

Желчнокаменная болезнь Хронический калькулезный холецистит

Желчнокаменная болезнь – это заболевание гепато-билиарной системы, обусловленное нарушением обмена холестерина и/или билирубина и характеризующееся образованием камней в желчном пузыре и/или в желчных протоках (1-14).

Различают холестериновые, смешанные и пигментные камни (1-25). Желчнокаменная болезнь, как правило, протекает бессимптомно, т.е. камненосительство.

При появлении болей в правом подреберье и наличии воспаления в стенке желчного пузыря желчнокаменная болезнь трансформируется в хронический калькулезный холецистит.

Хронический калькулезный холецистит – это воспалительное заболевание, вызывающее поражение стенки желчного пузыря и моторно-тонические нарушения билиарной системы, сопровождающееся наличием желчных камней в полости желчного пузыря и проявляется болью билиарного типа (1-25). Причиной моторной дисфункции желчного пузыря может выступать сужение пузырного протока, мышечная гипертрофия, хроническое воспаление стенки желчного пузыря.

Холестериновые и смешанные желчные камни формируются из билиарного сладжа, находящегося в течение длительного времени в просвете желчного пузыря. Билиарный сладж состоит из гранул билирубината кальция, кристаллов моногидрата холестерина и полимеризованных нитей гликопротеинового муцина желчного пузыря (1-25). Показана динамика трансформации билиарного сладжа в холестериновые желчные камни: **рассеянный билиарный сладж → поверхностный билиарный сладж → преципитирующий билиарный сладж → холестериновый желчный камень без акустической тени → холестериновый желчный камень с акустической тенью (18).**

Время формирования холестериновых желчных камней определяется интенсивностью процессов преципитации кристаллов моногидрата холестерина в литогенной пузырной желчи и их агломерации, вытеснения воды и повышения вязкости в сформированном гидрофобном билиарном сладже и составляет от 3 до 36 месяцев (1-58). Процент трансформации колеблется от 5% до 50% в зависимости от причины (1-58). Так, у 25-50% больных ожирением, находящихся на низкокалорийной диете в течение 3-6 месяцев, формируется билиарный сладж и холестериновые желчные камни (1-58). У 40% больных, страдающих ожирением – через 6 месяцев после операции на желудке (1-58). У 45% взрослых и у 43% больных детей, находящихся в течение 3-4 месяцев на парентеральном питании, образуются холестериновые желчные камни в желчном пузыре (1-58). Во время третьего триместра беременности у 30% беременных женщин формируется билиарный сладж, у 2% – холестериновые желчные камни в желчном пузыре (1-58). После родов моторная функция желчного пузыря восстанавливается и билиарный сладж исчезает у 60-70% рожениц, а холестериновые желчные камни спонтанно растворяются у 20-30% (1-58).

Диагностические критерии хронического калькулезного холецистита

1. Рецидивирующие боли в правом верхнем квадранте живота, иногда в эпигастрии, нередко с иррадиацией в правую лопатку. Боли в области правого подреберья, постоянные или возникающие периодически, различной интенсивности и продолжительности связанные с приемом жирной пищи (1).
Кроме того, боль может сочетаться с одним и более из следующих признаков:
 - a. Постоянное или периодически возникающее ощущение горечи во рту
 - b. Тошнота, иногда рвота
 - c. Постоянное или периодически возникающее ощущение вздутия и урчания в животе
 - d. Неустойчивый стул с преобладанием запоров или поносов

2. Нарушение эвакуаторной функции желчного пузыря.
3. По данным УЗИ исследования утолщение стенки желчного пузыря до 3-4 мм и наличие желчных камней в просвете желчного пузыря.

Причины болевого синдрома, хронического воспаления в стенке и нарушения эвакуаторной функции желчного пузыря

1. Патология гладкомышечных и эпителиальных клеток желчного пузыря (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных, эпителиальных клетках и стенках сосудов стенки желчного пузыря).
2. Гиперсекреция гликопротеинового муцина в просвет желчного пузыря и повышение концентрации гликопротеинового муцина в пузырной желчи свыше точки полимеризации (>2.0 мг/мл) (избыточная экспрессия ЦОГ-2 в эпителиальных клетках стенки желчного пузыря).
3. Дискоординация желчного пузыря и пузырного протока (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках желчного пузыря и пузырного протока).
4. Увеличение сопротивления пузырного протока (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках пузырного протока).
5. Увеличение сопротивления общего желчного протока (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках сфинктера Одди).

Механизм развития патологических нарушений

Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках стенки желчного пузыря способствует снижению эвакуаторной функции желчного пузыря и “активного” пассажа печеночной желчи в желчный пузырь (рис. 27). Желчные камни, находящиеся в просвете желчного пузыря, также являются фактором, ограничивающим объем поступления печеночной желчи в желчный пузырь (от 5 до 50%).



Рис. 27. “Активный” и “пассивный” пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку у больных хроническим калькулезным холециститом.

1 – печеночная желчь;

2 – пузырная желчь с желчными камнями.

Избыточная экспрессия ЦОГ-2 в эпителиальных клетках стенки желчного пузыря способствует снижению абсорбционной функции желчного пузыря (уменьшение абсорбции воды и билиарного холестерина в фосфолипидных везикулах) и “пассивного” пассажа печеночной желчи в желчный пузырь. Это сопровождается уменьшением концентрации общих желчных кислот в пузырной желчи и увеличением концентрации билиарного холестерина в фосфолипидных везикулах и способствует нарушению коллоидной стабильности пузырной желчи и преципитации гранул билирубината кальция и кристаллов моногидрата холестерина, т.е. формированию “литогенной” пузырной желчи (рис. 28).

