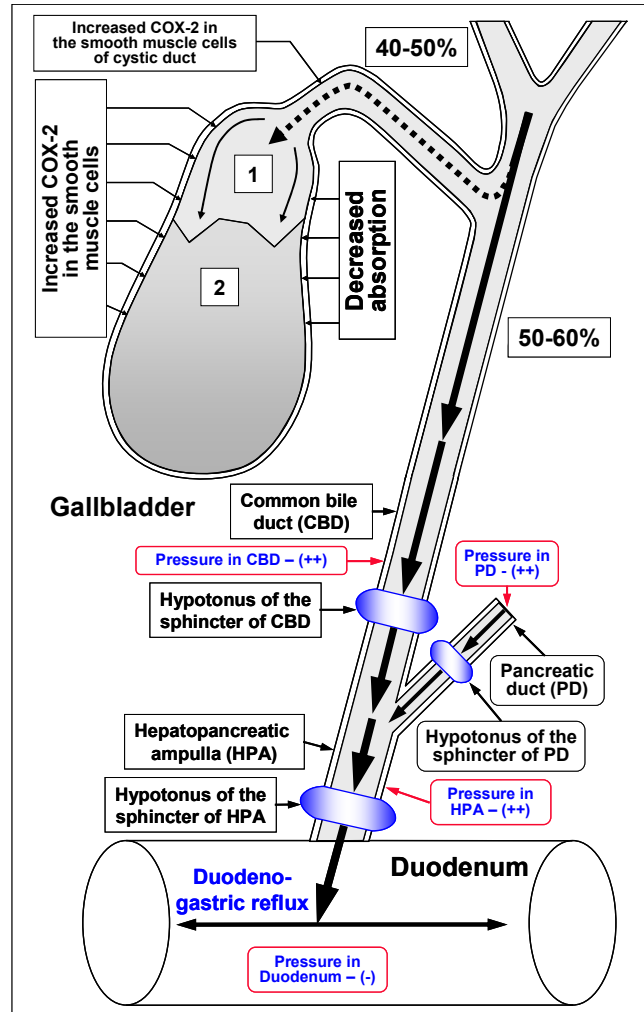


Рис. 11а. Пассивный пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и в просвет ДПК у больных дисфункцией желчного пузыря, недостаточностью сфинктера Одди и дуоденогастральным желчным рефлюксом (хронический желчный рефлюкс гастрит). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

Рис. 11б. Пассивный пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных дисфункцией желчного пузыря и III билиарным типом дисфункции сфинктера Одди (гипертонус сфинктера общего желчного протока). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

Рис. 11в. Пассивный пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и в просвет ДПК, и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных дисфункцией желчного пузыря и III панкреатическим типом дисфункции сфинктера Одди (хронический спастический панкреатит). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

