

# Wybrane aspekty diagnostyki i terapii kamicy żółciowej u dzieci

## The selected aspect of diagnosis and treatment of cholelithiasis in children

Wojciech Dębek<sup>1</sup>, Dariusz Marek Lebensztejn<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup> Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Summary:** Cholelithiasis (ChL) in children has become increasingly common during the last years. The increased morbidity results most likely from genetic factors, obesity, hemolytic disorders, parenteral nutrition, and dehydration. In general, gallstones develop in the bile as the precipitates of cholesterol. This is usually combined with a decreased gallbladder motility supporting stone formation. Thus the gallstones are mostly located in the gallbladder. The diagnosis of ChL is mainly based on ultrasound examination (US). US can be supplemented by other techniques such as endoscopic US (EUS), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), or endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). It is commonly accepted that cholecystectomy is the method of choice in the treatment of pediatric patients suffering from symptomatic gallstones. In most cases, laparoscopic cholecystectomy (LC) is a highly effective procedure with a short recovery time and low complication rate. Nowadays, LC can be safely performed in congenital hemolytic disorders, significant obesity, and after extensive abdominal surgical procedures as well as in other disorders in patients of all age groups.

**Słowa kluczowe:** kamica żółciowa • dzieci • diagnostyka • leczenie • cholecystektomia laparoskopowa

**Key words:** cholelithiasis • children • diagnosis • treatment • laparoscopic cholecystectomy

**Adres do korespondencji:** Wojciech Dębek, Klinika Chirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, Polska, e-mail: wdebek@umwb.edu.pl

Kamica żółciowa (*cholelithiasis*, ChL) rozpoznawana jest w ostatnich latach coraz częściej. W przypadku dzieci pozostaje to w szczególnym kontraście z okresem sprzed około 20–30 lat, kiedy rozpoznanie tej jednostki chorobowej należało do rzadkości. Wykrywalność kamicy żółciowej może w pewnym stopniu zależeć od znacznie poprawionej dostępności badań ultrasonograficznych, ale częstość tworzenia się złożeń żółciowych niewątpliwie także wzrasta. Ogólną częstość tej jednostki chorobowej w populacji ludzkiej szacuje się na około 10%. W USA na kamicy żółciową cierpi około 20 milionów ludzi, których koszty leczenia szacuje się na około 6 miliardów USD [1,2]. W populacji wieku rozwojowego częstość tego schorzenia oceniono na 0,13–1,9% [3,4].

Kamica żółciowa może wystąpić w każdym wieku, jednak w populacji wieku rozwojowego najczęściej rozpoznaje się ją u dzieci do 3-go roku życia i u dziewcząt w okresie pokwitania. Opisano również przypadki kamicy żółciowej u noworodków. Jojart [5] stwierdził obecność złożeń żółciowych

u 2 na 6 tysięcy badanych ultrasonograficznie noworodków. Złogi w pęcherzyku żółciowym wykazać można niekiedy nawet u 32–38 tygodniowych płodów, jednak znaczenie patogenetyczne tego faktu nie jest w pełni znane [6].

Złogi żółciowe są precipitatem składników żółci: cholesterolu, barwników żółciowych, białek i soli wapnia. Wytrącanie się zależy od złożonych zależności między micellami żółciowymi, zawierającymi lecytynę i fosfolipidy, solami żółciowymi i nierozpuszczalnym w wodzie cholesterolem. Podwyższone wydalanie cholesterolu z żółcią łączy się ze zmniejszeniem kurczliwości pęcherzyka żółciowego i zwiększoną produkcją śluzu. Wysycenie żółci cholesterolem przekraczające jego absorpcję przez rozpuszczalne w wodzie micelle powoduje jego wytrącanie się w drogach żółciowych, najczęściej w pęcherzyku (tzw. zjawisko wzrostu litogenności żółci) [1,7].

