

Заболевания желчевыводящих путей**Лапароскопическая холецистэктомия. Постхолецистэктомический синдром.****Лечение: целекоксиб и урсодезоксихолевая кислота**

Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей (дисфункция желчного пузыря, хронический некалькулезный холецистит, билиарный сладж, хронический калькулезный холецистит, желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром или состояние после холецистэктомии) являются одними из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения [1-8].

В настоящее время в США насчитывается около 30 млн. больных желчнокаменной болезнью и около 15 млн. больных после перенесенной холецистэктомии, что составляет 14.3% от всего населения, в Канаде – 25.0% (8.7 млн.), в Чили – 21.6-35.2% (4.8 млн.), в Перу – 14.3% (4.2 млн.), в ЮАР – 10.0% (4.9 млн.), в Италии – 13.8% (8.3 млн.), в Швеции – 15.0-50.5% (2.4 млн.), в Дании – 8.8-24.0% (около 1.0 млн.), в Норвегии – 21.9% (около 1.0 млн.), в Великобритании – 7.5-21.7% (9.1 млн.), в Австрии – 25.5% (2.1 млн.), в Германии – 19.7% (16.1 млн.), в Польше – 19.5% (7.4 млн.), в Румынии – 10.9% (2.3 млн.), во Франции – 15.7% (10.3 млн.), в России – 5.0-25.0% (20.1 млн.), в Индии – 6.1% (74.0 млн.), в Китае – 3.5% (47.1 млн.), в Японии – 3.2% (4.1 млн.) и т.д. [10-14]. Холестериновый холелитиаз составляет 70-80% от общего количества желчнокаменной болезни [10-14].

Ранняя диагностика и лечение патологии желчевыводящей системы имеет большое клиническое значение из-за трансформации функциональных нарушений в желчевыводящей системе в органическую патологию – дисфункция желчного пузыря → хронический некалькулезный холецистит без билиарного сладжа → хронический некалькулезный холецистит с билиарным сладжем → хронический калькулезный холецистит, что происходит в результате нарушения коллоидной стабильности желчи и присоединения воспалительного процесса [1-9].

Хронический калькулезный холецистит и желчнокаменную болезнь, как заболевания, требующие оперативного лечения, считают одной из главных проблем в гастроэнтерологии. Лапароскопическая холецистэктомия считается «золотым» стандартом в лечении хронического калькулезного холецистита [15-23]. Ежегодно в США оперируется 750.000 пациентов [10-14], в Германии – 190.000 [10-14], в России – 160.000 [4].

Отсутствие желчного пузыря приводит к возникновению функциональной желчной гипертензии и расширению общего печеночного и желчного протока [8, 24-31]. Через 3-5 лет после холецистэктомии увеличивается правый и левый долевыми печеночными протоками [8, 24-31].

Функциональная гипертензия в общем желчном протоке способствует появлению функциональной гипертензии и в Вирсунгиановом протоке поджелудочной железы с развитием явлений хронического панкреатита [8, 24-31]. В этот же период времени у части пациентов это сопровождается прогрессированием хронического панкреатита, дисфункции сфинктера Одди и дуоденогастрального рефлюкса [8, 24-45].

Дуоденогастральный рефлюкс смеси желчи и панкреатического сока способствует формированию атрофического гастрита в антральной части желудка [8, 24-45].

От 40% до 60% больных после холецистэктомии страдают различными диспепсическими расстройствами, от 20% до 40% болями различной локализации [32-45].

До 70% больных после холецистэктомии имеют явления хронического «мягкого» холестаза, хронического холестатического гепатита и компенсаторного желчно-кислото-зависимого апаптоза гепатоцитов [31-36].

У больных после холецистэктомии повышается риск возникновения диабета II типа, повышения артериального давления, уровня холестерина в сыворотке крови и сердечнососудистых заболеваний [46-50].

У части холецистэктомизированных больных с увеличенной концентрацией гидрофобной гепатотоксичной ко-канцерогенной дезоксихолевой желчной кислоты в сыворотке крови и/или в фекалиях отмечен повышенный риск рака толстой кишки [51-60].

Для лечения билиарного сладжа и растворения холестериновых желчных камней применяется урсодезоксихолевая желчная кислота [61-64]. При использовании урсодезоксихолевой желчной кислоты эффективность растворения варьирует от 20% до 70%, время растворения – от 6 до 24 месяцев, а рецидив холелитиаза составляет 10% в год или 50% в течение 5 лет [61-64].