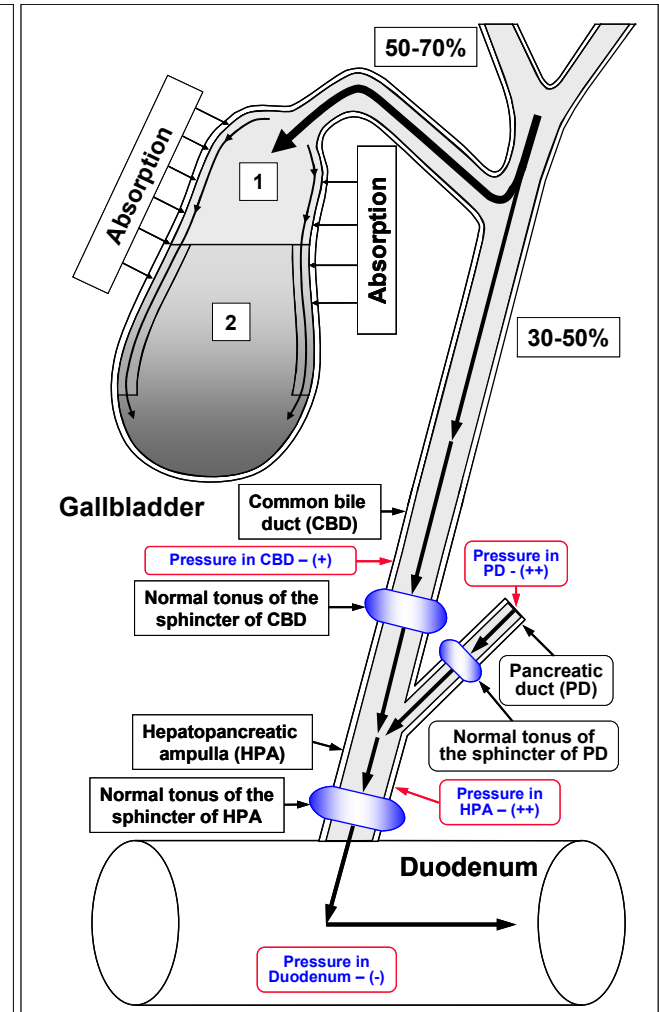
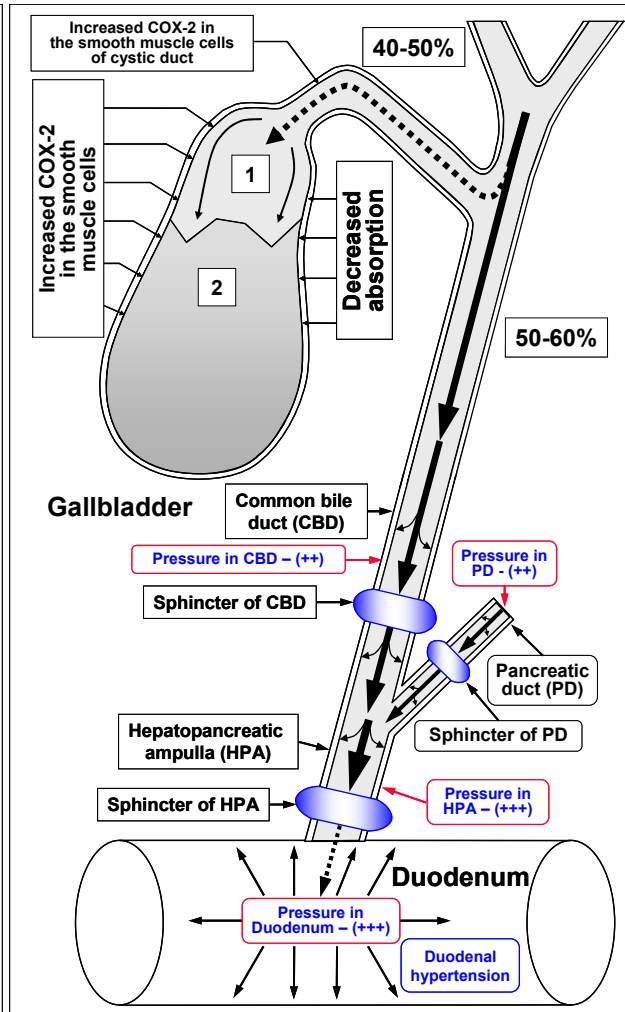
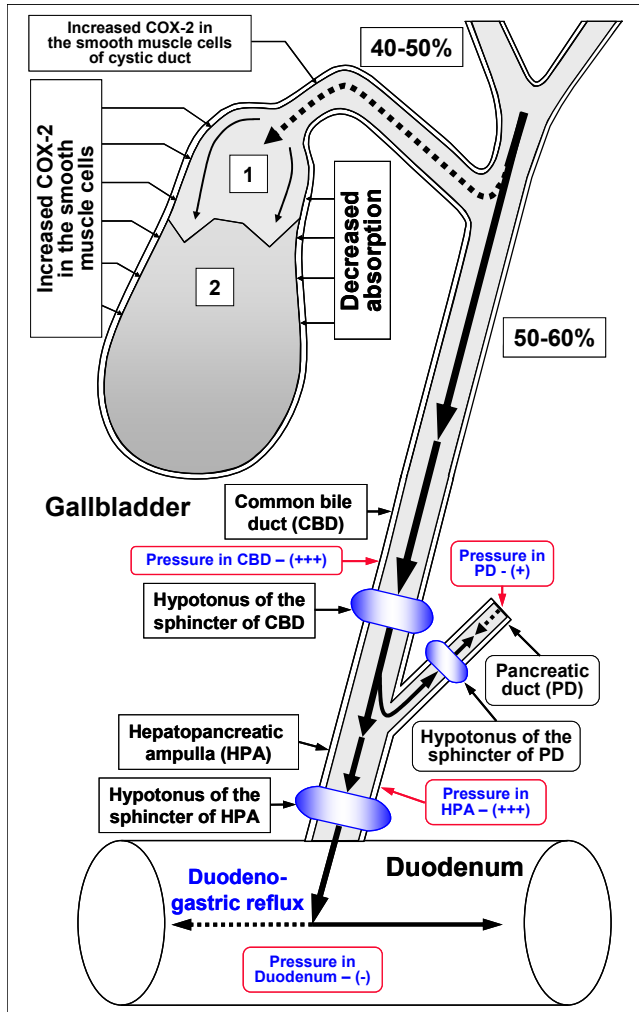


