

И.В. Нагорнов, А.А. Бова, С.С. Горохов

Этиология неуточненных хронических гепатитов у мужчин призывного возраста. Сообщение 2. Аутоиммунные, токсические гепатиты, наследственные заболевания с преимущественным поражением печени

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ

Ключевые слова: Хронический неуточненный гепатит, аутоиммунный гепатит, наследственные болезни, токсический.

Хронические гепатиты являются актуальным вопросом современной медицины. Перечень болезней печени, протекающих с синдромом хронического гепатита, достаточно широк. Ряд патологий имеет возрастные особенности. В статье изложены распространенность, особенности клинической картины, диагностика заболеваний, которые наиболее характерны для мужчин молодого возраста. В статье представлена более редкая патология печени, встречающаяся у мужчин призывного возраста, с имеющимся клинико-лабораторным синдромом хронического гепатита. Клинические признаки и диагностика этих заболеваний. При отрицательных результатах поиска вирусных гепатитов алгоритм диагностического поиска должен включать исключение аутоиммунной патологии. К этой группе относятся аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первично склерозирующий холангит (ПСХ). ПСХ встречается в 8.5-13.6 случаев на 100 тыс. населения, страдают преимущественно мужчины в возрасте 25 - 40 лет, в большинстве случаев некурящие. Начало бессимптомное с постепенным прогрессированием и развитием внутрипеченочного холестаза, и, в последствии - цирроза печени. Очень часто заболевание выявляется именно на этой стадии, в таких случаях выставляется диагноз «криптогенный цирроз печени». Наиболее ранними симптомами являются повышение ГГТП и ЩФ, позже присоединяются повышенный билирубин, АлАТ (АсАТ / АлАТ 1,5). У 70% больных наблюдается увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), IgM, повышение гамма-глобулинов, С-реактивного белка (СРБ). Также повышается уровень сывороточной меди и суточная экскреция его с мочей и снижение церрулоплазмينا, что ошибочно можно принять за болезнь Коновалова – Вильсона. Специфический аутоиммунный маркер рANCA выявляется в 70% случаев. Клинически заболевание проявляется хроническим активным гепатитом с симптомами холестаза (желтуха, зуд) гепатоспленомегалией. В 85% ПСХ сочетается с неспецифическим язвенным колитом. При морфологическом исследовании биоптатов печени кроме неспецифических признаков гепатита обнаруживают перидуктулярное воспаление вокруг желчных канальцев. Наблюдаются дистрофические изменения и десквамация эпителия. В дальнейшем в портальных трактах развивается фиброз, приводящий к образованию вокруг мелких желчных протоков циркулярно-расположенных пучков соединительной ткани (симптом «луковичной шелухи»). В одних портальных трактах наблюдается исчезновение протоков, в других – они пролиферируют. Поздние стадии заболевания характеризуются

прогрессированием фиброза и трансформацией протоков в соединительнотканые тяжи. Близкорасположенные участки мелких протоков, подвергшиеся облитерирующему фиброзу, в поперечных срезах становятся похожи на ожерелье из маленьких соединительнотканых узелков.

Золотым стандартом для установления диагноза ПСХ является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Однако метод травматичный и чреват последствиями.

Эффективного лечения не разработано. Средняя продолжительность жизни больных]составляет 12 лет. [5,12

АИГ относится к редким заболеваниям: в Европе и Северной Америке заболеваемость составляет от 0,1 до 1,9 случаев на 100 тыс. населения. Распространенность - 11.6-16.9 человек на 100 тыс. человек. Болеют преимущественно женщины. У мужчин следует ожидать это заболевание в 4-15 раз реже. Имеется бимодальное распределение дебюта заболевания: 10-20 лет и старше 50. По серологическим маркерам различаются два типа аутоиммунного гепатита. АИГ 1 типа характеризуется наличием ANA в 70%, SMA в 70% иногда в сочетании с pANCA в 60%. Клинически отмечается активный гепатит (вплоть до фульминантного), в 25% случаев обнаруживается на стадии цирроза. АИГ 2 типа характеризуется наличием анти LKM-1, в 100% случаев болеют преимущественно дети. Клинические симптомы мало отличаются от гепатитов иной этиологии. У 41% больных имеются сопутствующие внепеченочные иммунологические заболевания: аутоиммунный тиреоидит (12%), диффузный токсический зоб (6%), неспецифический язвенный колит (6%), ревматоидный артрит (1%), злокачественная анемия (1%), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (1%), нефрит (1%), узелковая эритема (1%), фиброзирующий альвеолит (1%). В лабораторных исследованиях имеются ряд особенностей, позволяющих заподозрить АИГ. Это в первую очередь гамма глобулин повышенный в 2 раза, изолированное повышение IgG, повышение аминотрансфераз до 10 норм, $AsAT/AlAT < 1$ при $ЩФ/AsAT < 1,5$. В общеклинических анализах - повышение СОЭ, анемия, тромбоцитопения, лейкопения. Гистологическая картина АИГ характеризуется наличием перипортального или перисептального гепатита с лимфоплазматическими инфильтратами, порто-портальными, или порто-центрными мостовидными некрозами с образованием розеток печеночных клеток. Отличительной чертой АИГ служит выявление большого количества плазматических клеток на ранней стадии болезни. В исходе АИГ нередко формируется цирроз печени. Диагностика основывается на обнаружении специфических антител.[3,4].