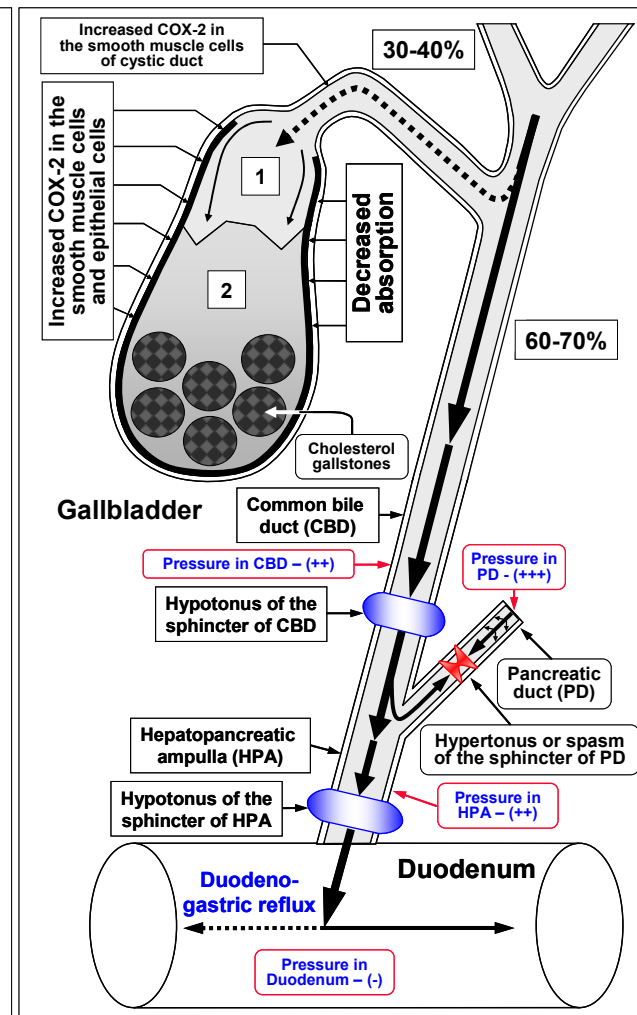
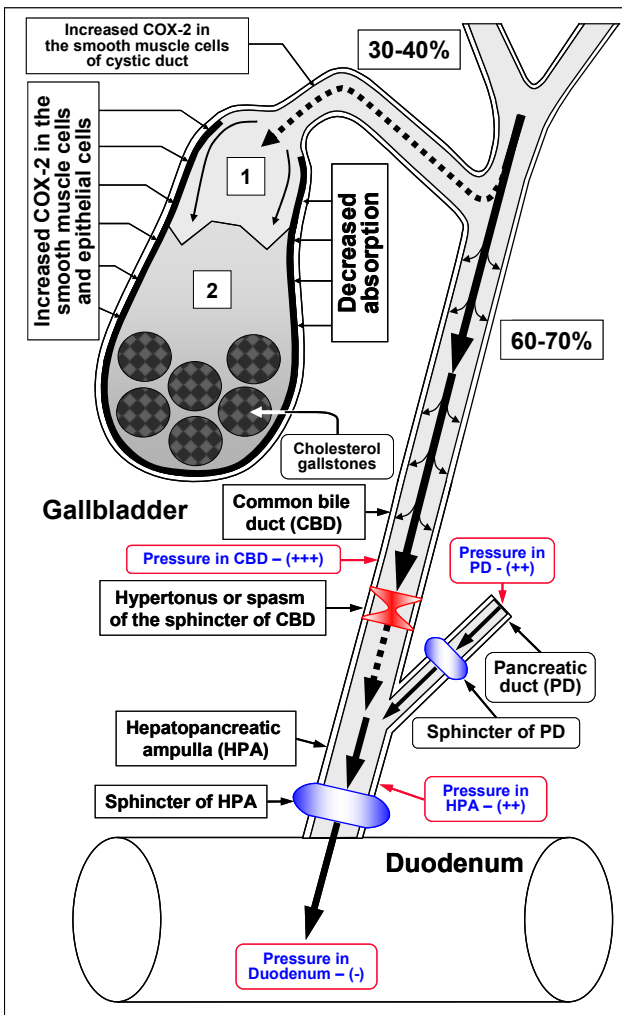
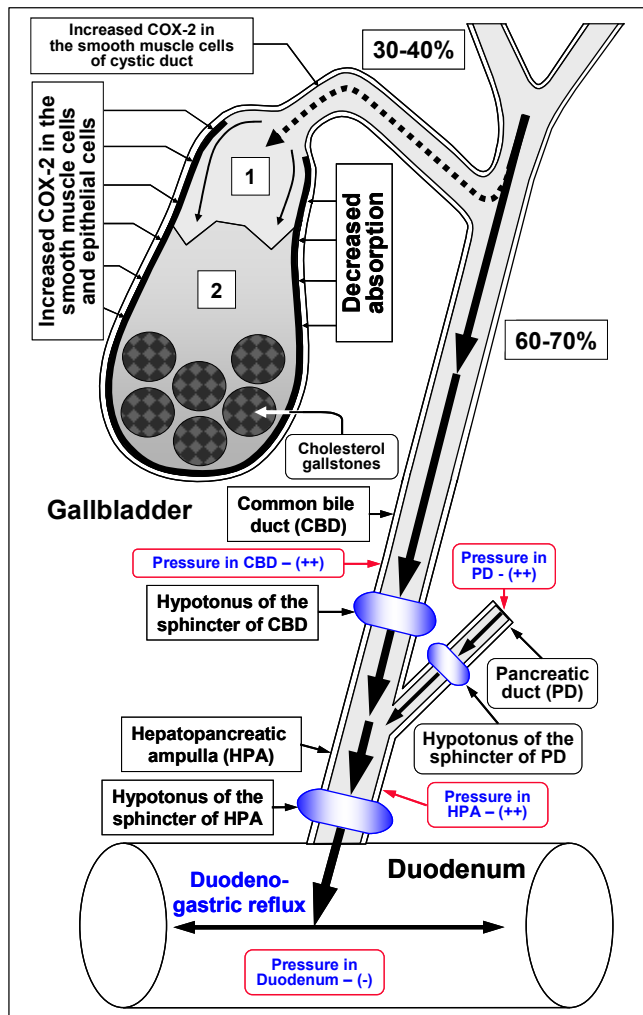


