

Механизмы желчеобразования и способы коррекции патологии желчевыводящих путей

Э. П. ЯКОВЕНКО, д.м.н., профессор, кафедра гастроэнтерологии РГМУ.

Образование и выделение желчи выполняет две важнейшие биологические функции: 1) удаление из организма липофильных компонентов, которые не могут быть утилизированы или экскретированы с мочой; 2) секреция желчных кислот, которые участвуют в переваривании пищевого жира и абсорбции продуктов его гидролиза. В желчи содержатся и другие компоненты, которые поддерживают и обеспечивают эти функции.

По составу выделяемых веществ желчь может рассматриваться как пищеварительный секрет и как экскрет. Основные компоненты желчи как билиарного секрета — желчные кислоты (холевая, дезоксихолевая), глутатион, фосфолипиды, иммуноглобулины А, М и слиз. **Желчные кислоты и глутатион являются основными компонентами билиарной секреции.**

Билиарная экскреция обеспечивает удаление из организма ряда экзогенных и эндогенных ксенобиотиков, которые не выводятся почками. Основные компоненты билиарной экскреции представлены холестерином, билирубином, растительными стеролами, липофильными ксенобиотиками (в том числе лекарствами растительного происхождения) и металлами (Fe, Cu, Zn, Pb, Mg и другие).

Наиболее важными экскреторными компонентами желчи являются холестерин и билирубин. Баланс холестерина в организме поддерживается выделением его с желчью как в чистом виде (около 600 мг/сутки), так и в виде желчных кислот (400 мг/сутки). В связи с тем, что желчные кислоты синтезируются из холестерина, уменьшение пула желчных кислот в энтерогепатической циркуляции по закону обратной связи увеличивает их биосинтез из холестерина в печени. А любое повышение биосинтеза желчных кислот в свою очередь сопровождается увеличением продукции холестерина. Холестерин нерастворим в воде и в желчь он транспортируется в виде смешанных мицелл, состоящих из желчных кислот, фосфолипидов и холестерина. Желчные кислоты способствуют сольubilизации и поступлению фосфолипидов в желчь из каналикулярных мембран гепатоцитов. Фосфолипиды обеспечивают гидрофильность холестерина в желчных мицеллах, предупреждают агрегацию желчных кислот с образованием простых мицелл и уменьшают их цитотоксичность.

Билирубин, образовавшийся из гема, экскретируется из гепатоцита в конъюгированной с глюкуроновой кислотой форме. Объем поступающего в желчь билирубина зависит от количества образующегося гема и активности фермента глюкуронилтрансферазы.

Билиарная экскреция является единственным путем выведения из организма растительных стеролов, таких как ситостерол, а также ксенобиотиков, присутствующих в растениях, препятствуя их накоплению в организме. Все они, а также ряд липофильных лекарств, метаболиты жирорастворимых витаминов и стероидных гормонов в гепатоците конъюгируются с глутатионом, сульфатами, глюкуроновой кислотой, реже с глюкозой, ксилитом, глицином или таурином и выделяются в желчь. Данные компоненты желчи и, в первую очередь, многие растительные субстраты, благодаря конъюгации с глутатионом, увеличивают концентрацию органических анионов в каналикулах и участвуют в формировании фракции желчи, независимой от желчных кислот и, таким образом, оказывают желчегонный эффект.

Билиарная экскреция поддерживает баланс меди и железа в организме. Последние секретируются в желчь с участием специфических белков-переносчиков каналикулярного полюса гепатоцита. Другие металлы выделяются в желчь с использованием вышеуказанного механизма или в комплексе с глутатионом.

Формирование желчи складывается из следующих этапов:

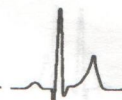
1. Захват из крови ряда ее компонентов (желчных кислот, билирубина, холестерина и др.) на уровне базолатеральной мембраны;
2. Метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов;
3. Выделение их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналы;
4. Поступление желчи во внутрипеченочную билиарную систему (желчные протоки);
5. Нахождение ее в желчном пузыре;
6. Поступление желчи в тонкую кишку.

