

Холестаз: алгоритмы диагностики и лечения

Полунина Т. Е.

В последнее время в клинической практике лечения заболеваний гепатобилиарной зоны достигнут существенный прогресс в понимании молекулярных основ образования желчи и патофизиологии холестаза. В этой статье кратко обобщены современные концепции образования желчи и возникновения холестатических процессов в печени. Определены цели медикаментозной терапии холестаза, которые помогают понять существующие методы лечения холестаза и способствуют разработке новых лекарственных препаратов от холестатических заболеваний печени.

Ключевые слова: холестаз, желчевыводящие пути, первичный билиарный холангит, алгоритм, урсодезоксихолевая кислота.

Отношения и деятельность: нет.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Полунина Т. Е. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии Емс Medical school, ORCID: 0000-0003-2182-8379.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
poluntan@mail.ru

ЖК — желчные кислоты, КТ — компьютерная томография, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ПБХ — первичный билиарный холангит, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, ТП — трансплантация печени, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ХЗП — холестатические заболевания печени, ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиография, AMA — антимитохондриальные антитела, ANA — антинуклеарные антитела, ASMA — антитела к гладким мышечным клеткам.

Рукопись получена 04.11.2021

Рецензия получена 12.11.2021

Принята к публикации 01.12.2021



Для цитирования: Полунина Т. Е. Холестаз: алгоритмы диагностики и лечения. *Академия медицины и спорта*. 2021;2(4):28-36. doi:10.15829/2712-7567-2021-43

Cholestasis: algorithms for diagnosis and treatment

Polunina T. E.

Recently, in the clinical practice of treating hepatobiliary diseases, significant progress has been made in understanding the molecular basis of bile formation and cholestasis pathophysiology. This article briefly summarizes the modern concepts of bile formation and cholestasis. The goals of drug therapy for cholestasis have been determined, which help to understand existing methods of treating cholestasis and contribute to the development of new agents for cholestatic liver diseases.

Keywords: cholestasis, biliary tract, primary biliary cholangitis, algorithm, ursodeoxycholic acid.

Relationships and Activities: none.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Polunina T. E. ORCID: 0000-0003-2182-8379.

Corresponding author: poluntan@mail.ru

Received: 04.11.2021

Revision Received: 12.11.2021

Accepted: 01.12.2021

For citation: Polunina T. E. Cholestasis: algorithms for diagnosis and treatment. *Academy of medicine and sports*. 2021;2(4):28-36. doi:10.15829/2712-7567-2021-43

За предыдущие годы в клинической практике лечения заболеваний гепатобилиарной зоны достигнут существенный прогресс в понимании основных процессов образования желчи и патофизиологии холестаза [1-3]. Определены цели медикаментозной терапии холестаза, которые помогают понять существующие методы лечения и способствуют разработке новых лекарственных препаратов от холестатических заболеваний печени (ХЗП). В этом обзоре кратко обобщены современные концепции образования желчи и возникновения холестаза. Лечение ХЗП проиллюстрировано на примере наиболее часто встречающегося хронического ХЗП — первичного билиарного холангита (ПБХ).

ХЗП возникают вследствие нарушения выработки и выведения желчи гепатобилиарной системой. В результате чего происходит уменьшение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот (ЖК)), накопление желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях, задержка компонентов желчи в крови (ЖК, липидов, билирубина). Повреждение клеток печени (гепатоцитов) или клеток желчных протоков (холангиоцитов) приводит к широкому диапазону клинических проявлений: от отдельных нарушений биохимических показателей функции печени до острой печеночной недостаточности или злокачественных образований в гепатобилиарной системе



Рис. 1. Основной патогенетический механизм ХЗП. Адаптировано из [2].

Сокращение: TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа.

(например, холангиокарциномы). Длительно сохраняющийся холестаз (в течение нескольких месяцев или лет) может привести к развитию цирроза печени [4]. Врожденные, иммунологические, структурные (обструктивные/сосудистые) и токсические факторы также способствуют развитию ХЗП. К наиболее распространенным и изученным ХЗП обычно относят: ПБХ и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [2].

ХЗП включают прогрессирующие холангиопатии, которые могут переходить в терминальную стадию заболевания печени. В США с 1988 по 2018гг на эту группу заболеваний приходилось 14,2% всех трансплантаций печени (ТП) [2]. Высокая степень заболеваемости и смертности является большой проблемой, возникшей из-за отсутствия эффективных методов лечения. Более того, от 10% до 40% этих пациентов имеют рецидив основного заболевания после ТП [5].

