

УДК 616.36–008.64–092–07–08

Малов В.И.

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА В ГЕПАТОЛОГИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме. Под синдромом холестаза клиницисты понимают симптоматику, возникающую вследствие нарушения синтеза, секреции и оттока желчи. Длительно сохраняющийся холестаз сопровождается воспалением соединительной ткани и ведет к необратимым изменениям, а в дальнейшем (через месяцы или годы) – к развитию билиарного фиброза и билиарного цирроза (первичного или вторичного). Холестаз подразделяют на внутриспеченочный и внепеченочный. Они различаются по морфологическим признакам, по этиологии и механизмам развития. В статье подробно разбираются вопросы этиологии и патогенеза холестаза, диагностики и дифференциальной диагностики основных представителей холестатических заболеваний, общие принципы медикаментозной терапии.

Ключевые слова: холестаз, патогенез, диагностика, лечение.

Malov V.I.

A SYNDROME OF CHOLESTASIS IS IN HEPATOLOGY

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Summary. Under the syndrome of cholestasis clinicians understand a symptomatology, arising up because of violation of synthesis, secretion and outflow of bile. The protractedly saved cholestasis is accompanied by inflammation of connecting fabric and conduces to the irreversible changes, and in future (through months or years) - to development of biliary fibrosis and biliary cirrhosis (primary or secondary). A cholestasis is subdivided into intrahepatic and extrahepatic. They differentiate on morphological signs, on etiology and mechanisms of development. The article in detail is understood by the questions of etiology and pathogenesis of cholestasis, diagnostics and differential diagnostics of basic representatives of cholestatic diseases, principles of medicamentous therapy.

Keywords: cholestasis, pathogeny, diagnostics, treatment.

Под синдромом холестаза клиницисты понимают симптоматику, возникающую вследствие нарушения синтеза, секреции и оттока желчи. Если он длится более 6 недель, считается хроническим. В зависимости от этиологии холестаз подразделяют на внутриспеченочный и внепеченочный.

Морфологи отмечают особенности проявлений этих видов холестаза на клеточном уровне. При внутриспеченочном холестазе желчь может накапливаться в гепатоцитах и клетках Купфера (тогда используется термин «клеточный билирубиностаз»), или в расширенных каналикулах в виде капелек (обозначается «каналикулярный билирубиностаз») [1]. В случае внепеченочного холестаза желчь обнаруживают в расширенных междольковых желчных протоках («дуктулярный билирубиностаз») и в паренхиме печени, где образуются «желчные озёра» [2]. Длительно существующий холестаз сопровождается воспалением соединительной ткани и ведет к необратимым изменениям, а в дальнейшем (через месяцы или годы) – к развитию билиарного фиброза и билиарного цирроза (первичного или вторичного) [3, 4, 5].

Причины и механизмы развития различных вариантов холестаза. Внутриспеченочный холестаз может возникать при дефектном образовании желчи в гепатоците или обструкции внутриспеченочных желчных протоков. Могут иметь место и оба механизма (например, при лимфомах). Причиной гепатоцеллюлярного и каналикулярного внутриспеченочного холестаза могут быть вирусное, алкогольное, лекарственное, токсическое поражение клеток, метаболические нарушения (доброкачественный возвратный внутриспеченочный холестаз, холестаз беременных, муковисцедоз, недостаточность α 1-антитрипсина), застойная сердечная недостаточность. В отличие от других болезней, протекающих с внутриспеченочным холестазом, при первичном склерозирующем холангите могут вовлекаться мелкие и

крупные внутри- или внепечёночные желчные протоки. Причины внутрипеченочного холестаза у взрослых по механизмам возникновения подразделяют на вызывающие гепатоцеллюлярный холестаз (см. табл. 1) и холангиоцеллюлярный холестаз (см. табл. 2) [6, 7].

Таблица 1

Причины гепатоцеллюлярного холестаза

Сепсис, эндотоксемия
Вирусные гепатиты
Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит
Лекарственный холестаз, холестаз на фоне парентерального питания
Генетические нарушения:
✓ доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз
✓ прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз
✓ дефицит <i>ABCB4</i> (гена, кодирующего каналкулярную экспортную помпу фосфолипидов)
✓ внутрипеченочный холестаз беременных
✓ эритропоэтическая протопорфирия
Злокачественные инфильтративные заболевания:
✓ гематологические заболевания
✓ метастазы опухоли
Доброкачественные инфильтративные заболевания:
✓ амилоидоз
✓ саркоидозный гепатит и другие гранулематозы
✓ болезни накопления
Паранеопластические синдромы:
✓ лимфогранулематоз
✓ рак почки
Порок развития желчных протоков: врожденный печеночный фиброз
Узловая регенеративная гиперплазия
Сосудистые заболевания:
✓ синдром Бадда–Киари
✓ веноокклюзионная болезнь
✓ застойная печень
Цирроз любой этиологии

Таблица 2

Причины холангиоцеллюлярного холестаза

<i>Первичный билиарный цирроз</i> — ПБЦ (АМА+/ АМА–)
<i>Первичный склерозирующий холангит</i> (ПСХ)
Перекрестные синдромы ПБЦ/АИГ (аутоиммунный гепатит) и ПСХ/АИГ
IgG4-ассоциированный холангит
Идиопатическая дуктопения взрослых
Порок развития желчных протоков: билиарная гамартома, синдром Кароли
Муковисцидоз
Лекарственная холангиопатия
Болезнь «трансплантат против хозяина»
Вторичный склерозирующий холангит (например, на фоне холангиолитиаза)
Ишемическая холангиопатия (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, узелковый полиартериит и другие васкулиты),
Инфекционный холангит при ВИЧ-инфекции и других формах иммуносупрессии и т. д.