Через базолатеральную мембрану гепатоцитов обеспечивается поступление из плазмы крови (из пространств Диссе) в цитоплазму гепатоцитов желчных кислот, неконъюгированного билирубина, глюкозы и ряда эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств и растительных стеролов. В гепатоците из холестерина синтезируются две первичные желчные кислоты: холевая и хенодезоксихолевая, которые конъюгируются с аминокислотами — глицином или таурином. Конъюгация обеспечивает их растворимость в воде даже при кислых значениях pH, делает устойчивыми к преципитации ионами кальция и снижает их проницаемость через клеточные мембраны. В гепатоцит из энтерогепатической циркуляции также поступают первичные конъюгированные и деконъюгированные желчные кислоты. Первые в неизменном виде, а вторые — после реконъюгации вновь секретируются в желчь.

Вторичные желчные кислоты — дезоксихолевая и литохолевая, которые являются продуктами микробного метаболизма соответственно холевой и хенодезоксихолевой кислот, попадая из энтерогепатической циркуляции в гепатоцит, конъюгируются. Дезоксихолевая кислота связывается с глицином или таурином и циркулирует вместе с первичными желчными кислотами. Литохолевая кислота конъюгируется наряду с глицином и таурином с сульфатами, что резко снижает ее всасывание и поступление в энтерогепатическую циркуляцию. Последнее имеет огромный биологический смысл, поскольку обеспечивает сохранение целостности гепатоцитов и билиарного эпителия. Так, чрезмерное всасывание и поступление в энтерогепатическую циркуляцию дезоксихолевой кислоты способствует формированию желчных камней, а литохолевой — ведет к повреждению гепатоцитов и холангиоцитов. Реже в энтерогепатическую циркуляцию включается урсодезоксихолевая кислота, которая является продуктом микробной модификации первичных желчных кислот. Максимальное содержание ее в общем пуле желчных кислот не превышает 5%.

Важным этапом формирования желчи являются каналикулярная секреция и экскреция. Те соединения, которые активно транспортируются в каналикулы из гепатоцитов и

...→



участвуют в формировании желчи, обозначаются как первичные компоненты желчи (конъюгированные желчные кислоты, органические анионы и др.). Они не способны проходить через межклеточные соединения каналикул. Первичные компоненты желчи и, в первую очередь, желчные кислоты обладают холеретической активностью. Молекулы, которые поступают в каналикулы пассивно через межклеточные соединения, обозначаются как вторичные компоненты желчи. В их состав входят вода, электролиты, глюкоза, ионы кальция. Увеличение содержания кальция в желчи является фактором риска формирования сладжа и камней желчного пузыря. Ток желчи в каналикулах обеспечивается активной каналикулярной секрецией и сокращением периканаликулярных нитей актина, которые индуцируются конъюгированными желчными кислотами.

Из каналикул желчь через промежуточные каналы Геринга поступает в экстрабулярные желчные протоки, которые, соединяясь между собой, образуют долевые, а затем и общий желчный проток. Во время прохождения желчи по внутрипеченочным желчным протокам состав ее изменяется: через межклеточные соединения протокового эпителия в просвет диффундирует вода; холангиоцитами абсорбируются глюкоза и некоторые органические кислоты; происходит гидролиз глютамина до аминокислот, которые частично всасываются. При появлении в желчи неконъюгированных желчных кислот последние всасываются пассивно холангиоцитами и поступают в гепатоцит через перидуктулярные капилляры (холегепатическая циркуляция желчных кислот). Под влиянием секретина и глюкагона происходит активная секреция бикарбонатов и отмечается увеличение содержания IgA и слизи.

В межпищеварительный период основная масса желчи поступает в желчный пузырь, где она концентрируется в результате абсорбции воды, электролитов, включая ионы кальция.

Во время приема пищи желчный пузырь опорожняется и в течение 30–45 минут остается в сокращенном, а сфинктер Одди — в расслабленном состоянии. В этот период слизистой оболочкой в просвет желчного пузыря секретируются вода и электролиты, что способствует вымыванию из него всех накопившихся субстанций, а в двенадцатиперстную кишку непрерывно поступает печеночная желчь. При отсутствии желчного пузыря в межпищеварительный период печеночная желчь депонируется в проксимальных отделах тонкой кишки, главным образом, в двенадцатиперстной кишке, а после еды поступает в дистальные отделы. Избыточное содержание желчи в двенадцатиперстной кишке с развитием дуоденальной гипертензии является одним из механизмов развития болевого синдрома и диспепсических расстройств у больных, перенесших холецистэктомию.