Общие патогенные механизмы ХЗП

Нарушения оттока желчи могут быть обусловлены несколькими факторами (рис. 1), основными из которых являются антигенные стимулы, экзотокси-

ны, эндотоксины, ксенобиотики и микроорганизмы. Эти внешние факторы вызывают воспалительную реакцию холангиоцитов, которая перерастет в холестатическое состояние [6]. Обструкция транспорта желчи — еще один предрасполагающий фактор. Внутрипеченочная и внепеченочная обструкция может иметь место из-за внешнего доброкачественного сдавливания (кистозные заболевания), эффекта злокачественной опухоли (холангиокарциномы), а также вследствие образования или миграции желчных конкрементов по билиарному тракту. Более того, условия, которые замедляют отток желчи, способствуют холестатическому состоянию с повышенной концентрацией ЖК. Сепсис, гиперэстрогенные состояния (беременность), хроническая сердечная недостаточность и дисфункция генов-транспортеров ЖК могут изменять ее основные характеристики, активируя более цитотоксический компонент ЖК.

Первичная защитная реакция холангиоцитов позволяет купировать повреждение, однако устойчивое нарушение провоспалительных генетических и/или эпигенетических регуляторных механизмов может вызвать постоянное дисфункциональное расстрой-

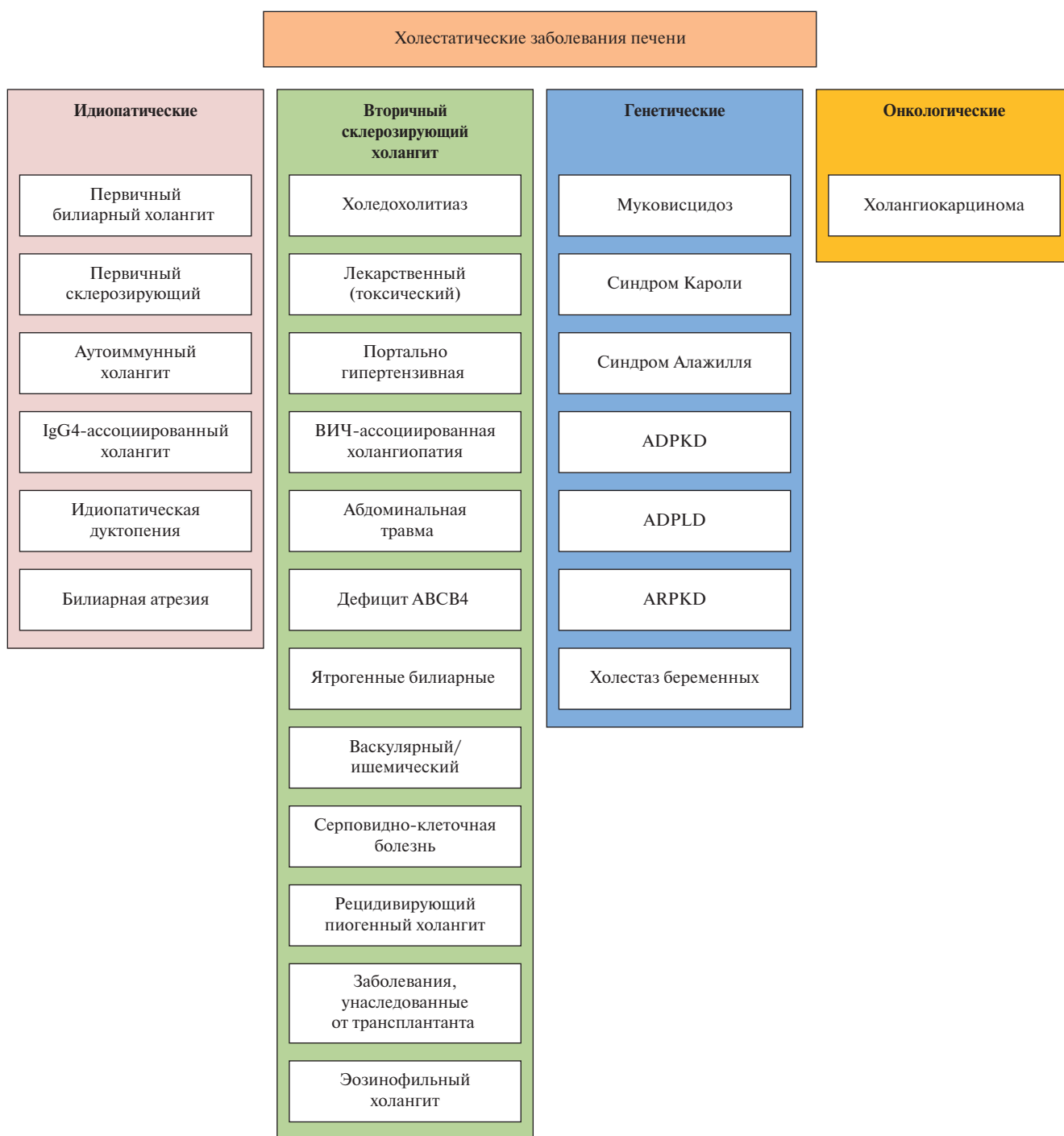


Рис. 2. Клинический спектр ХЗП.

