

## Постхолецистэктомический синдром или состояние после холецистэктомии

**Лапароскопическая холецистэктомия** считается «золотым» стандартом в лечении хронического калькулезного холецистита (1-14). После удаления желчного пузыря изменяется физиология формирования пузырной желчи (1-14).

**Отсутствие желчного пузыря** приводит к возникновению функциональной желчной гипертензии и расширению общего печеночного и желчного протока (10-21). Через 3-5 лет после холецистэктомии увеличивается правый и левый долевыми печеночными протоками (10-23).

Функциональная гипертензия в общем желчном протоке способствует появлению функциональной гипертензии и в Вирсунгиановом протоке поджелудочной железы с развитием явлений хронического панкреатита (10-23). В этот же период времени у части пациентов это сопровождается прогрессированием хронического панкреатита, дисфункции сфинктера Одди и дуоденогастрального рефлюкса (10-40). Последний способствует формированию атрофического гастрита в антральной части желудка (10-40).

От 40% до 60% больных после холецистэктомии страдают различными диспепсическими расстройствами, от 5% до 40% – болями различной локализации (10-40). До 70% больных после холецистэктомии имеют явления хронического «мягкого» холестаза, хронического холестатического гепатита и компенсаторного желчно-кислотно-зависимого апатоза гепатоцитов (33-35). У части холецистэктомированных больных с увеличенной концентрацией гидрофобной гепатотоксичной ко-канцерогенной дезоксихолевой желчной кислоты в сыворотке крови и/или в фекалиях отмечен повышенный риск рака толстой кишки (40-50).

Следовательно, в зависимости от дисфункции или недостаточности сфинктера Одди будет формироваться патология в гепатобилиопакреатодуоденогастральной зоне после холецистэктомии.

**Постхолецистэктомический синдром** – дисфункция сфинктера Одди, обусловленная нарушением его сократительной функции, препятствующее нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий (10-21).

### Диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди

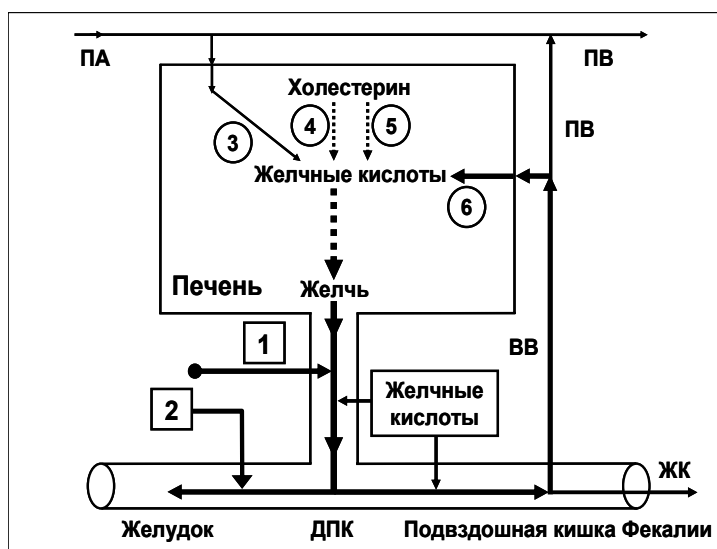
1. Комплекс функциональных расстройств продолжительностью свыше 3-х месяцев, основными клиническими симптомами которых являются рецидивирующие приступы сильных или умеренных болей продолжительностью более 20 минут, сопровождающихся тошнотой и/или рвотой и локализующиеся:
  - a. в эпигастрии или правом подреберье с иррадиацией в спину и правую лопатку (**билиарный тип**)
  - b. в левом подреберье с иррадиацией в спину, уменьшающиеся при наклоне вперед (**панкреатический тип**)
  - c. опоясывающие (**сочетанный тип**)
  - d. неустойчивый стул с чередованием поносов и запоров
  - e. диспепсический синдром**Боль может сочетаться со следующими признаками:**
  - Начало после приема пищи
  - Появление в ночные часы
2. По данным УЗИ исследования **расширение общего желчного протока до 4-10 мм.**
3. **Недостаточность сфинктера Одди** сопровождается повышенным выведением печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку и формированием дуодено-гастрального рефлюкса.

