

УДК 616.34-02:616.36-004(045)

## Патология толстой кишки при циррозах печени

М.В. Сафонова<sup>1</sup>, И.В. Козлова<sup>1</sup>, В.В. Овсянникова<sup>2</sup>, И.М. Кветной<sup>3</sup><sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ<sup>2</sup> Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 5» г. Саратова<sup>3</sup> Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.А. Отта» РАМН, г. Санкт-Петербург

### Large intestinal pathology at liver cirrhoses

M.V. Safonova<sup>1</sup>, I.V. Kozlova<sup>1</sup>, V.V. Ovsyannikova<sup>2</sup>, I.M. Kvetnoy<sup>3</sup><sup>1</sup> State educational state-funded institution of higher professional education Razumovsky Saratov state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development<sup>2</sup> Municipal institution of public health service «City hospital N 5» Saratov<sup>3</sup> State institution «Ott Scientific research institute of obstetrics and gynecology» Russian Academy of Medical Science, Saint Petersburg

**Цель исследования.** Определить клинико-морфологические особенности и некоторые механизмы патологии толстой кишки при циррозах печени (ЦП).

**Материал и методы.** Обследовано 146 пациентов с ЦП различных классов. Применены клинические, эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические методы исследования.

**Результаты.** Симптомы кишечной дисфункции выявлены у 49% пациентов. Эндоскопические признаки портальной колонопатии диагностированы в 63% случаев. Частота встречаемости клинико-эндоскопической симптоматики патологии толстой кишки увеличивается по мере повышения класса ЦП и ассоциируется с гиперпродукцией серотонина и хромогранина-А.

**Выводы.** Отсутствие клинических симптомов кишечной дисфункции не исключает эндоскопических и морфологических признаков поражения толстой кишки при ЦП. Более высокая частота регистрации воспалительных и атрофических измене-

**Aim of investigation.** To determine clinical and morphological features and some mechanisms of diseases of the large intestine in liver cirrhoses (LC).

**Material and methods.** Overall 146 patients with LC of various classes were investigated. Clinical, endoscopic, morphological, immunohistochemical methods of study were applied.

**Results.** Symptoms of intestinal dysfunction were revealed at 49% of patients. Endoscopic signs of portal colonopathy were diagnosed in 63% of cases. Frequency of clinical and endoscopic symptomatology of large intestinal pathology increased along with increase in LC class and was associated with hyperproduction of serotonin and chromogranin-A.

**Conclusions.** Absence of clinical symptoms of intestinal dysfunction does not exclude endoscopic and morphological signs of lesion of the large intestine at LC. Higher frequency of inflammatory and atrophic changes of mucosa of the large intestine at progressive stages of disease is caused by disorder of produc-

**Сафонова Маргарита Викторовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: safonovamv@mail.ru

**Safonova Margarita V.** — MD, assistant-profesor. Chair of internal diseases. Pediatric and stomatologic faculties. State educational state-funded institution of higher professional education Razumovsky Saratov state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: safonovamv@mail

**Козлова Ирина Вадимовна** — доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России

**Овсянникова Виктория Васильевна** — врач-гастроэнтеролог МУЗ «Городская клиническая больница № 5» г. Саратова  
**Кветной Игорь Моисеевич** — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ГУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.А. Отта» РАМН, г. Санкт-Петербург

ний слизистой оболочки толстой кишки на прогрессивных стадиях болезни обусловлена нарушением выработки изучаемых компонентов диффузной эндокринной системы.

**Ключевые слова:** цирроз печени, колонопатия, серотонин, хромогранин-А.

tion of investigated components of diffuse endocrine system.

**Key words:** liver cirrhosis, colonopathy, serotonin, chromogranin-A.

Имеющая тенденцию к росту распространенность *циррозов печени* (ЦП) в структуре соматической патологии, высокая частота инвалидизации, развитие опасных для жизни осложнений, а также расходы на лечение больных определяют актуальность изучаемой проблемы [1, 2, 6, 11–14].