После поступления желчи в тонкую кишку метаболизм и скорость транзита каждого из ее компонентов существенно различаются. Так, скорость транзита желчных кислот оказалась значительно ниже, чем других компонентов желчи. Лишь незначительная часть желчных кислот (не более 5%) теряется с калом, основная их масса всасывается и вступает в энтерогепатическую циркуляцию. В проксимальных отделах тонкой кишки часть конъюгированных с глицином желчных кислот всасывается пассивно. Основная масса желчных кислот абсорбируется активно с участием специфического белка-переносчика, который локализуется на апикальной поверхности энтероцитов. В дистальных отделах тонкой и в толстой кишке желчные кислоты подвергаются микробной деконъюгации и легко абсорбируются пассивно. Поступая в венозную кровь, основная масса желчных кислот (70–90%) связывается с альбумином и возвращается в печень, где они захватываются гепатоцитами, конъю-

гируются и вновь транспортируются в билиарную систему и в кишечник. В результате вышеуказанной энтерогепатической циркуляции в организме формируется пул желчных кислот, равный приблизительно 5 ммоль с периодом полураспада в 2–3 дня.

При поступлении холестерина в тонкую кишку одна треть его абсорбируется, остальная часть экскретируется из организма с калом. Конъюгированный билирубин не вступает в энтерогепатическую циркуляцию, подвергается микробному метаболизму, конечные продукты которого выделяются с калом и мочой. Экскретировавшиеся с желчью фосфолипиды расщепляются до лизофосфолипидов и жирных кислот и всасываются. Лизофосфолипиды в энтероцитах восстанавливаются до фосфолипидов, которые включаются в состав хиломикронов, циркулирующих в кровотоке.

Билиарная экскреция поддерживает нормальное содержание в организме меди, железа и ряда других микроэлементов, которые секретируются в желчь с участием каналикулярных белков-переносчиков или в конъюгированной с глютационом форме.

В регуляции желчеобразования и желчевыведения участвуют ряд механизмов. Определенная роль принадлежит давлению в желчных протоках (норма 15–20 см водного столба). При повышении давления в протоках секреция желчи снижается, а при достижении уровня 35 см водяного столба — полностью прекращается секреция билирубина, желчных кислот и воды.

Ведущая роль в регуляции холереза принадлежит гастроинтестинальным гормонам — холецистокину (ХЦК) и секретину. Холецистокинин секретируется гормональными клетками двенадцатиперстной кишки. Основные эффекты ХЦК сводятся к: а) повышению тока печеночной желчи; б) сокращению желчного пузыря; в) релаксации сфинктера Одди; г) повышению панкреатической секреции; д) снижению давления в билиарной системе. Продукцию холецистокинина стимулируют жиры, особенно с наличием жирных кислот с длинной цепью (жареные продукты), белки, кислоты, составные компоненты желчегонных трав (алкалоиды, протопин, сангвинарин, эфирные масла, жиры и др.), холинэргические стимулы.

Секретин, стимулирующий в двенадцатиперстной кишке, стимулирует секрецию воды, электролитов и бикарбонатов эпителием билиарных и панкреатических протоков и потенцирует эффекты холецистокинина. Основными стимуляторами выделения секретина являются соляная кислота, жиры, желчные кислоты и, возможно, растительные алкалоиды и стеролы.

Нарушения холереза могут развиваться на любом этапе формирования желчи, что определяет методы их коррекции.

В клинической практике широко используются препараты, усиливающие продукцию желчи и ее поступление в кишечник. Механизм действия желчегонных препаратов сводится к:

- 1) стимуляции процессов пищеварения, связанной с участием желчных кислот в гидролизе нейтрального жира и увеличением продукции панкреатического секрета холецистокинином, секретинотом и желчными кислотами;
- 2) активации моторной функции кишечника, обусловленной прямым действием солей желчных кислот, включая их осмотическое действие, приводящее к току жидкости в просвет кишки и повышению внутрипросветного давления, а также влиянием интестинальных гормонов (холецистокинина и др.);
- 3) предупреждению избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что обеспечивается бактерицидным дей-

Продолжение на 16-й стр.

...

Механизмы желчеобразования и способы коррекции патологии желчевыводящих путей

Продолжение. Начало на 15-й стр.

