

Холестатический синдром у детей и взрослых: клинико-лабораторные особенности и пути коррекции

И.В. Бабаченко, В.Н. Тимченко, А.В. Никитина, Т.К. Стебунова, Т.А. Каплина, О.В. Седенко

СПбГПМА, Санкт-Петербург

В последние годы актуальной проблемой практического здравоохранения является рост холестатических заболеваний печени у детей и взрослых.

Холестаз – застой компонентов желчи в ткани печени, проявляется полным или частичным прекращением ее выделения и поступления в двенадцатиперстную кишку. Желчь представляет собой жидкость, состоящую из воды, электролитов, органических веществ (желчных кислот и солей, холестерина, конъюгированного билирубина, цитокинов и др.) и тяжелых металлов [16]. Формирование желчи включает пять этапов, два из которых происходят внутрипеченочно: секреция – захват из крови желчных кислот, билирубина, холестерина на уровне базолатеральной мембраны гепатоцитов, сопровождающийся их метаболизмом, синтезом в цитоплазме гепатоцитов и транспортом новых составляющих желчи; экскреция – выделение компонентов желчи через каналикулярную мембрану гепатоцитов в желчные каналы. Из канальцев желчь поступает в экстралобулярные желчные протоки, которые, соединяясь между собой, образуют долевые, а затем общий желчный проток. Эпителий протоков секретирует гидрокарбонаты и воду, формируя окончательный состав желчи. Внутрипеченочный холестаз может развиваться на уровне гепатоцитов или внутрипеченочных желчных протоков. В соответствии с этим выделяют интралобулярный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (каналикулярный), а также экстралобулярный (дуктулярный), связанный с поражением внутрипеченочных желчных междольковых протоков [20]. Последние два этапа формирования желчи происходят в желчном пузыре и тонкой кишке.

Основными органическими компонентами желчи являются желчные кислоты (ЖК), подразделяющиеся на первичные (холевая, хенодеоксихолевая), которые синтезируются из холестерина в гепатоцитах, вторичные (деоксихолевая, литохолевая) и третичные (сульфолитохолевая, урсodeоксихолевая), образующиеся под действием кишечной микрофлоры. В структуре ЖК выделяют гидрофобную часть, представленную стероидным кольцом и боковой цепью, и гидрофильную часть, определяемую числом и позицией гидроксильных групп и карбоксильной группой на боковой цепи. По возрастанию гидрофобных свойств ЖК располагаются в следующем порядке: холевая, урсodeоксихолевая, хенодеоксихолевая, деоксихолевая, литохолевая. По мере нарастания гидрофобных (или липофильных) свойств, обеспечивающих ЖК возможность внутриклеточного проникновения, нарастает их токсичность.

Физиологическое значение ЖК определяется их способностью образовывать жидкие кристаллы с холестерином, а также мицеллы для транспорта его и жирорастворимых витаминов (А, Е, Д, К). Наряду с этим ЖК способствуют стабилизации мембран гепатоцитов, активации панкреатической липазы, стимуляции моторики кишечника, повышению секреции Na и воды в толстой кишке.

Биохимическую основу синдрома холестаза, обуславливающую клинические проявления (желтуху, кожный зуд, темную мочу и обесцвеченный кал), составляют избыточное поступле-

ние элементов желчи в кровь; уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике, а также воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и каналы. Дефицит желчи в кишечнике сопровождается стеатореей, синдромом мальабсорбции, дефицитом жирорастворимых витаминов. Длительно сохраняющийся дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) способствует нарушению зрения, гиперкератозу кожи, развитию остеопороза с переломами костей при незначительных травмах, мышечной слабости, развитию геморрагического синдрома. У больных с длительным холестазом нарушаются сосудистые реакции и деятельность сердечно-сосудистой системы. Длительное избыточное количество компонентов желчи в гепатоцитах и каналах у больных ХВГ может приводить к их некрозу и развитию признаков печеночной недостаточности. При длительном холестазе в желчевыводящей системе могут образоваться пигментные конкременты, способствующие развитию бактериального холангита. Неразрешенный холестаз, сохраняющийся в течение нескольких лет, несет в себе угрозу формирования цирротических изменений и печеночной энцефалопатии [16].