### Причины болевого синдрома и хронического воспаления в желчевыводящих протоках и сфинктере Одди

1. Патология гладкомышечных и эпителиальных клеток (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных и эпителиальных клетках желчевыводящих протоков и сфинктере Одди).
2. Гиперсекреция гликопротеинового муцина в просвет общего желчного протока (избыточная экспрессия ЦОГ-2 в эпителиальных клетках желчевыводящих протоков).
3. Увеличение сопротивления общего желчного протока (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках сфинктера Одди).

### Механизм развития патологических нарушений

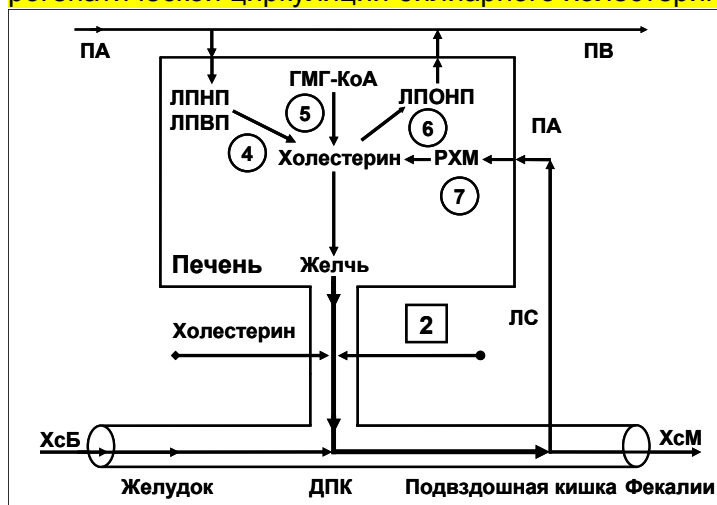
Избыточный пассаж печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку увеличивает частоту пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот. У больных после холецистэктомии повышена пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (рис. 33).



**Рис. 33.** Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у больных после холецистэктомии. 1 – пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 2 – дуодено-гастральный рефлюкс желчи; 3 – поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; 4 – синтез желчьей 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.

Отсутствие желчного пузыря у больных после холецистэктомии способствует увеличению пассажа печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку и пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции билиарного холестерина и билирубина (рис. 34).



**Рис. 34.** Обмен холестерина у больных после холецистэктомии.

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.

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. 33).

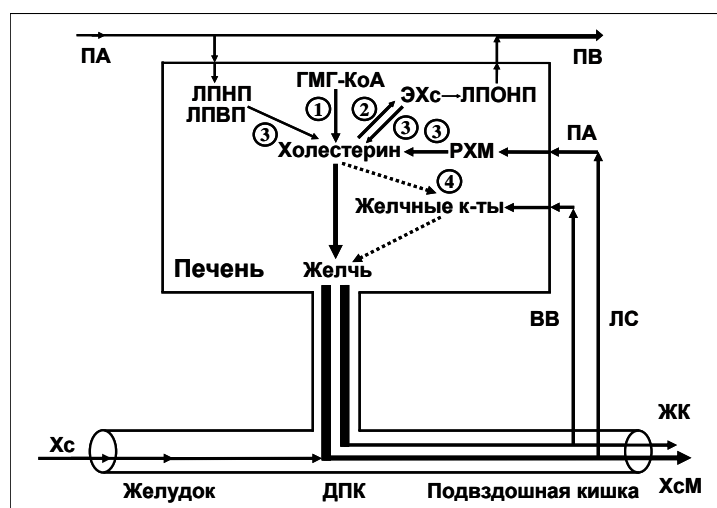
Увеличению **пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции билиарного холестерина** способствует увеличению абсорбции билиарного холестерина в тонкой кишке, поступлению билиарного холестерина в гепатоциты и повышенной секреции в печеночную желчь (рис. 34).

Этот фактор способствует формированию **“литогенной” печеночной желчи** и **предрасполагает к холедохолитиазу** (формирование желчных камней в желчных протоках (рис. 35)).