Równowaga produkcji i wydalania cholesterolu w wątrobie jest regulowana w zasadniczym stopniu przez aktywność

7 $\alpha$ -hydroksylazy cholesterolu (CYPT7A1), enzymu umożliwiającego konwersję cholesterolu do kwasów żółciowych. Aktywność CYPT7A1 regulowana jest zwrotnie za pomocą farmakologicznego receptora X (NR1H4), wrażliwego na stężenie kwasów żółciowych. Receptor X kontroluje także pompę kwasów żółciowych (ABCB11) i fosfatydylocholinę (ABCB4) [8-11]. Wykazano, że mutacje genu ABCB4 powodują ChL u mężczyzn poniżej 40 roku życia, a cholecystektomia nie zapobiega nawrotom objawowej kamicy. Natomiast mutacje genu ABCB11 powodują łagodną nawrotową cholestazę wewnątrzwątrobową, przy czym 2/3 nosicieli mutacji cierpią na kamice żółciową. Tym samym geny ABCB4 i ABCB11 zalicza się do tzw. „lithogenes” [12,13]. Badania genetyczne dowiodły, że kamica żółciowa często występuje rodzinie. Ryzyko wystąpienia ChL u młodych kobiet przy negatywnym wywiadzie rodzinnym wynosi około 2,6%, podczas gdy w przypadku obciążającego wywiadu rodzinnego ryzyko takie osiąga 11,8% [14].

Skład złożeń żółciowych jest różny. Ze względu na budowę chemiczną wyróżnia się kamienie cholesterolowe i barwnikowe; stwierdza się również złożeń mieszane. Złożeń, które u dorosłych składają się głównie z cholesterolu, u dzieci zwykle zawierają większe ilości węglanu wapnia, bilirubinianu wapnia lub polimerów bilirubiny. W szczególności u młodszych dzieci (poniżej 6-go roku życia) i chorych z przewlekłym procesem hemolitycznym stwierdza się złożeń barwnikowe [15]. Powstanie większych złożeń, np. u odwodnionych pacjentów, poprzedzone jest zwykle tworzeniem się tzw. „błotka” (sludge), a następnie tzw. mikrokryształów (microliths) o wielkości 1-3 mm [16].

Choć znane są czynniki predysponujące do tworzenia złożeń żółciowych u człowieka, nie można przewidzieć na pewno, u którego pacjenta wystąpi kamica żółciowa i czy będzie miała ona charakter objawowy, czy bezobjawowy. Obok rodzaju diety do kamicy żółciowej (złożeń cholesterolowe) predysponuje otyłość, płeć żeńska, ciąża i wiek powyżej 40 roku życia [7,17].

Za jedną z głównych przyczyn kamicy żółciowej uważa się brak żywienia doustnego (NPO) i całkowite żywienie parenteralne (TPN). NPO i TPN u dzieci powikłane są kamica pęcherzykową w kilkunastu procentach przypadków [18,19].

Konsekwencją braku doustnej podaży pokarmu jest obniżona kurczliwość pęcherzyka żółciowego, zagęszczanie zalegającej w pęcherzyku żółci i zaburzenia krążenia jelitowego kwasów żółciowych (zwłaszcza u niemowląt). To ostatnie zjawisko występuje szczególnie po resekcji końcowej 1/3 części jelita cienkiego – np. w przebiegu martwiczego zapalenia jelit lub z powodu wady wrodzonej. Do kamicy żółciowej predysponuje również odwodnienie pacjenta, zakażenia, mukowiscydoza, stosowanie niektórych leków np. doustnych środków antykoncepcyjnych czy fibratów [7,20]. Coraz częściej u dzieci rozpoznawana jest dyskineza dróg żółciowych, będąca również przyczyną wytrącania się złożeń w pęcherzyku żółciowym. Uważa się, że skutecznym leczeniem dyskinezy u dzieci może być cholecystektomia laparoskopowa (LC) [21].

Główną hemolityczną przyczyną kamicy żółciowej (złożeń barwnikowe) u dzieci jest anemia sierpowata. Choć nie zawsze prowadzi ona do wytworzenia złożeń żółciowych, stwierdzenie u tych pacjentów „błotka” pęcherzykowego jest wskaza-

niem do profilaktycznej cholecystektomii. Cholecystektomia w przebiegu anemii sierpowatej obarczona jest stosunkowo częstymi powikłaniami, dotyczącymi nawet 39% operowanych pacjentów. Kamica żółciowa występuje w około 50% przypadków wrodzonej sferocytosis (częściej u dziewcząt, niż u chłopców), natomiast talasemia jest rzadziej przyczyną ChL [22-24].