Биохимическими маркерами холестаза являются рост общего билирубина (Общ. Бил) за счет прямой фракции, повышенное содержание экскреторных ферментов: щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ); а также холестерина, -липпротеидов, фосфолипидов, связанного билирубина, желчных кислот (ЖК) [6, 8]. УЗИ-маркером холестаза, по мнению ряда исследователей [13, 14], является реактивный отек стенок желчного пузыря при резком сужении его полости.

Этиология и механизмы развития холестаза многофакторны. К холестатическим заболеваниям печени у детей относят хронический внутрипеченочный холестаз (синдром Аладжиля; прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз I-III типов; врожденные нарушения синтеза желчных кислот); врожденную атрезию желчных протоков; холестатическое поражение печени при муковисцидозе; первичные болезни накопления, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит 1-антитрипсина. Синдром холестаза встречается у детей, начиная с первых дней жизни. Наиболее частой причиной нарушения оттока желчи у новорожденных детей является несоответствие между повышенной продукцией компонентов желчи и ограниченной способностью к их выведению. Относительная незрелость и низкая активность ферментных и транспортных систем печени, замедленный пассаж желчи, повышенная реабсорбция ее компонентов в кишечнике способствуют медленному ее выведению из организма, повышению содержания желчных кислот (ЖК) и других компонентов желчи в крови новорожденных. Полное становление механизмов образования желчи и ее гепатоэнтеральной циркуляции завершаются к концу первого полугодия жизни ребенка. Острая и хроническая гипоксия плода и новорожденного, внутриутробные инфекции, тяжелая перинатальная патология, в том числе генерализованная (сепсис) и локализованная бактериальная инфекция, гемолитическая анемия, застойная сердечная недо-

статочность, шок, катетеризация вены пуповины, длительное полное парентеральное питание, использование потенциально гепатотоксичных лекарств могут приводить к формированию неонатального холестаза [11].

У детей старшего возраста развитие синдрома холестаза может быть связано с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), но наиболее распространенной причиной являются паразитарные (лямблиоз) и глистные, а также смешанные инвазии. Проведенные нами ранее исследования показали, что при лямблиозе признаки поражения кишечника отмечались у 62% наблюдаемых детей, гепатобилиарной системы – у 64% [2]. Это способствовало нарушению гепатоэнтеральной циркуляции ЖК и развитию синдрома холестаза.

Холестатические болезни печени у взрослых включают первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, токсический и алкогольный гепатит, внутрипеченочный холестаз беременных [12], лекарственный холестаз, ЖКБ; состояние после холецистэктомии и трансплантации печени [19].

Распространенной причиной развития холестатического синдрома у детей, подростков и взрослых являются вирусные гепатиты (ВГ), в том числе их холестатические варианты. Вирусный гепатит характеризуется не только поражением гепатоцитов, транспортных систем их мембран, но и эпителиа внутрипеченочных желчных протоков, что приводит к нарушению экскреции и развитию синдрома внутрипеченочного холестаза.

Экскреция ЖК и других компонентов желчи осуществляется благодаря наличию в составе базолатеральных мембран Na^+/K^+ -АТФазы, а также специфических и неспецифических белков-переносчиков органических анионов. Снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы и других белков-переносчиков, а также содержания фосфолипидов в гепатоцеллюлярных мембранах связывают со снижением активности фермента S-аденозилметилсинтазы, вследствие чего нарушается продукция S-адметионина. Это нарушает текучесть мембран, снижает захват и выведение компонентов желчи. Уменьшаются клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), которые обладают выраженным детоксикационным и антиоксидантным действием. Их дефицит обуславливает развитие цитолиза гепатоцитов при холестазе любой этиологии [6]. В печени нарушается процесс секреции менее гидрофобных и менее токсичных третичных ЖК, в том числе урсодеооксиголевой кислоты (УДХК). Накопление и длительное сохранение в клетках печени токсичных ЖК приводит к повреждению печеночных долек и способствует развитию фиброзных изменений. В патогенезе хронических вирусных гепатитов (ХВГ) холестаз связан с рядом патологических процессов: оксидативный стресс, апоптоз, стеатоз, аутоиммунные нарушения. Под влиянием токсичных первичных и вторичных ЖК происходит повреждение мембран митохондрий, что приводит к уменьшению синтеза АТФ, повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , стимуляции кальцийзависимых гидролаз, повреждающих цитоскелет гепатоцитов. ЖК вызывают апоптоз клеток печени, а также экспрессию антигенов HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на эпителиальных клетках желчных протоков, которая может быть фактором развития аутоиммунных реакций. При высокой внутриклеточной концентрации ЖК в митохондриях возрастает продукция свободных радикалов, которые запускают активацию каспаз, осуществляющих апоптозный каскад, что приводит к гибели билиарного эпителия [3].