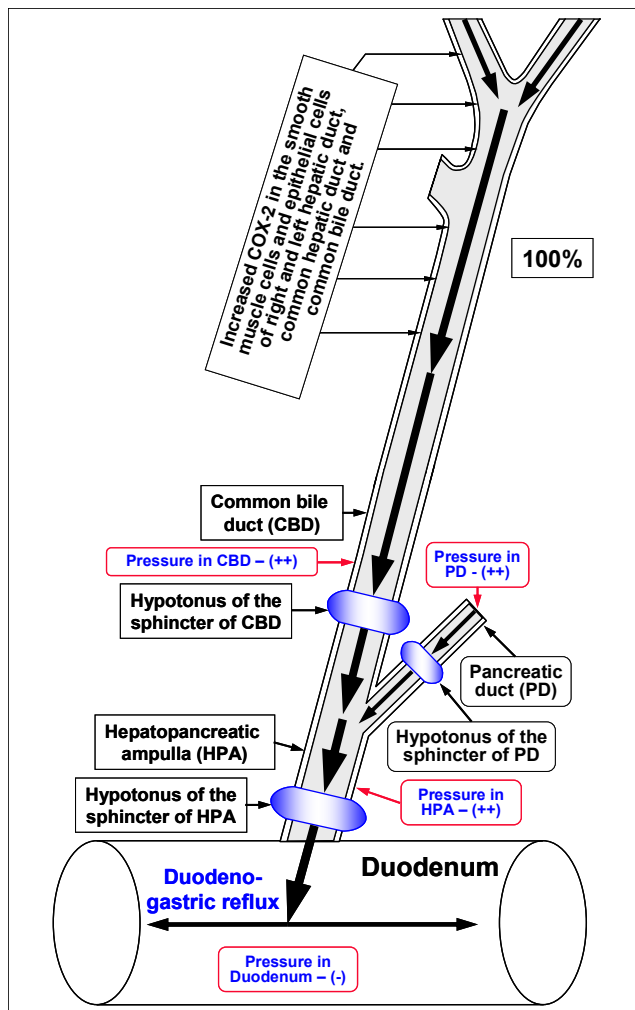
**Рис. 35.** Механизм формирования **литогенной печеночной желчи** у больных после холецистэктомии.

Увеличение **пузырно-независимого выведения билиарного холестерина** и повышение концентрации желчных кислот в дуоденальной желчи способствуют преципитации кристаллов моногидрата холестерина в просвете двенадцатиперстной кишки у больных после холецистэктомии (рис. 36).