Абсорбционно-концентрационная и эвакуаторная функции желчного пузыря играют важную роль в физиологии формирования пузырной желчи. Механизм формирования литогенной пузырной желчи обусловлен снижением абсорбционной и концентрационной функции желчного пузыря. Уменьшение концентрации желчных кислот в пузырной желчи связано со снижением абсорбции воды слизистой желчного пузыря. Повышение концентрации холестерина в фосфолипидных везикулах – с уменьшением абсорбции фосфолипидных везикул [9, 65-70].

Патогенез холестеринового холелитиаза включает наличие:

1) хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза (снижение абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря), способствующий формированию литогенной пузырной желчи и

2) хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза (уменьшение экскреторной функции печени), обуславливающий формирование литогенной печеночной желчи. Эти факторы способствуют формированию холестериновых желчных камней в желчном пузыре [9, 65-70].

Абсорбционная, концентрационная и эвакуаторная функции желчного пузыря играют важную роль в регуляции пузырно-зависимой и пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Желчный пузырь у человека, аккумулируя желчные кислоты и исключая их из энтерогепатической циркуляции, способствует уменьшению образования вторичных гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот (дезоксихолевой и литохолевой желчных кислот) и, тем самым, защищает печень, слизистую желудка, желчного пузыря и толстой кишки от их воздействия.

Абсорбционно-концентрационная и эвакуаторная функции желчного пузыря, функциональное состояние сфинктера Одди и анатомические особенности гепатопанкреатической ампулы сфинктера Одди определяют развитие и преобладание определенного типа патологии у каждого конкретного больного с заболеваниями желчевыводящих путей [9, 65-96].

Целекоксиб, эффективно блокируя воспаление в стенке желчного пузыря, значительно снижает риск образования холестериновых желчных камней [97].

Урсодезоксихолевая кислота при длительном приеме, блокируя воспаление в стенке желчного пузыря [98-101], растворяя кристаллы моногидрата холестерина [102-103], снижая литогенность пузырной желчи [104-108], восстанавливая эвакуаторную функцию желчного пузыря [109-114], улучшая накопительно-выделительную функцию печени [115-119], повышая кровоток в печени [120-128] и снижая литогенность печеночной желчи [115, 117], значительно сокращает риск трансформации билиарного сладжа в холестериновые желчные камни [129], риск возникновения острого калькулезного холецистита и билиарной колики [130-131], риск возникновения острого билиарного панкреатита и рецидивирующего панкреатита [130-135], у больных с желчнокаменной болезнью.

Урсодезоксихолевая кислота при длительном приеме, восстанавливая «пассаж» печеночной желчи в желчный пузырь и уменьшая «пассаж» печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку, нивелирует механизм возникновения дуоденогастрального рефлюкса желчи, снижает риск формирования желчного гастрита (атрофического гастрита антрального отдела желудка) и появления кишечной метаплазии в антральном отделе желудка [136-143].

Для купирования желчной колики и обострения хронического некалькулезного холецистита или острого калькулезного холецистита использовали диклофенак, гиосцин бутилбромид, кеторолак, меперидин, диклофенак с баралгином, теноксикам, трамадол, бутилскополамин, метамизол, флюрбипрофен, индометацин, напроксен, ибупрофен,

папаверин и т.д. [144-166]. Препараты вводили внутривенно, внутримышечно и перорально. Эффективность лечения варьировала от 70% до 92% [144-166]. Наибольшую эффективность показала комбинация НПВС + спазмолитик (диклофенак + баралгин). Диклофенак эффективно угнетал синтез провоспалительных простагландинов, а баралгин эффективно снимал спазм гладкой мускулатуры. Эти два препарата активно блокировали основные патогенетические механизмы асептического воспаления в стенке желчного пузыря и выраженного болевого синдрома в правом подреберье [147, 148].

Высокую эффективность (95%) для лечения заболеваний желчевыводящих путей продемонстрировала комбинацию целекоксиба и урсодезоксихолевой кислоты [167-169]. Эффективно купировался болевой и диспепсический синдром, толщина стенки уменьшалась до нормы, билиарный сладж активно элиминировался, восстанавливалась объемная скорость портального кровотока, накопительно-выделительная функция печени и эвакуаторная функция желчного пузыря [167-169].