Внепечёночный холестаз имеет место при первичном билиарном циррозе печени, первичном и вторичном склерозирующем холангите, билиарной атрезии, болезни Кароли (редкое наследственное заболевание – кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков.) и др. (см. табл. 3) [6]. Он развивается вследствие повреждения эпителия желчных протоков и их проходимости, протекающем в ряде случаев также с нарушением метаболизма

желчных кислот (ЖК). Нарушается их состав, увеличивается содержание токсических дезоксихолевой и литохолевой кислот.

Таблица 3

Основные причины внепечёночного холестаза

1. Негнойный деструктивный холангит
✓ Первичный билиарный цирроз
✓ Первичный склерозирующий холангит
✓ Аутоиммунный гепатит
✓ Лекарственный холангит
✓ Саркоидоз
✓ Дефицит АВСВ4
✓ Гепатиты С, В, Е
2. Фиброзирующий облитерирующий холангит
✓ Первичный склерозирующий холангит
✓ Вторичный склерозирующий холангит
✓ IgG4-ассоциированный холангит
✓ Саркоидоз
3. Другие холангиты (редкие)
✓ Злокачественный холангит
✓ Лимфомы (Ходжкинская и неходжкинские)
✓ Системный мастоцитоз
✓ Гистиоцитоз 11
✓ Нейтрофильный холангит: нейтрофильный дерматоз
4. Пороки развития желчных протоков
✓ Билиарные гамартомы
✓ Синдром Кароли
✓ Врожденный печеночный фиброз

Накапливающиеся в качестве детергентов желчные кислоты (ЖК) повреждают мембраны гепатоцитов, приводят к накоплению в цитозоле Ca^{2+} , к активации внутриклеточных гидролаз и некрозу гепатоцитов. Кроме того, ЖК способствуют накоплению свободных радикалов, а те, в свою очередь, запускают активацию каспаз, что вызывает повреждение клеток билиарного эпителия и их апоптозу. Активацией апоптоза вредное действие ЖК не ограничивается. Путем ингибиции регенерации гепатоцитов, они активизируют фиброгенез, индуцируют экспрессию HLA III класса, что предрасполагает к развитию аутоиммунных повреждений [5].

Клинические проявления синдрома холестаза базируются на трех факторах: избыточном поступлении элементов желчи в кровь, уменьшении или отсутствии желчи в кишечнике, воздействии компонентов желчи на гепатоциты и каналцы.

В патогенезе интралобулярного холестаза принимают участие нарушения функций базолатеральной и каналикулярной мембран. В результате нарушается гепатобилиарный транспорт, могут возникать мутации генов, кодирующих синтез белков-транспортёров, нарушается каналикулярная или холангиоцеллюлярная секреция, увеличивается токсическое воздействие компонентов желчи.

В процессе желчеобразования участвуют три домена цитоплазматической мембраны гепатоцита: синусоидальный (базолатеральный), латеральный и каналикулярный.

Базолатеральная мембрана богата ферментами, транспортными белками и рецепторами. Основным Na^+ -зависимым ферментом, ответственным за транспорт конъюгированных с таурином или глицином является Na^+ -таурохолат котранспортирующий полипептид (Na^+ /taurocholate cotransporter –NTCP). Он образуется исключительно в гепатоцитах, локализуется на базолатеральной мембране, транспортирует также другие желчные кислоты и эстрон-3-сульфат. Желчные кислоты способны ингибировать активность NTCP.

Многие из холефильных органических анионов транспортируются семейством Na^+ -независимых транспортных протеинов органических анионов (OATPs): моновалентные ор-

ганические анионы, сульфатированные желчные кислоты, группа анионных лекарственных препаратов, билирубин моноглокуронид, стероидные гормоны, конъюгированные с сульфатом и глюкуронидом, конъюгаты глутатиона.

Транспортным белком базолатеральной мембраны является также OATP2, или LST1 (liver specific transporter). Он способен транспортировать таурохолат, билирубин моноглокуронид, конъюгаты глутатиона лейкотриен C₄, тромбоксан, простагландин E₂.

На *каналикулярной мембране* локализована экспортирующая помпа желчных кислот (bile salt export pump – BSEP) [7]. Она производит экскрецию желчных кислот в желчные каналы, принимает участие в создании осмотического градиента желчных кислот, который необходим для движения воды и тока желчи. Нарушение функции BSEP служит причиной холестаза. Некоторые лекарства выступают в качестве конкурентов при транспорте этим белком таурохолата (рифампицин, циклоспорин А, глибенкламид) и могут вызвать холестаз лекарственного происхождения [8, 9]. На этой мембране расположены также транспортные системы для желчных кислот, органических катионов и анионов, ферменты: гамма-глутамилтрансфераза (γ-ГТП), Mg-АТФаза, щелочная фосфатаза (ЩФ).

Особую группу АТФ-связывающих ферментов составляют протеины мультилекарственной резистентности (MRP1–9). Они осуществляют экспорт анионных субстратов через мембраны. Наиболее подробно изучены MRP1–3. MRP1 располагается *на латеральной мембране*, а MRP2 и MRP3 – *на базальной*. При внутривнутрипеченочном холестазе активно экспрессируются MRP1 и MRP3. При внепеченочном холестазе или при дефиците MRP2 транспорт анионных конъюгатов из гепатоцитов в синусоидальный кровоток осуществляется базолатеральной экспортной помпой MRP3.

Транспорт веществ через каналикулярную мембрану осуществляется группой АТФ-зависимых ферментов-гликопротеинов MDR1–3 (multidrug resistance protein). Из них особую функцию выполняет MDR1, локализующийся на каналикулярной мембране и переносящий органические катионы. Своё название он получил в связи с тем, что выводит из раковых клеток цитотоксические препараты, что делает эти клетки резистентными к химиотерапии.