Рис. 11г. Пассивный пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и в просвет ДПК, и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных дисфункцией желчного пузыря и билиарно-панкреатическим рефлюксом (хронический билиарный панкреатит). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

Рис. 11д. Пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и в просвет ДПК у больных дисфункцией желчного пузыря и синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (дуоденальная гипертензия – повышение внутрипросветного давления в ДПК). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

Рис. 11е. Пассивный пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных дисфункцией желчного пузыря после лечения препаратами целекоксиб и урсодезоксихолевой кислоты (нормальная функция сфинктера Одди). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

Снижение “активного” и “пассивного” пассажа печеночной желчи в желчный пузырь способствует увеличению пассажа печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку и **пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот**, билиарного холестерина и билирубина (рис. 12).

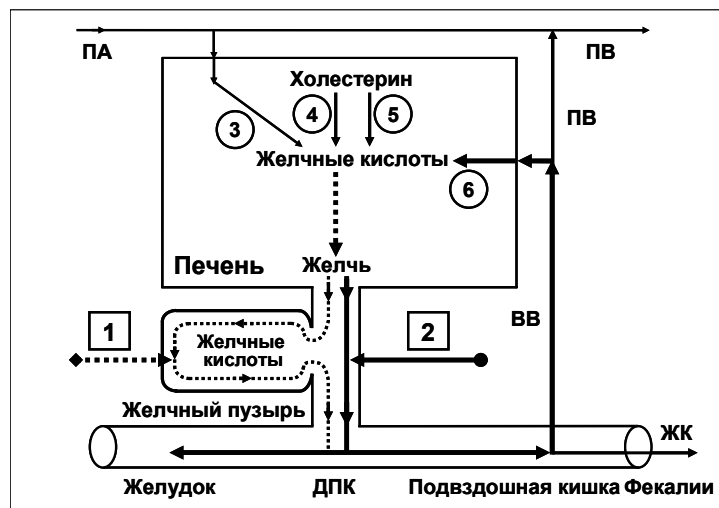


Рис. 12. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у больных дисфункцией желчного пузыря.

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 холевои кислоты: холестерин-7 α -гидроксилаза; 5 – синтез хенодезоксихолевой кислоты: холестерин-27-гидроксилаза; 6 – поступление желчных кислот в печень по воротной вене. **ПА** – печеночная артерия; **ПВ** – печеночная вена; **ВВ** – воротная вена; **ЖК** – желчные кислоты.

Увеличению **пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот** способствует увеличению концентрации желчных кислот в гепатоцитах и снижению выделительной функции печени (т.е. формированию хронического “мягкого” внутрпеченочного холестаза) (рис. 12).

Увеличению **пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции билиарного холестерина** способствует увеличению абсорбции билиарного холестерина в тонкой кишке, поступлению билиарного холестерина в гепатоциты и повышенной секреции в печеночную желчь (рис. 13). Эти два фактора способствуют формированию “литогенной” печеночной желчи.

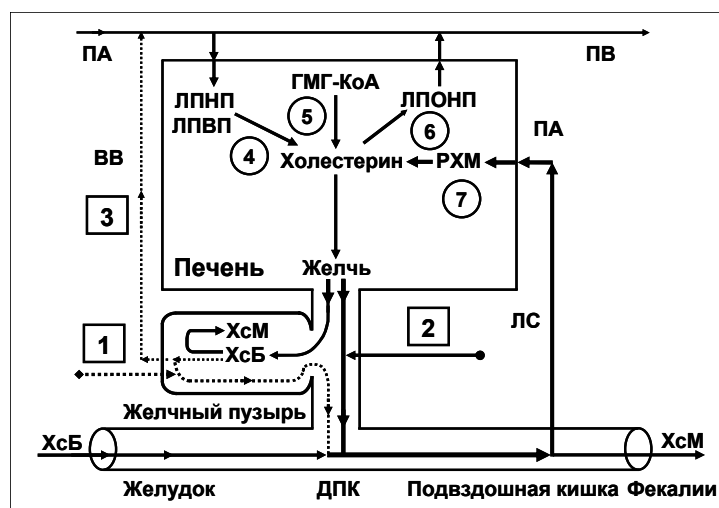


Рис. 13. Обмен холестерина у больных дисфункцией желчного пузыря. 1 – пузырно-зависимый выход билиарного холестерина; 2 – пузырно-независимый выход билиарного холестерина; 3 – пузырно-печеночная циркуляция абсорбированного билиарного холестерина; 4 – гидролиз эфиров холестерина; 5 – биосинтез холестерина; 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.