Показана возможность эффективного использования (95%) комбинации мебевирина и урсодезоксихолевой кислоты для лечения хронического холецистита с билиарным сладжем [170].

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 F**, 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.
1. **Zubovski GA**. Radio and Ultrasonic Diagnosis of Biliary Tract Diseases. Moscow: Medicine, 1987: 36-174.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **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.
12. **Portincasa P**, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006; **368(9531)**: 230-239.
13. **Lammert F**, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* 2008; **48** Suppl 1: S124-135.
14. **Soper NJ**, Stockmann PT, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy. The new "gold standard"? *Arch Surg* 1992; **127(8)**: 917-921.
15. **Begos DG**, Modlin IM. Laparoscopic cholecystectomy: from gimmick to gold standard. *J Clin Gastroenterol* 1994; **19(4)**: 325-330.
16. **Moss G**. Laparoscopic cholecystectomy and the gold standard. *J Laparoendosc Surg* 1995; **5(1)**: 63-64.
17. **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.
18. **Sain AH**. Laparoscopic cholecystectomy is the current "gold standard" for the treatment of gallstone disease. *Ann Surg* 1996; **224(5)**: 689-690.
19. **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.

20. **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.
21. **Bueno Lledó J**, Planells Roig M, Arnau Bertomeu C, Sanahuja Santafé A, Oviedo Bravo M, García Espinosa R, Martí Obiol R, Espí Salinas A. Outpatient laparoscopic cholecystectomy: a new gold standard for cholecystectomy. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; **98(1)**: 14-24.
22. **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.
23. **Barthet M**, Affriat C, Bernard JP, Berthezene P, Dagorn JC, Sahel J. Is biliary lithiasis associated with pancreatographic changes? *Gut* 1995; **36(5)**: 761-765.
24. **Barthet 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.
25. **Potter GD**. Bile acid diarrhea. *Dig Dis Sci* 1998; **16(2)**: 118-124.
26. **Arlow FL**, Dekovich AA, Priest RJ, Beher WT. Bile acid-mediated postcholecystectomy diarrhea. *Arch Intern Med* 1987; **147(7)**: 1327-1329.
27. **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.
28. **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.
29. **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.
30. **Isogai M**, Yamaguchi A, Hori A, Nakano S. Hepatic histopathological changes in biliary pancreatitis. *Amer J Gastroenterol* 1995; **90(3)**: 449-454.
31. **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.
32. **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.
33. **Geraghty JM**, Goldin RD. Liver changes associated with cholecystitis. *J Clin Pathol* 1994; **47(5)**: 457-460.
34. **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.
35. **Hofmann AF**. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids. 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: 937-948.
36. **Ros E**, Zambon D. Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gallstone patients before and two years after surgery. *Gut* 1987; **28(11)**: 1500-1504.
37. **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.
38. **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.
39. **Berhane T**, Vetrhus 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.
40. **Vetrhus 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.
41. **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.
42. **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.
43. **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.
44. **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.
45. Méndez-Sánchez N, Bahena-Aponte J, Chávez-Tapia NC, Motola-Kuba D, Sánchez-Lara K, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol* 2005; **100(4)**: 827-830.
46. **Gonzalez-Perez A**, Garcia Rodriguez LA. Gallbladder disease in the general population: association with cardiovascular morbidity and therapy. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 2007; **16(5)**: 524-531.
47. **Méndez-Sánchez N**, Zamora-Valdés D, Flores-Rangel JA, Pérez-Sosa JA, Vásquez-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.
48. **Ruhl CE**, Everhart JE. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology* 2011; **140(2)**: 508-516.
 49. **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 cholecystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease. *Ann Hepatol* 2012; **11(1)**: 85-89.
 50. **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.
 51. **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.
 52. **Ekbom A**, Yuen J, Adami HO, McLaughlin JK, Chow WH, Persson I, Fraumeni JF. Cholecystectomy and colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; **105(1)**: 142-147.
 53. **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.
 54. **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.
 55. **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.
 56. **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.
 57. **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.
 58. **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.
 59. **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.
 60. **Bilhartz LE**. Cholesterol gallstone disease: the current status of nonsurgical therapy. *Amer J Med Sci* 1988; **296(1)**: 45-56.
 61. **Fromm H**, Malavolti M. Bile acid dissolution therapy of gallbladder stones. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; **6(4)**: 689-95.
 62. **Nilzell K**. Biliary lipid metabolism in gallstone disease and during gallstone dissolution treatment. Stockholm: Repro-Print AB, 1985: 1-105.
 63. **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.
 64. **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.
 65. **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.
 66. **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.
 67. **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.
 68. **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.
 69. **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.
 70. **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.
 71. **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.
 72. **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.
73. **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.
 74. **Myers SI**, Inman LR, Kalley-Taylor B, Riva A, Bartula L. Increased intragallbladder pressure stimulates gallbladder eicosanoid release. *Prostaglandins* 1994; **48(1)**: 53-66.
 75. **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.
 76. **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.
 77. **von Ritter C**, Niemeyer A, Lange V, Möhrle W, 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.
 78. **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.
 79. **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.
 80. **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.
 81. **Das JB**, Cosentino 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.
 82. **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.
 83. **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.
 84. **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.
 85. **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.
 86. **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.
 87. **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.
 88. **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.
 89. **Rege RV**, Prystowsky JB. Inflammation and a thickened mucus layer in mice with cholesterol gallstones. *J Surg Res* 1998; **74(1)**: 81-85.
 90. **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.
 91. **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.
 92. **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.
 93. **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.
 94. **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.
 95. **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.
 96. **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.
 97. **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.
 98. **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.
 99. **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.
100. **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.
101. **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.
102. **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.
103. **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.
104. **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 Gastroen-terol Hepatol* 2004; **16(3)**: 305-311.
105. **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.
106. **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.
107. **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.
108. **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.
109. **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.
110. **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.
111. **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.
112. **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.
113. **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.
114. **Beuers U**. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; **3(6)**: 318-328.
115. **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.
116. **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.
117. **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.
118. **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.
119. **Bomzon A**, Ljubuncic P. Ursodeoxycholic acid and in vitro vasoactivity of hydrophobic bile acids. *Dig Dis Sci* 2001; **46(9)**: 2017-2024.
120. **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.
121. **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.
122. **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.
123. **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.
124. **Bomzon A**, Ljubuncic P. Bile acids as endogenous vasodilators? *Biochem Pharmacol* 1995; **49(5)**: 581-589.
125. **Pak JM**, Lee SS. Vasoactive effects of bile salts in cirrhotic rats: in vivo and in vitro studies. *Hepatology* 1993; **18(5)**: 1175-1181.
126. **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.
127. **Itoh S**, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. *Clin Exp Dermatol* 2007; **32(4)**: 398-400.

