

Синдром холестаза

Е.А. Сергеева¹, Е.Г. Бурдина¹, О.Н. Минускин²

¹ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В обзорной статье на основе анализа данных литературы представлены классификация, этиопатогенез, принципы дифференциальной диагностики и лечения заболеваний печени, сопровождающихся синдромом холестаза.

Ключевые слова: обструктивный и необструктивный холестаз, урсодезоксихолевая кислота, адemetионин.

In the present review the authors analyze literature data on diagnostics and treatment of liver disorders accompanied with cholestasis. Classification, etiopathogenesis, principles of differential diagnostics of this pathology are discussed as well.

Key words: obstructive and non-obstructive cholestasis, ursodeoxycholic acid, ademetionine.

По современным представлениям, под холестазом понимают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи [15]. В зависимости от степени холестаза может происходить «обратное поступление» в печень (а в большинстве случаев и в кровь) веществ, которые должны поступать с желчью в кишечник [8]. Любой патологический процесс в печени (с поражением гепатоцитов и/или желчных канальцев) может сопровождаться холестазом [20].

Классификация холестаза учитывает причину, локализацию, продолжительность холестаза, а также нарушение метаболизма билирубина (табл. 1) [21].

Внепеченочный холестаз известен с древнейших времен, тогда как внутрипеченочный холестаз привлек внимание врачей только в середине XX столетия. Вплоть до 1960-х годов нарушения пассажа желчи на всех уровнях связывались исключительно с механической обструкцией различного происхождения. Собственно, термин «холестаз» в современном его понимании был введен Porper и Schaffer только в 1970 г. для обозначения не только механических причин затруд-

нения оттока желчи, но и в связи с нарушением секреции отдельных ее компонентов, в первую очередь гепатоцитом (внутрипеченочный холестаз) [14]. Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или внутрипеченочных протоков. Наиболее частой причиной внепеченочного холестаза являются камни общего желчного протока [14].

Внутрипеченочный холестаз развивается вследствие нарушения синтеза и метаболизма желчных кислот при таких заболеваниях, как гепатит, первичный билиарный цирроз и др., характеризуется уменьшением тока желчи и ее поступления в двенадцатиперстную кишку при отсутствии механического повреждения и обструкции внепеченочного билиарного тракта; может быть связан с нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии, являться следствием повреждения внутрипеченочных протоков или их сочетания [15]. Соответственно, выделяют интралобулярный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (каналикулярный) [18].

Гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз может быть обусловлен вирусными, алкогольными, лекарственными, токсическими повреждениями, связанными с поражениями печени; застойной сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями (доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз, холестаз беременных, муковисцидоз, α_1 -антитрипсиновая недостаточность и др.) [18].

Диагностика холестаза

В диагностике используются клинические проявления: зуд кожи, желтуха и нарушение пищеварения. Зуд кожи, желтуха наблюдаются при

Таблица 1

Формы холестаза

I.	1. Острый холестаз 2. Хронический холестаз	
II.	1. Холестаз без желтухи 2. Холестаз с желтухой	
III.	1. Без повреждения гепатоцитов 2. С повреждением гепатоцитов	
IV.	1. Функциональный внутрипеченочный: - врожденный - приобретенный	2. Механический внутрипеченочный обструктивный: - неполный внепеченочный обструктивный: - полный - неполный

значительном нарушении функции гепатоцитов ($\geq 80\%$) и не всегда являются ранними признаками. Маркерами хронического холестаза являются ксантомы (локализуются вокруг глаз, в ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди или спине). Туберозные ксантомы обнаруживаются на разгибательных поверхностях крупных суставов, ягодицах, местах, подвергающихся трению, в рубцах. Недостаточное содержание желчных кислот в просвете кишечника сопровождается нарушением переваривания жиров, развитием стеатореи, похуданием, дефицитом жирорастворимых витаминов (А, D, К, Е) [4]. Дефицит витамина D является одним из звеньев печеночной остеодистрофии (при хроническом холестазе) и проявляется остеопорозом, остеомалацией, кифозами, переломами. Проявлением дефицита витамина К служит геморрагический синдром. При недостатке витамина А возможно развитие нарушения «темновой адаптации». Дефицит желчи приводит к нарушению пищеварения и абсорбции жиров, что проявляется метеоризмом, снижением аппетита, непереносимостью жирной пищи, тошнотой, рвотой, стеатореей. Это состояние коррелирует с тяжестью холестаза. Стеаторея и диарея приводят к развитию мальабсорбции и последующему снижению массы тела [4].