Клиническая картина. Клинические проявления складываются из симптомов, вызываемых собственно холестазом и проявлений, обусловленных этиологическими факторами. По такому же принципу построены инструментальная и лабораторная диагностика.

Первым этапом дифференциальной диагностики пациентов с холестазом является установление его типа. В дальнейшем, с учетом анамнестических данных, субъективной и объективной симптоматики, составляется план инструментальной и лабораторной диагностики для установления непосредственного заболевания, проявляющегося, в том числе и синдромом холестаза. Из инструментальных методов – проводится УЗИ органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ), из лабораторных – биохимические показатели функции печени и печеночных ферментов холестатического профиля (ЩФ, ЛАП, γ-ГТП, 5'-нуклеотидаза, они располагаются на каналикулярной мембране гепатоцита), исследование на антимиохондриальные антитела (АМА) в сыворотке крови. Если причина холестаза остается неясной – проводится магнитно-резонансная ретроградная холецисто-панкреатография (МРХПГ), осуществляющаяся в специализированных центрах, или эндо-УЗИ. Если признаков обструкции желчных путей не выявляется, подробно исследуются признаки разновидностей внутривнутрипеченочного холестаза (см. табл. 1–2).

Генетически обусловленные холестатические заболевания печени. Проявляются эти болезни, как правило, в детском возрасте. При них имеет место нарушение образования и транспорта желчи.

Прогрессирующий семейный холестаз (Progressive familial Intrahepatic Cholestasis – PFIC). Заболевание неоднородно, выделяют 3 его типа. При 1 и 2 типе заболевания (PFIC-1 и PFIC-2) отмечают низкий уровень активности γ-ГТП, а при 3-ем типе (PFIC-3) – высокий [37]. Наследуется эта патология по аутосомно-рецессивному типу, проявляется у новорожденных или в раннем детском возрасте зудом и желтухой. Со временем, у большинства па-

циентов в течение первого десятилетия, приводит к формированию цирроза печени. До 30 лет, как правило, больные не доживают [10–15].

Клинически при 1 типе (называют болезнь Байлера) зуд и желтуха начинаются в течение первых недель после рождения ребёнка. Проявления возникают эпизодически, позже становятся постоянными. Отмечается отставание детей в физическом развитии, у подавляющего большинства больных развивается потеря слуха, водная диарея, хронический панкреатит [16–18]. Лабораторно имеет место нормальный уровень холестерина, нормальный или субнормальный уровень γ -ГТП, умеренное повышение трансаминаз. Снижается выработка витамина К, из-за чего возникает нарушение свертываемости крови. Значительно повышается в крови содержание хенодезоксихолевой и холевой кислот. Гипербилирубинемия развивается как за счет свободного, так и за счет конъюгированного билирубина. Гистологически наблюдается картина «чистого» внутриспеченочного холестаза. Некроз гепатоцитов и присутствие гигантских клеток незначительны. Характерным является при 1 типе заболевания наличие мутации гена ATP8B8 [19–22].

Второй тип заболевания развивается вследствие мутации гена экспортной помпы желчных кислот (BSEP/ABCB11). Клинической особенностью является отсутствие внепеченочных симптомов. Уровни желчных кислот и трансаминаз повышены, а γ -ГТП – понижен.

Третий тип заболевания развивается позднее первых двух, как правило, в детском или подростковом возрасте, вследствие мутации гена, кодирующего экспортную помпу фосфолипидов (MDR3/ABCB4). Клинически поражение печени более тяжелое и сопровождается более быстрым развитием фиброза, чем при 1 и 2 типах [23–25].

Эффективное медикаментозное лечение не разработано.

Доброкачественный рецидивирующий внутриспеченочный холестаз (Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis – BRIC). Болезнь проявляется эпизодами желтухи и зуда. Признаков поражения печени не выявляется. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Проявляется начинается, как правило, в конце второго – начале третьего десятилетия жизни. Обострения возникают обычно 2 раза в год и длятся, в среднем, около 3 месяцев. Между обострениями никаких клинических симптомов не наблюдается. Содержание ЩФ повышено у большинства больных; уровень γ -ГТП нормален или несколько повышен. Эффективного лечения не существует. Оправдано назначение урсодезоксихолевой кислоты, рифампицина [3].

Синдром Алажиля. Представляет собой мультиорганное заболевание, наследующееся по аутосомно-доминантному типу. Характеризуется хроническим прогрессирующим холестазом и дуктопенией; воспалительных изменений печени не выявляется. Наблюдается типичное лицо с гипертелоризмом и глубоко посаженными глазами, симптомы поражения сердца, почек, скелета, центральной нервной системы [3, 5]. У 70% находят мутацию гена *JAG1*. Лечение симптоматическое.

Заболевания печени, ассоциированные с муковисцедозом – наблюдаются у 27% больных муковисцедозом [1]. Проявляется наличием гепатомегалии, отклонениями УЗИ-картины печени, повышением нескольких печеночных проб. Среди лиц, болеющих муковисцедозом, болезни печени занимают второе место среди причин смерти.

Часто встречающиеся приобретенные болезни печени, протекающие с внепеченочным холестазом.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ). Заболевание встречается преимущественно у женщин (соотношение ж : м = 10 : 6) среднего возраста (35–60 лет). Характерна его наследственная предрасположенность (родственники болеют в 370 раз чаще). Выявлена связь между заболеваемостью ПБЦ и антигенами гистосовместимости (в том числе В8, DR3, DR4, DR2, которые характерны для аутоиммунных заболеваний) [27]. Это позволяет относить ПБЦ к аутоиммунным заболеваниям. Холангициты повреждаются растворимыми провоспалительными цитокинами, секретируемыми при взаимодействии антигенпрезентирующих клеток (АПК) с Т-хелперами, что ведет к их апоптозу. В дальнейшем присоединяется химическое повреждение гепатоцитов вследствие нарушения дренирования желчи, обусловленное деструкцией мелких желчных протоков.