128. **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.
129. **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.
130. **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.
131. **Venneman NG**, van Erpecum KJ. Gallstone disease: Primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; **20(6)**: 1063-1073.
132. **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.
133. **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.
134. **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.
135. **Scarpa PJ**, Cappell MS. Treatment with ursodeoxycholic acid of bile reflux gastritis after cholecystectomy. *J Clin Gastroenterol* 1991; **13(5)**: 601-603.
136. **Stefaniwsky AB**, Tint GS, Speck J, Shefer S, Salen G. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985; **89(5)**: 1000-1004.
137. **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.
138. **Rosman AS**. Efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in treating bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1987; **92(1)**: 269-272.
139. **Pazzi P**, Scalia S, Stabellini G. Bile reflux gastritis in patients without prior gastric surgery: Therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. *Curr Ther Res* 1989; **45**: 476-680.
140. **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.
141. **Ozkaya M**, Erten A, Sahin I, Engin B, Ciftci A, Cakal E, Caydere M, Demirbas 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.
142. **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.
143. **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.
144. **Henderson SO**, Swadron S, Newton E. Comparison of intravenous ketorolac and meperidine in the treatment of biliary colic. *J Emerg Med* 2002; **23(3)**: 237-241.
145. **Dula DJ**, Anderson R, Wood GC. A prospective study comparing i.m. ketorolac with i.m. meperidine in the treatment of acute biliary colic. *J Emerg Med* 2001; **20(2)**: 121-124.
146. **Chaudhary A**, Gupta RL. Double blind, randomised, parallel, prospective, comparative, clinical evaluation of a combination of antispasmodic analgesic Diclofenac + Pitofenone + Fempiverinium (Manyana vs Analgin + Pitofenone + Fempiverinium (Baralgan) in biliary, ureteric and intestinal colic. *J Indian Med Assoc* 1999; **97(6)**: 244-245.
147. **Golhar KB**, Gupta RL. Open labelled evaluation of injection Manyana (a combination of diclofenac + pitofenone + fempiverinium) in ureteric, biliary and intestinal spasm – a preliminary report. *J Indian Med Assoc* 1999; **97(9)**: 398-400.
148. **Al-Waili N**, Saloom KY. The analgesic effect of intravenous tenoxicam in symptomatic treatment of biliary colic: a comparison with hyoscine N-butylbromide. *Eur J Med Res* 1998; **3(10)**: 475-479.
149. **Smucny JJ**. IM diclofenac for biliary colic. *J Fam Pract* 1997; **45(4)**: 287-288.
150. **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.
151. **Schmieder G**, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Arzneimittelforschung* 1993; **43(11)**: 1216-1221.
152. **von Ritter C**, Niemeyer A, Lange V, Möhrle W, 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.
153. **Camp Herrero J**, Artigas Raventós V, Millá Santos J, Allende Honorato L, Domínguez Granados R, Moreno Carretero E. The efficacy of injectable flurbiprofen in the symptomatic treatment of biliary colic. *Med Clin (Barc)* 1992; **98(6)**: 212-214.
154. **Anez MS**, Martínez D, Pacheco JL, González H, Rivera J, Pelaschier E, Uzcátegui L, Romero MD,