Лабораторные маркеры: повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина, лейцинаминопептидазы (ЛАП) и 5-нуклеотидазы. ЩФ – главный энзиматический маркер холестаза. Нормальный уровень ЩФ не обязательно исключает холестаз. Низкий уровень ЩФ может быть связан с такими причинами, как врожденная гипофосфатемия, дефицит магния и цинка, пернициозная анемия, гипотиреоз, кахексия, лечение антикоагулянтами. Кроме того, у пожилых людей отмечается более низкий уровень ЩФ, чем у юных [5]. Для подтверждения холестатической природы повышения ЩФ необходимо исследовать уровень ЛАП и ГГТП. Чувствительность ГГТП при холестазе в 9 раз выше чувствительности ЛАП и в 6 раз выше ЩФ [21,22].

Повышение уровня ЩФ может наблюдаться и при ряде физиологических состояний (период роста, II и III триместры беременности), при переливании плацентарного альбумина, а также при заболеваниях костей (болезнь Педжета, переломы, остеомалация, опухоли, метастатические поражения) [4,21].

Однако в большинстве случаев повышение уровня ЩФ указывает на заболевание печени и холестаз. Повышение уровня ЩФ более чем в 10 раз от верхней границы нормы обычно говорит о наличии внутри- или внепеченочной обструкции желчеотделения. Двух- трехкратное повышение

может быть зафиксировано при различных заболеваниях печени. Сравнение степени повышения уровня ЩФ и трансаминаз позволяет дифференцировать холестаз и гепатоцеллюлярную патологию: при холестазе уровень ЩФ значительно выше, чем уровень трансаминаз [22].

Конъюгированная гипербилирубинемия специфична для холестаза в том случае, если одновременно отмечается повышение уровня ЩФ. Однако она выявляется непостоянно и ее наличие свидетельствует о тяжелом поражении гепатоцитов или желчных протоков [4, 21].

Гиперхолестеринемия является частым, но непостоянным признаком холестаза, нормальный уровень холестерина свидетельствует о сохранности синтетической функции гепатоцитов. При выраженных паренхиматозных поражениях печени, а особенно при развитии цирроза, содержание холестерина в крови падает [17].

Инструментальные методы исследования:

- **ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости** выявляет ряд признаков, объединенных в понятие эхографического синдрома «билиарной гипертензии». К ним относятся: расширение общего желчного протока (более 8 мм), расширение внутрипеченочных желчных протоков в виде звездчатых структур, «желчных озер» [6];

- **рентгенологические методы исследования** позволяют установить такие характерные признаки, как разворот подковы двенадцатиперстной кишки, деформация контуров кишки и пилорического отдела желудка, симптом Фротсберга (дефект в нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки в форме буквы «Е», сужение просвета кишки и замедленную эвакуацию желудочного содержимого при раке поджелудочной железы), а также возможно выявление парафатеральных дивертикулов, их размеров. Компьютерная томография (КТ) проводится в случае недостаточной информативности УЗИ. КТ визуализирует расширение желчных протоков и протока поджелудочной железы, метастазы в печень и внепеченочное распространение первичной опухоли. В настоящее время применяются более современные методики, позволяющие получать более четкое изображение опухоли (спиральная КТ, динамическая КТ с высоким разрешением), обладающие 74–96% чувствительностью и 90–94% специфичностью в диагностике холестаза. В сложных случаях выполняется магнитно-резонансная томография (МРТ) [18];

- **эндоскопическое исследование** верифицирует патологию фатерова соска и парафатеральной зоны;

- **эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)** – достаточно информа-

Дифференциальная диагностика холестаза (по W. Gerok, H.E. Blum, 2009 [8])