Рис. 27а. Пассивный пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и в просвет ДПК у больных хроническим калькулезным холециститом, недостаточностью сфинктера Одди и дуоденогастральным желчным рефлюксом (хронический желчный рефлюкс гастрит). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

Рис. 27б. Пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных хроническим калькулезным холециститом и III билиарным типом дисфункции сфинктера Одди (гипертонус сфинктера общего желчного протока). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

Рис. 27в. Пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных хроническим калькулезным холециститом и III панкреатическим типом дисфункции сфинктера Одди (хронический спастический панкреатит). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

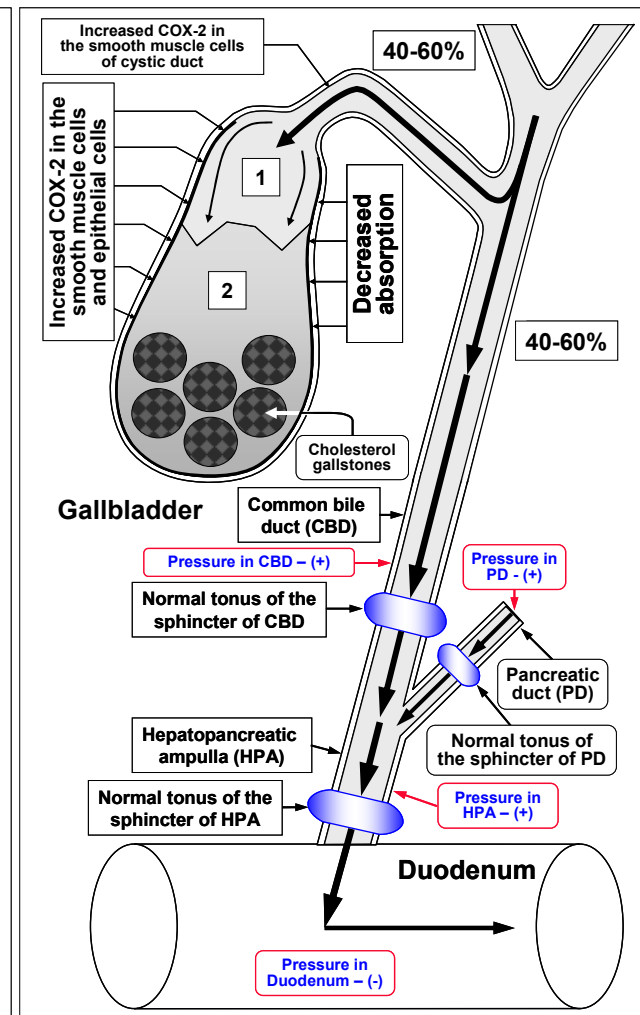
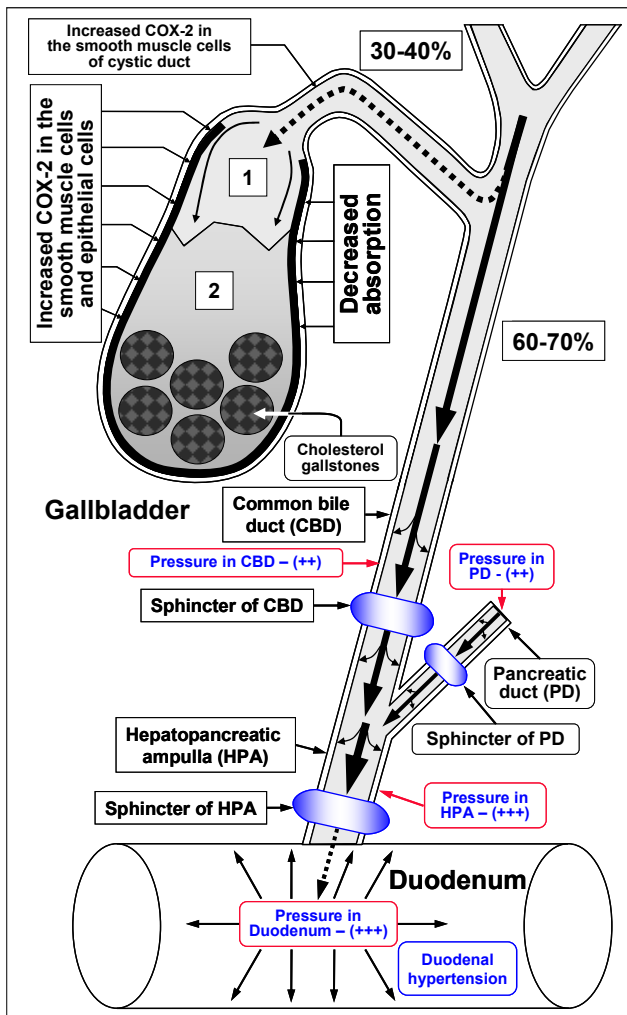
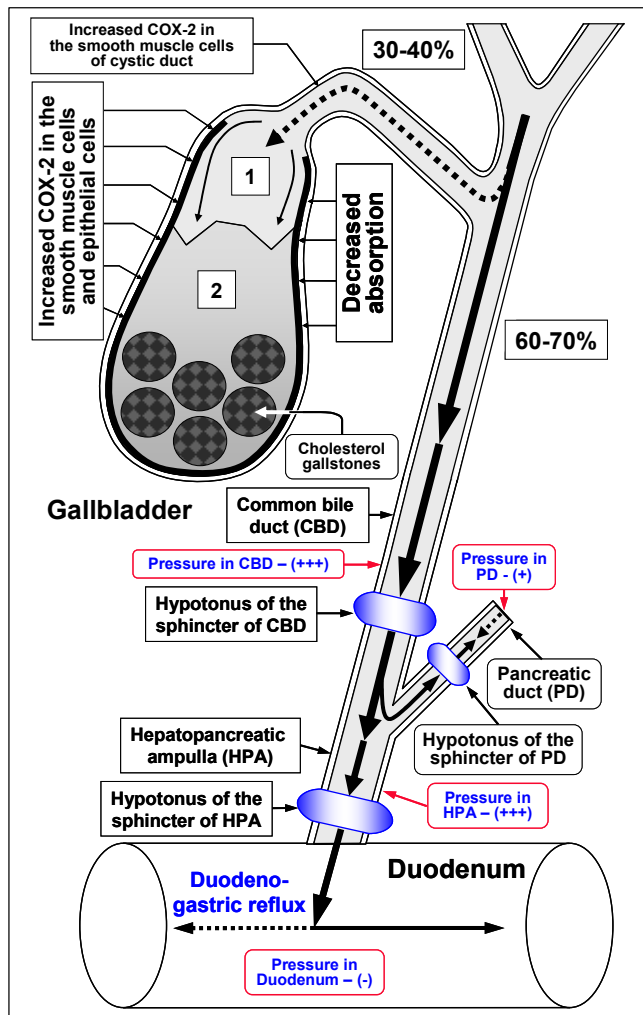