ствием желчных кислот, предупреждением кишечного стаза, нормализацией процессов пищеварения;

4) стимуляции сократительной функции желчного пузыря и координации тонуса сфинктера Одди, что способствует циркуляции желчи в желчном пузыре, снижению литогенности и поддержанию ее стерильности;

5) экскреции из организма эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, холестерина, поддержанию баланса микрорезлементов;

6) нормализации всасывания жирорастворимых витаминов и предупреждению развития остеопороза.

Медикаментозная коррекция процессов желчеобразования возможна на различных его этапах и включает ряд направлений:

1) Влияние на формирование зависимой и независимой от желчных кислот фракций желчи с использованием препаратов, содержащих желчные кислоты (Аллохол, Лиобил, Холензим, Фестал, Панзинорм и др.), алкалоиды, стеролы, эфирные масла растений, увеличивающих концентрацию связанного и свободного глютамина и др. анионов в каналикулах (фумария, цветки бессмертника, кукурузные рыльца, цветки пижмы и др.), или препаратов химического синтеза, повышающих осмотическое давление и способствующих току жидкости в каналикулы (оксафенамид, циквалон и др.);

2) Влияние на продукцию холецистокинина и секрета с целью увеличения или снижения поступления желчи в кишечник. Так, прием жирной, жареной, кислой и плотной консистенции пищи, а также препаратов, содержащих желчные кислоты, растительные жиры и эфирные масла, алкалоиды, горечи, стимулирует выработку холецистокинина и секрета и соответственно желчи и панкреатического секрета;

3) Снижение давления в желчном пузыре и желчных протоках является важным механизмом, активизирующим желчеобразование. Следовательно, препараты, стимулирующие сократительную функцию желчного пузыря и снижающие тонус сфинктера Одди, оказывают опосредованный желчегонный эффект. Большинство препаратов, обладающих вышеуказанными свойствами, реализуют свое действие через увеличение продукции холецистокинина (многоатомные спирты, сернокислая магнезия, Гепабене, берберина бисульфат, кумарины и др.).

4) Влияние на содержание солей желчных кислот в тонкой кишке, направленное как на уменьшение, так и на увеличение их в энтерогепатической циркуляции, способно также регулировать желчеобразование. Так, назначение препаратов, содержащих желчные кислоты, разрешение избыточного бактериального роста в проксимальных отделах тонкой кишки увеличивают пул желчных кислот в энтерогепатической циркуляции и уменьшают их синтез в гепатоцитах. Связывание желчных кислот в кишке (холецираминол, алюминийсодержащими антацидами) и уменьшение поступления их с портальной кровью в печень, наоборот, усиливает их синтез из холестерина.

В зависимости от ведущего механизма действия желчегонные средства подразделяются на: препараты, усиливающие продукцию желчи — холеретики, и обеспечивающие поступление желчи из желчного пузыря в кишечник — холекинематики.

Холеретики включают 2 группы препаратов: увеличивающие продукцию 1) зависимой от желчных кислот фракции желчи и 2) независимой от желчных кислот фракции желчи. В первую группу входят препараты, содержащие в своем составе желчные кислоты и их соли: компоненты бычьей желчи — Аллохол, Холензим, Фестал и др. или эссенциальные желчные кислоты — хенодзоксиколовая, урсодзоксиколовая. Вторая группа включает средства растительного происхождения и химического синтеза: цветки бессмертника, оксифенамид и др.

В группу холекинетиков включены препараты:

а) стимулирующие сократительную функцию желчного пузыря: сернокислая магнезия, многоатомные спирты, Домперидон, цизаприд и ряд растительных препаратов: *Гепабене*, берберин и др.;

б) снижающие тонус сфинктера Одди: *Гепабене*, гемикромон и спазмолитики.

Ряд желчегонных средств, например фумария, оказывает сочетанные эффекты: холеретический, холецистокинетический и спазмолитический в отношении сфинктера Одди.