Распространенность первичного билиарного цирроза печени составляет 19 -151 человек на 1 млн. населения. Среди которых 95% - женщины. Средний возраст манифестации заболевания - 30 - 70 лет. У мужчин молодого возраста эта патология встречается крайне редко. [3].

Наследственные заболевания с преимущественным поражением печени Печень, является ключевым органом во всех видах обмена веществ, и при врождённых ферментопатиях поражается в первую очередь. Описано множество нарушений обмена углеводов, жиров, аминокислот, порфиринов, и т.д., большинство из которых проявляются в раннем детском возрасте. Однако

некоторые нарушения обмена могут проявляться и в более позднем периоде жизни.

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) - наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся избыточным накоплением меди в организме. Она имеет распространенность около 3 человек на 100 тыс. населения. Частота гетерозиготного носительства гена составляет 1 на 90 человек. Наиболее часто болезнь дебютирует в возрасте 5-35 лет с печеночной манифестацией. Клиника может носить характер как острого гепатита разной степени активности вплоть до фульминантной печеночной недостаточности, так и хронического гепатита с переходом в цирроз. Клиническая картина имеет ряд особенностей позволяющих заподозрить БВК. Это в первую очередь сочетание клиники гепатита и следующих клинических синдромов:

1. неврологической симптоматики (двигательные расстройства: дизартрия, дисфагия, нарушение координации, тремор, дистония; нарушения поведения; депрессия, потеря эмоционального контроля, низкая работоспособность, потеря сдерживающих моментов, иногда эксцентричное поведение),
2. гемолитической анемии (проявляется желтухой),
3. нефролитиаза,

Скрининговые тесты:

- Сниженный уровень церулоплазмينا сыворотки крови (<200 мг/л ассоциируются с болезнью Вильсона и имеет диагностическое значение при наличии кольца Кайзера-Флейшера; от <50 мг/л строго указывают на болезнь Вильсона).
- Суточная экскреция меди с мочой >100 мг/сут. ($>1,6$ мкмоль/сут).
- Уровень нецерулоплазминовой меди более 50 мкг/дл. Вычисляется как разность между общим уровнем меди сыворотки и церулоплазминовой медью (в 1 мг ЦПЛ содержится 0,047 мкг меди).
- Кольцо Кайзера-Флейшера (выявляется при осмотре в щелевой лампе).

При морфологическом исследовании степень изменений ткани печени может быть разной — от перипортального фиброза до субмассивного некроза и выраженного крупноузлового цирроза. При гистологическом исследовании выявляют баллонную дистрофию и многоядерные клетки печени, скопления гликогена и гликогеновую вакуолизацию ядер гепатоцитов. Характерна жировая инфильтрация гепатоцитов. Клетки Купфера обычно увеличены в размерах. У некоторых больных эти изменения особенно ярко выражены; выявляются тельца Мэллори, что напоминает морфологическую картину острого алкогольного гепатита. У части больных наблюдаются изменения в печени, свойственные хроническому гепатиту. Гистологические изменения в печени при БВК не являются диагностическими, однако выявление описанных выше изменений у молодых больных с циррозом печени позволяет заподозрить это заболевание. Метод выявления меди окрашиванием рубановой кислотой или родамином ненадежен, поскольку медь распределяется неравномерно и в узлах регенерации отсутствует. Накопление меди обычно происходит в перипортальных гепатоцитах и сопровождается появлением атипичных отложений липофусцина. В качестве диагностического метода используется определение количественного содержания меди в печени. Нормальное содержание меди в ткани печени составляет 15–55 мкг

на 1 г сухого вещества ткани печени. У пациентов с БВК эти значения увеличены и колеблются от 250 до 3000 мкг/г. В качестве подтверждающего теста можно использовать генетическое исследование на определение мутаций гена АТР7В, либо радиоизотопное исследование поглощение $\text{Cu}64$ (67) печенью.