Длительно (в среднем до 10 лет) патологический процесс протекает бессимптомно. Первыми проявлениями безжелтушной стадии обычно бывают кожный зуд, усиливающийся в ночное время, слабость [28]. По мере прогрессирования заболевания развивается симптоматика билиарного цирроза печени с желтухой, портальной гипертензией, могут присоединиться суставные боли. Около 50 % пациентов имеют гепатомегалию, но селезенка у большинства пациентов не увеличена. Появляются ксантомы и ксантелазмы, они могут приводить к парестезиям в конечностях за счет развития периферической полиневропатии. Пальцы могут приобретать вид «барабанных палочек» [29]. На поздних этапах присоединяются осложнения (печеночная энцефалопатия, асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода). Диагноз подтверждается при повышении ЩФ в течение 6 месяцев и обнаружении антимитохондриальных антител (АМА) в диагностическом титре ($\geq 1:40$), повышении уровня желчных кислот в крови и повышении ферментов-маркеров холестатического профиля. При отсутствии специфических антител (АМА) проводится биопсия печени. При исследовании материала находят признаки негнойного деструктивного холангита [30].

Перекрестный синдром ПБЦ/АИГ. Если у пациентов имеются одновременно признаки этих двух самостоятельных заболеваний, то выставляется диагноз перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ. Специфических критериев перекрестного синдрома не существует [3, 5]. Ориентируются на наличие у пациента *критериев ПБЦ* (ЩФ > 2 верхних границ нормы (ВГН) или γ -ГТП > 5 ВГН, АМА $\geq 1:40$, при биопсии печени – признаки негнойного холангита) и *критериев АИГ* (АЛТ > 5 ВГН, IgG > 2 ВГН или ASMA в диагностическом титре. Биопсия печени – умеренные или выраженные перипортальные или перисептальные ступенчатые некрозы).

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis – PFIC. Для этого заболевания неизвестной этиологии характерно развитие воспаления и фиброза внутри- и внепеченочных желчных протоков. Идет облитерация желчных протоков. Формируются мультифокальные стриктуры. Процесс прогрессирует. Развивается цирроз печени, печеночная недостаточность [31]. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. У большинства пациентов болезнь манифестирует в возрасте около 40 лет. Клиника представлена проявлениями синдрома холестаза, подтверждаемым инструментально и лабораторно, а также симптоматикой воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), имеющих у 80% больных (в большинстве случаев это язвенный колит). Если синдром холестаза подтвержден, а при холангиографии изменений не выявляется, диагностируют ПСХ малых протоков [5].

У половины больных ПСХ распознают до появления клинической симптоматики. Клиническими признаками заболевания является появление кожного зуда, более в правом подреберье, эпизодами лихорадки, потерей массы тела, выраженной слабостью. Реже заболевание обнаруживают только на стадии цирроза печени и развития осложнений портальной гипертензии. Характерно наличие гепатолиенального синдрома. Из биохимических индикаторов холестаза наиболее часто повышается уровень ЩФ. Нередко обнаруживается также повышение в 2–3 раза уровня трансаминаз. Более чем у половины пациентов обнаруживают повышение уровня IgG (как правило, в 1,5 раза от ВГН). У большинства (70%) содержание билирубина не увеличено. Выявляется ряд антител: перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические (pANCA – у 26–90%), антинуклеарные (ANA – у 8–77%), антигладкомышечные (ASMA – у 0–83%) [10, 32].

Данные биопсии могут выявить признаки 4 морфологических стадий заболевания: портальной, перипортальной, септальной и цирротической. В ряде случаев на УЗИ удается увидеть утолщение и/или фокальное расширение желчных протоков. Типичными считаются холангиографические симптомы: чередование диффузных фокальных кольцевидных структур с участками нормальных или слегка расширенных протоков; мешотчатые выпячивания, похожие на дивертикулы; короткие тяжёлые структуры. В большинстве случаев отмечается поражение как внутри-, так и внепеченочные протоки, реже ($< 25\%$) встречается изолированное поражение внутрипеченочных протоков [2, 10].

«Золотым стандартом» для подтверждения диагноза ПСХ считается ЭРХПГ. В некоторых центрах доступно проведение более информативной МРХПГ. Проводить дифферен-

циальную диагностику прежде всего следует с вторичным склерозирующим холангитом путем исключения его причин (операции на желчных путях, холангиолитиаз и карциному желчных путей). Учитываются данные холангиографии, наличие сопутствующих ВЗК, особенности клинического течения заболевания.

Перекрестный синдром ПСХ/АИГ. Клиническая картина синдрома характеризуется чертами обоих заболеваний. Это пациенты с ПСХ, имеющие клинико-гистологические, серологические признаки АИГ и повышенные уровни аминотрансфераз.

Диагноз синдрома выставляется при наличии двух из 3-х критериев ПСХ в сочетании с двумя из 3-х критериев АИГ.

Критерии ПСХ: 1) ЩФ > 2 ВГН или ГГТП > 5 ВГН; 2) АМА > 1:40; 3) характерное поражение желчных протоков при гистологическом исследовании.

Критерии АИГ: 1) АЛТ > 5 ВГН; 2) IgG > 2 ВГН или ASMA+; 3) умеренный или тяжелый пограничный гепатит при гистологическом исследовании.