Снижение **пузырно-зависимого выведения билиарного холестерина** и уменьшение концентрации желчных кислот в пузырной желчи способствуют формированию “литогенной” **пузырной желчи** и преципитации кристаллов моногидрата холестерина в просвете желчного пузыря у 10% больных дисфункцией желчного пузыря (рис. 14).

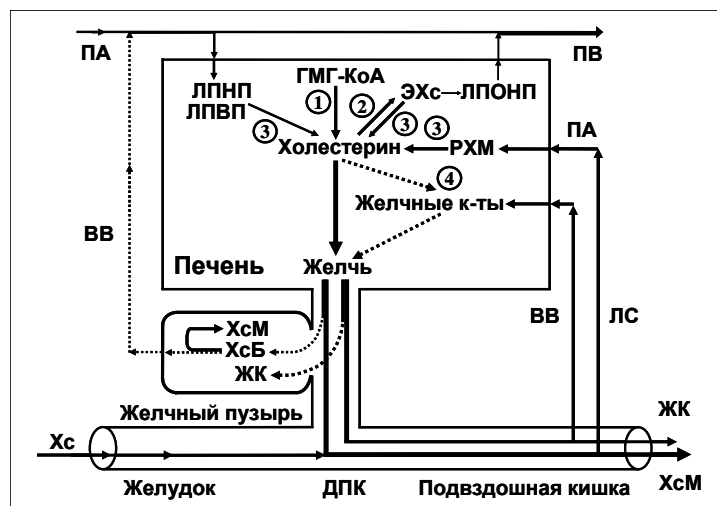


Рис. 14. Обмен холестерина и желчных кислот у больных дисфункцией желчного пузыря. 1 – биосинтез холестерина; 2 – синтез эфиров холестерина; 3 – гидролиз эфиров холестерина; 4 – биосинтез желчных кислот. РХМ – ремнантные хиломикроны; ЖК – желчные кислоты; ХсБ – холестерин безводный; ХсМ – моногидрат холестерина; ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЛС – лимфатические сосуды.

Преципитация кристаллов моногидрата холестерина на эпителиальных клетках желчного пузыря способствует повышению активности ЦОГ-2 в эпителиальных клетках слизистой желчного пузыря и трансформации дисфункции желчного пузыря в хронический некалькулезный холецистит без билиарного сладжа.

Патогенетическое лечение больных дисфункцией желчного пузыря

Соответственно, лечение дисфункции желчного пузыря по гипомоторному типу (с болевым синдромом) и с целью профилактики хронического некалькулезного холецистита включает:

1. Целекоксиб – по 100 мг 2 раза в день после еды – 5-7 дней, после чего
2. Урсодезоксихолевая кислота – по 750 мг 1 раз в день на ночь – 2 недели.

Целекоксиб – селективный ингибитор ЦОГ-2, ингибируя активность ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках стенки желчного пузыря и пузырного протока, способствует устранению болевого синдрома в течение 3-5 дней, восстановлению эвакуаторной функции желчного пузыря и пузырно-зависимого выведения билиарного холестерина, “активного” и “пассивного” пассажа печеночной желчи в желчный пузырь и снижению пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот, билиарного холестерина и билирубина.

Урсодезоксихолевая кислота – гидрофильная гепатозащитная желчная кислота способствует растворению кристаллов моногидрата холестерина в желчном пузыре, снижению литогенности пузырной и печеночной желчи, разрешению хронического “мягкого” внутрипеченочного холестаза (т.е. способствует восстановлению выделительной функции печени)(1-66).

Целекоксиб – селективный ингибитор ЦОГ-2, ингибируя активность ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках желчевыводящих протоков и сфинктера Одди, способствует устранению болевого синдрома в течение 3-5 дней и восстановлению пассажа печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку.

Целекоксиб – селективный ингибитор ЦОГ-2, ингибируя активность ЦОГ-2 в эпителиальных клетках желчевыводящих протоков, способствует снижению секреции гликопротеинового муцина в просвет желчевыводящих протоков, концентрации гликопротеинового муцина в печеночной желчи и вязкости печеночной желчи, что предупреждает формирование билиарного сладжа и желчных камней в желчевыводящих протоках.

Сниженная активность ЦОГ-2 в эпителиальных и гладкомышечных клетках желчевыводящих протоков помогает уменьшить риск развития холедохолитиаза.

Урсодезоксихолевая кислота – гидрофильная гепатозащитная желчная кислота способствует растворению кристаллов моногидрата холестерина в желчевыводящих протоках, снижению литогенности печеночной желчи, разрешению хронического “мягкого” внутрипеченочного холестаза (т.е. способствует восстановлению накопительно-выделительной функции печени) и у части больных способствует растворению билиарного сладжа в желчевыводящих протоках (1-66).