ство. Что, в конечном итоге, приведет к фиброгенному состоянию с билиарным и перипортальным фиброзом, потерей гомеостаза тканей и аутокринным и паракринным ремоделированием. Пролiferация может привести к изменению клеточного цикла, старению, апоптозу, дуктопении, мезенхимальной инфильтрации, а иногда и злокачественной трансформации.

В настоящее время выделяют несколько концепций возникновения холестаза.

1. Дуктулярная (канальцевая) реакция: первая основная концепция холестаза.

Дуктулярная реакция является частью реакции на повреждение. Это вызвано холестазом, который активирует печеночные клетки-предшественники при ХЗП [7]. Путь sonic-hedgehog способствует

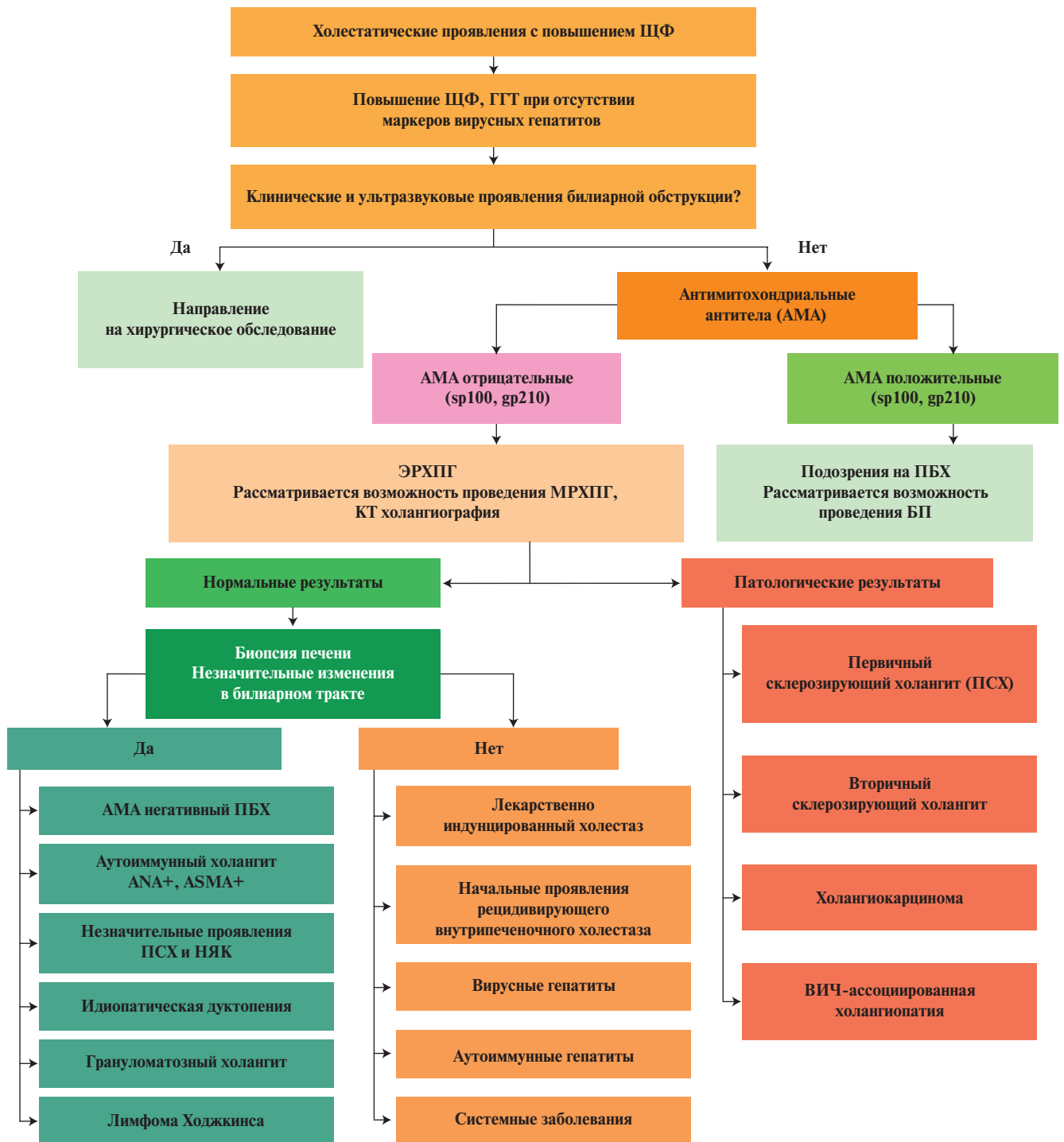


Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики ХЗП [11].

Сокращения: БП — биопсия печени, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, КТ — компьютерная томография, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, НЯК — неспецифический язвенный колит, ПБХ — первичный билиарный холангит, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, АМА — антимитохондриальные антитела, ANA — антиядерные антитела, ASMA — антитела к гладким мышечным клеткам.