- Molina Z, Roditti de Montilla M. Indomethacin in the treatment of acute cholecystitis and biliary colic. *G E N* 1991; **45(1)**: 32-37.
155. Inoue T, Mishima 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.
156. Svanvik J, Thornell E, Jivegard L. Treatment of biliary colic and acute cholecystitis with prostaglandin synthetase inhibitors. *Dig Dis Sci* 1990; **35(2)**: 284.
157. Goldman G, Kahn P.J, Alon R, Wiznitzer T. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor. *Dig Dis Sci* 1989; **34(6)**: 809-811.
158. Rossi PC, Giudicelli N, Parenti G, Pacetti E. Sodium diclofenac in the treatment of biliary pain: a controlled study using hyoscine N-butylbromide. *Clin Ter* 1988; **126(6)**: 405-410.
159. Karachalios GN, Tsimiklic S, Asimakis G, Helas G. Treatment of biliary colic with prostaglandin-synthetase inhibition: diclofenac sodium. *Singapore Med J* 1986; **27(3)**: 207-209.
160. Marsala F, Cavrini P, Bufalino L, Gardini F. Treatment of acute pain of ureteral and biliary colic with naproxen sodium administered by the parenteral route. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986; **6(6)**: 495-500.
161. 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.
162. Magrini M, Rivolta G, Movilia PG, Moretti MP, Liverta C, Bruni G. Successful treatment of biliary colic with intravenous ketoprofen or lysine acetylsalicylate. *Curr Med Res Opin* 1985; **9(7)**: 454-460.
163. Jönsson PE, Erichsen C, Holmin T, Petersson BA. Double-blind evaluation of intravenous indomethacin and oxycone-papaverine in the treatment of acute biliary pain. *Acta Chir Scand* 1985; **151(6)**: 561-564.
164. Niinikoski J, Nelimarkka O, Pekkola P. Intravenous indomethacin in biliary pain. A clinical investigation with metamizole as the control. *Ann Chir Gynaecol* 1984; **73(2)**: 69-72.
165. Brogginini M, Corbetta E, Grossi E, Borghi C. Diclofenac sodium in biliary colic: a double blind trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; **288(6423)**: 1042.
166. Turumin JL, Kozlova NM. The clinical aspects of the pathogenetic treatment of the patients with chronic acalculous cholecystitis. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2007; **70 (Fasc. 1)**: A34.
167. Turumin JL, Kozlova NM. Clinical effects of the pathogenetic treatment of patients with chronic acalculous cholecystitis. *Gut* 2007; **56(Suppl. 3)**: 280 (G-449).
168. Turumin JL, Kozlova NM. The restoration of the functional and metabolic state of hepatobiliary system in the patients with chronic acalculous cholecystitis before and after pathogenetic treatment. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2007; **70(Fasc. 1)**: A32.
169. Ilchenko IA, Deliukina OV. Significance of biliary dysfunction in the pathogenesis of gallstone disease. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011; **(7)**: 70-8.

