

Трухан Д. И.

Урсодеоксихолевая кислота при патологии билиарного тракта у женщин

Урсодеоксихолевая кислота при патологии билиарного тракта у женщин

Трухан Д.И.

Омская государственная медицинская академия (кафедра внутренних болезней и поликлинической терапии),
Омск (dmitry_trukhan@mail.ru)

Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей занимают одно из ведущих мест среди заболеваний органов пищеварения. Широкий спектр патологии билиарного тракта включает в себя как органические заболевания – желчно-каменную болезнь, хронический холецистит и другие, так и функциональные нарушения при первичных дисфункциях билиарного тракта.

Патология билиарного тракта выявляется у лиц любого возраста, причем у женщин при различных нозологических формах в 3–10 раз чаще, чем у мужчин. Заболевания билиарного тракта часто дебютируют у женщин во время беременности в результате гормонально обусловленного и механического холестаза, замедления моторики желчного пузыря и желчевыводящих путей во второй половине беременности, повышения литогенности желчи, запоров беременных.

К числу факторов, способствующих более частому развитию билиарной патологии у женщин, можно отнести: 1) влияние женских половых гормонов и гормональной дисфункции на пузырный и другие желчевыводящие протоки (подтверждением этой связи является появление клинических симптомов билиарной дисфункции непосредственно перед менструальным циклом и во время него); 2) прием эстрогензаместительной терапии и пероральных контрацептивов; 3) характерный для женщин «грудной» тип дыхания, при котором движения диафрагмы ограничены, что также может способствовать застою желчи по сравнению с «брюшным» типом дыхания у мужчин; 4) более частое применение низкокалорийных диет и голодания с целью похудения, что увеличивает литогенность желчи; 5) меньшее по сравнению с мужчинами употребление жидкости; 6) большая распространенность психосоматических реакций в ответ на стресс и эмоциональные факторы среди женской части населения [1, 2].

К сожалению, врачи при ведении пациенток с патологией билиарного тракта часто прибегают к пассивной диагностической и лечебной тактике, что приводит к прогрессированию патологии и развитию клинических ситуаций, когда возможности консервативной терапии уже ограничены и требуется хирургическое лечение [3, 4].

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является не только одним из наиболее распространенных заболеваний билиарного тракта, но и занимает существенное место в общей структуре заболеваемости, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету. Распространенность ЖКБ в развитых странах составляет среди взрослого населения в среднем 10–15%. В Российской Федерации частота встречаемости ЖКБ колеблется в пределах 3–12%. [5–8]. В настоящее время ЖКБ рассматривается как многофакторное и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчном пузыре и/или желчных протоках.

В рамках первичной профилактики ЖКБ целесообразно обратить внимание на дисфункции билиарного тракта, поскольку снижение сократительной функции желчного пузыря и затруднение его опорожнения, обусловленные пер-

вичными дисфункциональными расстройствами билиарного тракта, приводят к застою желчи и увеличению риска развития конкрементов.

В настоящее время функциональные расстройства билиарного тракта подразделяются на 2 основных типа: дисфункция желчного пузыря и дисфункция сфинктера Одди, которая в соответствии с Римскими критериями III (2006) подразделяется на функциональное билиарное нарушение сфинктера Одди и функциональное панкреатическое нарушение сфинктера Одди [9, 10].

Потенциальная профилактическая роль урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) в отношении развития ЖКБ и лечения ее начальной стадии рассматривается в материалах III Римского консенсуса (2006) именно сквозь призму лечения дисфункций желчного пузыря и сфинктера Одди. В диагностических алгоритмах, предложенных Римскими критериями III, рекомендуется пробная терапия препаратами УДХК для пациентов с предполагаемыми функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди [9–12].

УДХК является физиологическим компонентом желчи человека (от 0,1 до 5% пула желчных кислот). Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что УДХК оказывает антихолестатический, гипохолестеринемический, литолитический, гепатопротективный, антифибротический, иммуномодулирующий, антиоксидантный, апоптозонормализующий и антиканцерогенный эффекты [7, 13, 14].