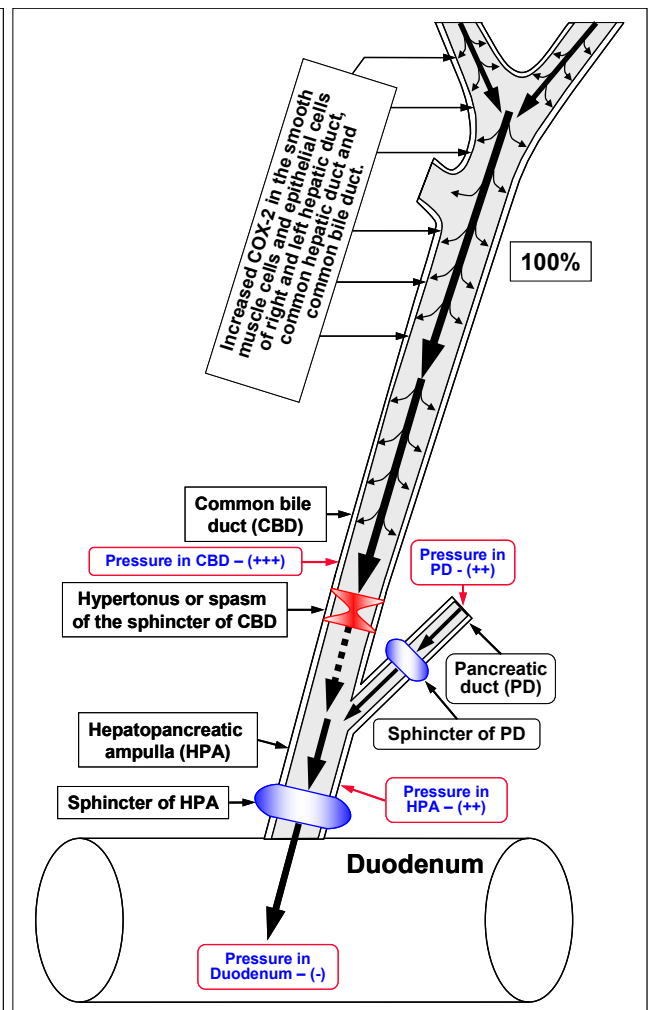


**Рис. 36.** Обмен холестерина и желчных кислот у больных после холецистэктомии. 1 – биосинтез холестерина; 2 – синтез эфиров холестерина; 3 – гидролиз эфиров холестерина; 4 – биосинтез желчных кислот. **РХМ** – ремнантные хиломикроны; **ЖК** – желчные кислоты; **ХсБ** – холестерин безводный; **ХсМ** – моногидрат холестерина; **ПА** – печеночная артерия; **ПВ** – печеночная вена; **ВВ** – воротная вена; **ЛС** – лимфатические сосуды.

При **недостаточности сфинктера Одди**, избыточное поступление печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку способствует формированию **дуоденогастрального рефлюкса** и развитию **хронического атрофического гастрита** в антральной части желудка, нередко сопровождающегося **кишечной метаплазией**, и **гастродуоденита** (рис. 33, 37).



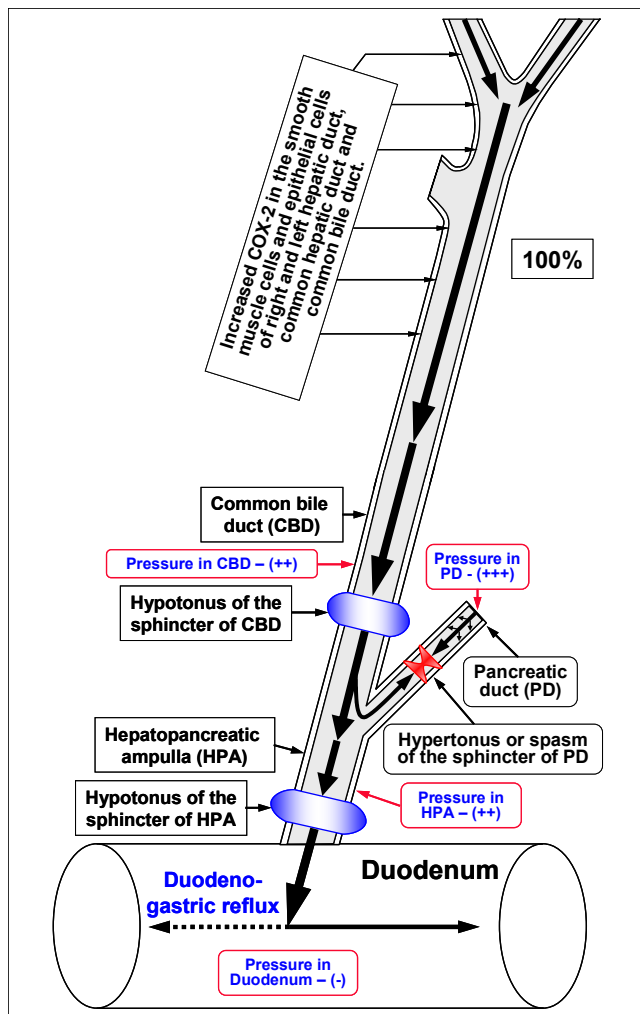
**Рис 37.** Пассаж печеночной желчи и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных после холецистэктомии, недостаточностью сфинктера Одди и дуоденогастральным желчным рефлюксом (хронический желчный рефлюкс гастрит).