как созреванию холангиоцитов, так и отложению фибронектина в протоковореактивных клетках [8]. Дуктулярная реакция может вызвать либо уменьшение повреждений, либо фиброз желчных путей при сохранении транскрипционной воспалительной за-

висимости. Панель цитокинов для этого нарушения транскрипции зависит от фенотипа заболевания и в конечном итоге будет обуславливать различные гистологические классификации. На рисунке 2 представлен преобладающий спектр ХЗП.

2. Второй фундаментальной основой патогенеза ХЗП является цитотоксичность ЖК и митохондриальная дисфункция.

Несколько исследований описали токсичность ЖК и установили общие черты между токсичностью и митохондриальной дисфункцией при внепеченочном холестазае [9].

3. Третий фундаментальный аспект патогенеза ХЗП — это влияние иммуногенетических и эпигенетических факторов на иммуновоспалительный ответ.

Пациенты с ХЗП демонстрируют множество генетических изменений, которые объясняют различные элементы каждого ХЗП. Однако некоторые из этих генов могут быть непосредственно вовлечены в скорость прогрессирования холестатического фенотипа. А следовательно, они могут стать потенциальной мишенью для новых терапевтических средств или косвенно их активаторы транскрипции могут служить в качестве модулирующих мишеней. Эта модуляция представляет собой тип эпигенетического контроля экспрессии генов как патогенного механизма холестаза [2].

4. Четвертой концепцией являются дисфункциональные перестройки матрикса и фиброгенез.

Фиброгенез — это динамический процесс, который кажется сложным для иммуновоспалительных механизмов, секреции тканевых металлопротеиназ, цитокиновых сетей и нарушений инфильтрации мезенхимальных клеток с окончательной потерей поддерживающего гомеостаза тканей. Фиброгенные процессы затрагивают поврежденные и неповрежденные желчные протоки, а также перипортальную синусоидальную систему, что приводит к прогрессирующему холестазау [10].

Диагностика

Различить виды холестаза по клиническим симптомам и биохимическим показателям не всегда удастся. Чрезвычайно важным является разграничение вне- и внутрипеченочного холестаза с использованием диагностического алгоритма. На рисунке 3 представлен алгоритм дифференциальной диагностики ХЗП с выявлением наличия маркеров аутоиммунных заболеваний печени: антимитохондриальные антитела (АМА), антиядерные антитела (ANA) и антитела к гладким мышечным клеткам (ASMA). Положительным результатом АМА считается титр выше 1:80 у женщин после 40 лет с ПБХ, подтвержденным биопсией печени. При отрицательном результате АМА уточняется наличие положительного ответа на ANA с проведением эндоскопической ретроградной холангиографии (ЭРХПГ); при наличии клинических проявлений проводится магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и компьютерная томография (КТ). МРХПГ — это современная неинвазивная альтернатива ЭРХПГ.

Иногда для уточнения диагноза возможно их сочетание. КТ-холангиография также является неинвазивной технологией, она дает возможность визуализации билиарного тракта у 36% пациентов, которым невозможно провести другие инструментальные исследования. КТ-холангиография с введением внутривенного контраста имеет высокий риск побочных реакций, включающих анафилаксию и внезапную смерть, что ограничивает использование данной методики. При наличии выявленной патологии при холангиографии ПСХ и возможности ВИЧ-холангиопатии необходимо контролировать лабораторные и клинические тесты в динамике.

При нормальных показателях ЭРХПГ проводится биопсия печени. Наличие незначительных изменений в билиарных трактах требует проведения дифференциальной диагностики между АМА-отрицательными пациентами с неизменной холангиограммой и АМА-отрицательными пациентами с ПБХ или аутоиммунным холангитом, проявляющимся наличием диагностического титра ANA и/или ASMA.

Перспективы проведения биопсии печени зависят от поражений мелких желчных ходов при: ПСХ; идиопатической дуктопении; гранулематозном холангите; лимфоме Ходжкина.

Отсутствие изменений в мелких билиарных протоках требует дифференциальной диагностики таких заболеваний, как:

- лекарственный холестаза;
- рецидивирующий печеночный холестаза;
- вирусные гепатиты;
- аутоиммунные гепатиты;
- системные заболевания.

Лечение ХЗП

Распространенным следствием всех форм холестаза является задержка ЖК в гепатоцитах. Повышенный уровень ЖК приводит к апоптозу или не-

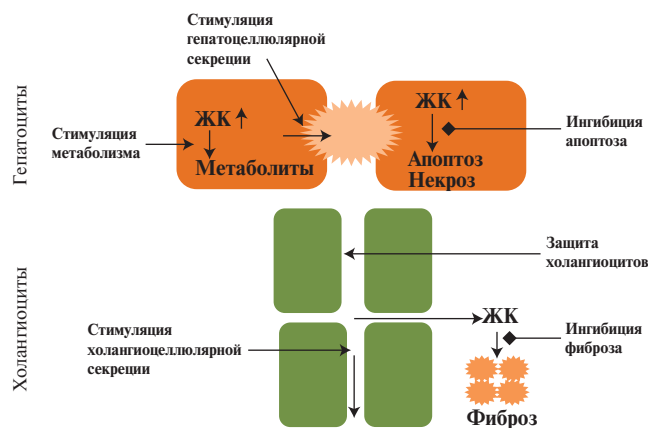


Рис. 4. Терапевтические мишени для лечения внутрипеченочного холестаза. **Сокращение:** ЖК — желчные кислоты.