УДХК действует на разные этапы метаболизма холестерина и синтеза желчи: тормозит всасывание холестерина в кишечнике, оказывает ингибирующее влияние на синтез холестерина, образует растворимые кристаллы с холестерином. Особо отмечен в Римских критериях III еще один положительный аспект применения УДХК, который заключается в том, что данная гидрофильная кислота не только уменьшает избыток холестерина в мышечных клетках желчного пузыря с литогенной желчью, но и нормализует эффекты окислительного стресса [9, 10].

Применение УДХК позволяет компенсировать у пациентов проявления хронической билиарной недостаточности, нарушения процессов переваривания и всасывания, изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, которые часто сопровождают дисфункции билиарного тракта.

Другим перспективным направлением в изучении проблемы ЖКБ является вторичная профилактика и, в первую очередь, диагностика и лечение заболевания на предкаменной стадии. На сегодняшний день известны основные этапы холестеринового литогенеза: 1) перенасыщение желчи холестерином; 2) нуклеация и преципитация кристаллов холестерина; 3) агрегация кристаллов и формирование микролитов. Оптимальной представляется диагностика предкаменной стадии ЖКБ на III этапе литогенеза – агрегации кристаллов моногидрата холестерина с последующим формированием микролитов, поскольку изменение микроструктуры желчи в виде сформировавшихся микролитов делают их макроскопически

видимыми, что может выявляться с помощью ультразвукового исследования и описывается в виде различных вариантов билиарного сладжа [5].

В клинической классификации ЖКБ, принятой 3-м внеочередным съездом Научного общества гастроэнтерологов России (2002 г.), выделяется предкаменная стадия заболевания, с подразделением на подстадии А (густая неоднородная желчь) и Б (формирование билиарного сладжа: с наличием микролитов, с наличием замазкообразной желчи, сочетание замазкообразной желчи с микролитами) [5, 6].

Термином «билиарный сладж» (БС) обозначается любая неоднородность желчи, выявляемая при эхографическом исследовании. С практической точки зрения выделяют три основных варианта БС, имеющих конкретную эхографическую картину:

1. Микролитиаз – взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных, единичных или множественных, смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента.

2. Эхоэоднородная желчь с наличием различной плотности ступок, смещаемых и не дающих акустической тени, или (в редких случаях) с эффектом ослабления за ступком.

3. Сочетание замазкообразной желчи с микролитами. При этом микролиты могут быть одновременно как в составе ступка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря.

Среди лиц, предъявляющих жалобы, характерные для дислипсии билиарного типа, частота выявления БС достигает 50–55%. Наряду с возможным формированием желчных камней к частым осложнениям БС относятся дисфункция и стеноз сфинктера Одди, билиарный панкреатит.

Показанием к проведению курсов консервативной терапии при БС, даже не сопровождающейся клинической симптоматикой, является стойкое его выявление по данным УЗИ на протяжении 3 месяцев [6, 11, 15, 16]. В первую очередь пациентам целесообразно рекомендовать:

- регулярный прием пищи каждые 3–4 часа,
- исключение длительных периодов голодания,
- прием достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л в день),
- слепые дуоденальные зондирования.

Коррекция сопутствующих дисфункциональных расстройств билиарного тракта может способствовать разрешению БС. При неэффективности указанных выше мероприятий проводится урсотерапия с использованием препаратов УДХК. Клинический эффект урсотерапии при БС, прежде всего, обусловлен снижением литогенности желчи и, как следствие, увеличением времени нуклеации, что в конечном итоге предупреждает образование микролитов и способствует растворению холестериновых камней.

Препараты УДХК назначают в дозе 10–15 мг/кг однократно всю суточную дозу на ночь. Продолжительность курса лечения зависит от формы билиарного сладжа. Для элиминации билиарного сладжа в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно достаточно месячного курса лечения. При других формах БС курс лечения более длительный, но, как правило, не превышающий трех месяцев. Эффективность урсотерапии в сроки лечения до 3 месяцев в зависимости от вида БС составляет 75–85%. При сопутствующей коррекции дисфункций билиарного тракта с применением спазмолитиков (например, мебеверина) эффективность урсотерапии достигает 95%. В ряде случаев после успешной терапии БС может возникнуть вновь. В этой ситуации повторные курсы терапии позволяют быстро купировать рецидив.