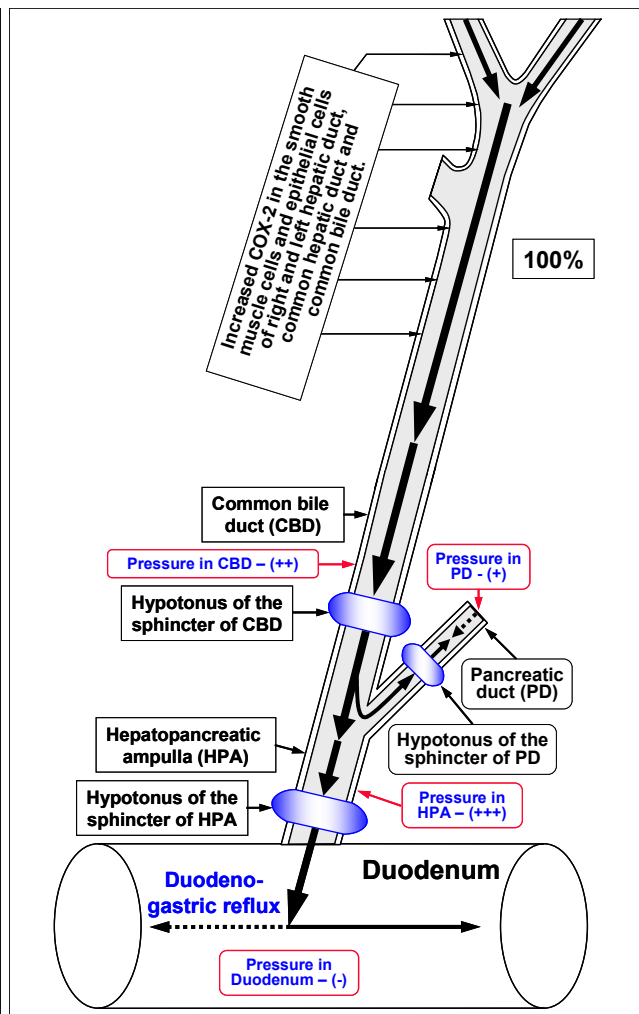
**Рис 38.** Пассивный пассаж печеночной желчи и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных после холецистэктомии и III билиарным типом дисфункции сфинктера Одди (гипертонус сфинктера общего желчного протока).

При дисфункции сфинктера Одди (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных и эпителиальных клетках сфинктера Одди), затрудненное поступление печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку способствует возникновению функциональной желчной гипертензии, расширению общего печеночного и желчного протока, развитию болевого синдрома в эпигастрии или правом подреберье (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных и эпителиальных клетках желчевыводящих протоков) и хроническому “мягкому” внутривнутрипеченочному холестазу и/или реактивному гепатиту (билиарный тип) (рис. 38).

У части больных после холецистэктомии при дисфункции сфинктера Одди (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных и эпителиальных клетках сфинктера Одди), затрудненное поступление печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку способствует возникновению функциональной гипертензии в общем желчном протоке и появлению функциональной гипертензии в Вирсунгиановом протоке поджелудочной железы, развитию болевого синдрома в левом подреберье и формированию явлений хронического билиарного панкреатита (панкреатический тип) (рис. 39).



**Рис 39а.** Пассаж печеночной желчи и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных после холецистэктомии и III панкреатическим типом дисфункции сфинктера Одди (хронический спастический панкреатит).



**Рис 39б.** Пассаж печеночной желчи и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных после холецистэктомии и билиарно-панкреатическим рефлюксом (хронический билиарный панкреатит).

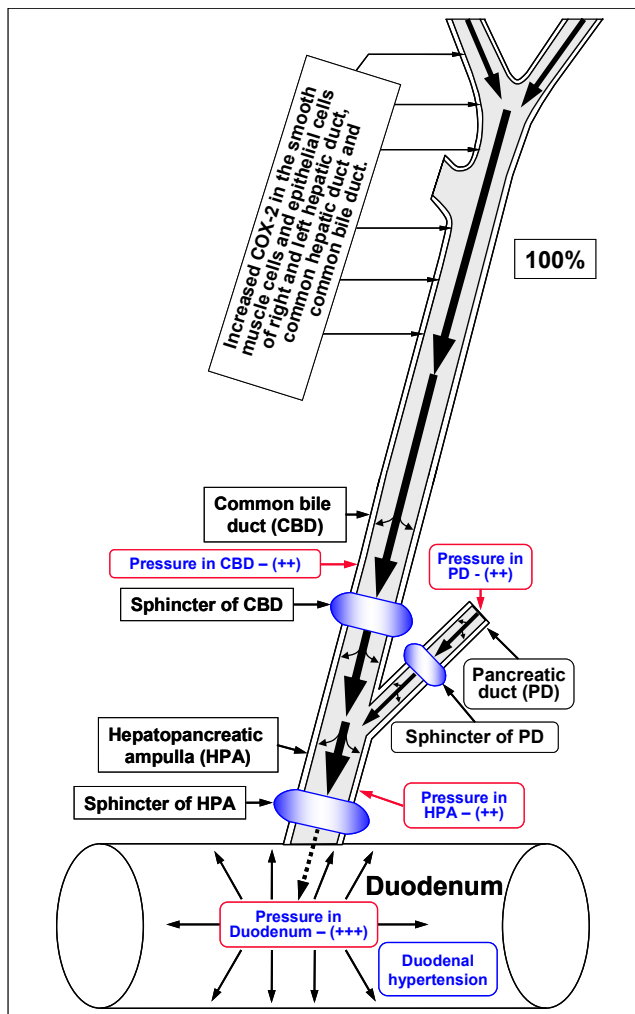
При дисфункции сфинктера Одди (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных и эпителиальных клетках сфинктера Одди), затрудненное поступление печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку способствует возникновению функциональной желчной гипертензии, расширению общего печеночного и желчного протока, развитию болевого синдрома в эпигастрии или правом подреберье (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных и эпителиальных клетках желчевыводящих протоков), хроническому “мягкому” внутрипеченочному холестазу и/или реактивному гепатиту, функциональной гипертензии в Вирсунгиановом протоке поджелудочной железы, развитию болевого синдрома в левом подреберье и формированию явлений хронического билиарного панкреатита (смешанный тип) (рис. 40).