Основными показаниями к назначению желчегонных препаратов являются:

1. Нормализация процессов пищеварения при ряде физиологических и патологических состояний (у пожилых, после перенесенных инфекций, при наличии заболеваний других органов и систем с нарушением питания), при хронических гастритах с секреторной недостаточностью и др.;

2. Первичные (как самостоятельные заболевания) и вторичные (как один из синдромов заболевания) дискинезии желчного пузыря;

3. Хронические некалькулезные холециститы вне обострения;

4. Дисфункция сфинктера Одди;

5. Токсико-метаболические поражения печени. Показано назначение комбинированных препаратов, в состав которых входит гепатопротектор (*муна Гепабене*);

6. Гипомоторные дискинезии тонкой и толстой кишки.

Прием желчегонных препаратов, содержащих соли желчных кислот, а также препаратов синтетического и растительного происхождения существенно увеличивает функциональную нагрузку на гепатоциты, истощает в них содержание детоксицирующих субстанций и антиоксидантов (глутатион, сульфаты, глюкуроновая кислота и др.). Особенно это касается многокомпонентных составов лечебных трав (желчегонные, слабительные, успокаивающие сборы), а также растительных средств китайского и тибетского происхождения. При назначении желчегонных препаратов необходимо удостовериться в отсутствии блокады тока желчи на этапах «печеночная клетка — внутри- и внепеченочная билиарная система».

Абсолютными противопоказаниями к назначению желчегонных средств являются все варианты холестаза: внутрипеченочный (гепатоцеллюлярный, каналикулярный, дуктулярный) и внепеченочный с желтухой и без желтухи. Исключением является использование урсодзоксиколовой кислоты при внутрипеченочном холестазе.

При назначении препаратов, содержащих желчные кислоты, за исключением урсодзоксиколовой кислоты, следует

...→

учитывать, что они противопоказаны при гепатитах и циррозах печени, язвенной болезни и эрозиях слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, панкреатитах и поносах, не связанных с дефицитом желчных кислот. Желчегонные растительного происхождения не следует использовать при панкреатитах, кроме паренхиматозных (безболевые формы), при гепатитах и циррозах печени с наличием высокой активности и признаков печеночно-клеточной недостаточности, при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Основными патологическими процессами, при которых широко используются желчегонные препараты, являются заболевания билиарной системы и, в первую очередь, первичные и вторичные дискинезии желчевыводящих путей. Выбор тактики лечения определяется индивидуально, и в каждом конкретном случае необходимо решать, назначать ли желчегонный препарат или средство растительного происхождения в виде монотерапии или в комплексном лечении. Ниже приведены ориентировочные схемы лечения заболеваний билиарной системы с использованием желчегонных средств.

I. Гипомоторная дискинезия желчного пузыря при нормальной моторной функции желудочно-кишечного тракта (продолжительность лечения 2 и более недель):

1. Прокинетики: метоклопрамид, или Домперидон: 5-10 мг 3 раза в день за 30 минут до еды или раствор сернокислой магнезии 5-10% по 1 ст. ложке 2-4 раза в день за 10-15 минут до еды;

2. Желчегонные препараты, содержащие желчные кислоты, или растительного происхождения: Аллохол — 2 драже 3 раза в день за 20 минут перед приемом пищи или Холензим — 1-2 драже 2-3 раза в день во время еды).

При сохраняющемся после вышеуказанного лечения неомогенном составе желчи или билиарном сладке используется урсодезоксихолевая кислота (Урсосан, Урсофальк) 250 мг 2-3 раза в день (10 мг/кг/сутки) после еды — 3-6 месяцев.

II. Гипомоторная дискинезия желчного пузыря в сочетании с гастро- и/или дуоденостазом (продолжительность лечения 2 и более недель):

1. Прокинетики: Домперидон, или метоклопрамид, 5-10 мг 3 раза в день;

2. Желчегонные препараты, содержащие желчные кислоты, или растительного происхождения: Аллохол — 2 драже 3 раза в день за 10-20 минут до приема пищи или Холензим — 1-2 драже 2-3 раза в день во время еды).

3. При наличии симптомов бактериальной контаминации тонкой кишки — антибактериальные средства: Фуразолидон, Эрсефурил, Интетрикс, ципрофлоксацин или Сульгин и др. (в общепринятых дозах) в течение 5-7 дней одновременно с препаратами, указанными в пункте 1.2.