Желательно проведение гистологического исследования [5].

Иммуноглобулин G4-ассоциированный холангит (ИАХ). Это заболевание выявлено сравнительно недавно, этиология неизвестна. Имеет характерные биохимические и холангиографические признаки ПСХ. Часто вовлекаются внепеченочных желчные протоки. В отличие от ПСХ, отсутствуют признаки ВЗК, а имеет место сочетание с аутоиммунным панкреатитом, повышенным уровнем IgG4 и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками желчных протоков и печеночной ткани. ИАХ возникает, как правило, в пожилом возрасте. Иммуносупрессивная терапия улучшает прогноз заболевания. Критериями диагноза являются:

- ✓ характерные для ПСХ изменения на холангиограммах в сочетании с гистологическими признаками аутоиммунного панкреатита/ИАХ, или
- ✓ классических признаков панкреатита, выявляемых методами визуализации и повышении уровня IgG4, или
- ✓ двух биохимических, гистологических, инструментальных критериев при адекватном ответе на 4-недельный курс терапии глюкокортикостероидами, снижении уровня печеночных проб менее 2 ВГН. Это делает возможным удаление билиарного стента без рецидива обструктивного холестаза [5].

Лекарственный холестаз (ЛХ). Лекарственные поражения печени классифицируются, с учетом показателей печеночных проб, на гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные.

- ✓ Если уровень АЛТ > 5 ВГН, а индекс R (уровень АЛТ/уровень ЩФ) ≥ 5 , поражение считается гепатоцеллюлярным.
- ✓ Если уровень ЩФ > 2, а индекс R = или < 2, диагностируется холестатическое поражение.
- ✓ Если уровень обоих ферментов > 2 ВГН, а R > 2, но < 5 – расценивают как смешанное поражение.

Механизмами развития ЛХ считаются: 1) угнетение экспрессии и/или угнетение функции гепатобилиарных транспортеров, ведущее к нарушению секреции желчных кислот и 2) индукция воспаления (на почве идиосинкразии или гиперчувствительности) на холангиоцеллюлярном уровне с возникновением дуктулярного/дуктульного холестаза, также оказывающего влияние на секрецию желчи. Редким состоянием отмечают появление синдрома исчезающих желчных протоков с формированием билиарного цирроза [7]. Имеют значение также сочетанное воздействие лекарств, возраст, пол [2]. Диагноз устанавливают на основе выявления связи приема лечебных средств с клиническими проявлениями. При установленном диагнозе нужды в проведении биопсии печени нет. У большинства пациентов после отмены препаратов, вызвавших холестаз, в течение 3 месяцев симптомы поражения исчезают. Если процесс затягивается или прогрессирует, может потребоваться биопсия печени для уточнения диагноза.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). Этот вид холестаза является обратимым процессом. У большинства пациенток возникает во втором или третьем триместрах беременности. Проявляется интенсивным кожным зудом, особенно по ночам и оказывает

влияние на качество жизни матери. Характерным является повышение натошак содержания желчных кислот (ЖК) сыворотки крови ≥ 11 мкмоль/л и (у большинства пациенток) уровня АЛТ. У 10–15% наблюдаемых имеет место легкая желтуха за счет конъюгированного билирубина [8]. Уровень ЖК – самый чувствительный маркер ВХБ, может быть повышенным до появления сдвигов печеночных проб. После родов в течение 4–6 недель все отклонения исчезают. На фоне ВХБ возникает риск спонтанных или ятрогенных родов, асфиксии во время родов, внутриутробной смертности. Риск появляется при раннем появлении синдрома (до 33 недель беременности) и повышения содержания ЖК более 40 мкмоль/л. В этих случаях рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с преэклампсией и острой жировой печенью беременных (протекает с умеренной желтухой, коагулопатией, энцефалопатией, гипогликемией). Лечение холестаза у беременных проводится в соответствии с клиническими рекомендациями [7].

Общие принципы лечения синдрома холестаза.

Диета. Ограничение количества нейтральных жиров до 40 г/сут., требующих для всасывания участия желчных кислот, включение в питательный рацион растительных жиров, маргаринов, содержащих триглицериды со средней длиной цепи (они всасываются без участия желчных кислот). Следует также восполнять дефицит жирорастворимых витаминов А, D, Е и К.

Этиотропное лечение синдрома возможно при установлении причинного фактора. При внепечёночном холестазе – оперативное устранение обструкции, при внутриспеченочном – трансплантация печени, что проводится гораздо реже. Выбор оперативного или консервативного лечения определяются причиной обструкции и состоянием больного. При холедохолитиазе прибегают к эндоскопической папиллосфинктеротомии и удалению камня. При обструкции жёлчных путей злокачественной опухолью оценивают её операбельность. При невозможности оперативного лечения опухоли можно дренировать жёлчные пути при помощи эндопротеза, устанавливаемого эндоскопическим или, при неудаче, чрескожным путём. Альтернативой эндопротезированию является наложение билиодигестивных анастомозов.

Патогенетическая терапия варьирует в зависимости от уровня развития холестаза.

Наиболее эффективным средством при холестазе в настоящее время считается урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [38, 39]. Эта кислота является гидрофильной желчной кислотой, но, в отличие от токсичных гидрофобных желчных кислот, не токсична, её препараты обладают многогранным действием. Установлены [1,3,] различные эффекты:

- ✓ защита поврежденных холангиоцитов от воздействия гидрофобных ЖК;
- ✓ стимуляция билиарной секреции;
- ✓ стимуляция метаболизма ЖК;
- ✓ цитопротективный эффект за счет встраивания в фосфолипидный слой мембран клеток;
- ✓ угнетение апоптоза гепатоцитов;
- ✓ антифибротическое действие;
- ✓ иммуномодулирующее действие;
- ✓ гипохолестеринемическое действие;
- ✓ литолитический эффект.