Цирроз печени — системная патология, при которой нередко поражается кишечник [3, 4, 9, 15]. С момента введения термина «печеночная порталная колонопатия» изучаются механизмы развития патологии толстой кишки на фоне ЦП [3, 4]. Вместе с тем частота встречаемости, клиника и особенности течения данной патологии изучены недостаточно.

*Желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) — мощный эндокринный орган. Широко обсуждается роль биогенных аминов и пептидных гормонов *диффузной эндокринной системы* (ДЭС) в развитии расстройств органов пищеварения. Известно, что в условиях эндокринного дисбаланса нарушается моторная и секреторная активность многих органов ЖКТ [5, 7]. Внимание исследователей привлекает роль колоноцитов *слизистой оболочки толстой кишки* (СОТК), иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, в норме и при патологических процессах.

Так, описана способность серотонина усиливать перистальтику и секреторную активность ЖКТ [3]. Этот биогенный амин оказывает прямое действие на гладкие мышцы, вызывая в разных условиях их сокращение или релаксацию [7, 8]. Установлено, что хромогранин-А, относящийся к прогормонам, становится маркёром эндокринных клеток ДЭС независимо от их функциональной специализации [10].

Однако показатели экспрессии серотонина и хромогранина-А в толстой кишке при ЦП изучены недостаточно.

**Цель** работы состояла в определении клинико-морфологических особенностей и уточнении некоторых механизмов патологии толстой кишки при циррозах печени.

## Материал и методы исследования

В исследование включены 146 пациентов с ЦП: мужчин было 83 (57%), женщин — 63 (43%), средний возраст —  $51 \pm 0,6$  года. Алкогольный ЦП диагностирован у 42 (29%) обследованных, первич-

ный билиарный цирроз — у 18 (12%), вирусный ЦП (HBV, HCV и HBV+HCV-этиологии) — у 19 (13%), криптогенный ЦП — у 67 (46%). Пациенты были разделены на классы в соответствии с классификацией Чайльда–Пью: ЦП класса А выявлен у 48 (33%), класса В — у 50 (34%), класса С — у 48 (33%). Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц: мужчин и женщин было соответственно 23 (65,7%) и 12 (34,3%), средний возраст —  $52 \pm 0,4$  года.

Критериями исключения из исследования служили тяжелые соматические заболевания с явлениями сердечной, легочной недостаточности, опухоли любой локализации, очаговые поражения печени (гепатома, метастаз), хронические инфекции (ВИЧ, туберкулез, сифилис), острые и хронические вирусные гепатиты; анамнестические сведения о хронических заболеваниях ЖКТ, подтвержденные медицинской документацией, отказ больного от обследования.

Для изучения частоты встречаемости симптомов кишечной дисфункции проведено анкетирование пациентов.

Этиологию ЦП устанавливали с учетом вирусных маркёров, результатов определения содержания железа, церулоплазмينا, антимиохондриальных, антинейтрофильных и антител к микросомам печени и почек в сыворотке крови. В диагностике алкогольного ЦП ключевыми были сбор анамнеза, данные тестирования с использованием опросников и выявление характерных соматоневрологических и лабораторных стигм хронической алкогольной интоксикации [1]. Для верификации стадии фиброза и ЦП у части пациентов ( $n=48$ ) проводили эластометрию печени (Fibroscan, Франция).

Наряду со стандартным комплексом клинико-лабораторных и инструментальных методов обследование пациентов включало колоноскопию (сигмоскопию) с биопсией слизистой оболочки кишечника, морфологический анализ колонобиоптатов. Иммуногистохимический метод применен для идентификации клеток ДЭС, иммунопозитивных к серотонину и хромографину-А. В качестве первичных антител применяли коммерческие антитела к хромогранину-А (Dako, 1:50), серотонину (Dianova, 1:100). Морфологические исследования выполнены в патологоанатомическом отделении Санкт-Петербургского НИИ акушерства и гинекологии им. Д.А. Отта РАМН.