Рис. 27г. Пассивный пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных хроническим калькулезным холециститом и билиарно-панкреатическим рефлюксом (хронический билиарный панкреатит). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

Рис. 27д. Пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных хроническим калькулезным холециститом и синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (повышение давления в ДПК). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.

Рис. 27е. Пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных хроническим калькулезным холециститом после лечения препаратами целекоксиб и урсодезоксихолевой кислоты (нормальная функция сфинктера Одди). 1 = неконцентрированная печеночная желчь; 2 = слабо концентрированная пузырная желчь.



Рис. 28. Механизм формирования литогенной пузырной желчи у больных хроническим калькулезным холециститом.

Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в эпителиальных клетках стенки желчного пузыря способствует гиперсекреции гликопротеинового муцина в просвет желчного пузыря и пузырную желчь. Увеличение концентрации гликопротеинового муцина свыше 2 мг/мл способствует его полимеризации и повышению вязкости пузырной желчи. Преципитация гранул билирубината кальция и кристаллов моногидрата холестерина в полимеризованных нитях гликопротеинового муцина способствует формированию билиарного сладжа, повышению его эхогенности и его проявлению при ультрасонографическом исследовании.

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. 29).

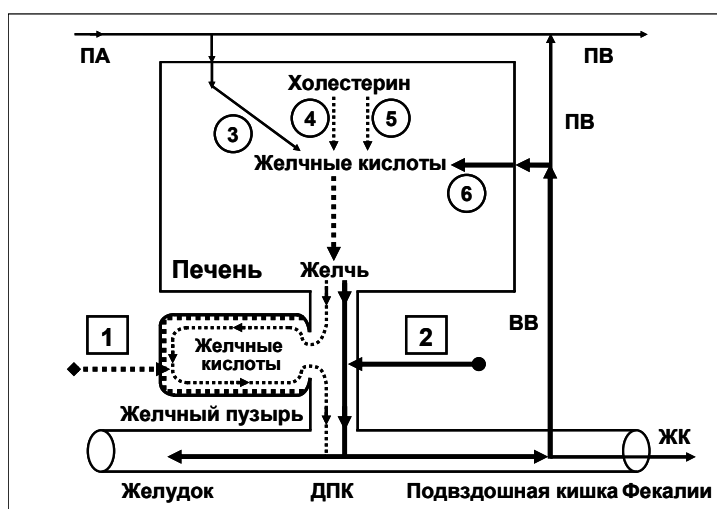


Рис. 29. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом. 1 – пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 2 – пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 3 – поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; 4 – синтез холевои кислоты; 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.

Увеличению **пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот** способствует увеличению концентрации желчных кислот в гепатоцитах и снижению накопительно-выделительной функции печени (т.е. формированию хронического “мягкого” внутрипеченочного холестаза) (рис. 29).

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. 30).