Суточная доза препаратов УДХК составляет 13–15 мг/кг/сут., за исключением ПСХ, когда доза может достигать 30 мг/кг/сут.

Другим патогенетическим препаратом является S-адеметионин. Он предпочтителен при холестазе, протекающем с нарушением функций гепатоцитов. Это биологически активное вещество участвует в двух важных биохимических процессах в каждой клетке организма: трансметилировании и транссульфурировании. В результате лечения S-адеметионином нормализуется проницаемость клеточных мембран, повышается активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы, увеличивается энергетический потенциал клетки и улучшается захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналы. В клетках увеличивается синтез и содержание тиоловых соединений (глутатиона, таурина, сульфатов), которые защищают от цитотоксического эффекта свободных радикалов, желчных кислот и других токси-

ческих компонентов, поступающих в гепатоцит или образующихся в нем, в том числе и биологических субстанций, ответственных за появление кожного зуда (пруритогенов) [3].

S-адеметионин назначается вначале парентерально по 5–10 мл (400–800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10–14 дней, а затем по 400–800 мг (1–2 таблетки) 2 раза в день. Продолжительность курса лечения составляет в среднем 2 мес.

Лечение кожного зуда, как основного проявления холестаза, является важным компонентом лечения. Разработана методика этапного использования различных противозудных средств [5]:

1. Терапия первой линии – холестирамин 4 г до 4 раз в день. Следует разнести прием холестирамина и других лекарств по меньшей мере на 4 часа.
2. Терапия второй линии – рифампицин в стартовой дозе 150 мг, при тщательном наблюдении за печеночными пробами можно увеличить дозу максимально до 600 мг/день.
3. Терапия третьей линии – налтрексон per os в дозе 50 мг/день (стартовая доза 25 мг). Следует рассматривать возможность применения этого препарата только при неэффективности или непереносимости холестирамина (или других ионообменных смол) и рифампицина.
4. Терапия четвертой линии – сертралин, назначается при неэффективности вышеуказанных препаратов.
5. При неэффективности всех перечисленных препаратов возможно направление пациентов в специализированные центры для проведения экстракорпорального альбуминового диализа, плазмафереза или дренирования желчных протоков.
6. Если все вышеперечисленные лекарства и методы оказываются неэффективными, возможно выполнение трансплантации печени.

Обсуждение особенностей индивидуализированного лечения холестаза при ряде заболеваний выходит за рамки настоящей работы, тактические подходы к терапии холестаза при ряде вышеупомянутых заболеваний подробно изложены в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза [5].

Таким образом, синдром холестаза – часто встречающаяся проблема в практике врача терапевта и гастроэнтеролога. Механизмы развития холестаза продолжают активно изучаться, разрабатываются эффективные методы терапии указанного состояния, при ряде заболеваний в случае неэффективности консервативного лечения возможна трансплантация печени.

Литература:

1. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2015. 8. 41–57.
2. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство. 2018. М.: МИА. 984 с.
3. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. 2018. М.: ГЭОТАР-Медиа. 464 с.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Внутривнутрипеченочный холестаз: от патогенеза до лечения. [Электронный ресурс] <https://www.umj.com.ua/article/35417/vnutriphechenochnyj-xolestaz-ot-patogeneza-do-lecheniya>. (12 июня 2018).
5. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2015. 2. С. 41–57.
6. Первичный биллиарный холангит. Первичный склерозирующий холангит. [Электронный ресурс] <https://diseases.medelement.com/disease/первичный-биллиарный-холангит-первичный-склерозирующий-холангит> (12 июня 2018).
7. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Внутривнутрипеченочный холестаз: от патогенеза до лечения. [Электронный ресурс] <https://www.umj.com.ua/article/35417/vnutriphechenochnyj-xolestaz-ot-patogeneza-do-lecheniya>. (12 июня 2018).