При ХВГ наличие внутрипеченочного холестаза значительно снижает эффективность терапии интерферонами (ИФН), а в ряде случаев является противопоказанием к ее проведению.

Факторами, способствующими развитию холестаза при ВГ, являются инфицирование гепатотропными вирусами (семейства герпесвирусов, энтеровирусов), бактериальные кишечные инфекции, сопутствующие паразитарные инвазии (лямблиоз), длительное применение потенциально гепатотоксичных препаратов (цефотаксима, левомецетина, рифампицина, фтивазида), дисбактериоз кишечника. Частое развитие холестаза и его длительное течение наблюдается у подростков в связи с гормональными и метаболическими особенностями пубертатного возраста. При острых вирусных гепатитах холестатический синдром различной степени выраженности регистрируют в большинстве случаев, однако холестатические варианты ВГ развиваются от 2,5% до 22,5% случаев [4, 14].

Проведенный нами сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей холестатического синдрома при гепатите А у 40 детей в возрасте от 1 года до 17 лет и 17 взрослых, находившихся на лечении в ДИБ № 3 и ГИБ № 30 им. Боткина, выявил как сходство в основных клинических проявлениях, так и различия в лабораторных показателях. Лабораторное обследование включало исследование общего билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы. Всем детям исследовали кал на яйца гельминтов и цисты лямблий, а также проводили УЗИ органов брюшной полости.

В возрастной структуре дети с 1 года до 7 лет, с 7 до 12 лет и с 12 до 17 лет составляли 30%, 36% и 34% соответственно. Следует отметить, что в младшей возрастной группе распределение больных по полу было равномерным, в старших – преобладали девочки (62,5% и 60%). Среди взрослых пациентов преобладали женщины (15 женщин и 2 мужчин), их средний возраст составил 34 года.

У наблюдаемых больных ОВГА протекал в среднетяжелой форме, был подтвержден выявлением в крови маркеров (anti-HAV IgM) и у 22 детей и 9 взрослых являлся моноинфекцией. У 18 детей ОВГА протекал на фоне сопутствующих паразитарных и глистных инвазий (у 11 детей – лямблиоз, у 3 – аскаридоз, у 4 – микст-инвазии); у 10 взрослых – на фоне хронических заболеваний печени (у 7 человек – хронический гепатит В, у 3 – хронический гепатит неустановленной этиологии и алкогольная болезнь).

В преджелтушном периоде у детей преобладали астеновегетативный и диспепсический синдромы, у взрослых – гриппоподобный и диспепсический.

Появление желтушности склер и кожи при вирусном гепатите А на неизменном преморбидном фоне как у детей, так и у взрослых наблюдалось в среднем на 7-й день болезни, максимум достигался к 13 дню болезни, средняя продолжительность желтушного периода составила 18 дней. Кожный зуд отмечался у пятой части больных. При биохимическом обследовании у взрослых регистрировали значительно более высокие уровни общего билирубина и ГГТП, чем у детей, в то же время уровень ЩФ в большей степени нарастал у детей, что, возможно, объясняется продукцией этого фермента костной тканью в процессе роста костей (рис. 1). В обеих возрастных группах более высокие показатели лабораторных маркеров холестаза выявляли на фоне сопутствующей патологии. Из рисунка 1 также видно, что наибольший уровень билирубина в крови отмечался у взрослых больных гепатитом А на фоне сопутствующих хронических гепатитов, а максимальные значения ГГТП и ЩФ регистрировали у детей с сопутствующими паразитарными и глистными заболеваниями. У 66% больных ОВГ детей при проведении УЗИ отмечали патологию билиарной системы: у 44% – утолщение стенок желчного пузыря, у 33% – утолщение стенок желчных протоков; у 33% – увеличение желчного пузыря и снижение тонуса стенок. Выявленные изменения, в том числе отек стенок желчного пузыря при сужении его про-