Kamica żółciowa wymaga leczenia z powodu dolegliwości bólowych oraz zagrożenia wystąpieniem zapalenia trzustki, żółtaczki mechanicznej, zapalenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych. Jak wskazują wyniki wieloośrodkowych badań, nawrotowe zapalenie trzustki w Europie w 25% przypadków powodowane jest przez złożeń żółciowe [25]. Większość pacjentów z kamica pęcherzykową prezentuje typowe objawy w postaci napadów bólów o charakterze kolki w prawym podżebrzu z promieniowaniem do łopatki (u starszych dzieci) lub bólów słabo zlokalizowanych (u dzieci małych). Bólom prowokowanym zwykle przez tłuste pokarmy towarzyszą nudności, wymioty i gorączka (w przypadku zapalenia dróg żółciowych). U wielu pacjentów obecność złożeń w pęcherzyku żółciowym nie daje dolegliwości (kamica bezobjawowa). Uważa się, że „niema” klinicznie kamica nie wymaga leczenia (z wyjątkiem pacjentów z przewlekłą hemolizą), natomiast nawet pojedynczy epizod dolegliwości może być wskazaniem do cholecystektomii. Wykazano jednak, że u kilku do kilkunastu procent dorosłych z bezobjawowym przebiegiem tej choroby w przyszłości może wystąpić zapalenie pęcherzyka żółciowego, żółtaczka mechaniczna, zapalenie trzustki a nawet rak pęcherzyka żółciowego (ryzyko wynosi 0,5%) [7]. Nie przeprowadzono jednak jak dotąd żadnego randomizowanego badania, analizującego przydatność cholecystektomii w porównaniu do przyjęcia postawy wyczekującej u pacjentów z bezobjawową kamica pęcherzykową [26].

Badania obrazowe odgrywają decydującą rolę w diagnostyce kamicy żółciowej. Złożeń są widoczne na zdjęciu przeglądowym brzucha tylko wtedy, jeśli są uwapnione, to jest w około 50% przypadków kamicy pochodzenia hemolitycznego oraz w około 15% przypadków złożeń cholesterolowych. Dużo bardziej przydatnym badaniem jest ultrasonografia, niezawodna u około 96% pacjentów z kamica pęcherzyka żółciowego. USG nie daje dokładnej i niezawodnej oceny liczby oraz wielkości złożeń, pozwala jednak na ich wykrycie w przewodzie żółciowym wspólnym i przewodach żółciowych wewnątrzwątrobowych, ocenę rozmiarów pęcherzyka żółciowego i stanu jego ściany, ocenę szerokości dróg żółciowych, ocenę mięszu wątroby, głowy trzustki, oraz wstępne różnicowanie cholestazy zewnątrz- i wewnątrzwątrobowej [7]. Uważa się, że ultrasonografia dróg żółciowych stała się dawno cennym narzędziem diagnostyki kamicy pęcherzyka także w ręku chirurgów, dając niezawodność i czułość około 90% [27]. Pokrewną metodą, coraz częściej stosowaną, jest ultrasonografia endoskopowa (*endoscopic ultrasonography*, EUS), która jest szczególnie przydatna w diagnostyce kamicy przewodowej zarówno u dorosłych [28,29], jak i u dzieci [30] oraz w diagnostyce „mikrolitiaz” i obecności tzw. „błotka” żółciowego [16].