8. Диагностика и тактика ведения первичного билиарного холангита: клинические рекомендации EASL. *Journal of Hepatology*. 2017. 67. P. 145–172.
9. Stieger B., Unadkat J.D., Prasad B., Langer O., Gali H. Role of (drug) transporters in imaging in health and disease. *Drug. Metab. Dispos.* 2014. 42 (12). 2007–2015.
10. Вялов С.С. Различия в эффективности желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2017. 19 (8.2. Gastroenterology). 64–68.
11. Chan J., Vandeberg J.L. Hepatobiliary transport in health and disease. *Clin. Lipidol.* 2012. 7 (2). 189–202.
12. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J. Lipid Res.* 2015. 56 (6): 1085-99.
13. El-Guindi M.A., Sira M.M., Hussein M.H., Ehsan N.A., Elsheikh N.M. Hepatic immunohistochemistry of bile transporters in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Ann. hepatol.* 2016. 15 (2). 222–229.
14. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2012. 36 (Suppl. 1). 26–35.
15. Jericho H.S., Kaurs E., Boverhof R., Knisely A., Shneider B.L., Verkade H.J., Whittington P.F. Bile acid pool dynamics in progressive familial intrahepatic cholestasis with partial external bile diversion. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. 60 (3). 368–374.
16. Keitel V., DrÖge C., Stepanow S. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z. Gastroenterol.* 2016. 54. 1327-33.
17. Nakanishi Y., Saxena R. Pathophysiology and Diseases of the Proximal Pathways of the Biliary System. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015. 139 (7). 858–866.
18. Nicolaou M., Andress E.J., Zolnerciks J.K., Dixon P.H., Williamson C., Linton K.J. Canalicular ABC transporters and liver disease. *J. Pathol.* 2012. 226 (2). 300–315.
19. Oliveira H.M., Pereira C., Santos Silva E., Pinto-Basto J., Pessegueiro Miranda H. Elevation of gamma-glutamyl transferase in adult: Should we think about progressive familiar intrahepatic cholestasis? *Dig. Liver. Dis.* 2016. 48 (2). 203–205.
20. Pollheimer M.J., Fickert P., Stieger B. Chronic cholestatic liver diseases: clues from histopathology for pathogenesis. *Mol. Aspects. Med.* 2014. 37. 35–56.
21. Polyakova S.I., Smirnov I.E., Nikitin A.V., Komarova N.L., Gerasi-mova N.P., Michalev I.A., Kucherov Yu.I. The place of biliscintigraphy in the diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014. 37 (Suppl. 1). 171–172.
22. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014. 4 (1). 25–36.
23. Sun H.Z., Shi H., Zhang S.C., Shen X.Z. Novel mutation in a Chinese patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21 (2). 699–703.
24. Zhang J., Yu H. Progressive familial intrahepatic cholestasis related to mutation of the TJP2 gene: recent advances. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2016. 24 (1). 78–80.
25. Van der Woerd W.L., Kokke F.T., van der Zee D.C., Houwen R.H. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 2015. 50 (11). 1846–1849.
26. Циммерман Я.С. Первичный билиарный цирроз печени: современные представления. *Клиническая медицина*. 2015. 93 (7). 5-14.
27. Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Аутоиммунные заболевания печени. От патогенеза к прогнозу и лечению. М.: МЕДпресс-информ. 2017. 96 с.
28. Перепелюк Н.Н., Писковацкая В.П., Демиденко М.В. Современные доказательные подходы к лечению первичного билиарного цирроза. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. 75 (1). 75-80.
29. Широкова Е.Н., Шептулина А.Ф.. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования применения урсодезоксихолевой кислоты у больных первичным билиарным циррозом. *Рос. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктол.* 2016. 26 (5). 36-44.

30. Selmi C., Zuin M., Bowlus O.L., Gershwin M.E. Antimitochondrial Antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin. Liver Dis.* 2008. 12. 173–187.
31. Циммерман Я.С. Первичный склерозирующий холангит: современные представления. *Клиническая медицина.* 2014. 92 (1). 5–11.
32. El-Guindi M.A., Sira M.M., Sira A.M., Salem T.A., El-Abd O.L., Konsowa H.A., El-Azab D.S., Allam A.A. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia. *J. Hepatol.* 2014. 61 (1). 116–23.
33. Sira M.M., Taha M., Sira A.M. Common misdiagnoses of biliary atresia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. 26 (11). 1300–1305.
34. Успенская Ю.Б., Шептулин А.А. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. *Рос. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктол.* 2017. 27 (4). 96-101.
35. Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В., Гитель Е.П., Мурашко А.В., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н., Мельник Е.В., Тарасова О.М., Корсунская Е.В., Тугаринова Г.В., Гиндис А.А., Середина Т.А. Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения. *Рос. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктол.* 2018; 28(2). 56-64 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-56-64.
36. Успенская Ю.Б., Гончаренко Н.В. Современное состояние проблемы холестаза у беременных. *Проблемы женского здоровья.* 2017 (3). 70-7.
37. Zhang Y., Lu L., Victor D.M., et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016. 16 (8). e38558.
38. Драпкина О.М., Буеверова Е.Л. Урсодезоксихолевая кислота в практике интерниста: терапевтическая ниша в практике интерниста. *Терапевтический архив.* 2015. 87 (4). С. 4-90
39. Zhang Y., Lu L., Victor D.M., et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016. 16 (8). e38558.

References:

1. Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Maev I.V., Truchmanov A.S. Clinical recommendations of the Russian gastroenterology association and Russian society on the study of liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Ros. Zgurn. Gastroenterol. Gepatol. Koloproctol.* 2015. 8. 41-57. in Russian.
2. Podymova S.D. Illnesses of liver. Guidance. 2018. M.: MIA. 984 c. in Russian.
3. Gastroenterology. National leadership. Short edition. Eds. V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. 2018. M.: GEOTAR-Media. 464 c. in Russian.
4. Zvjagintseva T.D., Thernobai A.I. Intrahepatic cholestasis: from pathogenesis to treatment. [Internet]. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/35417/vnutripechenochnyj-xolestaz-otpatogeneza-do-lecheniya> (12 June 2018). in Russian.
5. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the Diagnosis and Treatment of Cholestasis. *Ros. Zgurn. Gastroenterol. Gepatol. Koloproctol.* 2015. 2. 41–57.
6. Primary biliary cholangitis. Primary sclerosing cholangitis. [Electronic resource] <https://diseases.medelement.com/disease/pervichnyj-billiarnyj-holangit-pervichnyj-skleroziruyushchij-holangit> (12 iyunya 2018).
7. Zvjagintseva T.D., Thernobai A.I. Intrahepatic cholestasis: from pathogenesis to treatment. [Internet]. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/35417/vnutripechenochnyj-xolestaz-otpatogeneza-do-lecheniya> (12 June 2018). in Russian.
8. Diagnosis and tactics of primary biliary cholangitis: clinical recommendations EASL. *Journal of Hepatology.* 2017. 67. 145–172.
9. Stieger B., Unadkat J.D., Prasad B., Langer O., Gali H. Role of (drug) transporters in imaging in health and disease. *Drug. Metab. Dispos.* 2014. 42 (12). 2007–2015.