#### Патогенетическое лечение больных после холецистэктомии

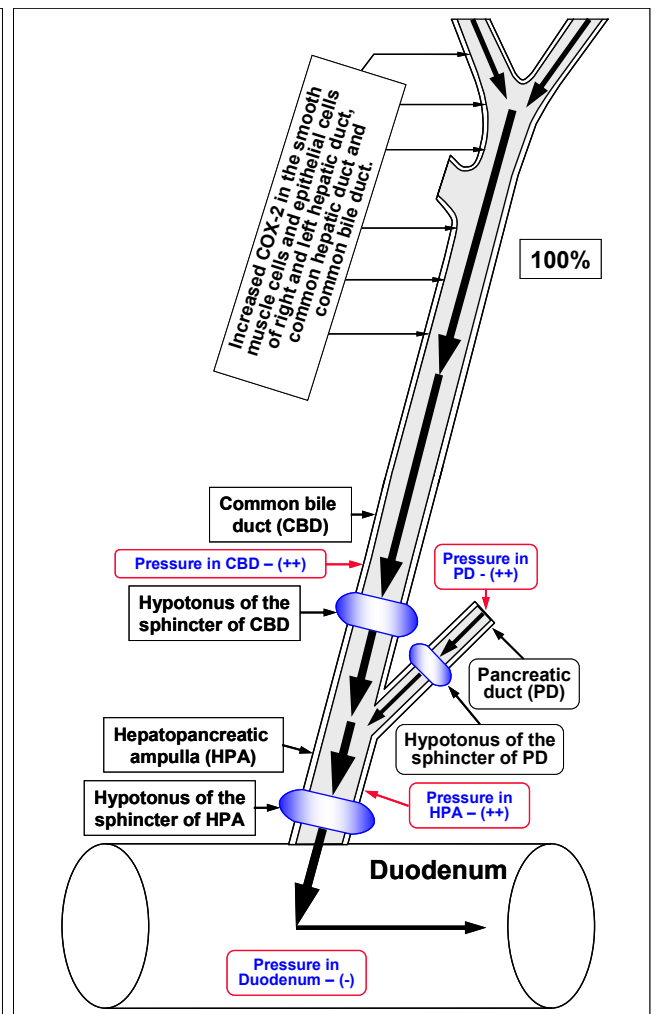
Соответственно, лечение больных после перенесенной холецистэктомии (постхолецистэктомический синдром – дисфункция или недостаточность сфинктера Одди) (с болевым синдромом) и с целью профилактики холедохолитиаза, дуоденогастрального рефлюкса, атрофического гастрита антрального отдела желудка и хронического 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 – 2 месяца.





**Рис 40.** Пассаж печеночной желчи и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных после холецистэктомии и синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (дуоденальная гипертензия—повышение внутрипросветного давления в ДПК).



**Рис 41.** Пассаж печеночной желчи и сока поджелудочной железы в просвет ДПК у больных после холецистэктомии и после лечения препаратами **целекоксиб** и **урсодезоксихолевой кислоты** (нормальная функция сфинктера Одди).

**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 снизить 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, сни-

жая 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% (рис. 41).