У женщин, с учетом многофакторного влияния беременности на формирование литогенной желчи, необходимо при под-

готовке к плановой беременности проводить ультразвуковое исследование желчного пузыря. Особенно это представляется целесообразным у женщин с уже верифицированной билиарной дисфункцией, а также с наследственной предрасположенностью к патологии желчевыведительной системы. При обнаружении БС следует провести соответствующий курс терапии, направленный на его разрешение [1].

Высокая распространенность ЖКБ и отмечающаяся устойчивая тенденция к ее росту приводит к увеличению числа операций по поводу холецистолитиаза. Так, в настоящее время холецистэктомия вышла на второе место в мире после аппендэктомии среди всех оперативных вмешательств.

Широкое внедрение малоинвазивных хирургических технологий привело к тому, что эндоскопическая холецистэктомия стала ведущим методом лечения ЖКБ и считается «золотым стандартом» лечения холецистолитиаза. Вместе с тем, сохраняющиеся билиарная дисфункция и хроническая билиарная недостаточность в сочетании с патологическими изменениями органов пищеварения, ассоциированными с ЖКБ в результате длительного камнеоносительства, обуславливают возможность развития после операции постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС), частота которого, по различным оценкам, может достигать 40–50%.

При диагностике ЖКБ на II–IV стадиях в практической деятельности удобно пользоваться международными рекомендациями по отбору пациентов с ЖКБ для хирургического лечения (Программа Euricterus). При сумме баллов: 1–2 – операция не рекомендуется, 3–4 – показания к операции относительные, 5 баллов и выше – показания к операции абсолютные (табл. 1).

Простое «выжидательное» наблюдение за пациентами при сумме баллов 1–2 и 3–4 представляется ошибочным [3, 4]. При отсутствии абсолютных показаний к хирургическому лечению, несогласии пациентов на операцию (30% пациентов с ЖКБ), при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые соматические заболевания, повышающие операционный риск, некорректируемые нарушения свертывания крови) возможно назначение пероральной литолитической терапии (ПЛТ).

Перед началом лечения пациенты должны быть информированы о том, что длительность лечения может составить 1–2 года, растворение камней не избавляет от рецидивов камнеобразования после окончания лечения (в течение 5 лет может достигать 50%), рецидивы камней потребуют повторного курса литолитической терапии, применение литолитической терапии не исключает развития различных осложнений ЖКБ, в том числе и требующих оперативного лечения. В настоящее время для ПЛТ используют только препараты УДХК в суточной дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела однократно на ночь, до полного растворения камней плюс 3 месяца. Хенодеоксихолевая кислота и ее препараты (хеносан, хенофальк, литофальк) в настоящее время для пероральной литолитической терапии не применяются и в РФ не зарегистрированы.

Эффективность ПЛТ определяется правильным отбором пациентов:

- конкременты должны быть холестериновыми (рентгено-негативными), их размер не должен превышать 15–20 мм;
- длительность наличия конкрементов в желчном пузыре до 2 лет;
- желчный пузырь должен быть функционирующим, должен быть наполнен камнями не более чем на 1/3–1/2;
- сохранена проходимость пузырного и общего желчного протока;
- неосложненное течение ЖКБ, редкие колики, умеренные боли.

Таблица 1. Международные рекомендации по отбору пациентов с ЖКБ для хирургического лечения (Программа Euricterus)

Кол-во баллов	Клиническая ситуация	Кол-во баллов	Основные характеристики	Сумма баллов
1	Нет симптомов	1	Камни ЖП	2
		2	Камни ЖП + нефункционирующий ЖП	3
2	Есть симптомы	1	Камни ЖП	3
		2	Камни ЖП + нефункционирующий ЖП	4
		3	Камни ЖП + нефункционирующий ЖП+ дилатация холедоха	5
3	Желчная колика	1	Камни ЖП	4
		2	Камни ЖП + нефункционирующий ЖП	5
		3	Камни ЖП + нефункционирующий ЖП+ дилатация холедоха	6
4	Острый холецистит	1	Камни ЖП	5
		2	Камни ЖП + любые другие характеристики	6
5	Острый панкреатит	1	Камни ЖП	6
		2	Камни ЖП + любые другие характеристики	7
6	Рецидивирующий панкреатит	1	Камни ЖП	7
		2	Камни ЖП + любые другие характеристики	8
7	Обтурационная желтуха	1	Камни ЖП	8
		2	Камни ЖП + любые другие характеристики	9