Урсодезоксихолевая кислота – гидрофильная гепатозащитная желчная кислота, снижая агрессивные свойства желчи, препятствует развитию **хронического атрофического гастрита антрального отдела желудка** (дуоденогастральный рефлюкс, реактивный гастрит или желчный гастрит), **хронического билиарного панкреатита** (билиопанкреатический рефлюкс) и **хронического спастического панкреатита** (III панкреатический тип дисфункции сфинктера Одди) (1-66).

Целекоксиб и Урсодезоксихолевая кислота, патогенетически блокируя основные механизмы образования желчных камней, способствуют профилактике образования желчных камней в **желчевыводящих протоках** и снижают риск развития холедохолитиаза и билиарного панкреатита (1-66).

Эффективность – 95%.

Продолжительность ремиссии – 18-24 месяца.

Внимание!!! Информация для больных:

Перед использованием данной схемы лечения убедительная просьба посмотреть противопоказания (см. ниже) и побочные эффекты при применении фармакологических препаратов **Целекоксиба и Урсодезоксихолевой кислоты** и получить разрешение у вашего лечащего врача.

Противопоказания для применения Целекоксиба:

- аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм) на прием ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в анамнезе);
- III триместр беременности;
- известная повышенная чувствительность к сульфонидам;
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

Противопоказания для применения Урсодезоксихолевой кислоты:

- повышенная чувствительность к препарату;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков;
- неспецифический язвенный колит;
- болезнь Крона.

Сайт не несет юридической ответственности за использование представленных схем лечения без согласования с лечащим врачом.

Список литературы

1. **Heuman DM**, Moore EW, Vlahcevic ZR. **Pathogenesis and dissolution of gallstones**. In: Zakim D, Boyer ND, editors. *Hepatology, a Textbook of Liver Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1990: 1480-1516.
2. **Sherlock S**, Dooley J. **Diseases of the liver and biliary system**. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993: 562-591.
3. **Carey MC**. **Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis**. In: Fromm H, Leuschner U, editors. *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. Dordrecht: Kluwer, 1996: 147-175.
4. **Carey MC**. **Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: some radical new concepts**. In: Gerok W, Loginov AS, Pokrowskij VI, editors. *New Trends in Hepatology 1996*. Dordrecht: Kluwer, 1996: 64-83.
5. **Paumgartner G**. **Nonsurgical management of gallstone disease**. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 984-993.
6. **Extrahepatic biliary system diseases: the gallbladder dysfunction and states after cholecystectomy**. *International Bulletin: Gastroenterology*. 2001; **6**: 1-4.
7. **Lammert F**, Sauerbruch T. **Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones**. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; **2**: 423-433.
8. **Marschall HU**, Einarsson C. **Gallstone disease**. *J Intern Med* 2007; **261(6)**: 529-542.
9. **Zubovski GA**. **Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases**. Moscow: Medicine, 1987: 36-174.
10. **Turumin JL**. **Mechanisms of development of morpho-functional disturbances in the gallbladder and liver in the pathogenesis of cholesterol cholecystolithiasis: Thesis ...** DMSci. Irkutsk, 2000: 1-258.
11. **Nakeeb A**, Comuzzie AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH, Pitt HA. **Gallstones: genetics versus environment**. *Ann Surg* 2002; **235(6)**: 842-849.
12. **Russo MW**, Wei JT, Thiny MT, Gangarosa LM, Brown A, Ringel Y, Shaheen NJ, Sandler RS. **Digestive and liver diseases statistics, 2004**. *Gastroenterology* 2004, **126(5)**:1448-1453.
13. **Shaffer EA**. **Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century?** *Curr Gastroenterol Rep* 2005; **7(2)**:132-140.
14. **Portincasa P**, Moschetta A, Palasciano G. **Cholesterol gallstone disease**. *Lancet* 2006; **368(9531)**: 230-239.

15. **Lammert F, Miquel JF.** Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* 2008; **48** (Suppl 1): S124-135.