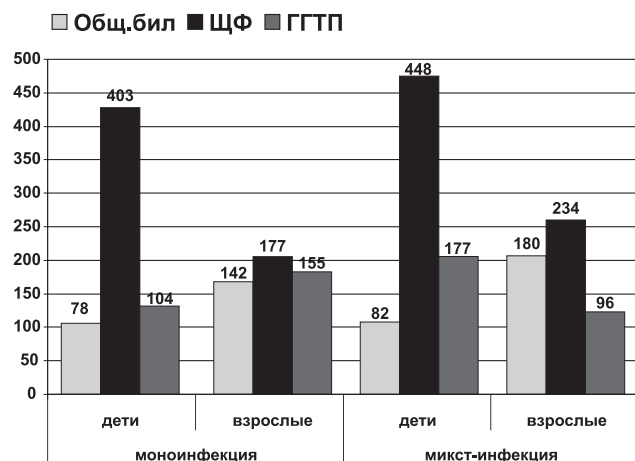


Рис. 1. Лабораторные маркеры холестатического синдрома у детей и взрослых, больных ОВГА, при моно- и микст-инфекции.

света, соответствуют описаниям УЗИ-маркеров холестаза [15]. По наблюдениям А.Г. Писарева (2005), "острый реактивный отек желчного пузыря" выявлялся у 2/3 обследованных больных еще до выраженного развития клинико-биохимических маркеров холестаза. В то же время постепенное уменьшение отека стенок и увеличение просвета пузыря указывало на положительную динамику синдрома холестаза и наблюдалось на 4–6 дней раньше изменения клинико-лабораторных показателей. В диагностике холестатического синдрома у взрослых УЗИ в настоящее время не имеет широкого применения, несмотря на перспективность метода в качестве дополнительного и раннего критерия диагностики.

В терапии внутрипеченочного холестаза у взрослых и детей старшего возраста, особенно при ХВГ или холестатических заболеваниях печени другой этиологии, патогенетически оправдано применение адеметионина, увеличивающего энергетический потенциал клетки и улучшающего захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналцы [9]. Независимо от возраста применяют кишечные адсорбенты (холестирамин, смекту и др.), индукторы микросомального окисления ЖК в печени (фенобарбитал), препараты УДХК.

Препаратом выбора в терапии холестаза, независимо от возраста, является урсофальк [10]. При оценке эффективности препарата УДХК в монотерапии и комбинированной терапии с интерферонами (ИФН) больных хроническим гепатитом С (ХГС) было показано, что монотерапия УДХК в дозе 450 мг/сут в течение 6 месяцев приводит к достоверному снижению активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и ГГТП [21]. Учитывая недостаточную эффективность интерферонотерапии ХВГ, наличие противопоказаний и предикторов неэффективности лечения, в том числе при холестатических вариантах ХВГ, были проведены РКИ по оценке адьювантной активности УДХК в комбинированной терапии с рекомбинантным интерфероном-α (ИФН-α) больных ХГС. Доза УДХК составила 10 мг/кг/сут, длительность лечения – 6–12 месяцев [23]. В настоящее время УДХК входит в стандарты терапии холестатического синдрома при ОВГ различной этиологии [1, 10]. Кроме того, двойные слепые плацебо-контролируемые исследования показали, что УДХК предупреждает переход острого гепатита В в хроническую форму [22]. При ХВГ УДХК может использоваться как монотерапия при наличии противопоказаний, в первую очередь, холестаза, а также как адьювант интерферонотерапии при противопоказаниях к назначению рибавирин.