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. Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy. The new "gold standard"? *Arch Surg* 1992; **127(8)**: 917-921.
2. Begos DG, Modlin IM. Laparoscopic cholecystectomy: from gimmick to gold standard. *J Clin Gastroenterol* 1994; **19(4)**: 325-330.
3. Moss G. Laparoscopic cholecystectomy and the gold standard. *J Laparoendosc Surg* 1995; **5(1)**: 63-64.
4. 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.
5. Sain AH. Laparoscopic cholecystectomy is the current "gold standard" for the treatment of gallstone disease. *Ann Surg* 1996; **224(5)**: 689-690.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Komarov FI, Galkin VA, Ivanov AI, Maksimov VA. Associated diseases of organs of duodenocholedochopancreatic zone. Moscow: Medicine, 1983: 1-256.
11. Zubovski GA, ed. Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases. Moscow: Medicine, 1987: 1-240.
12. Bilhartz LE, Horton JD. Gallstone disease and its complications. 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: 948-972.
13. Portincasa P, van de Meeberg P, van Erpecum KJ, Palasciano G, VanBerge-Henegouwen GP. An update on the pathogenesis and treatment of cholesterol gallstones. *Scand J Gastroenterol* 1997; **223**: 60-69.

14. **Mulvihill SJ.** Surgical management of gallstone disease and postoperative complications. 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: 973-984.
15. **Extrahepatic biliary system diseases: the gallbladder dysfunction and states after cholecystectomy.** *International Bulletin: Gastroenterology.* 2001; **6**: 1-4.
16. **Ros E, Zambon D.** Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gallstone patients before and two years after surgery. *Gut* 1987; **28(11)**: 1500-1504.
17. **Middelfart HV, Kristensen JU, Laursen CN, Qvist N, Højgaard L, Funch-Jensen P, Kehlet H.** Pain and dyspepsia after elective and acute cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 1998; **33(1)**: 10-14.
18. **Bisgaard T, Rosenberg J, Kehlet H.** From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective follow-up analysis. *Scand J Gastroenterol* 2005; **40(11)**: 1358-1364.
19. **Vetthus M, Berhane T, Søreide O, Søndena K.** Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, non-complicated gallstone disease and acute cholecystitis. *J Gastrointest Surg* 2005; **9(6)**: 826-831.
20. **Berhane T, Vetthus M, Hausken T, Olafsson S, Søndena K.** Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006; **41(1)**: 93-101.
21. **Bystrovskaja EV.** Postcholecystectomy syndrome: pathogenetic and therapeutic clinical aspects of problem. *Medical Recommendation.* 2012; **2**: 83-87.
22. **Barthel M, Affriat C, Bernard JP, Berthezene P, Dagorn JC, Sahel J.** Is biliary lithiasis associated with pancreatographic changes? *Gut* 1995; **36(5)**: 761-765.
23. **Barthel M, Spinoza S, Affriat C, Berthezene P, Sahel J.** Influence of age and biliary lithiasis on the diameter of the common bile duct. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; **19(2)**: 156-160.
24. **Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK, Kumar R, Negi TS, Tandon RK.** Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and un-explained biliary pain: response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; **19(10)**: 1206-1211.
25. **Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT, Lam CM, Wong BC, Wong J.** Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **22(5)**: 423-431.
26. **Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, Stads S, Go PM, Bosscha K, van Berge-Henegouwen GP, van Erpecum KJ.** Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005; **100(11)**: 2540-2550.
27. **Carey MC, Duane WC.** Enterohepatic circulation. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA, editors. The Liver, Biology and Pathobiology. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 719-767.
28. **Hofmann AF.** Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids. In: Feldman M, Schar-schmidt BF, Sleisenger MH, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 937-948.
29. **Arlow FL, Dekovich AA, Priest RJ, Behr WT.** Bile acid-mediated postcholecystectomy diarrhea. *Arch Intern Med* 1987; **147(7)**: 1327-1329.
30. **Fort JM, Azpiroz F, Casellas F, Andreu J, Malagelada JR.** Bowel habit after cholecystectomy: physiological changes and clinical implications. *Gastroenterology* 1996; **111(3)**: 617-622.
31. **Potter GD.** Bile acid diarrhea. *Dig Dis Sci* 1998; **16(2)**: 118-124.
32. **Portincasa P, Di Ciaula A, Palmieri V, Velardi A, VanBerge-Henegouwen GP, Palasciano G.** Impaired gallbladder and gastric motility and pathological gastroesophageal reflux in gallstone patients. *Europ J Clin Invest* 1997; **27(8)**: 653-661.
33. **Isogai M, Yamaguchi A, Hori A, Nakano S.** Hepatic histopathological changes in biliary pancreatitis. *Amer J Gastroenterol* 1995; **90(3)**: 449-454.
34. **Honda A, Yoshida T, Tanaka N, Matsuzaki Y, He B, Shoda J, Osuga T.** Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. *J Gastroenterol* 1995; **30(1)**: 61-66.
35. **Geraghty JM, Goldin RD.** Liver changes associated with cholecystitis. *J Clin Pathol* 1994; **47(5)**: 457-460.
36. **Méndez-Sánchez N, Bahena-Aponte J, Chávez-Tapia NC, Motola-Kuba D, Sánchez-Lara K, Pon-ciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M.** Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol* 2005; **100(4)**: 827-830.
37. **Gonzalez-Perez A, Garcia Rodriguez LA.** Gallbladder disease in the general population: association with cardiovascular morbidity and therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; **16(5)**: 524-531.
38. **Méndez-Sánchez N, Zamora-Valdés D, Flores-Rangel JA, Pérez-Sosa JA, Vázquez-Fernández F, Lezama-Mora JI, Vázquez-Elizondo G, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M.** Gallstones are associated with carotid atherosclerosis. *Liver Int* 2008; **28(3)**: 402-406.
39. **Ruhl CE, Everhart JE.** Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology* 2011; **140(2)**: 508-516.
40. **Chavez-Tapia NC, Kinney-Novelo IM, Sifuentes-Rentería SE, Torres-Zavala M, Castro-Gastelum G, Sánchez-Lara K, Paulin-Saucedo C, Uribe M, Méndez-Sánchez N.** Association between cholecystec-tomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease. *Ann Hepatol* 2012; **11(1)**: 85-89.
41. **Ochsenkuhn T, Bayerderffer E, Meining A, Schinkel M, Thiede C, Nussler V, Sackmann M, Hatz R, Neubauer A, Paumgartner G.** Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels. *Cancer* 1999; **85(8)**: 1664-1669.