Следует отметить, что ни один из диагностических тестов не является на сто процентов достоверным методом. При всех возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Диагноз может быть выставлен по оценке совокупности результатов исследования.[3,7]

Следующим наследственно обусловленным заболеванием может быть наследственный гемохроматоз - HLA-ассоциированное врожденное заболевание, наследуемое по 1 аутосомно-рецессивному типу, обусловленное дефектом HFE- 1 гена 6-й хромосомы и связанное с необычно высоким всасыванием железа гастроинтестинальной слизистой, ведущим к патологической депозиции избытка железа в печени, сердце, поджелудочной железе и других органах.

Заболевание достаточно распространено 1:200 -1:300 (в европейской популяции). Классический гемохроматоз (HFE1) дебютирует в возрасте 40 - 60 лет. У мужчины молодого возраста такой вид гемохроматоза будет только в случае длительного избыточного потребления железа с пищей или водой. Существует более редкий тип - ювенильный гемохроматоз (HFE2) - гетерогенное заболевание обусловлен мутациями 2 генов, 1 –ого (HJV) ответственного за синтез белка гемоувелина (90% описанных случаев) 2 – ого (HAMP) ответственного за синтез белка гепсидина (10% описанных случаев). Оба гена располагаются в коротком плече 1 хромосомы в участках названных HFE2A и HFE2B. Дебют заболевания развивается в 15 -30 лет. По своим клиническим проявлениям мало отличающийся от классического типа за исключением быстро прогрессирующей динамики заболевания.

Из клинических особенностей гемохроматоза можно назвать сопутствие симптомам гепатита следующих синдромов:

- сахарный диабет,
- артропатия,
- кардиомиопатия,
- аритмия,
- гипофизарный гипогонадизм (фиброз передней доли гипофиза).
- прогрессирующая необъяснима пигментация кожи.

Лабораторные методы диагностики:

- Увеличение сывороточного железа $> 28,3$ мкмоль/л
- Увеличение коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) $>40\%$
- Увеличение сывороточного ферритина (СФ) > 1000 нг/л.

Морфологические методы исследования:

Определяются неспецифические признаки хронического гепатита разной степени активности и фиброза. Специфическими являются отложение гемосидерина при окраски по Перлсу.

Подтверждающими тестами являются:

- Определение количественного содержания железа в ткани печени >1000 мкг/100 мг.
- Определение мутаций генов HJV, HAMP, HFE.

- Магниторезонансная томография (позволяет определить перегрузку печени железом).[7,11].

Дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина ($\alpha 1$ -АТ) - генетическое аутосомно- рецессивное нарушение, которое протекает в типичных случаях с ненормально низкими значениями сывороточного $\alpha 1$ -АТ (ингибитора α -протеазы) и может манифестировать патологией легких, печени и реже панникулитом. Номенклатура фенотипов $\alpha 1$ -АТ, как и других ингибиторов протеаз-Pi (protease inhibitor), основывается на электрофоретической подвижности белка. Нормальный белок обозначается буквой М, быстро перемещающийся F, медленно перемещающиеся Р и S и самый медленный Z.

Цирроз печени, вторичный по отношению к дефициту $\alpha 1$ -АТ, развивается при фенотипе PiZZ. В США фенотип PiZZ встречается с частотой 1:3630.

Для дефицита $\alpha 1$ АТ характерно сочетание патологии печени с ранней эмфиземой легких, мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, фиброзом поджелудочной железы, длительной неонатальной желтухой в анамнезе.

Для лабораторных методов исследования характерно исчезновения $\alpha 1$ пика на электрофореграмме. $\alpha 1$ АТ ниже 80 мг/дл (методами иммуноэлектрофореза и радиальной иммунодиффузии) или ниже 50 мг/дл (методом нефелометрии) является основанием для дальнейшего исследования. Пороговым протективным значением считается 11 мкмоль/л; лица, имеющие более низкие значения $\alpha 1$ -АТ, относятся к категории больных с тяжелым дефицитом $\alpha 1$ –АТ.