Лечение проводят под контролем УЗИ каждые 3–6 месяцев. Отсутствие признаков уменьшения количества и размеров камней через 6 месяцев лечения является основанием для заключения о неэффективности консервативной литолитической терапии и решения вопроса об оперативном лечении. После окончания лечения контрольные УЗИ необходимо повторять каждые 6 месяцев для диагностики рецидивов до 3 лет.

Следует отметить, что отсутствие показаний к пероральной литолитической терапии или неэффективность урсотерапии в течение 6 месяцев не исключает назначение пациентам с ЖКБ препаратов УДХК с целью коррекции сопутствующих ЖКБ синдромов хронической билиарной недостаточности, нарушенного пищеварения и избыточного бактериального роста.

При ПХЭС применение УДХК не только ликвидирует дефицит желчных кислот в организме и устраняет билиарную недостаточность, но и снижает литогенность желчи (профилактика камнеобразования), обладает антихолестатическим, цитопротективным и антиоксидантным (защищает эпителиоциты желудка, кишечника, желчных путей от контакта с токсичными гидрофобными желчными кислотами) действием. Таким образом, применение у пациентов с ПХЭС препаратов УДХК целесообразно рассматривать в качестве патогенетической терапии. Большинство специалистов указывают на необходимость постоянного приема большими после холецистэктомии препаратами УДХК один раз в сутки вечером от одной до двух-трех капсул. В литературе можно найти и другие рекомендации: прием УДХК месячными курсами каждый 2-й или 3-й месяц, а также проведение двух курсов в год по 50 дней (1 капсула вечером).

Холестероз желчного пузыря (ХЖП) – заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина с преимущественным отложением его в стенку желчного пузыря. Частое сочетание ХЖП с атеросклерозом и артериальной гипертензией (63,4–83,5%) является основанием предполагать, что в основе патогенеза лежат общие нарушения липидного обмена. Первым диагностическим признаком ХЖП часто является наличие полипов в желчном пузыре, выявленное в результате ультразвукового исследования.

В случаях быстрого роста образования или подозрении на неопластический процесс показано оперативное лечение. Пассивное наблюдение за пациентами, как правило, приводит к увеличению размеров полипов и последующему хирургическому лечению. Поэтому при отсутствии факторов риска целесообразно проведение урсотеста (теста с УДХК): пациентам назначается препарат УДХК 1–2 капсулы на ночь в течение 3–6 месяцев с последующей оценкой динамики ультразвуковой картины. При положительной динамике рекомендуется продолжить лечение препаратом до полного растворения полипов [17, 18].

Применение УДХК патогенетически обосновано при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), наибольшему риску развития которой подвержены женщины в возрастной категории 40–60 лет [19–25], и является средством выбора для лечения холестаза беременных [26–29]. Применение УДХК в III триместре беременности не только облегчает зуд и улучшает состояние матери, не вызывая при этом побочных эффектов, но и значительно улучшает прогноз для плода [26–29].

Активная консервативная терапия дисфункций билиарного тракта и билиарного сладжа на сегодняшний день является эффективной профилактикой прогрессирования патологии билиарного тракта и формирования желчных конкрементов. Важное место в рамках активного наблюдения занимает терапия препаратами УДХК вследствие многогранности ее действия, патогенетической обоснованности, наличия доказательной базы [3, 4].

В течение длительного времени в РФ препараты с международным непатентованным наименованием «Урсодеоксихолевая кислота» были представлены двумя европейскими дженерическими препаратами «Урсофальк®» и «Урсосан®», конкуренция с которыми «не выдержал» оригинальный препарат УДХК – «Urso®» компании Tanabe Seiyaku Co Ltd (Япония), появившийся в РФ позже дженериков и покинувший российский рынок в начале нынешнего века. В настоящее время препарат «Urso®» присутствует только на фармрынках Японии и Канады. В последние годы в РФ появилось еще несколько дженерических препаратов УДХК, однако не все они соответ-

ствуют требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам [30–32].