Патенты (Россия)

1. Средство для профилактики образования камней в желчном пузыре (*Salsola collina* Pall.): Патент RU 2020947 C1 // Дата публикации: **15.10.1994** / Семенов А.А., Кузнецов И.Г., Сырчина А.И., Тюрюмин Я.Л., Никифоров С.Б., Лохэ Е.В.
2. Лечебно-профилактическое средство холестеринорегулирующего действия и способ лечения заболеваний, вызванных нарушением обмена холестерина в организме (*Salsola collina* Pall.): Патент RU 2043111 C1 // Дата публикации: **10.09.1995** / Чупин С.П.
3. Способ лечения гипомоторно-гипокинетической дискинезии желчевыводящих путей: Патент RU 2105577 C1 // Дата публикации: **27.02.1998** / Пальцев А.И.
4. Способ лечения больных калькулезным холециститом (МТБЭ): Патент RU 2129026 C1 // Дата публикации: **20.04.1999** / Шантуров В.А., Тюрюмин Я.Л., Мальцев А.Б.
5. Способ реабилитации больных после холецистэктомии: Патент RU 2221576 C1 // Дата публикации: **20.01.2004** / Сидоров В.В., Корюкина И.П., Туев А.В., Гусева Т.П., Завражных Л.А., Попова Т.Н., Овчинникова С.М., Букина Н.М., Смирнов В.В.
6. Способ дифференциальной диагностики дисфункции сфинктера Одди: Патент RU 2245102 C1 // Дата публикации: **27.01.2005** Бюл. №3 / Дерипаскина А.В., Яковлев А.А., Неласов Н.Ю.
7. Способ диагностики функциональных нарушений сфинктера Одди с применением динамической сонографии: Патент RU 2247535 C2 // Дата публикации: **10.03.2005** Бюл. №7 / Ахмедов В.А., Жуков Н.А.
8. Способ диагностики дискинезии желчевыводящих путей: Патент RU 2269292 C2 // Дата публикации: **10.02.2006** Бюл. №4 / Бутов М.А., Кузнецов П.С., Шелухина С.В., Еремина Ю.О., Ардатова В.Б.
9. Способ оценки функционального состояния желчевыводящей системы у пациентов после холецистэктомии: Патент RU 2283032 C1 // Дата публикации: **10.09.2006** Бюл. № 25 / Гибадулина И.О., Гибадулин Н.В., Богоутдинов М.Ш., Грязнов С.В., Тупицына Т.Ю.
10. Средство, обладающее гепатопротекторным действием (*Salsola collina* Pall.): Патент RU 227792 C2 // Дата публикации: **20.12.2006** Бюл. № 17 / Семенов А.А., Сырчина А.И., Ажунова Т.А., Толстихина В.В.
11. Способ лечения заболеваний, обусловленных и сопровождающихся нарушением метаболизма желчных кислот и холестерина: Патент RU 2294207 C2 // Дата публикации: **27.02.2007** Бюл. №6 / Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Максимов В.А., Сазонова И.И., Масловский Л.В.
12. Способ дифференциальной диагностики хронического панкреатита алкогольной и билиарной этиологии: Патент RU 2302003 C1 // Дата публикации: **27.06.2007** Бюл. №18 / Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Васильев Ю.В., Живаева Н.С., Винокурова Л.В., Серова Т.И., Лычкова А.Э.
13. Способ диагностики хронического панкреатита алкогольной этиологии: Патент RU 2320997 C2 //