Обструктивный холестаз	Необструктивный холестаз
<p>Внепеченочная обструкция</p> <ul style="list-style-type: none"> • Холелитиаз • Холангиокарцинома • Сдавление желчных путей (лимфатические узлы, опухоли поджелудочной железы) • Холангит, перихолангит 	<p>Первичные холестатические поражения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вирусные гепатиты • Лекарственные гепатиты
<p>Более редкие</p> <ul style="list-style-type: none"> • Панкреатит, кисты поджелудочной железы • Паразитарные инфекции • Кисты общего желчного протока • Дивертикулы двенадцатиперстной кишки • Атрезия желчных протоков 	<p>Более редкие</p> <ul style="list-style-type: none"> • Идиопатический холестаз беременных • Наследственно-обусловленные формы холестаза (синдром Байлера, синдром Аладжиля, синдром ТНСА, синдром Дабина–Джонсона, синдром Ротора)
<p>Внутрипеченочная обструкция</p> <ul style="list-style-type: none"> • Внутрипеченочные опухоли или метастазы • Гепатолитиаз 	<p>Вторичные холестатические поражения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первичный билиарный цирроз • Другие формы цирроза
<p>Более редкие</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первичный склерозирующий холангит • Воспаление и фиброз в области портальных полей 	<p>Более редкие</p> <ul style="list-style-type: none"> • Правожелудочковая сердечная недостаточность • Протопорфиринурия • Полное парентеральное питание • Сепсис • Болезни накопления • Инфильтративные поражения печени (саркоидоз, злокачественные опухоли)

тивный метод прямого контрастирования панкреатического и желчных протоков водорастворимыми контрастными веществами путем катеризации устья большого дуоденального сосочка (БДС) [6].

Основными показаниями к дуоденоскопии и ЭРПХГ являются:

- механическая желтуха неясной этиологии;
- выявление объемного образования в поджелудочной железе при невозможности уточнения его характера с помощью других инструментальных методов (УЗИ, КТ, МРТ и др.);
- клиническая картина рака поджелудочной железы при отрицательных или сомнительных

данных других инструментальных методов диагностики;

- опухоль или подозрение на опухоль БДС;
- подозрение на опухоль желчных протоков [11].

Важно отметить, что ЭРХПГ из диагностической процедуры может быть трансформирована в лечебную (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, супрапапиллярная холедоходуоденостомия, экстракция и дробление камней, назобилиарное дренирование при желчной гипертензии и др.) [11].

- **пункционная биопсия печени проводится с целью морфологического, гистохимического и других методов изучения биоптатов.**

Таблица 3

Анамнестические, клинические и лабораторные критерии дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной форм холестаза (по W. Gerok, H.E. Blum, 2009 [8])

Необструктивный холестаз	Обструктивный холестаз
<p>Анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Прием алкоголя и лекарственных препаратов • Хроническое заболевание печени • Желтуха после приема лекарственных препаратов • Желтуха после поездок • Профессиональный контакт с инфекционными агентами, экзотоксинами • Случаи желтухи в семье или среди окружающих • Возраст моложе 40 лет 	<p>Анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Боли по типу желчной колики • Потеря массы тела • Наличие желчных камней в анамнезе или их оперативное лечение • Опухоли желчных протоков в анамнезе или их оперативное лечение • Возраст старше 40 лет
<p>Данные обследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кожные «печеночные знаки» (телеангиоэктазии) • Признаки портальной гипертензии (спленомегалия, асцит) 	<p>Данные обследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение печени и ее бугристая поверхность • Пальпируемый желчный пузырь • Пальпируемая опухоль в верхней половине живота • Лимфома
<p>Лабораторные данные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Значительное повышение уровней АСТ, АЛТ (≥ 300 ЕД/л) 	<p>Лабораторные данные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Значительное увеличение уровня билирубина и активности ЩФ при незначительно повышенных уровнях АЛТ и АСТ (≥ 200 ЕД/л)

Биохимические показатели в дифференциальной диагностике холестагического синдрома (Э.П. Яковенко и соавт. [19])

ЩФ	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
ГГТП	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	N
Холестерин	↑	↑	↑	N или ↓	↑	↑	↑	↑ или N	N
Конъюгированный билирубин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑ или N	N
Трансаминазы	↑	↑	↑	N или > в 2,5 раза	↑	↑	↑	↑ или N	N
γ-Глобулины	N	↑	↑	↑	↑	↑	N	↑ или N	↑ или N
Клиническая интерпретация	Обструкция подпеченочных желчных протоков (механическая желтуха); врожденная атрезия желчных протоков	Аутоиммунная деструкция желчных протоков (ПБЦ, ПСХ и др.), развернутая стадия заболевания	Аутоиммунная деструкция желчных протоков, ранняя стадия заболевания	Аутоиммунная деструкция желчных протоков, финальная стадия заболевания	Внутрипеченочный холестаз с нарушением питания желчных протоков и некрозом гепатоцитов (гепатиты различной этиологии, сепсис и другие бактериальные инфекции)	Нарушение метаболизма и состава желчных кислот (идиопатические холестаза, доброкачественный возвратный холестаз беременных)	Любой вариант внутри- и внепеченочного холестаза в сочетании с врожденной гипофосфатаземией, или гипотиреозом, или пернициозной анемией	Холестаз отсутствует. Иметь в виду заболевание костей, гипертиреоз, злокачественную опухоль, сердечную недостаточность, беременность, растущий организм	

Важнейшей задачей в диагностике холестаза является разграничение внутри- и внепеченочных форм, и в этом отношении выявление «билиарной гипертензии» является решающим. Все остальные исследования позволяют уточнить конкретную причину холестаза [6].