В 2009 году в РФ зарегистрирован отечественный дженерик УДХК – препарат «Урдокса®» (ЗАО «Фармпроект», Санкт-Петербург).

При сравнении биоэквивалентности препарата «Урдокса®» с референтным препаратом УДХК в РФ «Урсофальк®» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием было установлено, что полнота и скорость всасывания урсодеоксихолевой кислоты из сравниваемых препаратов практически одинакова [11].

Подтверждением фармацевтической эквивалентности препарата «Урдокса®» и препаратов «Урсофальк®» и «Урсосан®» является не только одинаковое количество активного вещества в одной капсуле препарата (табл. 2), но и наличие идентичных инфракрасных спектров, полученных при инфракрасной спектроскопии готовых лекарственных форм сравниваемых лекарственных препаратов [14].

Важным моментом, влияющим на качество препарата, является качество субстанции. Стоимость субстанции составляет примерно половину себестоимости производства препаратов (не только дженериков, но и оригинальных), поэтому производители все чаще стали закупать для производства лекарственных препаратов более дешевые субстанции в Китае, Индии, Вьетнаме – странах, которые по данным ВОЗ являются основными поставщиками фальсифицированной фармацевтической продукции в мире. Качество этих субстанций часто бывает невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящих к появлению токсичных примесей и продуктов деградации [33]. Субстанция для изготовления препарата «Урдокса®» закупается компанией-производителем у фиксированного изготовителя из Западной Европы. Технологические процессы по изготовлению конечного лекарственного средства производителем – компанией ЗАО «Фармпроект» соответствуют правилам надлежащей производственной практики – GMP (Good Manufacturing Practice).

Пятилетний опыт применения препарата «Урдокса®» продемонстрировал эффективность и безопасность у пациентов с патологией билиарного тракта: дисфункциями билиарного тракта [11, 12,], билиарным сладжем [34–37], желчнокаменной болезнью [38]; с хроническими заболеваниями печени: хроническим вирусным гепатитом [39], хроническим гепатитом в стадии цирроза [40]; холестатическими заболеваниями печени [41], неалкогольной жировой болезнью печени: стеатозом и стеатогепатитом [21, 42].

Положительный эффект отмечен при использовании препарата «Урдокса®» в хирургической практике для профилактики послеоперационного гепаторенального синдрома [43] и в качестве нутриционной поддержки при постколрезекционном синдроме [44].

Присутствие на российском фармацевтическом рынке качественного отечественного дженерика урсодеоксихолевой кислоты – препарата «Урдокса®» повышает доступность эффективной и безопасной терапии заболеваний гепатобилиарного тракта и ряда других заболеваний и состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Патология желчевыводящей системы у женщин: особенности патогенеза, течения, коррекции и профилактики. // Consilium medicum – 2013. – № 6. – С. 51–54.
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Заболевания билиарного тракта у женщин // Материалы (тезисы докладов) 16-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2014». СПб., 19–21 мая 2014 // Экспер. и клинич. гастроэнтерол. – 2014. – № 5. – С. 85.