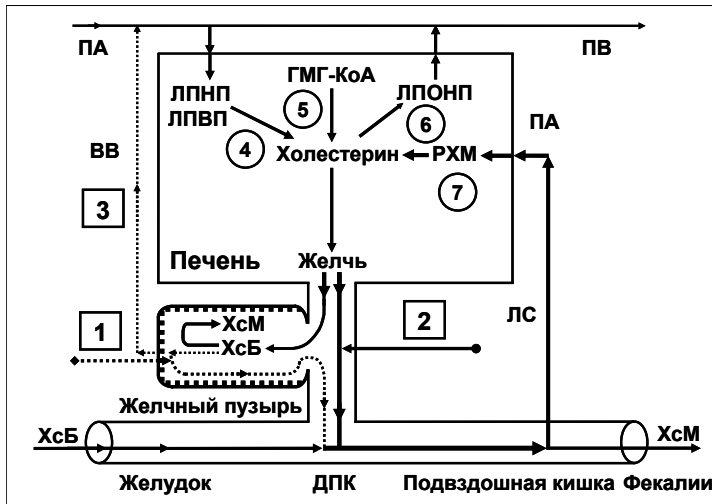


Рис. 30. Обмен холестерина у больных хроническим калькулезным холециститом. 1 – пузырно-зависимый выход билиарного холестерина; 2 – пузырно-независимый выход билиарного холестерина; 3 – пузырно-печеночная циркуляция абсорбированного билиарного холестерина; 4 – гидролиз эфиров холестерина; 5 – биосинтез 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.

Эти два фактора способствуют формированию **“литогенной” печеночной желчи** (рис. 31).

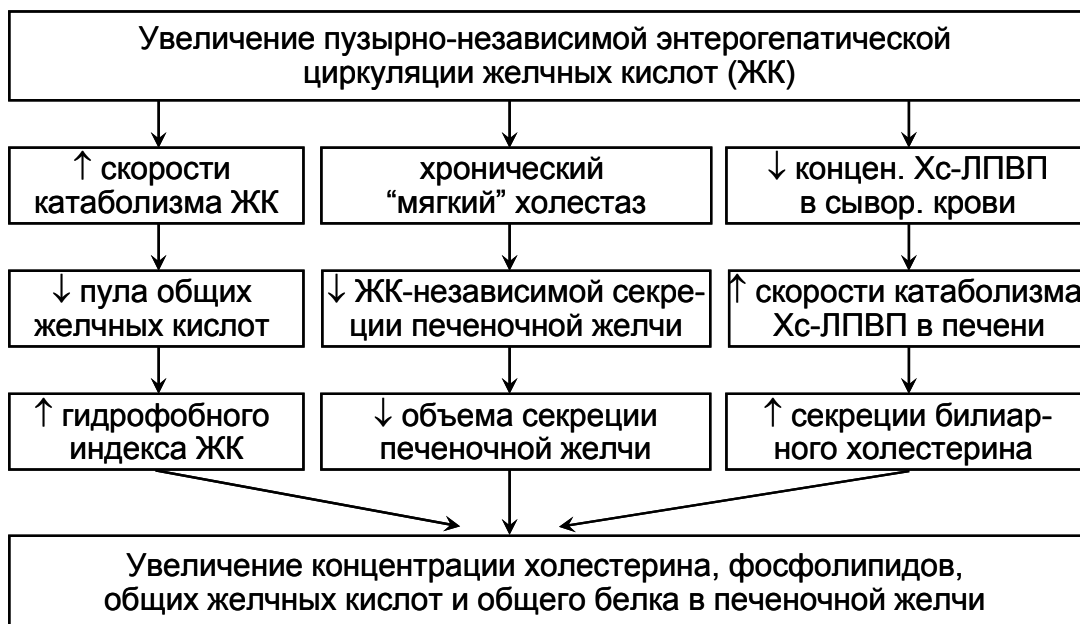


Рис. 31. Механизм формирования **литогенной печеночной желчи** у больных хроническим калькулезным холециститом.

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 больных хроническим калькулезным холециститом (рис. 32).

Длительная персистенция желчных камней и хроническое активное воспаление в шейке желчного пузыря может способствовать вклиниванию желчных камней в шейку желчного пузыря и трансформации хронического калькулезного холецистита в острый калькулезный холецистит, требующий активного хирургического лечения.

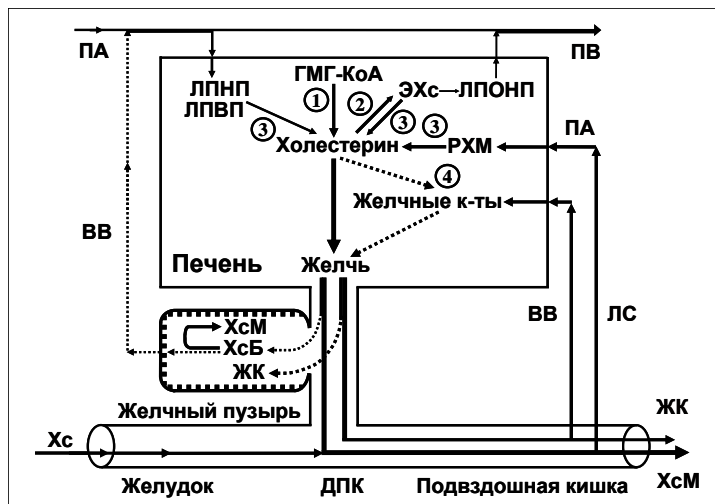


Рис. 32. Обмен холестерина и желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом. 1 – биосинтез холестерина; 2 – синтез эфиров холестерина; 3 – гидролиз эфиров холестерина; 4 – биосинтез желчных кислот. РХМ – ремнантные хиломикроны; ЖК – желчные кислоты; ХсБ – холестерин безводный; ХсМ – моногидрат холестерина; ПА – печеночная артерия; ПВ – печеночная вена; ВВ – воротная вена; ЛС – лимфатические сосуды.