Базовая терапия ХЗП

Препарат	Комментарии
Во всех случаях ХЗП	
УДХК	Препарат, продемонстрировал долгосрочный эффект, улучшает биохимические, гистологические параметры, увеличивает продолжительность жизни и время до трансплантации печени; может назначаться пожизненно в дозе 13-15 мг/кг/сут. [3, 21].
При неэффективности терапии УДХК	
ОБХК*	Подтверждение биохимической эффективности перорального применения ОБХК получено в исследовании III фазы у больных с уровнем ЩФ >1,67 раза выше верхней границы нормы и повышением уровня билирубина менее чем до 2-кратной верхней границы нормы. ОБХК показана в дополнение к УДХК при недостаточном ответе на нее или как монотерапия при ее непереносимости. Прием ОБХК в начальной дозе 5 мг с последующим увеличением за 6 мес. до 10 мг в зависимости от переносимости.
Безафибрат*	Результаты рандомизированного клинического исследования применения безафибрата (в сочетании с УДХК) при ПБХ еще не опубликованы, в связи с чем европейские рекомендации по его терапевтическому применению отсутствуют.
Будесонид	Результаты рандомизированного клинического исследования применения будесонида (в сочетании с УДХК) при ПБХ еще не опубликованы, в связи с чем европейские рекомендации по его терапевтическому применению отсутствуют.

Примечание: * — не зарегистрированы в Российской Федерации.

Сокращения: ОБХК — обетихолевая кислота, ПБХ — первичный билиарный холангит, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ХЗП — хронические заболевания печени, ЩФ — щелочная фосфатаза.

крозу гепатоцитов и, в конечном итоге, к хронической ХЗП [12]. При некоторых холестатических расстройствах также происходит проникновение ЖК в перибиллиарное пространство, вызывая воспаление воротной вены и фиброз за счет индукции хемокинов и цитокинов.

В связи с этим выделяют следующие фармакологические мишени для лечения внутрипеченочного холестаза (рис. 4):

- стимуляция ортоградной секреции желчных путей и ретроградной секреции ЖК и других токсичных холефилов в системный кровоток для выведения почками;
- стимуляция метаболизма гидрофобных ЖК и других токсичных соединений до более гидрофильных, но менее токсичных метаболитов;

- защита пораженных холангиоцитов от токсического действия желчи; ингибирование апоптоза, вызванного повышенным уровнем цитотоксических ЖК;
- ингибция фиброза, вызванного утечкой ЖК в перибиллиарное пространство.

Медикаментозная терапия ХЗП делится на базовую (табл. 1) и терапию основных симптомов/синдромов, встречающихся при холестазах (табл. 2) [3].

Наиболее убедительно доказано положительное действие урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при таком истинно ХЗП, как ПБХ.

Единственным общепринятым препаратом для медикаментозного лечения большинства хронических ХЗП является УДХК [14–19]. Способность лечить холестаза считается одним из важнейших и наиболее ценным свойством этого лекарственного средства.

Свойства УДХК

Конкуренция с токсическими жирными кислотами	Проявляется в процессе абсорбции в тонкой кишке. Положительное влияние УДХК на течение хронического холестаза прежде всего связано со снижением повреждения холангиоцитов токсичными ЖК (за счет подавления их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке) [15].
Стимуляция транспорта ЖК и органических анионов в гепатоцитах и холангиоцитах	Она воздействует на процессы экзоцитоза (путем активации кальций-зависимой альфа-протеинкиназы) и экспрессию транспортных систем в билиарном эпителии (бикарбонатный холерез) [16].
Цитопротективное действие	При холестазах определяется способностью УДХК, образуя двойные молекулы, взаимодействующие с липофильными мембранными структурами, встраиваться в клеточную мембрану, повышая устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта [16].
Иммуномодулирующие свойства	Снижение пула токсичных ЖК, которые при холестазах индуцируют экспрессию молекул HLA I и II класса на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами. Угнетение экспрессии HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов [16].
Ингибирование апоптоза холангиоцитов и гепатоцитов	Влияние на выход цитохрома С из митохондрий в цитозоль и запуск каскада каспаз [16].
Антиоксидантные свойства	Изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот, влияние на регенерацию печени [16].
Антифибротический эффект	Снижение содержания активаторов фиброгенеза и непосредственным угнетением активности звездчатых клеток [16].

Сокращения: ЖК — желчные кислоты, УДХК — урсодезоксихолевая кислота.