В биоптате печени характерными признаками дефицита $\alpha 1$ -АТ являются: агрегация эозинофилов и наличие PAS-положительных диастазорезистентных глобул в эндоплазматическом ретикулуме перипортальных гепатоцитов.

Подтверждающим тестом является молекулярно-генетическое исследование (определение Z и S аллелей 14 хромосомы).[3,7].

Болезнь Гоше - заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное дефицитом фермента глюкоцереброзидазы, который приводит к накоплению глюкозилцерамида в системе мононуклеарных фагоцитов и прежде всего в клетках печени, селезенки, костного мозга. Выделяют три типа заболевания I -хроническая форма у взрослых, II - острая форма у младенцев, III - ювенильная форма, проявляется преимущественно неврологической симптоматикой, и имеет неблагоприятный прогноз. I тип в большинстве случаев выявляется в возрасте до 30 лет и имеет постепенное начало. Диагноз может быть впервые установлен и в пожилом возрасте. Клиническая картина проявляется необъяснимой гепатоспленомегалией, спонтанными переломами костей или болями в костях, лихорадкой, геморрагическим диатезом, неспецифической анемии, пигментацией, на конъюнктиве выявляются жёлтые пингвекулы. Диагностическими тестами, подтверждающими болезнь Гоше, являются: определение активности глюкоцереброзидазы в мононуклеарах крови и обнаружение клеток Гоше в мазках костного мозга или в печеночных синусоидах. Клетки Гоше – клетки овальной или полигональной формы с бледной цитоплазмой и двумя или более ядрами, оттесненными на периферию и отделенными друг от друга фибриллами.

Болезнь Ниманна-Пика. Это редкое семейное заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается главным образом у евреев. Болезнь

обусловлена дефицитом фермента сфингомиелиназы в лизосомах клеток ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к накоплению сфингомиелина в лизосомах. Преимущественно поражаются печень и селезёнка. Хроническая форма (Тип В) встречается у взрослых проявляется гепатоспленомегалией, нередко циррозом печени. Диагноз устанавливается на основании пункции костного мозга, которая выявляет характерные клетки Ниманна-Пика (бледные, овальной или округлой формы, диаметром 20—40 мкм., содержащие гранулы которые при фиксации жировыми растворителями растворяются, придавая тем самым клетке вакуолизированный и пенистый вид), или на основании сниженного уровня сфингомиелиназы в лейкоцитах.

Поздняя кожная порфирия — наиболее распространённый тип порфирии, который обычно протекает латентно. Поздняя кожная порфирия клинически характеризуется фотосенсибилизацией кожи, образованием пузырей и рубцов, гиперпигментацией на открытых участках кожи и гипертрихозом. Воздействие алкоголя и эстрогенов может спровоцировать обострение.

Диагноз выставляется на основании клинической картины, повышенного содержания в моче уропорфирина, результатов биопсии печени.

При биопсии печени обнаруживается картина подострого гепатита или цирроза, характерно наличие избытка железа. Уропорфирин выявляют при ультрафиолетовом облучении по красной флюоресценции.[5,11].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Представлена двумя формами: жировая дистрофия печени и неалкогольный стеатогепатит. Это заболевание всегда сопровождается триада синдромов: ожирение, сахарный диабет, гипертриглицеридемия. Имеются характерные изменения при ультразвуковом исследовании печени (дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость сосудистого рисунка).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ) у молодых мужчин без ожирения является синдромом целого ряда заболеваний: семейных гиперлипопротеинемий, болезни Ниманна-Пика; болезни Вильсона - Коновалова, токсических поражений и т.д.