Патогенетическое лечение больных хроническим калькулезным холециститом

Соответственно, лечение хронического калькулезного холецистита (с болевым синдромом) и с целью профилактики острого калькулезного холецистита, дуоденогастрального рефлюкса, атрофического гастрита антрального отдела желудка и хронического билиарного панкреатита:

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 – 3 месяца.

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.

Целекоксиб – селективный ингибитор ЦОГ-2, ингибируя активность ЦОГ-2 в эпителиальных клетках стенки желчного пузыря, способствует снижению секреции гликопротеинового муцина в просвет желчного пузыря, концентрации гликопротеинового муцина в пузырной желчи и вязкости пузырной желчи, что предупреждает формирование билиарного сладжа.

Сниженная активность ЦОГ-2 в эпителиальных клетках стенки желчного пузыря помогает восстанавливать абсорбционную функцию желчного пузыря (абсорбцию воды и билиарного холестерина из фосфолипидных везикул, что способствует увеличению концентрации желчных кислот и уменьшению концентрации билиарного холестерина в пузырной желчи. Сниженная активность ЦОГ-2 в эпителиальных и гладкомышечных клетках шейки желчного пузыря помогает снизить риск развития острого калькулезного холецистита.

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 накопительно-выделительной функции печени) и у части больных способствует растворению холестериновых желчных камней (1-66).

Целекоксиб и Урсодезоксихолевая кислота, патогенетически блокируя основные механизмы образования желчных камней, способствуют замедлению роста холестериновых желчных камней и снижают риск острого калькулезного холецистита. Часть больных хроническим калькулезным холециститом может перейти в группу желчнокаменная болезнь или камненосительство (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” внутривнутрипеченочного 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)**.

Предполагаемая эффективность – 90-95%.

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 **Целекоксиб 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. **Lammert A**, Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; **2**: 423-433.
 7. **Marschall HU**, Einarsson C. Gallstone disease. *J Intern Med* 2007; **261(6)**: 529-542.
 8. **Zubovski GA**. Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases. Moscow: Medicine, 1987: 36-174.
 9. **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.
 10. **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.
 11. **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.
 12. **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.
 13. **Portincasa P**, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006; **368(9531)**: 230-239.
 14. **Lammert F**, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* 2008; **48 (Suppl 1)**: S124-135.
 15. **Mackay S**, Dillane P. Biliary pain. *Aust Fam Physician*. 2004; **33(12)**: 977-981.
 16. **Lee SP**, Nicholls JF. Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology*. 1986; **90(3)**: 677-686.
 17. **Carey MC**, Cahalane MJ. Whither biliary sludge? *Gastroenterology*. 1988; **95(2)**: 508-523.
 18. **Inoue K**, Fuchigami A, Higashide S, Sumi S, Kogire M, Suzuki T, Tobe T. Gallbladder sludge and stone formation in relation to contractile function after gastrectomy. *Ann Surg* 1992; **215(1)**: 19-26.
 19. **Wilkinson LS**, Levine TS, Smith D, Chadwick SJ. Biliary sludge: can ultrasound reliably detect the presence of crystals in bile? *Europ J Gastroenterol Hepatol*. 1996; **8(10)**: 999-1001.
 20. **Inoue K**, Fuchigami A, Higashide S, Sumi S, Kogire M, Suzuki T, Tobe T. Gallbladder sludge and stone formation in relation to contractile function after gastrectomy. *Ann Surg*. 1992; **215(1)**: 19-26.
 21. **Ko CW**, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; **41(2)**: 359-365.
 22. **Das JB**, Coarentino CM, Levy MF, Ansari GG, Raffensperger JG. Early hepatobiliary dysfunction during total parenteral nutrition: an experimental study. *J Pediatr Surg* 1993; **28(1)**: 14-18.
 23. **Spier BJ**, Pfau PR, Lorenze KR, Knechtle SJ, Said A. Risk factors and outcomes in post-liver transplantation bile duct stones and casts: A case-control study. *Liver Transpl* 2008; **14(10)**: 1461-1465.
 24. **Inoue T**, Mashima Y. The pathophysiological characteristics of bile from patients with gallstones: the role of prostaglandins and mucin in gallstone formation. *Jap J Surg* 1990; **20(1)**: 10-18.
 25. **Sunami Y**, Tazuma S, Kajiyama G. Gallbladder dysfunction enhances physical density but not biochemical metastability of biliary vesicles. *Dig Dis Sci* 2000; **45(12)**: 2382-2391.
 26. **Jüngst D**, Del Pozo R, Christoph S, Miquel JF, Eder MI, Lange V, Frimberger E, Von Ritter C, Paumgartner G. Quantification of biliary sludge in patients with cholesterol, mixed and pigment stones. *Gastroenterology*. 1994; **106(4)**: Abstr. 912.
 27. **Jüngst D**, Del Pozo R, Christoph S, Miquel JF, Eder MI, Lange V, Frimberger E, Von Ritter C, Paumgartner G. Sedimentation of biliary sludge. Effect on composition of gallbladder bile from patients with cholesterol, mixed and pigment stones. *Scand J Gastroenterol*. 1996; **31(3)**: 273-278.
 28. **Jüngst D**, Del Pozo R, Dolu MH, Schneeweiss SG, Frimberger E. Rapid formation of cholesterol crystals in gallbladder bile is associated with stone recurrence after laparoscopic cholecystectomy. *Hepatology*. 1997; **25(3)**: 509-513.
 29. **Jüngst D**, Niemeyer A, Müller I, Zündt B, Meyer G, Wilhelmi M, Del Pozo R. Mucin and phospholipids determine viscosity of gallbladder bile in patients with gallstones. *World J Gastroenterol*. 2001; **7(2)**: 203-207.
 30. **Gründel D**, Jüngst C, Straub G, Althaus R, Schneider B, Spelsberg FW, Hüttl TP, Del Pozo R, Jüngst D, Neubrand M. Relation of gallbladder motility to viscosity and composition of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstones. *Digestion*. 2009; **79(4)**: 229-234.
 31. **Ilchenko AA**, Delyukina O.V. Clinical role of biliary sludge. *Consilium Medicum: Gastroenterology*. 2005; **2**.
 32. **Pazzi P**, Petroni ML, Prandini N, Adam JA, Gullini S, Northfield TC, Jazrawi RP. Postprandial refilling and turnover: specific gallbladder motor function defects in patients with gallstone recurrence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; **12(7)**: 787-794.
 33. **Jazrawi RP**, Pazzi P, Petroni ML, Prandini N, Paul C, Adam JA, Gullini S, Northfield TC. Postprandial gallbladder motor function: refilling and turnover of bile in health and in cholelithiasis. *Gastroenterology* 1995; **109(2)**: 582-591.
 34. **Ginanni Corradini S**, Ripani C, Della Guardia P, Giovannelli L, Elisei W, Cantafora A, Codacci Pisanelli M, Tebala GD, Nuzzo G, Corsi A, Attili AF, Capocaccia L, Ziparo V. The human gallbladder increases cholesterol solubility in bile by differential lipid absorption: a study using a new in vitro model of isolated intra-arterially perfused gallbladder. *Hepatology* 1998; **28(2)**: 314-322.
 35. **Ginanni Corradini S**, Yamashita G, Nuutinen H, Chernosky A, Williams C, Hays L, Shiffman ML, Walsh RM, Svanvik J, Della Guardia P, Capocaccia L, Holzbach RT. Human gallbladder mucosal function: effects on intraluminal fluid and lipid composition in health and disease. *Dig Dis Sci* 1998; **43(2)**: 335-343.
 36. **Corradini SG**, Elisei W, Giovannelli L, Ripani C, Della Guardia P, Corsi A, Cantafora A, Capocaccia L,