Таблица 2

Терапия симптомов ПБХ и его внепеченочных проявлений

Симптом	Рекомендации
Оценка всех жалоб, в частности на зуд, сухость слизистых и утомляемость, обязательна. Хотя в терминальной стадии поражения печени тягостные симптомы ПБХ усиливаются, их выраженность не всегда соответствует тяжести заболевания.	
Зуд	В качестве средства первой линии назначается холестирамин. При этом следует учитывать его взаимодействие с другими принимаемыми лекарственными средствами. Препаратом второй линии терапии является рифампицин в дозе 150-300 мг/сут. с контролем биохимических показателей функции печени через 6 и 12 нед. от начала терапии и с последующим увеличением дозы (табл. 3).
Утомляемость	Обследование для выявления сопутствующих и альтернативных причин утомляемости, в частности анемии, гипотиреоза и расстройств сна. Помощь больным с выраженной утомляемостью в выработке собственных стратегий ее преодоления, в частности профилактики социальной изоляции, которая усугубляет утомляемость
Синдром Шегрена	Выраженные проявления сухости слизистых ухудшают качество жизни больных и требуют консультации специалистов в соответствующих областях.

Сокращение: ПБХ — первичный билиарный холангит.

Таблица 3

Дозировки и побочные эффекты лекарств, обычно используемых при холестатическом зуде [13]

Препарат	Ежедневная дозировка	Побочные эффекты
Холестерамин	4-16 г	Прежде всего, влияет на желудочно-кишечный тракт: вздутие живота, запоры и неприятный привкус во рту. Оказывает влияние на всасывание других лекарств в кишечнике и не рекомендуется его прием в течение 2 ч после приема других лекарственных средств.
Рифампицин	150-600 мг	Сыпь, лихорадка, тошнота, рвота и повышение ферментов печени; индуцирует действие многих лекарственных средств (например, варфарин, дигитоксин, такролимус и др.).
Налтрексон	25-50 мг	Тошнота, головокружение, приливы, сонливость и мышечные судороги; не следует применять пациентам, которые постоянно принимают обезболивающие препараты.
Сертралин	75-100 мг	Побочные эффекты включают раздражительность, бессонницу и снижение либидо; содержит предупреждение о повышенном риске у подростков с большим депрессивным расстройством.

В комбинированном анализе французских, канадских и североамериканских когорт больных при 2-4-летнем наблюдении отмечено снижение смертности и необходимости ТП в группах с умеренным и тяжелым течением заболевания. “Барселонское” исследование 192 пациентов, получавших УДХК сроком 1,5-14 лет, показало, что выживаемость у “ответчиков” на УДХК (ответ оценивался по уровню снижения щелочной фосфатазы) была выше предсказанной по прогностической модели Мейо и соответствовала популяционной [16].

Доза УДХК 13-15 мг/кг/сут. при большинстве ХЗП имеет преимущество по биохимическому ответу и стоимости в сравнении с низкими и высокими дозами. Исключением является муковисцидоз, где рекомендуются дозы 20-30 мг/кг/сут. [16]. При ПСХ рекомендуемые дозы не определены.

Имеются данные о положительном влиянии УДХК на лекарственный холестаз, в т.ч. обусловленный одним из наиболее часто вызывающих гепатотоксичность препаратов — амоксициллином/клавулатом [16].

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL, 2009) [20] и Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) [1] при лечении

ХЗП рекомендуют обязательное назначение УДХК в качестве базисной терапии при ряде болезней печени: первичном билиарном циррозе, ПСХ, муковисцидозе, прогрессирующем семейном холестазе 3-го типа (PFIC 3), внутрипеченочном холестазе беременных и обсуждают ее назначение при лекарственном холестазе и доброкачественном семейном холестазе.

Концепция структурированной пожизненной терапии ПБХ опирается на 3 основных элемента: а) стратификацию риска и соответствие ему терапии; б) определение стадии и наблюдение в соответствии с ней; в) активное ведение. Помощь всегда строится с учетом индивидуальных особенностей больного и условий здравоохранения данной страны, но ее эффективность обеспечивают эти 3 опорных элемента (рис. 5).

Надежность динамики стандартных биохимических показателей функции печени на фоне терапии УДХК подтверждена последними годами ее широкого использования для лечения заболеваний гепатобилиарного тракта. Ответ на УДХК-терапию поддается оценке по модели дискретных бинарных переменных или балльных оценочных систем на основе расчета непрерывных переменных (табл. 4).