Хорошая переносимость препарата УДХК – урсофальк – и отсутствие серьезных побочных эффектов при применении его у взрослых пациентов позволило применять препарат УДХК в детской практике. Включение урсофалька в комплексную терапию детей в возрасте от 8 до 15 лет, из которых у 20 был диагностирован аутоиммунный гепатит, а у 26 – ХВГ, выявило его способность ускорять регрессию клинических синдромов (астенического и диспепсического) и лабораторных признаков цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. Наряду с этим, при ХВГ применение антихолестатического препарата способствовало повышению эффективности интерферонотерапии (стабильная ремиссия при монотерапии ИФН – у 33,3% больных, при комбинированной с урсофальком – у 49,8%) и ослаблению побочных эффектов от ее применения: диспепсические явления у 44,4% больных, получавших терапию ИФН, и лишь у 16,6% – комбинированную терапию с урсофальком [7]. Аналогичные результаты получены и другими авторами при включении УДХК в патогенетическую терапию детей, больных ОВГ и ХВГ различной этиологии. При ОВГ УДХК назначалась в дозе 10–15 мг/кг 1 раз на ночь в течение 21–35 дней; при ХВГ – детям в возрасте до 5 лет – в дозе 15–20 мг/кг, старше 5 лет и взрослым – 10–15 мг/кг на ночь однократно, курсом от 3 до 6 месяцев. У больных, леченных УДХК, достоверно быстрее по сравнению с детьми, получавшими базисную терапию, происходила нормализация показателей пигментного обмена, ЩФ, ГГТП. По данным УЗИ, уменьшение отека стенок и увеличение полости желчного пузыря отмечалось у 78,6% детей уже на $7,2 \pm 0,6$ дня от начала лечения при улучшении клинических и биохимических показателей к $11,4 \pm 0,9$ дня лечения. У больных, получавших базисную терапию, отек желчного пузыря сохранялся до 26–31 дня болезни. В эти же сроки отмечалась тенденция к улучшению клинических и биохимических показателей холестаза. Включение УДХК в комплексную терапию позволило сократить сроки госпитализации больных детей до $31,2 \pm 0,3$ дня по сравнению с $47,5 \pm 0,4$ дня в группе больных, не получавших препарат ($p < 0,001$). У детей, больных ХВГ, уже через 3 месяца терапии отмечалось улучшение самочувствия, у половины из них уменьшились размеры печени и ее плотность при пальпации, у 20 из 22 исчез болевой синдром. В биохимических показателях холестаза и цитолиза отмечалась достоверная ($p < 0,001$) положительная динамика, причем тенденция к дальнейшей нормализации сохранялась и через 6 месяцев по окончании терапии [4, 5]. Изучение сравнительной эффективности монотерапии УДХК, ИФН, гепатопротектором карсил, а также комбинированной терапии ИФН+УДХК 135 больных ХВГ В и С детей в возрасте от 3 до 18 лет показало, что у получавших УДХК гепатопротективное действие, оценивавшееся по нормализации аминотрансфераз, было существенно выше по сравнению с получавшими карсил: в репликативной фазе ХВГ В и С – 48,1% и 16,6%, в нерепликативной – 88,8% и 25,0% соответственно. Параллельно ликвидировались проявления сопутствующей патологии желчевыводящих путей у 96,2% больных, получавших УДХК, против 16,6%, получавших карсил. Не обладая самостоятельным противовирусным действием, УДХК потенцировала эффект ИФН: 27,7% полной стойкой ремиссии на фоне ИФН-монотерапии и 41,5% – в комбинации с УДХК. Это действие преимущественно проявлялось при ХГС (56,5%) вследствие выраженности субклинического холестаза и склонности к стеатозу. Кроме того, наблюдения подтвердили, что УДХК уменьшает побочные эффекты ИФН-терапии в отношении ЖКТ (7,8% против 25,8%). Работами А.Р. Рейзис с соавторами показано также антиапоптотическое действие препаратов УДХК [17, 18].

Появление жидкой формы урсофалька позволяет применять его у детей первого года жизни. В последние годы появился опыт применения препарата и у новорожденных детей, при этом наряду с быстрым клиническим разрешением неонатального холестаза к 14–21 дню терапии у 88,9% новорожденных детей отмечена его безопасность [11]. Ни у одного ребенка, получавшего суспензию урсофалька, не отмечали диспептических явлений (вздутие живота, колики, диарея) в отличие от желчегонных препаратов. Появление жидкой формы препарата, удобной для применения у детей раннего возраста, значительно расширяет возможности его применения у детей с врожденными ВГ, а также с поражением печени при внутриутробном инфицировании, в том числе вирусами семейства *Herpes*.

Таким образом, исследование показало, что клинические проявления холестаза отстают от его лабораторных и УЗИ-