Список литературы

- Целекоксиб (Celecoxib) и Урсодезоксихолевая кислота (ursodeoxycholic acid):**
- Chen XW, Cai JT.** The impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib on the formation of cholesterol gallstone. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2003; **42**(11): 797-799.
 - Joshi GP.** Valdecoxib for the management of chronic and acute pain. *Expert Rev Neurother.* 2005; **5**(1): 11-24.
 - Jayr C.** Analgesic effects of cyclooxygenase 2 inhibitors. *Bull Cancer.* 2004; **91** (Suppl 2): S125-S131.
 - Kumar A, Deed JS, Bhasin B, Kumar A, Thomas S.** Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-N-butylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic. *ANZ J Surg.* 2004; **74**(7): 573-576.
 - Matheson AJ, Figgitt DP.** Rofecoxib: a review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2001; **61**(6): 833-865.
 - Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimidis J, Markantas A, Garyfallos A.** Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 1997; **113**(1): 225-231.
 - Añez MS, Martínez D, Pacheco JL, González H, Rivera J, Pelaschier E, Uzcátegui L, Romero MD, Molina Z, Roditti de Montilla M. et al.** Indomethacin in the treatment of acute cholecystitis and biliary colic. *G E N.* 1991; **45**(1): 32-37.
 - Goldman G, Kahn PJ, Alon R, Wiznitzer T.** Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor. *Dig Dis Sci.* 1989; **34**(6): 809-811.
 - Kaminski DL, Deshpande Y, Thomas L, Qualy J, Blank W.** Effect of oral ibuprofen on formation of prostaglandins E and F by human gallbladder muscle and mucosa. *Dig Dis Sci.* 1985; **30**(10): 933-940.
 - Ikegami T, Matsuzaki Y, Fukushima S, Shoda J, Olivier JL, Bouscarel B, Tanaka N.** Suppressive effect of ursodeoxycholic acid on type IIa phospholipase A2 expression in HepG2 cells. *Hepatology.* 2005; **41**(4): 896-905.
 - Kano M, Shoda J, Irimura T, Ueda T, Iwasaki R, Urasaki T, Kawauchi Y, Asano T, Matsuzaki Y, Tanaka N.** Effects of long-term ursodeoxycholate administration on expression levels of secretory low-molecular-weight phospholipases A2 and mucin genes in gallbladders and biliary composition in patients with multiple cholesterol stones. *Hepatology.* 1998; **28**(2): 302-313.
 - Guarino MP, Carotti S, Morini S, Perrone G, Behar J, Altomare A, Alloni R, Caviglia R, Emerenziani S, Rabitti C, Cicala M.** Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. *Gut.* 2008; **57**(12): 1740-1741.
 - Carotti S, Guarino MP, Cicala M, Perrone G, Alloni R, Segreto F, Rabitti C, Morini S.** Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; **22**(8): 866-873.
 - Mizuno S, Tazuma S, Kajiyama G.** Stabilization of biliary lipid particles by ursodeoxycholic acid. Prolonged nucleation time in human gallbladder bile. *Dig Dis Sci.* 1993; **38**(4): 684-693.
 - Tazuma S, Sasaki H, Mizuno S, Sagawa H, Hashiba S, Horiuchi I, Kajiyama G.** Effect of ursodeoxycholic acid administration on nucleation time in human gallbladder bile. *Gastroenterology.* 1989; **97**(1): 173-178.
 - Jüngst C, Sreejayan N, Zündt B, Müller I, Spelsberg FW, Hüttl TP, Kullak-Ublick GA, del Pozo R, Jüngst D, von Ritter C.** Ursodeoxycholic acid reduces lipid peroxidation and mucin secretagogue activity in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. *Eur J Clin Invest.* 2008; **38**(9): 634-639.
 - Fischer S, Müller I, Zündt BZ, Jüngst C, Meyer G, Jüngst D.** Ursodeoxycholic acid decreases viscosity and sedimentable fractions of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstones. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; **16**(3): 305-311.
 - Sauter GH, Thiessen K, Parhofer KG, Jüngst C, Fischer S, Jüngst D.** Effects of ursodeoxycholic acid on synthesis of cholesterol and bile acids in healthy subjects. *Digestion.* 2004; **70**(2): 79-83.
 - Fahey DA, Carey MC, Donovan JM.** Bile acid/phosphatidylcholine interactions in mixed monomolecular layers: differences in condensation effects but not interfacial orientation between hydrophobic and hydrophilic bile acid species. *Biochemistry.* 1995; **34**(34): 10886-10897.
 - Guarino MP, Carotti S, Sarzano M, Alloni R, Vanni M, Grosso M, Sironi G, Maffettone PL, Cicala M.** Short-term ursodeoxycholic acid treatment improves gallbladder bile turnover in gallstone patients: a randomized trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2005; **17**(5): 680-686.
 - Guarino MP, Cong P, Cicala M, Alloni R, Carotti S, Behar J.** Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut.* 2007; **56**(6): 815-820.
 - Mas MR, Comert B, Mas N, Yamanel L, Ozotuk H, Tasci I, Jazrawi RP.** Effects of long term hydrophilic bile acid therapy on in vitro contraction of gallbladder muscle strips in patients with cholesterol gallstones. *World J Gastroenterol.* 2007; **13**(32): 4336-4339.
 - Colecchia A, Mazzella G, Sandri L, Azzaroli F, Magliuolo M, Simoni P, Bacchi-Reggiani ML, Roda E, Festi D.** Ursodeoxycholic acid improves gastrointestinal motility defects in gallstone patients. *World J Gastroenterol.* 2006; **12**(33): 5336-5343.
 - Xiao ZL, Biancani P, Carey MC, Behar J.** Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis. *Hepatology.* 2003; **37**(6): 1442-1450.