При проведении дифференциальной диагностики следует помнить, что холестаз может встречаться при многих заболеваниях (табл. 2).

При установлении холестаза необходимо определить его формы: обструктивный или необструктивный. Дифференциальная диагностика включает оценку анамнестических данных, результатов непосредственного исследования и лабораторных показателей (табл. 3).

Учитывая, что морфологическое исследование печени при наличии холестаза удастся провести далеко не всем больным, анализ биохимических показателей с определенной долей вероятности позволяет уточнить уровень и ведущий механизм развития нарушения желчеотделения (табл. 4).

В тех случаях, когда на основании такой оценки предполагается обструктивная форма холестаза, показано проведение ЭРХПГ. Если по клиническим данным не удастся разграничить между собой обструктивные и необструктивные формы холестаза, необходимо уточнить с помощью ультразвукового исследования, расширены ли внутрипеченочные желчные протоки. В этом отношении установление «билиарной гипертензии» является решающим [6,8].

Лечение. Цели терапии зависят от патологического процесса, лежащего в основе холестаза, и стадии заболевания и даже могут меняться на протяжении болезни [9]. Если известна причина холестаза, проводится этиологическое лечение: удаление конкрементов, резекция опухоли, отмена лекарственных средств, дегельминтизация, хирургическое, эндоскопическое восстановительное дренирование желчи (баллонная дилатация стриктур, эндопротезирование, билиодигестивные анастомозы) [9]. Рассмотрим основные направления медикаментозной терапии, оперативного лечения и немедикаментозных воздействий на холестаз и его осложнения.

Диетотерапия. Дефицит солей желчных кислот в просвете кишечника диктует особенности диеты при холестазе. Наряду с адекватным потреблением белка и калорий пациентам рекомендуется ограничение жиров до 40 г/сут. При необходимости жировой компонент пищи может восполняться энтеральными смесями, содержащими среднецепочечные триглицериды, которые перевариваются и абсорбируются в кишечнике даже при условии отсутствия желчных кислот. Стеаторея определяет необходимость обогащения пищи жирорастворимыми витаминами

и кальцием (либо дополнительное назначение в виде лекарственных препаратов) [17].

Лечение механической обструкции. Если говорить о хирургических вмешательствах, направленных на декомпрессию желчной системы, наиболее важным является применение эндоскопических технологий, направленных на лечение патологии внепеченочных желчных протоков, особенно холангиолитиаза (в среднем 10–15%, в пожилом и старческом возрасте – до 30%) [2].

Холангиолитиаз в сочетании с механической желтухой и холангитом или без них, стриктуры терминального отдела желчного протока являются абсолютными показаниями к эндоскопической папиллосфинктеротомии. При необходимости она дополняется удалением конкрементов с помощью специальной петли или корзинки Dormia, внутривнутрипротоковой литотрипсией (механической, лазерной, электрогидравлической), назобилиарным дренированием желчных протоков [7].

Фармакотерапия.

Цель лечения:

1) уменьшить поступление желчных кислот и других органических анионов в гепатоцит;

2) стимулировать превращение гидрофобных желчных кислот и других токсических веществ в гидрофильные и менее токсичные метаболиты;

3) стимулировать секрецию желчи;

4) стимулировать обратную секрецию желчных кислот и других потенциально токсичных субстанций в системный кровоток и экскрецию почками;

5) защитить поврежденные холангиоциты от токсического воздействия желчных кислот;

6) подавить апоптоз, вызываемый желчными кислотами;

7) подавить развитие фиброза [9, 24].

На сегодняшний день имеются основания утверждать, что наиболее эффективны в патогенетическом лечении холестаза урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и адеметионин [9].