Niezwykle cenną metodą diagnostyki, jak również leczenia kamicy dróg żółciowych (w szczególności kamicy przewodowej) jest endoskopowa cholangiopancreatografia wsteczna (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP). Obok wizualizacji zakontrastowanych dróg żółciowych i przewo-



dów trzustkowych ERCP umożliwia zabiegi lecznicze: sfinkterotomie, usprawniającą odpływ żółci i ewakuację złożeń do dwunastnicy oraz poszerzenie i protezowanie dróg żółciowych za pomocą stentów. Wskazaniem do ERCP wykonywanej przed lub po cholecystektomii może być kamica przewodu żółciowego wspólnego i dróg wewnątrztrętobowych jak również ostre żółciopochodne zapalenie trzustki. ERCP może być bezpiecznie wykonywane w każdym wieku, aczkolwiek należy pamiętać o możliwości wystąpienia powikłań (do 10%), związanych z tą techniką, do których należy ostre zapalenie trzustki, krwawienie, zakażenie oraz perforacja [31–33]. Nowszą nieinwazyjną metodą obrazowania dróg żółciowych jest cholangiopankreatografia metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP), jakkolwiek doświadczenia w diagnostyce populacji wieku rozwojowego, w szczególności u małych dzieci, są niewielkie [34].

Przy obecnych możliwościach chirurgicznych i odpowiedniej kwalifikacji pacjentów do cholecystektomii, leczenie zachowawcze kamicy żółciowej ma znaczenie jedynie pomocnicze. Podejmowane były próby leczenia farmakologicznego kamicy żółciowej preparatami kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) jednak skuteczność tej terapii zarówno u dorosłych jak i u dzieci jest kontrowersyjna. Większość autorów nie wykazała skuteczności UDCA w rozpuszczaniu złożeń żółciowych [35–38]. Sugeruje się jednak, że UDCA poprzez pozytywny wpływ na opróżnianie pęcherzyka żółciowego i poprzez zwalnianie i wydłużanie wydzielania enzymów trzustkowych zmniejsza dolegliwości kliniczne związane z kamicią żółciową [39,40]. Skutecznego rozpuszczenia złożeń (tylko cholesterolowych) można spodziewać się u niektórych dzieci z małymi, nieuwapnionymi kamieniami i z prawidłową motoryką dróg żółciowych [41].

Dzieci w każdym wieku, włącznie z okresem noworodkowym, mogą być skutecznie i bezpiecznie poddane leczeniu operacyjnemu. Standardową metodą leczenia uważaną za „złoty standard” jest obecnie laparoskopowa cholecystektomia [42,43]. Prawie całkowicie zarzucono cholecystolitomię, po której częstość nawrotów kamicy sięga do 30% [44].

W niepowikłanych przypadkach, u pacjentów z kamicią pęcherzykową cholecystektomię laparoskopową wykonuje się przez dostęp poprzez trzy trokary wprowadzone do jamy otrzewnej w okolicy pępka (kamera, CO<sub>2</sub>), w nadbrzuszu środkowym (operator) i śródbrzuszu prawym (asysta). Po wypreparowaniu pęcherzyka z ewentualnych zrostów identyfikuje się, zamyka klipsami i przecina przewód pęcherzykowy oraz tętnicę pęcherzykową. Pęcherzyk żółciowy usuwa się przez jeden z portów. LC umożliwia zwykle bardzo dokładny wgląd w operowaną przestrzeń, zapewnienie odpowiedniej hemostazy oraz uwzględnienie wariantów anatomicznych dróg żółciowych i unaczynienia. Wśród wczesnych powikłań cholecystektomii laparoskopowej wymienić należy uszkodzenie żeńwątrowych dróg żółciowych, śródoperacyjną perforację pęcherzyka żółciowego i krwawienie [43].

Cholecystektomia laparoskopowa umożliwia znaczne skrócenie pobytu w szpitalu (do 1–3 dni) i bardzo szybki powrót do pełnej aktywności. Wg większości znawców problemu w porównaniu do otwartej cholecystektomii LC daje mniej dolegliwości i powikłań pooperacyjnych, aczkolwiek najnowszy przegląd systematyczny 59 badań przeprowadzonych z randomizacją nie wykazał różnic w częstości występowania powikłań u pacjentów dorosłych leczonych z zastosowaniem LC i tradycyjnej, „otwartej” cholecystektomii [45]. Brak jest, jak dotąd, tego typu analiz w populacji dziecięcej. Należy jednak podkreślić, że efekt kosmetyczny LC jest nieporównanie lepszy, istotne klinicznie zrosty otrzewnowe występują rzadziej, utrata krwi jest znacznie mniejsza, a czas pobytu pacjenta w szpitalu oraz czas niekarmienia doustnego znamienne krótszy. Metody laparoskopowe umożliwiają również jednoczasowe usunięcie pęcherzyka żółciowego i śledziony w sferocytocie wrodzonej. Obecnie uważa się, że przebyte wcześniej operacje narządów jamy brzusznej nie zawsze są przeciwwskazaniem do LC, podobnie jak marskość wątroby [46] lub transplantacja narządów [47,48]. W razie potrzeby LC pozwala także na wykonanie cholangiografii śródoperacyjnej, do której wskazaniem może być niejasna anatomia lub podejrzenie obecności złożeń w drogach żółciowych. Cholangiografia śródoperacyjna nie jest jednak obecnie wykonywana rutynowo.