25. van de Heijning BJ, van de Meeberg PC, Portincasa P, Doornewaard H, Hoebbers FJ, van Erpecum KJ, Vanberge-Henegouwen GP. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on in vitro gallbladder contractility in patients with cholesterol gallstones. *Dig Dis Sci*. 1999; **44(1)**: 190-196.
26. Mendez-Sanchez N, Brink MA, Paigen B, Carey MC. Ursodeoxycholic acid and cholesterol induce enterohepatic cycling of bilirubin in rodents. *Gastroenterology*. 1998; **115(3)**: 722-732.
27. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; **3(6)**: 318-328.
28. Pemberton PW, Aboutwerat A, Smith A, Warnes TW. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis improves glutathione status but fails to reduce lipid peroxidation. *Redox Rep*. 2006; **11(3)**: 117-123.
29. Jeong HJ, Kim CG. Pretreatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) as a novel pharmacological intervention in hepatobiliary scintigraphy. *Yonsei Med J*. 2005; **46(3)**: 394-398.
30. Lukivskaya OY, Maskevich AA, Buko VU. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver. *Alcohol*. 2001; **25(2)**: 99-105.
31. Bouscarel B, Ceryak S, Robins SJ, Fromm H. Studies on the mechanism of the ursodeoxycholic acid-induced increase in hepatic low-density lipoprotein binding. *Lipids*. 1995; **30(7)**: 607-617.
32. Bomzon A, Ljubuncic P. Ursodeoxycholic acid and in vitro vasoactivity of hydrophobic bile acids. *Dig Dis Sci*. 2001; **46(9)**: 2017-2024.
33. Ljubuncic P, Said O, Ehrlich Y, Meddings JB, Shaffer EA, Bomzon A. On the in vitro vasoactivity of bile acids. *Br J Pharmacol*. 2000; **131(3)**: 387-398.
34. Sinisalo J, Vanhanen H, Pajunen P, Vapaatalo H, Nieminen MS. Ursodeoxycholic acid and endothelial-dependent, nitric oxide-independent vasodilatation of forearm resistance arteries in patients with coronary heart disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; **47(6)**: 661-665.
35. Pak JM, Adeagbo AS, Triggle CR, Shaffer EA, Lee SS. Mechanism of bile salt vasoactivity: dependence on calcium channels in vascular smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 1994; **112(4)**: 1209-1215.
36. Ohtake M, Sandoh N, Sakaguchi T, Tsukada K, Hatakeyama K. Enhancement of portal blood flow by ursodeoxycholic acid in partially hepatectomized rats. *Surg Today*. 1996; **26(2)**: 142-144.
37. Bomzon A, Ljubuncic P. Bile acids as endogenous vasodilators? *Biochem Pharmacol*. 1995; **49(5)**: 581-589.
38. Pak JM, Lee SS. Vasoactive effects of bile salts in cirrhotic rats: in vivo and in vitro studies. *Hepatology*. 1993; **18(5)**: 1175-1181.
39. Benedetti A, Alvaro D, Bassotti C, Gigliozzi A, Ferretti G, La Rosa T, Di Sario A, Baiocchi L, Jezequel AM. Cytotoxicity of bile salts against biliary epithelium: a study in isolated bile ductule fragments and isolated perfused rat liver. *Hepatology*. 1997; **26(1)**: 9-21.
40. Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. *Clin Exp Dermatol*. 2007; **32(4)**: 398-400.
41. Günsar C, Melek M, Karaca I, Sencan A, Mir E, Ortaç R, Canan O. The biochemical and histopathological effects of ursodeoxycholic acid and metronidazole on total parenteral nutrition-associated hepatic dysfunction: an experimental study. *Hepatogastroenterology*. 2002; **49(44)**: 497-500.
42. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, Matsuzaki Y, Shoda J, Tanaka N, Osuga T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999; **30(1)**: 6-13.
43. Okoro N, Patel A, Goldstein M, Narahari N, Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2008; **68(1)**: 69-74.
44. Guma C, Viola L, Apestegui C, Pinchuk L, Groppa J, Michelini J, Martínez B, Bolaños R, Toselli L. Therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in persistent gallbladder lithiasis and persistent biliary sludge: preliminary results of a multicenter experience. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1994; **24(4)**: 233-237.
45. Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A, Valderrama R. Occult microlithiasis in «idiopathic» acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 1991; **101(6)**: 1701-1709.
46. Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol*. 2000; **95(7)**: 1702-1707.
47. Borda F, Oquiñena S, Borobio E, Vila J, Frauca A, Martínez B. Is pre-operative treatment with ursodeoxycholic acid useful in reducing relapses in acute biliary pancreatitis? *An Sist Sanit Navar*. 2003; **26(2)**: 225-229.
48. Okazaki K. Therapy for chronic pancreatitis and the prognosis. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2004; **93(1)**: 45-50.
49. Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK, Kumar R, Negi TS, Tandon RK. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; **19(10)**: 1206-1211.
50. Venneman NG, van Berge-Henegouwen GP, van Erpecum KJ. Pharmacological manipulation of biliary water and lipids: potential consequences for prevention of acute biliary pancreatitis. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005; **5(2)**: 193-198.
51. Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: Primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; **20(6)**: 1063-1073.
52. Tsubakio K, Kiriya K, Matsushima N, Taniguchi M, Shizusawa T, Katoh T, Manabe N, Yabu M, Kanayama Y, Himeno S. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med*. 2002; **41(12)**: 1142-1146.
53. Okazaki K. Ursodeoxycholic acid as an alternative therapy for autoimmune pancreatitis. *Intern Med*. 2002; **41(12)**: 1082-1083.