УДХК воздействует на основные звенья патогенеза холестатических заболеваний печени по следующим направлениям: защищает поврежденные холангиоциты от токсического действия гидрофобных желчных кислот, стимулирует билиарную секрецию и метаболизм желчных кислот [9, 24]. Накопленные данные позволяют сгруппировать основные терапевтические эффекты УДХК следующим образом:

1. Холеретический эффект:

- вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет их конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;

- стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы; сти-

муляция вызывает уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот;

- индукция бикарбонатного холереза, усиливающего выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

2. Цитопротективный эффект: встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что ведет к стабилизации последней и повышает устойчивость к повреждающим факторам.

3. Антиапоптотический эффект: снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий и блокирующее, в свою очередь, активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов.

4. Иммуномодулирующий эффект: уменьшение экспрессии молекул HLA II класса на холангиоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- γ).

5. Гипохолестеринемический эффект: снижение всасывания холестерина в кишечнике, синтез холестерина в печени и экскреции холестерина в желчь.

6. Литолитический эффект: снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворения холестериновых камней [9].

Перечисленные выше механизмы действия УДХК являются патофизиологическим обоснованием ее использования в клинической практике. Уже сегодня при многих заболеваниях печени препараты УДХК являются средством выбора: при одних заболеваниях – в сочетании с другими препаратами, что заметно улучшает прогноз течения болезней; при других заболеваниях – как средство симптоматического лечения. Если рассматривать патогенез заболеваний печени с современных позиций, УДХК воздействует на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования болезней [13].

Показания для применения препаратов УДХК:

- первичный билиарный цирроз;
- первичный склерозирующий холангит;
- хронический активный гепатит;
- кистозный фиброз;
- холестаз при парентеральном питании;
- алкогольное поражение печени;
- профилактика поражений печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков;
- холестериновые камни желчного пузыря;
- неалкогольная жировая болезнь печени;
- дисфункциональные расстройства билиарного тракта [3].

Адеметионин также применяется при ряде заболеваний печени в качестве антихолестати-

ческого средства [2]. Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) представляет собой природное вещество, входящее в состав тканей организма, которое синтезируется в печени [5].

S-аденозил-L-метионин участвует в трех наиболее важных метаболических процессах - трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании. В этих реакциях он выступает либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов. При внутрипеченочном холестазае снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в них холестерина нарушает функционирование белковых транспортных систем, локализованных в них. Адеметионин, участвуя в реакциях трансметилирования, одна из которых представляет синтез фосфатидилхолинов, повышает подвижность мембран и увеличивает их поляризацию, что в свою очередь ведет к улучшению функционирования транспортных систем желчных кислот, связанных с мембранами гепатоцитов. В частности, улучшается функция Na^+ -, K^+ -АТФазного насоса [5].

Второй тип метаболических реакций, в которых непосредственно участвует адеметионин, — это реакции транссульфурирования, в том числе синтез глутатиона, одного из наиболее важных детоксицирующих агентов. Снижение его уровня в печени, возникающее при ее хронических заболеваниях, приводит к снижению защищенности гепатоцитов от свободных радикалов, эндогенных и экзогенных веществ. Детоксикация желчных кислот происходит путем их непосредственного сульфурования. Сульфурованные желчные кислоты способны защитить мембраны клеток от разрушительного действия несульфурованных желчных кислот, которые в высоких концентрациях присутствуют в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазае [5].

Реакции аминопропилирования являются третьим адеметионинзависимым биохимическим путем: аминопропильная группа переносится к полиаминам типа путресцина, спермина и спермидина, которые играют важную роль в структурах рибосом [10, 23]. В последние годы установлено, что аденозилметионин также оказывает влияние на обмен оксида азота, уменьшая выработку индуцибельной NO-синтетазы, и цитокиновый баланс, сдвигая его в сторону противовоспалительных цитокинов. Как дополнительный положительный эффект можно отметить антидепрессивное действие аденозилметионина [5].

Результаты многообразных воздействий адеметионина на метаболизм явились основанием для его использования в гепатологии в профилактике и лечении внутрипеченочного холестаза, защите печени от гепатотоксических веществ, алкоголя, наркотиков, медикаментов, инфекционных агентов [16].

Симптоматическое лечение включает борьбу

с зудом, гиперхолестеринемией, в некоторых ситуациях — со стеатореей, наконец, при длительно существующем холестазае проводят заместительную терапию в виде жирорастворимых витаминов [5].