Диагностика НАЖБ не представляет затруднений и может производиться на основании данных клиники, ультразвукового исследования органов брюшной полости, липидного спектра крови. Отличительной особенностью жировой дистрофии печени от неалкогольного стеатогепатита является отсутствие лабораторных синдромов гепатита и воспалительной инфильтрации при морфологическом исследовании. Для морфологического определения степени тяжести неалкогольного стеатогепатита и стадии фиброза разработана балльная оценка по Brunt (1999г).[2,3]

Токсические гепатиты

К этой группе можно отнести патологию печени, вызванную различными химическими веществами. Их можно разделить на две группы: искусственного и природного происхождения. К токсическим веществам искусственного происхождения относятся промышленные, сельскохозяйственные, бытовые; сюда же относятся и лекарственные средства. Природные: растительного, животного,

микробного, грибкового происхождения. Тяжесть токсического гепатита зависит от множества факторов:

1. Тропности вещества к ткани печени. Любое химическое соединение может вызвать токсическое поражение печени. Клиника острого или хронического поражения зависит от того на сколько поражены другие органы и системы. Нередко токсическое поражение печени может маскироваться или вовсе не учитываться в зависимости от степени поражения критического органа.
2. Степень токсичности вещества и его дозы, скорости поступления в организм.
3. Путь проникновения в организм (ингаляционно, перкутатно, энтерально, парентерально).
4. Состояние организма (предшествующие интоксикации, возрастные особенности, сопутствующая патология, степень фиброза, состояние ферментных систем, расовая принадлежность, сенсibilизация к веществу.)

Поражения могут протекать с клиникой острого и хронического гепатита.

Диагностика поражений основывается на выявлении связи контакта химического вещества и началом заболевания. И при острых токсических гепатитах трудностей не представляет.

Хроническое поражение печени происходит при длительном поступлении веществ в небольших количествах. В этом случае поражение носит субклинический характер, или маскируется клиническими проявлениями другого заболевания. Первые клинические признаки нередко появляются на стадии цирроза печени. Хроническое поражение печени на производстве часто наблюдается при несоблюдении правил техники безопасности. Токсины могут поступать энтерально, при проживании, например, рядом с каким либо производством; ингаляционно, при сварке металлов, при работе с краской, пестицидами; перкутатно, автослесари часто моют руки и стирают форму бензином, нередко этилированным; парентерально, при употреблении наркотических веществ содержащих примеси.

Токсины естественного происхождения, вызывающие хроническое поражение печени, чаще имеют энтеральный путь поступления (афлотоксин, «лекарственные» растения, моллюски, медузы).[1,10].

Лекарственные гепатиты. Факторы, влияющие на развитие лекарственных поражений печени ни чем не отличаются от таковых при остальных токсических гепатитах. Единственной особенностью лекарственных средств является их низкая токсичность (отсутствие прямой цитотоксичности). Важно учитывать, что потенциальной способностью вызывать поражение печени обладают практически все лекарственные средства. Выделяют два основным механизма гепатотоксичности лекарственных средств: токсическое действие метаболитов лекарственных средств и иммуноаллергические поражения печени (идиосинкразия). В первом случае эффект дозозависимый. Возможны клинические проявления как острого, так и хронического гепатита. Во втором случае развивается клиника острого гепатита на любую дозу лекарственного средства. Хронические поражения печени возможны при длительном приеме, какого либо препарата, наиболее частые: НПВС, метилдопа, изониазид, метотрексат, стероиды. Клинические проявления часто отсутствуют либо маскируются основной патологией. Чаще всего при амбулаторном приеме лекарственных средств

лекарственный гепатит остается нераспознанным.

В диагностике токсических гепатитов основное место занимает подробный сбор анамнеза. В биохимическом исследовании крови часто имеется преобладание АсАТ над АлАТ ($\text{АсАТ/АлАТ} \geq 1$) повышение ГГТП без увеличения уровня ЩФ. Морфологические признаки неспецифичны. Диагноз выставляется методом исключения вирусной, аутоиммунной, наследственной и метаболической патологии.[3].

Алкогольная болезнь печени. Алкоголь стоит на первом месте среди причин вызывающих цирроз печени на его долю приходится до 50% .[8] [всех этиологических факторов вызывающих хроническое поражение печени.

Алкогольная болезнь развивается при употреблении алкоголя 40- 80г чистого этанола в сутки в течении 5 лет. Выделяют три основные формы (стадии) алкогольного поражения печени:

1. Жировая дистрофия печени.
2. Острый и хронический алкогольный гепатит.
3. Алкогольный цирроз печени.