- Ziparo V, Stipa V, Chirletti P, Caronna R, Lomanto D, Attili AF. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile. *Gastroenterology* 2000; **118(5)**: 912-920.
37. Corradini SG, Liguori F. Recent studies on the pathogenesis of cholelithiasis: the role of the gallbladder epithelium. *Recenti Prog Med* 2001; **92(7-8)**: 471-476.
38. Shoda J, Ueda T, Ikegami T, Matsuzaki Y, Satoh S, Kano M, Matsuura K, Tanaka N. Increased biliary group II phospholipase A2 and altered gallbladder bile in patients with multiple cholesterol stones. *Gastroenterology* 1997; **112(6)**: 2036-2047.
39. Shoda J, Kano M, Asano T, Irimura T, Ueda T, Iwasaki R, Furukawa M, Kamiya J, Nimura Y, Todoroki T, Matsuzaki Y, Tanaka N. Secretory low-molecular-weight phospholipases A2 and their specific receptor in bile ducts of patients with intrahepatic calculi: factors of chronic proliferative cholangitis. *Hepatology* 1999; **29(4)**: 1026-1036.
40. Shoda J, Ueda T, Kawamoto T, Todoroki T, Asano T, Sugimoto Y, Ichikawa A, Maruyama T, Nimura Y, Tanaka N. Prostaglandin E receptors in bile ducts of hepatolithiasis patients and the pathobiological significance for cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; **1(4)**: 285-296.
41. Myers SI, Inman LR, Kalley-Taylor B, Riva A, Bartula L. Increased intragallbladder pressure stimulates gallbladder eicosanoid release. *Prostaglandins* 1994; **48(1)**: 53-66.
42. LaMorte WW, Booker ML, Scott TE, Williams LF Jr. Increases in gallbladder prostaglandin synthesis before the formation of cholesterol gallstones. *Surgery* 1985; **98(3)**: 445-451.
43. Sasaki H, Tazuma S, Kajiyama G. Effects of 16,16-dimethyl prostaglandin E2 on biliary mucous glycoprotein and gallstone formation in guinea pigs. *Scand J Gastroenterol* 1993; **28(6)**: 495-499.
44. von Ritter C, Niemeyer A, Lange V, Möhrle R, Richter WO, von Meyer L, Brandl H, del Pozo R, Jüngst D. Indomethacin decreases viscosity of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstone disease. *Clin Invest* 1993; **71(11)**: 928-932.
45. Grossmann EM, Longo WE, Mazuski JE, Panesar N, Kaminski DL. Role of cytosolic phospholipase A2 in cytokine-stimulated prostaglandin release by human gallbladder cells. *J Gastrointest Surg* 2000; **4(2)**: 193-200.
46. Longo WE, Panesar N, Mazuski JE, Kaminski D. Synthetic pathways of gallbladder mucosal prostanoids: the role of cyclooxygenase-1 and 2. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; **60(2)**: 77-85.
47. Ghosh M, Kawamoto T, Koike N, Fukao K, Yoshida S, Kashiwagi H, Kapoor VK, Agarwal S, Krishnani N, Uchida K, Miwa M, Todoroki T. Cyclooxygenase expression in the gallbladder. *Int J Mol Med* 2000; **6(5)**: 527-532.
48. Chen XW, Cai JT. The impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitor celexibo on the formation of cholesterol gallstone. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003; **42(11)**: 797-799.
49. Xiao ZL, Rho AK, Biancani P, Behar J. Effects of bile acids on the muscle functions of guinea pig gallbladder. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; **283(1)**: G87-G94.
50. Kano M, Shoda J, Satoh S, Kobayashi M, Matsuzaki Y, Abei M, Tanaka N. Increased expression of gallbladder cholecystokinin: a receptor in prairie dogs fed a high-cholesterol diet and its dissociation with decreased contractility in response to cholecystokinin. *J Lab Clin Med* 2002; **139(5)**: 285-294.
51. Nishioka T, Tazuma S, Yamashita G, Kajiyama G. Partial replacement of bile salts causes marked changes of cholesterol crystallization in supersaturated model bile systems. *Biochem J* 1999; **340 (Pt 2)**: 445-451.
52. Jüngst C, Sreejayan N, Eder MI, von Stillfried N, Zündt B, Spelsberg FW, Kullak-Ublick GA, Jüngst D, von Ritter C. Lipid peroxidation and mucin secretagogue activity in bile of gallstone patients. *Eur J Clin Invest* 2007; **37(9)**: 731-736.
53. Rege RV, Prystowsky JB. Inflammation and a thickened mucus layer in mice with cholesterol gallstones. *J Surg Res* 1998; **74(1)**: 81-85.
54. Myers SI, Bartula LL, Colvin MP, Parkman HP, Braverman AA, Ruggieri MR. Bile duct ligation induced acute inflammation up regulates cyclooxygenase-2 content and PGE2 release in guinea pig gallbladder smooth muscle cell cultures. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; **72(5)**: 327-333.
55. Kamisawa T, Okamoto A. Biliopancreatic and pancreatobiliary refluxes in cases with and without pancreaticobiliary maljunction: diagnosis and clinical implications. *Digestion* 2006; **73(4)**: 228-236.
56. Beltrán MA, Contreras MA, Cruces KS. Pancreaticobiliary reflux in patients with and without cholelithiasis: is it a normal phenomenon? *World J Surg* 2010; **34(12)**: 2915-2921.
57. Liang TB, Liu Y, Bai XL, Yu J, Chen W. Sphincter of Oddi laxity: An important factor in hepatolithiasis. *World J Gastroenterol* 2010; **16(8)**: 1014-1018.
58. Zhang ZH, Wu SD, Wang B, Su Y, Jin JZ, Kong J, Wang HL. Sphincter of Oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin. *World J Gastroenterol* 2008; **14(25)**: 4077-4081.
59. Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy. The new "gold standard"? *Arch Surg* 1992; **127(8)**: 917-921.
60. Begos DG, Modlin IM. Laparoscopic cholecystectomy: from gimmick to gold standard. *J Clin Gastroenterol* 1994; **19(4)**: 325-330.
61. Moss G. Laparoscopic cholecystectomy and the gold standard. *J Laparoendosc Surg* 1995; **5(1)**: 63-64.
62. Ido K, Kimura K. Endoscopic treatment of digestive system diseases. 5. Laparoscopic cholecystectomy has become the gold standard of cholecystectomy. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 1996; **85(9)**: 1450-1453.
63. Sain AH. Laparoscopic cholecystectomy is the current "gold standard" for the treatment of gallstone disease. *Ann Surg* 1996; **224(5)**: 689-690.