Таблица 1

Клинические признаки поражения кишечника у пациентов с ЦП различных классов, абс. число (%)

| Симптом                                           | Класс А, n=48 | Класс В, n=50 | Класс С, n=48 | Всего, n=146 |
|---------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| Вздутие, урчание                                  | 9 (19)        | 34 (68)*      | 48 (100)*     | 91 (62)      |
| Нарушение стула:                                  | 10 (21)       | 34 (68)*      | 42 (87)*      | 86 (59)      |
| запоры                                            | 4 (8)         | 8 (16)        | 9 (19)        | 21 (14)      |
| диарея                                            | 5 (10)        | 23 (46)*      | 27 (56)*      | 55 (38)      |
| чередование запоров и диареи                      | 1 (2)         | 3 (6)         | 6 (12,5)      | 10 (7)       |
| Наличие крови в кале                              | 0             | 0             | 0             | 0            |
| Наличие слизи в кале                              | 6 (12,5)      | 15 (30)       | 16 (33)*      | 37 (25)      |
| Дискомфорт, боль по ходу толстой кишки            | 9 (19)        | 33 (66)*      | 42 (87)*      | 84 (58)      |
| Болезненность при пальпации по ходу толстой кишки | 10 (21)       | 18 (36)       | 24 (44)*      | 52 (36)      |
| Отсутствие симптомов кишечной дисфункции          | 42 (88)       | 19 (38)*      | 14 (29)*      | 75 (51)      |

\*Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) со значениями у пациентов с циррозом печени класса А.

Математическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ «Excel» и «Statistica».

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ.

## Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что этиология накладывает отпечаток на течение ЦП и возникновение системных проявлений, но не является определяющей [2], поэтому мы изучали состояние толстой кишки в зависимости от класса ЦП по Чайльду–Пью. Анализ клинической симптоматики патологии кишечника при циррозе различных классов показал, что кишечная дисфункция чаще всего проявлялась метеоризмом, нарушениями стула, болями по ходу

толстой кишки, болезненностью при пальпации в подвздошных областях. Симптомы кишечной дисфункции выявлены у 71 (49%) пациента. Их отсутствие регистрировалось при ЦП класса А у 42 (88%) больных, при ЦП класса В – у 19 (38%), при ЦП класса С – у 14 (29%) обследованных (табл. 1). То есть частота симптомов кишечной дисфункции нарастает по мере повышения класса ЦП.

В ходе эндоскопического исследования признаки поражения СОТК выявлены у 92 (63%) больных ЦП (рис. 1). Неизменная слизистая отмечалась у 54 (37%) пациентов: при ЦП класса А – у 27 (56%), класса В – у 16 (32%), класса С – у 11 (24,4%).

Признаки поверхностного колита (гиперемия, утолщенность слизистой, изменение сосудистого рисунка) обнаруживались при ЦП класса С чаще, при ЦП класса В – 38 (75%) и 28 (56%) случаев соответственно и достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем при ЦП класса А – 13 (27%). Эрозии СОТК чаще встречались при ЦП класса С – у 8 (17%) паци-

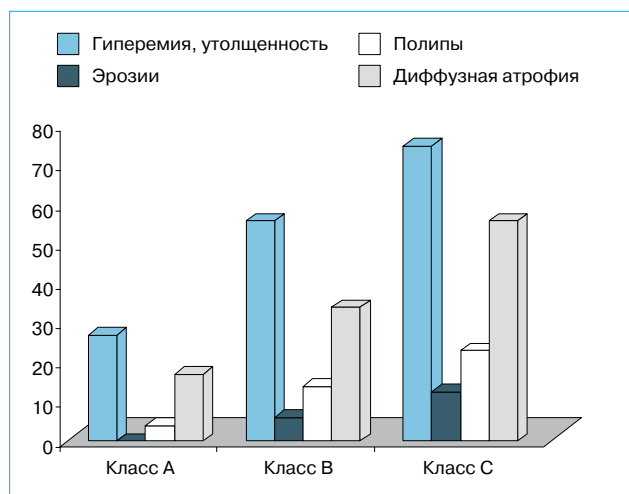


Рис. 1. Эндоскопические признаки поражения слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЦП различных классов