3. Трухан Д.И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей: пассивное ожидание или активное наблюдение? // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2012. – № 3. – С. 26–30.
4. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Целесообразность активного ведения пациента с желчнокаменной болезнью в практике врача-терапевта: анализ клинического случая // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 4. – С. 68–72.
5. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь – М.: ООО «Анахарсис», 2004. – 200 с.
6. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 880 с.
7. Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. – СПб.: СпецЛит, 2011. – 127 с.
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. – Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2013. – 111 с.
9. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, No. 5. – P. 1377–1390.
10. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A. Drossman (Editor). Degnon Associates, Inc.; 3 edition. 2006. – 1048 p.
11. Симаненков В.И., Саблин О.А., Ильчишина Т.А. и др. Применение урсодеоксихолевой кислоты (Урдоксы) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей: Методические рекомендации. – СПб.: Фармпроект, 2010. – 28 с.
12. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта // Лечащий врач. – 2013. – № 4. – С. 52–59.
13. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2010. – 264 с.
14. Плотицкова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодеоксихолевая кислота вчера и сегодня. // Терапевт. – 2012. – № 7. – С. 23–32.
15. Ильченко А.А. Диагностика билиарного сладжа в практике врача-терапевта поликлиники // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 10. – С. 59–63.
16. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Актуальность терапии пациентов с билиарным сладжем // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2013. – № 1. – С. 3–10.
17. Ильченко А.А., Морозов И.А., Хомерики С.Г. и др. Холестероз желчного пузыря. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 232 с.
18. Буторова Л.И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии: пособие для врачей. – М.: Форте принт, 2012. – 52 с.
19. Драткина О.М. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 10. – С. 64–67.
20. Федосына Е.А., Маевская М.В. Применение урсодеоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 30. – С. 29–36.
21. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы. Эффективная фармакотерапия // Гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 36–40.
22. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2012. – № 1. – С. 3–9.
23. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта // Поликлиника. – 2013. – № 1. – С. 63–68.
24. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Викторова И.А. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени // Справочник врача общей практики. – 2013. № 3. – С. 58–68.
25. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: диетические и лечебные рекомендации врача общей практики // Терапевт. – 2013. – № 8. – С. 4–15.
26. Негода В.В., Скворцов В.В., Скворцова З.С. К вопросу о синдроме внутрипеченочного холестаза у беременных // Лечащий врач. – 2003. – № 6. – С. 58–61.

27. Григорьева Г., Успенская Ю. Внутрипеченочный холестаз беременных (современное состояние проблемы и собственные наблюдения) // Врач. – 2008. – № 12. – С. 24–27.
28. Lorente S., Montoro M.A. Cholestasis of pregnancy // Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 30, No. 9. – P. 541–548.
29. Puhl T., Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // Orphanet. J. Rare Dis. – 2007. – Vol. 2. – P. 26.
30. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2013. – № 5. – С. 9–16.
31. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии // Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. – 2013. – № 4. – С. 81–87.
32. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии // Consilium Medicum. – 2013. – № 11. – С. 45–49.
33. Трухан Д.И. Оригиналы и дженерики: перезагрузка в свете экономического кризиса // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 4. – С. 32–36.
34. Викторова И.А., Трухан Д.И., Волкова И.С. Опыт применения препарата «Урдокса» в лечении билиарного сладжа // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 11. – С. 24.
35. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И. и др. Урсодеоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. – № 3. – С. 10–12.

36. Викторова И.А., Трухан Д.И. Опыт применения препарата «Урдокса» в лечении билиарного сладжа // Ремедиум Приволжье. – 2012. – № 9. – С. 33.
37. Топчий Н.В., Топорков А.С. Решение проблемы билиарного сладжа // iDoctor. – 2013. – № 3. – С. 12–17.
38. Приворотский В.Ф., Лутцова Н.Е. Желчнокаменная болезнь у детей: старая новая болезнь // Terra medica. – 2012. – № 4. – С. 29–31.
39. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодеоксихолевой кислоты («Урдокса») в комплексной терапии хронического вирусного гепатита // Журнал инфектологии. – 2011. – № 3. – С. 42–45.
40. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Семенов Н.В. и др. Принципы лечения холестатических заболеваний печени // Лечащий врач. – 2012. – № 7. – С. 43–49.
41. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Опыт применения препарата «Урдокса» у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза // Terra medica. – 2012. – № 2. – С. 9–17.
42. Авалуева Е.Б., Каченко Е.И., Сказыаева Е.В. и др. Эффективность урсодеоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом // Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. – 2013. – № 11. – С. 26–30.
43. Зубрицкий В.Ф., Гибадулин Н.В., Костюченко М.В. Профилактика послеоперационного гепаторенального синдрома // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2013. – № 7. – С. 42–48.
44. Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка при постколрезекционном (постколэктомическом) синдроме: что нового? // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2013. – № 3 (31). – С. 10–14.