54. **Scarpa PJ**, Cappell MS. Treatment with ursodeoxycholic acid of bile reflux gastritis after cholecystectomy. *J Clin Gastroenterol* 1991; **13(5)**: 601-603.
55. **Realini S**, Reiner M, Frigerio G. Treatment of dyspeptic disorders, lithiasis and biliary dyskinesia with ursodeoxycholic acid. Analysis of a controlled multicenter study. *Schweiz Med Wochenschr.* 1980; **110(22)**: 879-880.
56. **Alvisi V**, Tralli M, Loponte A, D'Ambrosi A, Pavani F, Ruina M. Ursodeoxycholic acid in the treatment of dyspeptic-painful disorders of biliary origin: report of a controlled multicenter study. *Clin Ter.* 1982; **100(1)**: 21-33.
57. **Stefaniwsky AB**, Tint GS, Speck J, Shefer S, Salen G. Ursodoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985; **89(5)**: 1000-1004.
58. **Pazzi P**, Stabellini G. Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on biliary dyspepsia in patients without gallstones. *Cur Ther Res* 1985; **37**: 685-690.
59. **Rosman AS**. Efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in treating bile reflux gastritis. *Gastroenterology.* 1987; **92(1)**: 269-272.
60. **Scalia S**, Pazzi P, Stabellini G, Guarneri M. HPLC assay of conjugated bile acids in gastric juice during ursodeoxycholic acid (Deursil) therapy of bile reflux gastritis. *J Pharm Biomed Anal.* 1988; **6(6-8)**: 911-917.
61. **Pazzi P**, Scalia S, Stabellini G. Bile reflux gastritis in patients without prior gastric surgery: Therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. *Cur Ther Res* 1989; **45**: 476-680.
62. **Scarpa PJ**, Cappell MS, Chen WY, Liao WC. Treatment with ursodeoxycholic acid of bile reflux gastritis after cholecystectomy. *J Clin Gastroenterol.* 1991; **13(5)**: 601-603.
63. **Mathai E**, Arora A, Cafferkey M, Keane CT, O'Morain C. The effect of bile acids on the growth and adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991; **5(6)**: 653-658.
64. **Piepoli AL**, Caroppo R, Armentano R, Caruso ML, Guerra V, Maselli MA. Tauroursodeoxycholic acid reduces damaging effects of taurodeoxycholic acid on fundus gastric mucosa. *Arch Physiol Biochem.* 2002; **110(3)**: 197-202.
65. **Ozkaya M**, Erten A, Sahin I, Engin B, Ciftçi A, Cakal E, Caydere M, Demirbaş B, Ustün H. The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal growth factor in patients with bile reflux gastritis. *Turk J Gastroenterol* 2002; **13(4)**: 198-202.
66. **Thao TD**, Ryu HC, Yoo SH, Rhee DK. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable ursodeoxycholic acid (UDCA) formula in *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Biochem Pharmacol.* 2008; **75(11)**: 2135-2146.