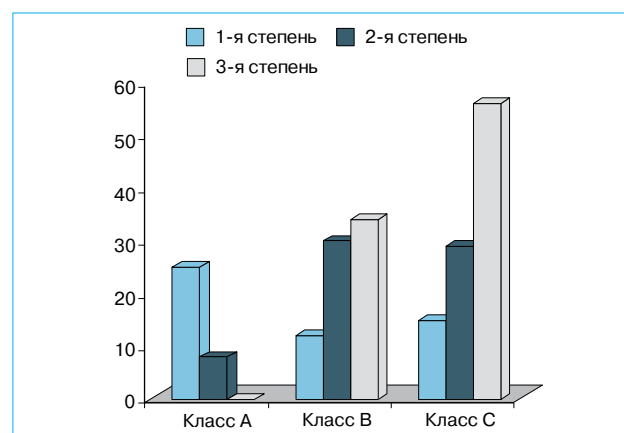


Рис. 2. Частота варикозного расширения вен прямой кишки у пациентов с ЦП различных классов

Таблица 2

Морфологические особенности слизистой оболочки толстой кишки  
при ЦП различных классов, абс. число (%)

| Признак                                         | Класс А,<br>n=48 | Класс В,<br>n=50 | Класс С,<br>n=48 | Всего,<br>n=146 |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Отек слизистой                                  | 18 (37,5)        | 32 (64)*         | 46 (96)**        | 96 (66)         |
| Диффузный фиброз слизистой                      | 9 (19)           | 18 (36)          | 30 (63)**        | 57 (39)         |
| Эрозии слизистой                                | 6 (12,5)         | 14 (28)*         | 24 (50)*         | 47 (30)         |
| Атрофия ворсин                                  | 9 (18)           | 14 (28)          | 25 (52)**        | 48 (33)         |
| Дисплазия эпителия                              | 10 (21)          | 17 (34)          | 22 (46)*         | 49 (33,5)       |
| Нейтрофильная инфильтрация                      | 16 (33)          | 26 (52)          | 29 (60)*         | 71 (49)         |
| Плазмоцитарная инфильтрация                     | 8 (17)           | 13 (26)          | 15 (31)          | 36 (25)         |
| Макрофагальная инфильтрация                     | 2 (4)            | 3 (6)            | 4 (8)            | 9 (6)           |
| Умеренная лимфоцитарная инфильтрация слизистой  | 22 (46)          | 24 (48)          | 25 (52)          | 71 (49)         |
| Выраженная лимфоцитарная инфильтрация слизистой | 5 (10)           | 15 (30)          | 17 (35)*         | 37 (25)         |
| Отсутствие патологии                            | 13 (27)          | 5 (10)*          | 2 (4)*           | 20 (14)         |

\*Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) со значениями у пациентов с ЦП класса А; # — со значениями у пациентов с ЦП класса В.

ентов по сравнению с лицами из группы ЦП класса В — у 4 (8%). При этом у больных ЦП класса А они вообще отсутствовали. Полипы кишечника реже находили у пациентов с ЦП класса А, чем при ЦП более тяжелых классов. Диффузная атрофия СОТК наблюдалась чаще при ЦП класса С — у 27 (56%) обследованных, чем при ЦП класса В — у 17 (34%) и значительно чаще ( $p < 0,05$ ), чем при ЦП класса А — у 8 (17%). Варикоз вен прямой кишки встречался у 48 (100%) пациентов с ЦП класса С, у 38 (76%) с ЦП класса В и у 16 (33%) с ЦП класса А (рис. 2).

Таким образом, по мере повышения класса ЦП частота обнаружения патологии СОТК увеличивается: нарастают воспалительно-эрозивные, атрофические изменения и число полипов, определяются варикозно-расширенные вены прямой кишки.