42. **Shekels LL, Beste JE, Ho SB.** Tauroursodeoxycholic acid protects in vitro models of human colonic cancer cells from cytotoxic effects of hydrophobic bile acids. *Lab Clin Med* 1996; **127(1)**: 57-66.
43. **Ekbom A, Yuen J, Adami HO, McLaughlin JK, Chow WH, Persson I, Fraumeni JF.** Cholecystectomy and colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; **105(1)**: 142-147.
44. **Goldbohm RA, van den Brandt PA, van Veer P, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJ.** Cholecystectomy and colorectal cancer: evidence from a cohort study on diet and cancer. *Int J Cancer* 1993; **53(5)**: 735-739.
45. **Bayerderffer E, Mannes GA, Richter WO, Ochsenkuhn T, Wiebecke B, Kepcke W, Paumgartner G.** Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1993; **104(1)**: 145-151.
46. **Bayerderffer E, Mannes GA, Ochsenkuhn T, Dirschedl P, Paumgartner G.** Variation of serum bile acids in patients with colorectal adenomas during a one-year follow-up. *Digestion* 1994; **55(2)**: 121-129.
47. **Bayerderffer E, Mannes GA, Ochsenkuhn T, Dirschedl P, Wiebecke B, Paumgartner G.** Unconjugated secondary bile acids in the serum of patients with colorectal adenomas. *Gut* 1995; **36(2)**: 268-273.
48. **Kamano T, Mikami Y, Kurasawa T, Tsurumaru M, Matsumoto M, Kano M, Motegi K.** Ratio of primary and secondary bile acids in feces. Possible marker for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1999; **42(5)**: 668-672.
49. **Johansen C, Chow WH, Jorgensen T, Mellekjær L, Engholm G, Olsen JH.** Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gallstones. *Gut* 1996; **39(3)**: 439-443.
50. **Chow WH, Johansen C, Gridley G, Mellekjær L, Olsen JH, Fraumeni JF.** Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer* 1999; **79(3-4)**: 640-644.

#### 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. **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.
  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, Doornewaard H, Hoebers 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**, 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.