## Piśmiennictwo:

1. Portincasa P, Moschetta A, van Erpecum KJ i wsp: Pathways of cholesterol crystallization in model bile and native bile. *Dig Liver Dis*, 2003; 35: 118–26
2. Schaffer EA: Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21 century? *Curr Gastroenterol Rep*, 2005; 7: 132–40
3. Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A i wsp: Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000; 31: 411–17
4. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V i wsp: Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. *Am J Gastroenterol*, 1989; 84: 1378–82
5. Jojart G: Congenital cholelithiasis. *Orv Hetil*, 1995; 136: 67–70
6. Stringer MD, Lim P, Cave M i wsp: Fetal gallstones. *J Pediatr Surg*, 1996; 31: 1589–91
7. Nowak A, Nowąkowska-Dułała: Kamica żółciowa w: „Gastroenterologia i hepatologia kliniczna” red. Konturek SJ. PZWL, 2006; 506–17
8. Chiang JY: Bile acid regulation of gene expression: roles of nuclear hormone receptors. *Endocr Rev*, 2002; 23: 443–63
9. Juran BD, Lazaridis KN: Is the FXR the fix for cholesterol gallstone disease? *Hepatology*, 2005; 42: 218–21
10. Kalaany NY, Mangelsdorf DJ: LXRS AND FXR: The Yin and Yang of cholesterol and fat metabolism. *Annu Rev Physiol*, 2006; 68: 159–91
11. Moschetta A, Bookout AL, Mangelsdorf DJ: Prevention of cholesterol gallstone disease by FXR agonists in a mouse model. *Nat Med*, 2004; 10: 1352–58
12. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY i wsp: ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology*, 2003; 125: 452–59
13. van Mil SW, van der Woerd WL, van der BG i wsp: Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology*, 2004; 127: 379–84
14. Pannwitz H, Nürnberg D, Berndt H: Epidemiology of gallbladder calculi in young females. *Leber Magen Darm*, 1990; 20: 189–92
15. Friesen CA, Roberts CC: Cholelithiasis. Clinical characteristics in children. Case analysis and literature review. *Clin Pediatr*, 1989; 28: 294–98
16. Jungst C, Kullak-Ublick GS, Jungst D: Microolithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006; 20: 1053–62
17. Szwed Z, Życiński P: 4xF – nadal aktualne czynniki ryzyka kamicy żółciowej. *Wiad Lek*, 2007; 60: 11–12
18. Btaiche IF, Khalidi N: Parenteral nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotherapy*, 2002; 22: 188–211
19. Dray X, Joly F, Reijasse D i wsp: Incidence, risk factors, and complications of cholelithiasis in patients with home parenteral nutrition. *J Am Coll Surg*, 2007; 204: 13–21