10. Vjalov S.S. Distinctions in efficiency of bilestone illness and biliary slage by different preparations of ursodesoxycholic acid. *Consilium Medicum*. 2017. 19 (8.2. Gastroenterology). 64–68. in Russian.
11. Chan J., Vandeberg J.L. Hepatobiliary transport in health and disease. *Clin. Lipidol*. 2012. 7 (2). 189–202.
12. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J. Lipid Res*. 2015. 56 (6): 1085–99.
13. El-Guindi M.A., Sira M.M., Hussein M.H., Ehsan N.A., Elsheikh N.M. Hepatic immunohistochemistry of bile transporters in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Ann. hepatol*. 2016. 15 (2). 222–229.
14. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2012. 36 (Suppl. 1). 26–35.
15. Jericho H.S., Kaurs E., Boverhof R., Knisely A., Shneider B.L., Verkade H.J., Whittington P.F. Bile acid pool dynamics in progressive familial intrahepatic cholestasis with partial external bile diversion. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2015. 60 (3). 368–374.
16. Keitel V., DrÖge C., Stepanow S. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z. Gastroenterol*. 2016. 54. 1327–33.
17. Nakanishi Y., Saxena R. Pathophysiology and Diseases of the Proximal Pathways of the Biliary System. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2015. 139 (7). 858–866.
18. Nicolaou M., Andress E.J., Zolnerciks J.K., Dixon P.H., Williamson C., Linton K.J. Canalicular ABC transporters and liver disease. *J. Pathol*. 2012. 226 (2). 300–315.
19. Oliveira H.M., Pereira C., Santos Silva E., Pinto-Basto J., Pessegueiro Miranda H. Elevation of gamma-glutamyl transferase in adult: Should we think about progressive familiar intrahepatic cholestasis? *Dig. Liver. Dis*. 2016. 48 (2). 203–205.
20. Pollheimer M.J., Fickert P., Stieger B. Chronic cholestatic liver diseases: clues from histopathology for pathogenesis. *Mol. Aspects. Med*. 2014. 37. 35–56.
21. Polyakova S.I., Smirnov I.E., Nikitin A.V., Komarova N.L., Gerasi-mova N.P., Michalev I.A., Kucherov Yu.I. The place of biliscintigra-phy in the diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). *J. Inherit. Metab. Dis*. 2014. 37 (Suppl. 1). 171–172.
22. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2014. 4 (1). 25–36.
23. Sun H.Z., Shi H., Zhang S.C., Shen X.Z. Novel mutation in a Chinese patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *World J. Gastroenterol*. 2015. 21 (2). 699–703.
24. Zhang J., Yu H. Progressive familial intrahepatic cholestasis related to mutation of the TJP2 gene: recent advances. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016. 24 (1). 78–80.
25. Van der Woerd W.L., Kokke F.T., van der Zee D.C., Houwen R.H. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome. *J. Pediatr. Surg*. 2015. 50 (11). 1846–1849.
26. Cimmerman Ya.S. Primary biliary hepatocirrhosis: modern presentations. *Klinicheskaya medicina*. 2015. 93 (7). 5–14. in Russian.
27. Ivashkin K.V., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Autoimmune diseases of liver. From pathogenesis to the prognosis and treatment. M.: MEDpress-inform. 2017. 96 p. in Russian.
28. Perepelyuk N.N., Piskovaczskaya V.P., Demidenko M.V. Modern evidential going near treatment of primary biliary cirrhosis. *Suchasna gastroe`nterologiya*. 2014. 75(1). 75–80. in Russian.
29. Shirokova E.N., Sheptulina A.F. Results of unintervention observant research of application of ursodesoxycholic acid for patients by a primary biliary cirrhosis. *Ros. Zgurn. Gastroenterol. Gepatol. Koloproctol*. 2016. 26 (5). 36–44. in Russian.
30. Selmi C., Zuin M., Bowlus O.L., Gershwin M.E. Antimitochondrial Antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin. Liver Dis*. 2008. 12. 173–187.
31. Cimmerman Ya.S. Primary sclerosing cholangitis: modern presentations. *Klinicheskaya medicina*. 2014. 92 (1). 5–11. in Russian.

32. El-Guindi M.A., Sira M.M., Sira A.M., Salem T.A., El-Abd O.L., Konsowa H.A., El-Azab D.S., Allam A.A. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia. *J. Hepatol.* 2014. 61 (1). 116–23.
33. Sira M.M., Taha M., Sira A.M. Common misdiagnoses of biliary atresia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. 26 (11). 1300–1305.
34. Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A. Clinic, diagnostics and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnant. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Gepatol. Koloproktol.* 2017. 27 (4). 96-101. in Russian.
35. Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A., Kuzneczova I.V., Gitel' E.P., Murashko A.V., Goncharenko N.V., Gerasimov A.N., Mel'nik E.V., Tarasova O.M., Korsunskaya E.V., Tugarinova G.V., Gindis A.A., Seredina T.A. Asymptomatic intrahepatic cholestasis of pregnant : features of flow, diagnostics and treatment. *Ros. zhurn. gastroe`nterol. gepatol. koloproktol.* 2018; 28(2). 56-64 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-56-64. in Russian.
36. Uspenskaya Yu.B., Goncharenko N.V. Modern state of problem of cholestasis for pregnant. *Problemy` zhenskogo zdorov`ya.* 2017 (3). 70-7. in Russian.
37. Zhang Y., Lu L., Victor D.M., et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016. 16 (8). e38558.
38. Drapkina O.M., Bueverova E.L. ursodesoxycholic acid in practice of internist: therapeutic niche in practice of internist. *Terapevticheskij arxiv.* 2015. 87 (4). С. 4-90. in Russian.
39. Zhang Y., Lu L., Victor D.M., et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016. 16 (8). e38558.