- Дата публикации: **27.03.2008** Бюл. № 9 / Лазебник Л.Б., Винокурова Л.В., Трубицына И.Е., Лычкова А.Э., Губина А.В.
14. **Способ лечения хронического панкреатита со стенозом главного панкреатического протока:** Патент RU 2341203 C1 // Дата публикации: **20.12.2008** Бюл. № 35 / Погребняков В.Ю., Иванов П.А., Лиханов И.Д., Бердицкий А.А., Гончаров С.А.
 15. **Способ лечения обострения хронического холецистита (Celecoxib):** Патент RU 2348405 C2 // Дата публикации: **10.03.2009** Бюл. №7 / Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л.
 16. **Способ определения дискинезии желчного пузыря и сфинктера Одди:** Патент RU 2369333 C2 // Дата публикации: **10.10.2009** Бюл. №28 / Ильченко А.А., Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Делюкина О.В., Орлова Ю.Н., Лычкова А.Э.
 17. **Способ лечения больных хроническим некалькулезным холециститом и дискинезией желчевыводящих путей:** Патент RU 2387444 C2 // Дата публикации: **27.04.2010** Бюл. №12 / Сафонова С.Л., Емельянова Э.А., Платонова А.А.
 18. **Способ коррекции психоэмоциональных нарушений у пациентов с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии:** Патент RU 2401659 C2 // Дата публикации: **20.10.2010** Бюл. № 29 / Плотникова Е.Ю.
 19. **Способ прогнозирования развития дисфункции сфинктера Одди функционального типа после холецистэктомии:** Патент RU 2414712 C1 // Дата публикации: **20.03.2011** Бюл. № 8 / Серова Е.В., Винник Ю.С., Теплякова О.В., Ковалева О.А., Котловский Ю.В.
 20. **Способ диагностики дисфункции сфинктера Одди функционального типа после холецистэктомии:** Патент RU 2416802 C1 // Дата публикации: **20.04.2011** Бюл. №11 / Серова Е.В., Винник Ю.С., Теплякова О.В.
 21. **Способ восстановительного лечения пациентов, перенесших холецистэктомию:** Патент RU 2429888 C2 // Дата публикации: **27.09.2011** Бюл. №27 / Куликов А.Г., Сарапулова Н.Ю., Еремеев А.В., Иванова И.З.
 22. **Способ лечения желчнокаменной болезни (МТБЗ):** Патент RU 2437654 C1 // Дата публикации: **27.12.2011** Бюл. №36 / Сайфутдинов Р.Г.
 23. **Способ лечения и повышения качества жизни больных хроническим панкреатитом:** Патент RU 2448675 C1 // Дата публикации: **27.04.2012** Бюл. № 12 / Романова М.М., Бабкин А.П., Ширяев О.Ю., Харькина Д.Н.

Patents (USA)

1. **Method for the treatment of gallstones:** Patent US 4205086 // Publication Date: **27.05.1980** / Babayan V.K.
2. **Method for therapeutic use of methyl tertiary-butyl ether (MTBE):** Patent US 4758596 // Publication Date: **19.06.1988** / Thistle J.L., Allen M.J.
3. **Apparatus and method for removing obstructions in bodily organs or cavities:** Patent US 4902276 // Publication Date: **20.02.1990** / Zakko S.F.
4. **Low viscosity solvent mixture for dissolution of cholesterol gallstones (MTBE):** Patent US 4910223 // Publication Date: **20.05.1990** / Hofmann A.F.
5. **Therapeutic gallstone dissolution method (MTBE):** Patent US 5212202 // Publication Date: **18.05.1993** / Hofmann A.F., Scheingart C.D.
6. **Compositions and methods for treating gastrointestinal hypomotility and associated disorders:** Patent US 20070010543 A1 // Publication Date: **11.01.2007** / Ashburn T.T.
7. **FXR agonists for the treatment of nonalcoholic fatty liver and cholesterol gallstone diseases:** Patent US 20090163474 A1 // Publication Date: **25.06.2009** / Zhang S., Harnish D., Evans M.J., Wang J.
8. **Method for the treatment of gallstones:** Patent US 20090248033 A1 // Publication Date: **01.10.2009** / Forsell P.
9. **Use of Ezetimibe in the prevention and treatment of cholesterol gallstones:** Patent US 20100016273 A1 // Publication Date: **21.01.2010** / Miquel Poblete J.F., Nervi Oddone F., Gigotti Rivera A.G., Zanlungo Matsuhiro S.
10. **Agonists of guanylate cyclase useful for the treatment of hypercholesterolemia, atherosclerosis, coronary heart disease, gallstone, obesity and other cardiovascular diseases:** Patent US 20100152118 A1 // Publication Date: **17.06.2010** / Shailubhai K.
11. **Farnesoid X receptor agonists:** Patent US 8158665 // Publication Date: **17.04.2012** / Caldwell R., Deaton D.N., Mcfadyen R.B., Navas III F., Spearing P.K.