20. Stuart GS, Tang JH, Heartwell SF, Westhoff CL: A high cholecystectomy rate in a cohort of Mexican American women who are postpartum at the time of oral contraceptive pill initiation. *Contraception*, 2007; 76: 357–59
21. Hofeldt M, Richmond B, Huffman K i wsp: Laparoscopic cholecystectomy for treatment of biliary dyskinesia is safe and effective in the pediatric population. *Am Surg*, 2008; 74: 1069–72
22. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP i wsp: Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. *Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. Blood*, 1997; 89: 1533–42
23. Tamary H, Auiner S, Freud E i wsp: High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003; 25: 952–54
24. Origa R, Galanello R, Perseu L i wsp: Cholelithiasis in thalassemia major. *Eur J Haematol*, 2009; 82: 22–25
25. Gullo L, Migliori M, Pezzilli R i wsp: An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97: 1959–62
26. Gurusamy KS, Samraj K: Cholecystectomy for patients with silent gallstones. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007; 1: Art. No.: CD006230
27. Fang R, Pilcher JA, Putnam AT i wsp: Accuracy of surgeon-performed gallbladder ultrasound. *Am J Surg*, 1999; 178: 475–79
28. Tse F, Liu L, Barkun AN i wsp: EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*, 2008; 67: 235–44
29. Lee YT, Chan FK, Leung WK i wsp: Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. *Gastrointest Endosc*, 2008; 67: 660–68
30. Varadarajulu S, Wilcox CM, Eloubeidi MA: Impact of EUS in the evaluation of pancreaticobiliary disorders in children. *Gastrointest Endosc*, 2005; 62: 239–44
31. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA i wsp: National Institutes of State-Health-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14–16, 2002. *Gastrointest Endosc*, 2002; 56: 803–9
32. Pfau PR, Chelimsky GG, Kinnard MF i wsp: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002; 35: 619–23
33. Vegting IL, Tabbers MM, Taminiau JA i wsp: Is endoscopic retrograde cholangiopancreatography valuable and safe in children of all ages? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009; 48: 66–71
34. Chavhan GB, Babyn PS, Manson D, Vidarsson L: Pediatric MR cholangiopancreatography: principles, technique, and clinical applications. *Radiographics*, 2008; 28: 1951–62
35. Gamba PG, Zancan L, Midrio P i wsp: Is there a place for medical treatment in children with gallstones? *J Pediatr Surg*, 1997; 32: 476–78
36. Della Corte C, Falchetti D, Nebbia G i wsp: Management of cholelithiasis in Italian children: a national multicenter study. *World J Gastroenterol*, 2008; 14: 1383–88
37. Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC i wsp: Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology*, 2006; 43: 1276–83
38. Lebensztejn DM, Skiba E, Kaczmarek M: Objawy kliniczne i biochemiczne oraz czynniki predysponujące do kamicy pęcherzyka żółciowego u dzieci w różnym wieku w badaniach własnych. *Ped Pol*, 2003; 78: 21–26
39. Lanzini A, Hall N, Facchinetti D, Northfield TC: Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on pancreatic enzyme secretion and gallbladder emptying. *Pancreas*, 1990; 5: 128–35
40. Colecchia A, Mazzella G, Sandri L i wsp: Ursodeoxycholic acid improves gastrointestinal motility defects in gallstone patients. *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 5336–43
41. Stawarski A, Iwańczak B, Iwańczak F: Czynniki predysponujące i wyniki leczenia farmakologicznego kwasem ursodezoksycholowym kamicy pęcherzyka żółciowego u dzieci. *Pol Merk Lek*, 2006; 20: 199–202
42. Kim PC, Wesson D, Superina R, Filler R: Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in children: which is better? *J Pediatr Surg*, 1995; 30: 971–73
43. Shamiyeh A, Wayand W: Current status of laparoscopic therapy of cholelithiasis and common bile duct stones. *Dig Dis*, 2005; 23: 119–26
44. DeCaluwe D, Akl U, Corbally M: Cholecystectomy versus cholecystolithotomy for cholelithiasis in childhood: long term outcome. *J Pediatr Surg*, 2001; 36: 1518–21
45. Keus F, Gooszen HG, Van Laarhoven CJHM: Systematic review: open small-incision or laparoscopic cholecystectomy for symptomatic cholelithiasis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009; 29: 359–78
46. Curro G, Baccarani U, Adani G, Cucinotta E: Laparoscopic cholecystectomy in patients with mild cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. *Transplant Proc*, 2007; 39: 1471–73
47. Kao LS, Kuhr CS, Flum DR: Should cholecystectomy be performed for asymptomatic cholelithiasis in transplant patients? *J Am Coll Surg*, 2003; 197: 302–12
48. Sianesi M, Capocasale E, Ferreri G i wsp: The role of cholecystectomy in renal transplantation. *Transplant Proc*, 2005; 37: 2129–30