При сопоставлении результатов эндоскопического обследования с клиническими проявлениями поражений кишечника выявлено, что симптомы

кишечной дисфункции регистрируются у 49% пациентов, а при эндоскопии — у 63%. Наиболее значимым несоответствие в симптомах кишечной дисфункции и эндоскопических признаках патологии кишечника было у пациентов с ЦП классов А и В.

Результаты морфологического исследования колонобиоптатов у пациентов с ЦП представлены в табл. 2, из которой видно, что частота выявления эрозивно-воспалительных, атрофических и диспластических изменений СОТК нарастает по мере повышения класса ЦП. Нормальная морфологическая картина слизистой достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) регистрируется при ЦП класса А.

В ходе морфологического исследования колонобиоптатов у всех пациентов с ЦП проводилось измерение диаметра капилляров СОТК. Их дилатация определена у 76% больных (рис. 3). Расширение капилляров СОТК отмечалось уже при ЦП класса А — у 20 (41%) пациентов, при ЦП класса В оно наблюдалось в 38 (76%), а при ЦП класса С — в 100% случаев.

Сопоставление результатов эндоскопического и морфологического исследований показало, что изменения диаметра капилляров опережают эндоскопически выявляемое при ректоскопии варикозное расширение вен прямой кишки и могут рассматриваться как доэндоскопический признак портальной гипертензии.

Результаты иммуногистохимического и морфометрического исследований колоноцитов, иммунопозитивных к хромогранину-А и серотонину, при ЦП представлены в табл. 3 и на рис. 4 а, б.

У всех обследованных независимо от класса ЦП отмечается значимое увеличение ( $p < 0,05$ ) относительной площади экспрессии колоноцитов (ОПЭК), иммунопозитивных к серотонину и

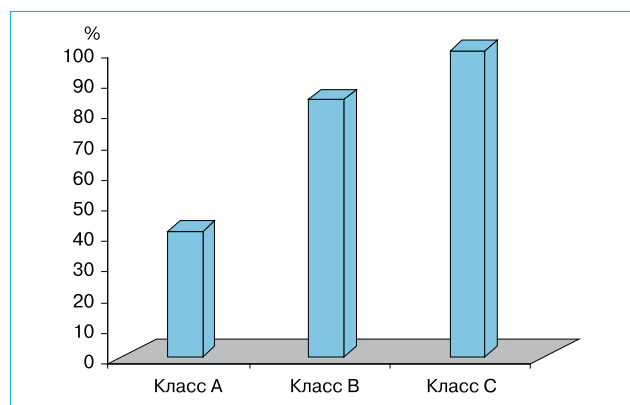


Рис. 3. Частота дилатации капилляров слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЦП различных классов

Таблица 3

Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину, хромогранину-А при ЦП различных классов,  $M \pm m$

| Цирроз печени                     | Относительная площадь экспрессии колоноцитов, о. е. |                            |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|
|                                   | серотонин                                           | хромогранин-А              |
| Класс А, $n=48$                   | $554,507 \pm 0,016^{\#}$                            | $630,422 \pm 0,025^{\#}$   |
| Класс В, $n=50$                   | $706,811 \pm 0,010^{*\#}$                           | $810,441 \pm 0,016^{\#}$   |
| Класс С, $n=48$                   | $886,214 \pm 0,012^{*\#}$                           | $1022,232 \pm 0,024^{*\#}$ |
| Практически здоровые лица, $n=96$ | $110,340 \pm 0,016$                                 | $157,243 \pm 0,026$        |

\*Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) со значениями у пациентов с ЦП класса А;

$\#$  — со значениями в группе практически здоровых лиц.