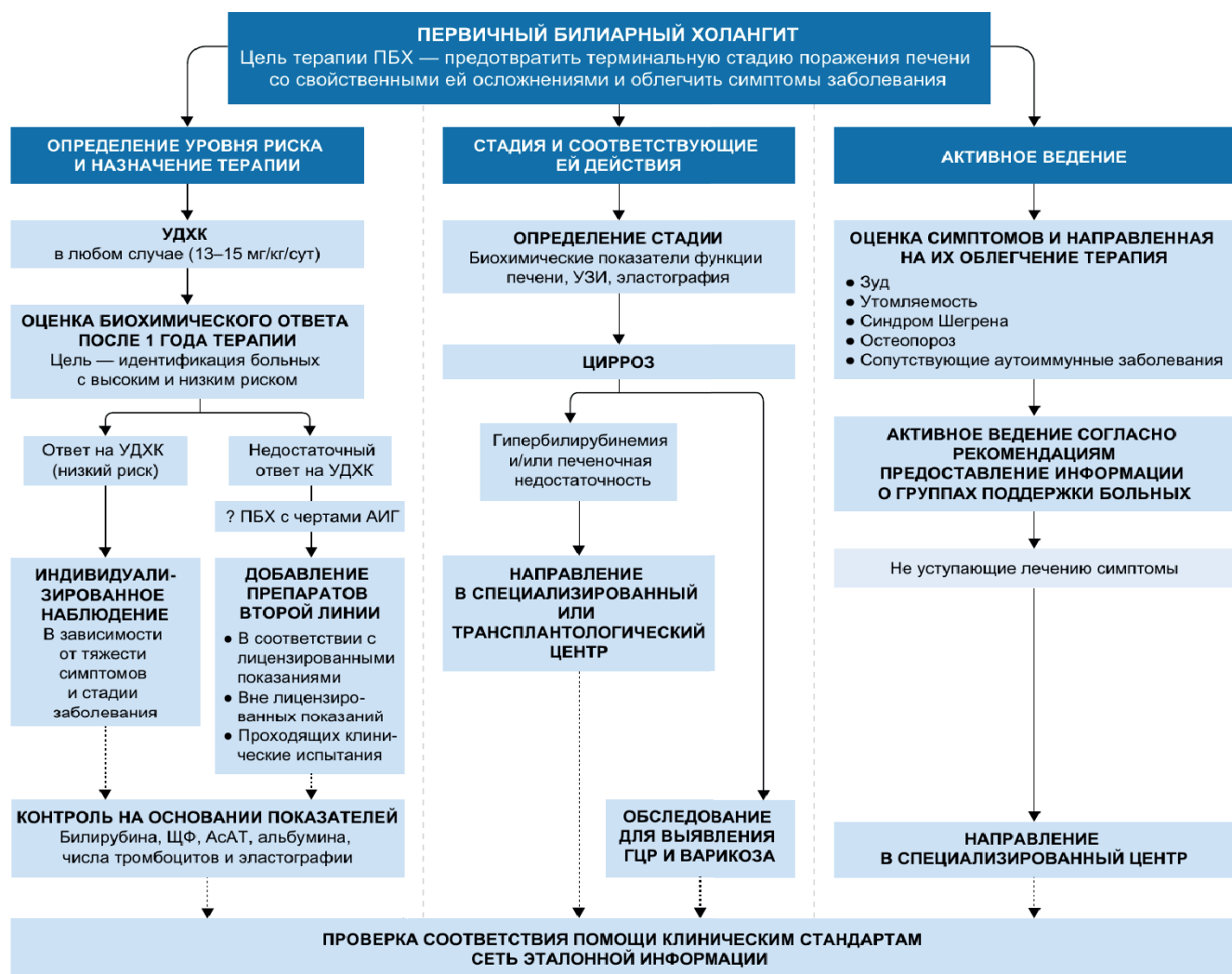


Рис. 5. Схема ведения больных ПБХ в клинической практике согласно консенсусным рекомендациям EASL. Адаптировано из [21].

Сокращения: АИГ — аутоиммунный гепатит, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома, ПБХ — первичный билиарный холангит, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Таблица 4

Критерии ответа на УДХК-терапию при ПБХ

Бинарные качественные критерии	Длительность, мес.	Критерий неэффективности терапии
Рочестерские	6	Уровень ЩФ $\geq 2 \times$ ВГН или оценка по шкале Мейо $\geq 4,5$
Барселонские	12	Снижение уровня ЩФ $\leq 40\%$ и уровень ЩФ $\geq 1 \times$ ВГН
Парижские-I	12	Уровень ЩФ $\geq 3 \times$ ВГН, или АсАТ $\geq 2 \times$ ВГН, или билирубина >1 мг/дл
Роттердамские	12	Уровень билирубина $\geq 1 \times$ ВГН и/или альбумина $<1 \times$ ВГН
Торонтские	24	Уровень ЩФ $>1,67 \times$ ВГН
Парижские-II	12	Уровень ЩФ $\geq 1,5 \times$ ВГН, или АсАТ $\geq 1,5 \times$ ВГН, или билирубина >1 мг/дл
Эхимские	6	Снижение уровня ГГТ $\leq 70\%$ и уровень ГГТ $\geq 1 \times$ ВГН

Сокращения: АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза,

Заключение

Таким образом, холестаз является обычным явлением и может встречаться в различных клинических условиях. Понимание особенностей этиопатогенеза холестаза и правильное применение этих особенно-

стей в дифференциальной диагностике и лечении ХЗП способствует формированию эффективного практического подхода в терапии холестаза общей этиологии. В настоящее время УДХК является препаратом выбора для лечения ХЗП, поскольку она