Жировая дистрофия печени при алкогольной болезни печени не отличается от таковой при НАЖБ. Клиническая картина алкогольного гепатита состоит из клиники алкогольной интоксикации: характерный внешний вид, запах изо рта, тремор кистей рук, гиперемия лица; симптомов гепатита: гепатоспленомегалии, желтушность склер, кожи. При лабораторных исследованиях: макроцитарная анемия, лейкоцитоз, повышение иммуноглобулина А, биохимические синдромы цитолиза ($\text{АсАТ/АлАТ} > 1,5 - 2$ раза, повышенный ГГТП). Специфическим тестом является углеводдефицитный (десалицированный) трансферрин сыворотки крови (повышается при употреблении 60г этанола в течение недели) и ацетальдегидмодифицированный гемоглобин. В нашей стране эти тесты отсутствуют. При морфологическом исследовании характерно наличия внутриклеточных включений алкогольного гиалина (телец Меллори). [4]

Распространенность токсических поражений печени оценить достаточно трудно. Причиной тому является сложность учета профинтоксикаций, так как они являются, как правило, следствием нарушения правил техники безопасности на производстве. Поэтому этот этиологический фактор должен быть подтвержден врачом профпатологом.

Этиологический фактор медикаментозной интоксикации устанавливается путем сбора анамнеза, однако, учитывая ятрогенный характер данной патологии, этот этиологический фактор в диагнозе выставляется крайне редко.

Наличие в анамнезе хронической алкогольной интоксикации не всегда адекватно оценивается больным. В этом случае полный диагноз может быть выставлен при подтверждении его наркологом.

В связи с этим диагноз «ХГ токсической этиологии» может быть выставлен при наличии в анамнезе контакта с токсическими факторами и заключении врача профпатолога, или нарколога (при хронической алкогольной интоксикации), а также при исключении вирусной, аутоиммунной и наследственной патологии. Поэтому данный экспертный диагноз может быть выставлен только в крупном клиническом центре с возможностями морфологических, молекулярно-биологических, генетических, иммунологических, атомно-абсорбционных

методов исследования.

Выводы:

1. Для верификации аутоиммунных заболеваний печени наряду с клинической картиной существенное значение в диагностике имеет выявление аутоиммунных антител. Данная группа заболеваний среди лиц призывного возраста встречается крайне редко.
2. Наследственные заболевания печени относятся к редко встречающейся патологии среди лиц призывного возраста в Республики Беларусь. Для уточнения диагноза данной группы заболеваний наряду с лабораторной и морфологической диагностикой необходимо проведение генетических исследований.
3. Токсические поражения печени (включая медикаментозную и алкогольную этиологию) распространены довольно часто среди мужчин молодого возраста. Однако ввиду отсутствия высокоспецифических методов диагностики их токсического воздействия на печень, они практически не диагностируются.

Литература

1. Бова, А. А. Военная токсикология и токсикология экстремальных ситуаций: учебник / А. А. Бова, С. С. Горохов. Минск: БГМУ, 2004. 693 с.
2. Богомолов, П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П. О. Богомолов, Ю. О. Шульпекова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004. № 3. С. 20–27. Дислипидемии. Лечащий врач. 1999. № 7.
3. Буеверов, А. О. Прогресс в изучении аутоиммунного гепатита / А. О. Буеверов, В. С. Ешану // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006. № 4 С. 7–15.
4. Ивашкин, В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: рук. для врачей / В. Т. Ивашкин. 2е изд. М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. 536 с.
5. Подымова, С. Д. Болезни печени: рук. для врачей / С. Д. Подымова. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 768 с.
6. Подымова, С. Д. Первичный склерозирующий холангит / С. Д. Подымова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. Т. 14. № 2. С. 46–52.
7. Силивончик, Н. Н. Болезни печени в таблицах: справочник врача / Н. Н. Силивончик. Минск: Ковчег, 2009. 234 с.
8. Хазанов, А. И. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы / А. И. Хазанов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 2. Т. 14. С. 19–27.
9. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчевыводящих путей: практ. рук. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. Гэотар-Медицина, 1999. 846 с.
10. Элленхорн, М.Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека: в 2 т. / М.Дж. Элленхорн: пер. с англ. М.: Медицина, 2003. Т. 2. 1048 с.: ил.
11. MacFarlane, J. Juvenile Hereditary Hemochromatosis / Julie MacFarlane, George Papanikalaou, Y Paul Goldberg // National Center for Biotechnology Information [Electronic resource]. GeneReviews, 2005–2007. Mode of access:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&jh> – Date of access:
31.12.2009.

12. Weismuller, T. J. The challenges in primary sclerosing cholangitis -
Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy / Tobias J. Weismuller
[et al.] // Journal of Hepatology 48 (2008) S38–S57.