III. Гипомоторная дискинезия желчного пузыря и толстой кишки (продолжительность лечения 2-4 недели):

1. Прокинетики: цизаприд — 5-10 мг 3 раза в день или раствор сернокислой магнезии 5-10% по 1 ст. ложке 2-3 раза в день или Дюфалак — 15-45 мл в сутки;

2. Желчегонные препараты, содержащие желчные кислоты (Аллохол, Холензим, Лиобил и др.) в общепринятых дозах.

V. Гипермоторная дискинезия желчного пузыря (продолжительность лечения определяется индивидуально):

Спазмолитики:

а) для быстрого купирования болевого синдрома — ингибиторы фосфолипазы (дротаверин, папаверин) или М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин и др.) в общепринятых дозах, включая парентеральное введение;

б) для курсового лечения: мебеверин (Дюспаталин) — 200 мг 2 раза в день или Метеоспазмил — 1 капсула 2-3 раза в день за 15-20 минут до еды;

VI. Хронический бескаменный холецистит:

Фаза обострения (боли, лихорадка, лейкоцитоз). В течение 7-10 дней назначаются:

1. Антибиотики: ципрофлоксацин — 500-1000 мг в день или гентамицин — 3 мг/кг/сутки или доксициклин — 100-200 мг в день или Септрим, Бисептол 480-960 мг 2 раза в день и др.;

2. Спазмолитики (см. V. а);

3. Дезинтоксикационные мероприятия. Продолжительность лечения 7-10 дней.

Фаза затухающего обострения:

1. Желчегонные препараты. В течение 2-3 недель предпочтительно отдаются растительным средствам с последующим переходом на прием препаратов, содержащих желчные кислоты (Урсосан, Урсофальк, Аллохол, Холензим и др.) продолжительностью 2-4 недели;

2. Препараты, нормализующие функцию желчного пузыря и сфинктера Одди.

VII. Желчнокаменная болезнь, I стадия (наличие в желчном пузыре неоднородной желчи и/или билиарного сладка):

1. Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан, Урсофальк) — 10-15 мг/кг/сутки, однократный прием всей дозы в вечерние часы 4-6 недель;

2. Спазмолитики при наличии болей, обусловленных дисфункцией сфинктера Одди (см. V.1.).

VIII. Дисфункция сфинктера Одди (постхолецистэктомический синдром):

— спазмолитики (Дюспаталин, Гемикромон и др.) в сочетании с лечебными мероприятиями, направленными на снижение интрадуоденального давления.

При всех вышеуказанных нарушениях билиарной системы наряду с представленной симптоматической терапией проводится этиологическое и патогенетическое лечение основного и сопутствующих заболеваний, используются физиотерапевтические и бальнеологические процедуры, большая роль отводится и диетическому питанию.

Литература:

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: ООО «Издательство «М-Вести», 2002. — 416 с.

2. Григорьев П. Я., Яковенко А. В. Клиническая гастроэнтерология. - М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2001. — 693 с.

3. МакНелли П. Р. Секреты гастроэнтерологии / Пер. с англ. — М.-СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», 1998. — 1023 с.

4. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М ООО «Издательство Новая Волна», 2000. — 540 с.

5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М: Гэотар Медицина, 1999. — 864 с.

6. Яковенко Э. П. Внутривенный холестаз — от патогенеза к лечению // Практикующий врач. — 1998 — Т. 2, № 13. — с. 20-24.

7. Hofmann A. P. Biliary secretion and excretion; The hepatobiliary component of the enteronepatic circulation of bile acids In Johnson L., Alpers D., Christensen I. et al. (eds). Physiology of the Gastrointestinal tract. New York, Raven Press, 1994. — p. 1556-1865.

8. Johnson L. R. (ed) Gastrointestinal Physiology, 5th ed. New York: Plenum Press, 1996. — 720 p.

9. Kuntz E., Kuntz H-D. Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. — Berlin Heidelberg New York Springer — Verlag, 2000 — 825 p.

10. Rose S. (ed) Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology. Fence Greek Publishing, LLC, Madison, Connecticut, 1998. — 475 p.



Центр Внутренних
ПРОТЕК
Казанский филиал

Компетентность, оперативность, надежность!

Наш адрес: г. Казань, ул. Восстания, д. 100.
Тел.: (8432) 41-55-72, 41-55-12, 41-55-42.

Представительство в г. Набережных Челнах:
тел.: (8552) 56-54-31, 34-06-89, 34-99-96.