Заключение

Этиология и механизмы развития холестаза многофакторны. На сегодняшний день продолжается изучение заболеваний, протекающих с синдромом холестаза. До настоящего времени остаются нерешенными многие вопросы этиологии, патогенеза, течения и лечения холестатических заболеваний печени. Присоединение симптомов холестаза к основному заболеванию изменяет его течение, утяжеляет состояние пациента, снижает иммунитет, приводит к развитию тяжелых септических осложнений, значительно снижает качество жизни и ухудшает прогноз. В связи с этим актуальной является диагностика синдрома холестаза, правильное и своевременное установление этиологической причины, что позволяет дифференцированно подходить к оценке функционального состояния печени, адекватно составить программу лечения и наблюдения больных, провести профилактику осложнений.

Литература

1. Бабак О.Я. Синдром холестаза: что нужно знать каждому врачу. // Украинский терапевтический журнал. — 2005. — №3. — С. 4-22.
2. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Семенов Н.В., Солоницин Е.Г. Принципы лечения холестатических заболеваний печени // Медицинский научно-практический журнал Лечащий врач 07/12 Гастроэнтерология.
3. Бокова Т.А. Желчнокаменная болезнь у детей: современные алгоритмы диагностики и лечения // Учебное пособие — М.: — 2011. — С. 22.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей // Под редакцией В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
5. Буеверов А.О. Возможности патогенетической терапии внутрипеченочного холестаза при лекарственных поражениях печени // Российские медицинские вести // Репринт. — 4.2010. — Т. XV. — С. 3.
6. Бурдина Е.Г., Сергеева Е.А., Юринова С.В. и др. // Дифференциальная диагностика синдрома холестаза в амбулаторно-поликлинической практике // Кремлевская медицина. Кремлевский вестник. — 2012. — №1. — С.42-49.
7. Ветшев П.С. Желчнокаменная болезнь и холецистит // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии // Лекция. — 2005. — №1. — С.20-21.
8. Вольфган Герок, Хуберт Е. Блюм. Заболевания печени и желчевыводящей системы //Прак. рук.: пер. с нем., под общ. ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. А.А. Шептулина. — М. МЕДпресс-информ. — 2009. — С. 33-37.
9. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз // Руководство для врачей. — М.: СИМК — 2012. — С. 25-3.

10. Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Первичный билиарный цирроз // *Consilium Medicum*. — 2002. — Т. 4. — №1. — С. 24.
11. Кувшинов Ю.П., Поддубный Б.К., Кормнов В.Г., Пирогов С.С. Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография в дифференциальной диагностике опухолей поджелудочной железы // *Consilium Medicum*. — 2005. — Т. 07. №3.
12. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. — М.: Анахарсис. — 2005. — 174 с.
13. Минушкин О.Н. Урсодеооксиголевая кислота (урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога. // *Методическое пособие*. — Москва. — 2009. — С. 13.
14. Мухина Ю.Г., Бельмер С.В., Дегтярева А.В, Гасилина Т.В. Холестаз и пути его коррекции в педиатрической практике: применение урсофалька. // *Журнал гастроэнтерологии гепатологии* №1 (97).
15. Подымова С.Д. Болезни печени. //3-е издание. *Руководство для врачей*. — Москва, Медицина. — 1998. — С. 703.
16. Подымова С.Д. Возможности клинического использования адеметионина у больных с заболеваниями печени // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2010. — №3. — С. 17– 24.
17. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. // Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина — М.: Гэотар Медицина. — 1999. — С. 859 — 864.
18. Широкова Е.Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. // *Consilium Medicum*. — 2007. — Т. 9. — №7. — С. 18–21.
19. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. Внутрпеченочный холестаз — от патогенеза к лечению // *Практикующий врач*. — 1998(2). — № 13. — С. 20-23.
20. Campos G.A., Guera F.A., Israel E.J. // *Effects of cholic acid infusion in fetal lambs*. *Acta Obstet. Gynecol Scand*. — 1986. — P. 23–26.
21. Kuntz E., Kuntz H. *Hepatology Principles and Practice*, 2nd ed. — Springer Verlag Berlin, Heiderberg. — 2006. — P. 906.
22. Lindor K.D., Talwalkar J.A., editors. *Cholestatic liver disease*. New Jersey: Humana Press. — 2008. — P. 188.
23. Nagoshi S., Fujiwara K. Putrescine as a comitogen of epidermal growth factor in rat liver growth // *Hepatology*. — 1994. — Vol. 20. — P. 725-730.
24. Paumgartner G., Puhl T. *Medical treatment of cholestatic liver disease* // *Clin. Liver Dis*. — 2008. — Vol. 12. — P. 53–81.