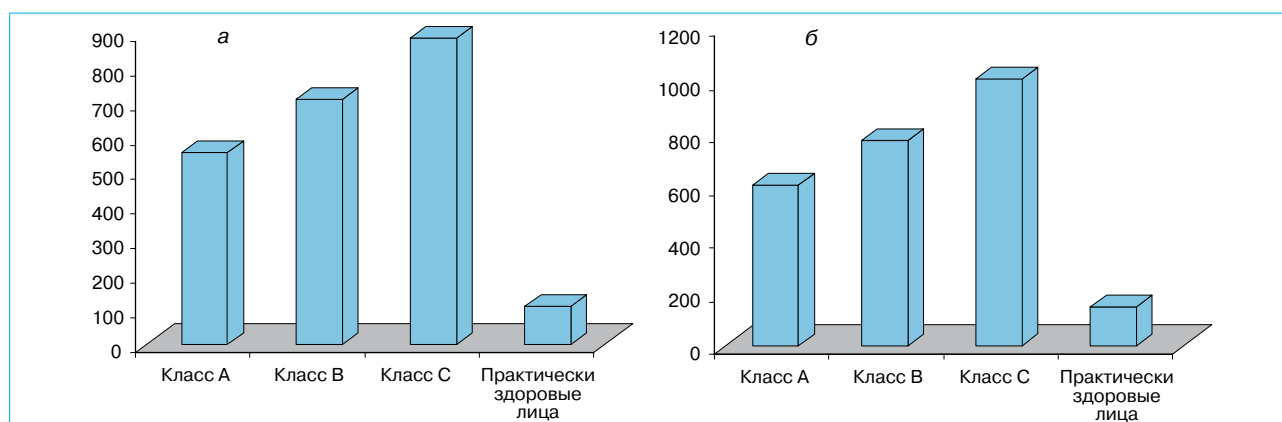


Рис. 4. Показатели относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину (а) и хромогранину-А (б), у пациентов с ЦП различных классов

хромогранину-А, по сравнению с группой практически здоровых лиц. Значения ОПЭК нарастают по мере прогрессирования ЦП. Выявленные изменения могут свидетельствовать об активации функций ДЭС при формировании и прогрессировании ЦП.

При статистической обработке установлены обратные корреляционные связи между количественными показателями колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину ( $r_1$ ) и хромогранину-А ( $r_2$ ), и морфологическими признаками колита при ЦП различных классов:  $r_1 = -0,53$  (класс А),  $r_1 = -0,54$  (класс В),  $r_1 = -0,56$  (класс С);  $r_2 = -0,52$  (класс А),  $r_2 = -0,54$  (класс В),  $r_2 = -0,54$  (класс С). Очевидно, что более высокая частота образования воспалительных изменений СОТК по мере увеличения класса ЦП ассоциирована с нарушением выработки серотонина и хромогранина-А.

Получены данные о корреляционной связи между морфометрическими показателями колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину, и средним диаметром капилляров СОТК: при ЦП класса А  $r = 0,46$ , при ЦП класса В  $r = 0,49$ , при ЦП класса С  $r = 0,54$ .

Вероятно, гиперпродукция серотонина и хромогранина-А вызывает дилатацию капилля-

ров, обуславливая прогрессирование портальной гипертензии.

Установлено, что повышение продукции серотонина и хромогранина-А в кишечнике приводит к колодискинезии, его гиперперистальтике с развитием как запоров, так и поносов, а также способствует отеку стенки кишечника с развитием застойной колонопатии, воспаления, эрозий с высоким риском кровотечений, что согласуется с опубликованными данными [7, 8].

Болевой синдром, метеоризм также можно объяснить гиперпродукцией серотонина. Известно, что серотонин — один из раздражителей ноцирецепторов, в связи с чем его гиперпродукция может обуславливать и наличие болевого синдрома [7, 8].

Таким образом, частота встречаемости патологии толстой кишки увеличивается по мере повышения класса ЦП и ассоциируется с гиперпродукцией серотонина и хромогранина-А. Отсутствие клинических симптомов кишечной дисфункции не исключает эндоскопических и морфологических признаков поражения толстой кишки и определяет необходимость эндоскопического исследования кишечника всем пациентам с ЦП.