маркеров; рост экскреторных ферментов (ЩФ, ГГТП) является более ранним и чувствительным показателем холестаза, чем нарастание прямого билирубина. Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений холестатического синдрома при ВГА у детей и взрослых выявил различия в выраженности лабораторных маркеров: более высокие уровни билирубина и ГГТП отмечались у взрослых, щелочной фосфатазы – у детей. Высокая частота микст-гепатитов у взрослых и паразитарных и глистных инвазий у детей, способствующих большей выраженности холестатического синдрома, требует более раннего и активного начала терапии. Препаратом выбора в лечении холестатических заболеваний у детей и взрослых является урсофальк. Физиологичность действия, хорошая переносимость и минимальная частота нежелательных эффектов позволяют применять препараты УДХК (урсофальк) во всех возрастных группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алымбаева Д.Б., Куватова Дж.О., Бычкова И.Г. Применение урсодеооксиголевой кислоты (Ursafalk®) в лечении холестатических вариантов острых вирусных гепатитов с парентеральным механизмом заражения // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – № 1. – С. 30–31.
2. Бабаченко И.В., Антыкова Л.П., Бурцева Т.И. и др. Эффективность препарата «Немозол» в терапии лямблиоза у детей // Материалы Четвертого конгресса педиатров-инфекционистов России: Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение). – М., 2005. – С. 25–26.
3. Буверов А.О. Достижения в изучении патогенеза внутрипеченочного холестаза // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 5. – С. 43–46.
4. Выставкина Г.В., Писарев А.Г., Учайкин В.Ф. и др. Лечение Урсосаном холестаза при острых и хронических вирусных гепатитах у детей // Детские инфекции. – 2002. – № 1. – С. 40–42.
5. Выставкина Г.В., Писарев А.Г., Чаплыгина Г.В. и др. Фармакотерапия холестаза у больных вирусными гепатитами // Педиатрия. – 2002. – № 5. – С. 56–60.
6. Губергриц Н.Б. Внутрипеченочный холестаз. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Сучасна гастроэнтерология. – 2003. – Т. 12, № 2. – С. 12–18.
7. Денисова М.Ф., Березенко В.С. Урсодеооксиголевая кислота (Урсофальк®) в лечении хронического гепатита у детей // Сучасна гастроэнтерология. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 71–73.
8. Диффузные заболевания печени // Методическое пособие / Под рук. Ивашкина В.Т. – М: ООО «Изд.дом «М-Вести», 2004. – 72 с.
9. Зверков И.В., Масловский Л.В. Хронический гепатит: современная этиотропная фармакотерапия // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. – № 1. – С. 38–42.
10. Лейшер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодеооксиголевой кислоты // Сучасна гастроэнтерология. – 2004. – Т. 17, № 3. – С. 60–61.
11. Мухина Ю.Г., Бельмер С.В., Дегтярева А.В. и др. Холестаз и пути его коррекции в педиатрической практике // Фарматека. – 2005. – № 1. – С. 10–16.
12. Недогода В.В., Скворцова З.С., Скворцов В.В. К вопросу о синдроме внутрипеченочного холестаза у беременных // Лечащий врач. – 2003. – № 6. – С. 58–61.
13. Писарев А.Г., Выставкина Г.В. Опыт лечения «Урсосаном» синдрома холестаза при острых вирусных гепатитах у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей / Материалы 2 конгресса педиатров-инфекционистов России, Москва, 8–10 декабря 2003 г. – С. 153.
14. Писарев А.Г., Файнгерц Г.Б. Ультразвуковая диагностика поражения желчного пузыря при холестатической форме острых гепатитов А и В // Детские инфекции. – 2002. – № 1. – С. 68–70.
15. Писарев А.Г. Ультразвуковой мониторинг поражений желчного пузыря при острых и хронических гепатитах у детей // Практика педиатра. – 2005. – С. 26–28.
16. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы – СПб.: Издательство «Диалект»; М.: Издательство «БИНОМ». – 2005. – 864 с.
17. Рейзис А.Р., Аманьева Н.П., Дрондина А.К. и др. Поддерживающая патогенетическая терапия хронического гепатита В и С у детей и подростков // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей / Материалы 2 конгресса педиатров-инфекционистов России, Москва, 8–10 декабря 2003 г. – С. 162–163.
18. Рейзис А.Р., Маханова Н.В., Шмаров Д.А. Патогенетическое обоснование терапии острых и затяжных форм вирусных гепатитов // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 70–73.
19. Флеркемайер В. Холестатические заболевания печени: Практическое руководство. – Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2008. – 96 с.
20. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Азафопова Н.А. и др. Внутрипеченочный холестаз – от патогенеза к лечению // Практик. врач. – 1998. – № 13. – С. 20–23.
21. Attili A.F. et al. The effect of ursodeoxycholic acid on serum enzymes and liver histology in patients with chronic active hepatitis. A 12-month double-blind, placebo-controlled trial // J. Hepatol. – 1994. – Vol. 20. – P. 315–320.
22. Galsky J. et al. Effect of ursodeoxycholic acid in acute viral hepatitis // J. Clin. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 28. – P. 249–253.
23. Poupon R. et al. Randomized trial of interferon-alpha plus ursodeoxycholic acid versus interferon plus placebo in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35. – P. 642–649.