64. **Bingener-Casey J**, Richards ML, Strodel WE, Schwesinger WH, Sirinek KR. **Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy: a 10-year review.** *J Gastrointest Surg* 2002; **6(6)**: 800-805.
65. **Bingener J**, Richards ML, Schwesinger WH, Strodel WE, Sirinek KR. **Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients: gold standard for golden years?** *Arch Surg* 2003; **138(5)**: 531-535.
66. **Bueno Lledó J**, Planells Roig M, Arnau Bertomeu C, Sanahuja Santafé A, Oviedo Bravo M, García Espinosa R, Martí Obiol R, Espi Salinas A. **Outpatient laparoscopic cholecystectomy: a new gold standard for cholecystectomy.** *Rev Esp Enferm Dig* 2006; **98(1)**: 14-24.
67. **Nilsson E**, Fored CM, Granath F, Blomqvist P. **Cholecystectomy in Sweden 1987-99: a nationwide study of mortality and preoperative admissions.** *Scand. J. Gastroenterol* 2005; **40(12)**: 1478-1485.
68. **Bilhartz LE**. **Cholesterol gallstone disease: the current status of nonsurgical therapy.** *Amer J Med Sci* 1988; **296(1)**: 45-56.
69. **Fromm H**, Malavolti M. **Bile acid dissolution therapy of gallbladder stones.** *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; **6(4)**: 689-95.
70. **Nilsell K**. **Biliary lipid metabolism in gallstone disease and during gallstone dissolution treatment.** Stockholm: Repro-Print AB, 1985: 1-105.
71. **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.

Список литературы

- Целекоксиб (Celecoxib) и Урсодезоксихолевая кислота (ursodeoxycholic acid):**
1. **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.
 2. **Joshi GP**. **Valdecoxib for the management of chronic and acute pain.** *Expert Rev Neurother.* 2005; **5(1)**: 11-24.
 3. **Jayr C**. **Analgesic effects of cyclooxygenase 2 inhibitors.** *Bull Cancer.* 2004; **91 (Suppl 2)**: S125-S131.
 4. **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.
 5. **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.
 6. **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.
 7. **Anez 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.
 8. **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.
 9. **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.
 10. **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.
 11. **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.
 12. **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.
 13. **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.
 14. **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.
 15. **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.
 16. **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.
 17. **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.
 18. **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.

19. **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.
20. **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.
21. **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.
22. **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.
23. **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.
24. **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, Doornwaard 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**, Sando 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 urso-

- deoxycholic 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,** Kiriyaama 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. Ursodeoxycholic 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.