## Выводы

1. Абдоминальные боли, связанные с метеоризмом и нарушениями стула, выявлены у 49% пациентов с ЦП; симптомы кишечной дисфункции отсутствовали в 51% случаев.

2. Эндоскопически значимая патология толстой кишки диагностирована у 63% больных ЦП; изменения слизистой толстой кишки не найдены у 37% пациентов.

3. Дилатация капилляров слизистой оболочки толстой кишки определена у 76% пациентов; этот морфологический симптом опережает эндоскопические признаки портальной гипертензии.

4. Деструктивные и атрофические процессы в слизистой оболочке толстой кишки при циррозах печени различных классов ассоциированы с увеличением относительной плотности колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А.

## Список литературы

1. Алкогольная болезнь печени: Руководство для врачей / Под ред. А.И. Хазанова. — М.: Люкс принт, 2008. — 318 с.
1. Alcoholic liver disease: Manual for practitioners / ed.: A.I. Khazanov. — M.: Lux print, 2008. — 318 p.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: М-Вести, 2005. — 236 с.
2. Liver diseases and biliary tracts: Manual for practitioners / ed.: V.T. Ivashkin. — 2 ed. — M.: M-Vesti, 2005. — 236 p.
3. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // Тер. архив. — 2007. — Т. 79, № 2. — С. 73–77.
3. Garbuzenko D.V. Multiorgan hemodynamic disorders at liver cirrhosis // Ter. archive. — 2007. — Vol. 79, N 2. — P. 73–77.
4. Каграманова А.В., Яковенко А.В., Балицкий Е.В. Портальная гипертензионная колонопатия у больных циррозом печени: клинко-морфологическое исследование // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. — 2010. — № 3. — С. 117–121.
4. Kagramanova A.V., Yakovenko A.V., Balitsky Ye.V. Portal hypertensive colonopathy in patients with liver cirrhosis: clinical and morphological study // News of institutes. North Caucasian region. Natural sciences. — 2010. — N 3. — P. 117–121.
5. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В. Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1. — С. 38–44.
5. Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Balashov A.V. Pathogenic aspects of clinical variants of irritable bowel syndrome from standpoints of disorder of diffuse endocrine system and cellular regeneration of colonocytes // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, N 1. — P. 38–44.
6. Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.В., Ивашкин В.Т. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 5. — С. 23–28.
6. Pavlov Ch.S., Shulpekova Yu.V., Ivashkin V.T. Modern concepts on pathogenesis, diagnostics and treatment of liver fibrosis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2005. — Vol. 15, N 5. — P. 23–28.
7. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. — М.: Медицина, 2008. — 384 с.
7. Paltsev M.A., Kvetnoy I.M. Manual on neuroimmun-endocrinology. — M.: Medicine, 2008. — 384 p.
8. Потапова В.Б., Лычкова А.Э., Лазебник Л.Б. Серотонинэргическая система в патогенезе экспериментального язвенного колита // Вестн. РАМН. — 2007. — № 6. — С. 8–12.
8. Potapova V.B., Lychkova A.E., Lazebnik L.B. Serotonin-ergic system in pathogenesis of experimental ulcerative colitis // Vestn. Russian Academy of Medical Science. — 2007. — N 6. — P. 8–12.
9. Donaldson P.T. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 599–608.
10. Ferrero E., Scabini S., Magni E. Chromogranin A protects vessels against tumor necrosis factor alpha-induced vascular leakage // FASEB J. — 2004. — Vol. 18, N 3. — P. 554–556.
11. Gasser R.W. Cholestasis and metabolic bone disease — a clinical review // Wien. Med. Wochenschr. — 2008. — Vol. 158 — P. 553–557.
12. Goodman Z. Greeding and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver disease // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 47. — P. 598–607.
13. Huo T.L., Lee S.D., Lin H.C. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond // Liver International. — 2008. — Vol. 28, N 5. — P. 606–613.
14. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B // Hepatology. — 2007. — Vol. 45. — P. 507–539.
15. Schuppan D., Afdhal N.H. Liver cirrhosis // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 838–851.