обеспечивает облегчение симптомов, улучшает биохимические и гистологические показатели функции печени, а также, что наиболее важно, увеличивает выживаемость пациентов с ХЗП. Положительные эффекты УДХК были документально подтверждены рандомизированными контролируемыми исследованиями. Терапия с помощью УДХК является определяющей в ряде холестатических расстройств, таких

как ПБХ, ПСХ, внутрипеченочный холестаз беременных, заболевания печени при муковисцидозе, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз и некоторые формы лекарственного холестаза.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ivashkin VT, Shirokova EN, Mayevskaya MV, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the diagnosis and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(2):41-57. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Широкова Е. Н., Маевская М. В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(2):41-57.
- Yokoda RT, Rodriguez EA. Review: Pathogenesis of cholestatic liver diseases. *World J Hepatol*. 2020;12(8):423-35. doi:10.4254/wjh.v12.i8.423.
- Polunina TE. Therapeutic approaches to the treatment of cholestatic liver diseases. *Therapy*. 2019;3:99-108. (In Russ.) Полунина Т. Е. Терапевтические подходы к лечению холестатических заболеваний печени. *Терапия*. 2019;3:99-108. doi:10.18565/therapy.2019.3.99-108.
- Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary tract*. Moscow: Geotar Medicine. 1999. p. 859. (In Russ.) Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей*. Москва: Гэотар Медицина. 1999. с. 859.
- Khungar V, Goldberg DS. Liver Transplantation for Cholestatic Liver Diseases in Adults. *Clin Liver Dis*. 2016;20:191-203. doi:10.1016/j.cld.2015.08.011.
- Lazaridis KN, LaRusso NF. The Cholangiopathies. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:791-800. doi:10.1016/j.jmayocp.2015.03.017.
- Sclair SN, Fiel MI, Wu HS, et al. Increased hepatic progenitor cell response and ductular reaction in patients with severe recurrent HCV post-liver transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30:722-30. doi:10.1111/ctr.12740.
- Jalan-Sakrkar N, De Assuncao TM, Lu J, et al. Hedgehog Signaling Overcomes an EZH2-Dependent Epigenetic Barrier to Pro-mote Cholangiocyte Expansion. *PLoS One*. 2016;11:e0168266. doi:10.1371/journal.pone.0168266.
- Tan M, Tang C, Zhang Y, et al. SIRT1/PGC-1 α signaling protects hepatocytes against mitochondrial oxidative stress induced by bile acids. *Free Radic Res*. 2015;49:935-45. doi:10.3109/10715762.2015.1016020.
- Pinzani M, Luong TV. Pathogenesis of biliary fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864:1279-83. doi:10.1016/j.bbdis.2017.07.026.
- Polunina TE. Cholestasis: pathophysiological mechanisms of development, diagnosis and treatment. *Effective pharmacology. Gastroenterology*. 2012;5:10-4. (In Russ.) Полунина Т. Е. Холестаз: патофизиологические механизмы развития, диагностики и лечение. *Эффективная фармакология. Гастроэнтерология*. 2012;5:10-4.
- Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets. *World J Gastroenterol*. 2006;12(28):4445-51.
- Pedersen MR, Mayo MJ. Managing the Symptoms and Complications of Cholestasis. *Clinical liver disease*. 2020;15:3.
- Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. *Cholestatic Liver Diseases: A Primer for Generalists and Subspecialists*. 2020 Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(10):2263-79. doi:10.1016/j.mayocp.2020.01.015.
- Volynets GV, Khavkin AI. Ursodeoxycholic acid and liver diseases. *The attending physician*. 2020;6:62-8. (In Russ.) Вольнец Г. В., Хавкин А. И. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. *Лечащий врач*. 2020;6:62-8. doi:10.26295/OS.2020.75.99.012.
- Baranovsky AY, Raikhelson KL, Semenov NV, Solonitsyn EG. Principles of treatment of cholestatic liver diseases. *The attending physician*. 2012;(07):43-50. (In Russ.) Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Семенов Н. В., Солоницын Е. Г. Принципы лечения холестатических заболеваний печени. *Лечащий врач*. 2012;(07):43-50.
- Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S25-37. doi:10.1016/j.jhep.2015.02.023.
- Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007;5(7):776-82.
- Gasser RW. Cholestasis and metabolic bone disease — a clinical review. *Wien. Med. Wochenschr*. 2008;158(19-20):553-7.
- EASL. *Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases*. *Journal of Hepatology*. 2009;5:237-67.
- Diagnosis and management tactics of primary biliary cholangitis: clinical recommendations EASL European Association for the Study of the Liver (EASL). *Journal of Hepatology*. 2017;67:145-72. (In Russ.) Диагностика и тактика ведения первичного билиарного холангита: клинические рекомендации EASL Европейская ассоциация по изучению печени (EASL). *Журнал гепатологии*. 2017;67:145-72.