



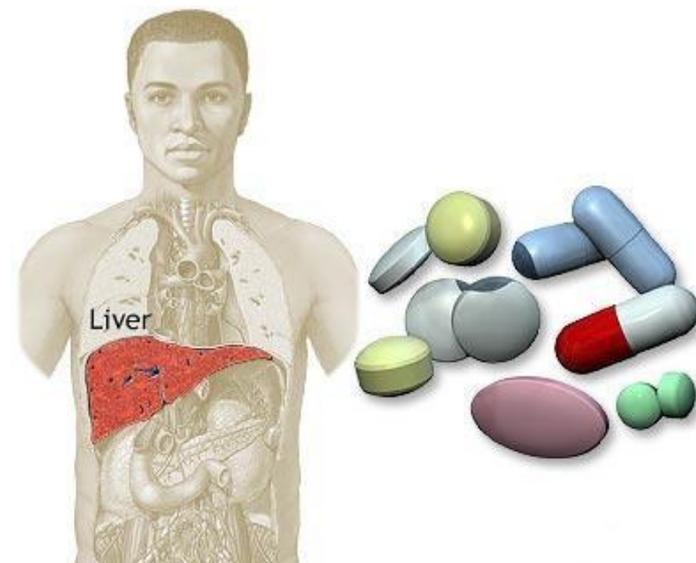
МЕЖДУНАРОДНАЯ АКАДЕМИЯ ИНФОРМАТИЗАЦИИ  
общественная организация  
В ГЕНЕРАЛЬНОМ КОНСУЛЬТАТИВНОМ СТАТУСЕ  
С ЭКОНОМИЧЕСКИМ И СОЦИАЛЬНЫМ СОВЕТОМ ООН С 1995 Г.



**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ** *имени И.М.Сеченова*

30 августа 2011 года, Москва.

# Лекарственная гепатотоксичность



**РОМАНОВ Борис Константинович**

зав. каф. фармакологии фарм.ф-та 1-го МГМУ им.И.М.Сеченова

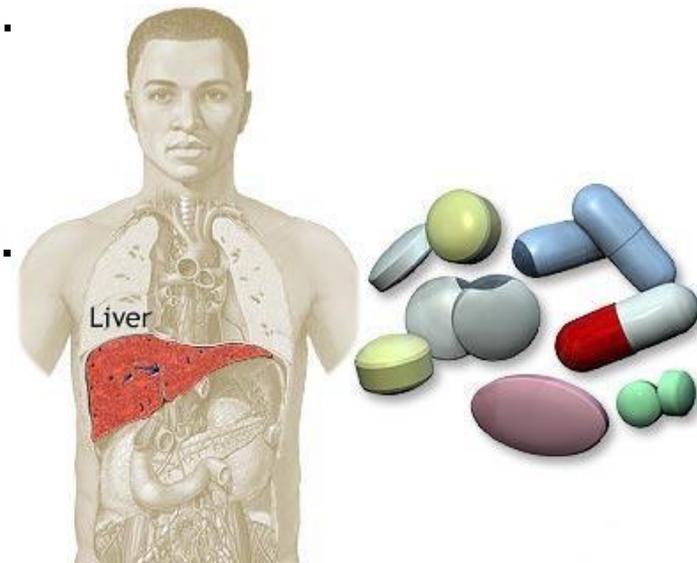
# ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ЛЕК.СРЕДСТВ

- **Высокоактивные** («агрессивные», даже в ОТС),
- **Обезличенные** (официально, «перегрузка» MR),
- **Вариабельные** (в популяции, экофакторы),
- **Комбинированные** (поли -терапия, -прагмазия).

**ОСТАЕТСЯ ВЫСОКИМ УРОВЕНЬ РИСКА  
МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ,  
СВЯЗАННЫХ С Л.С.**

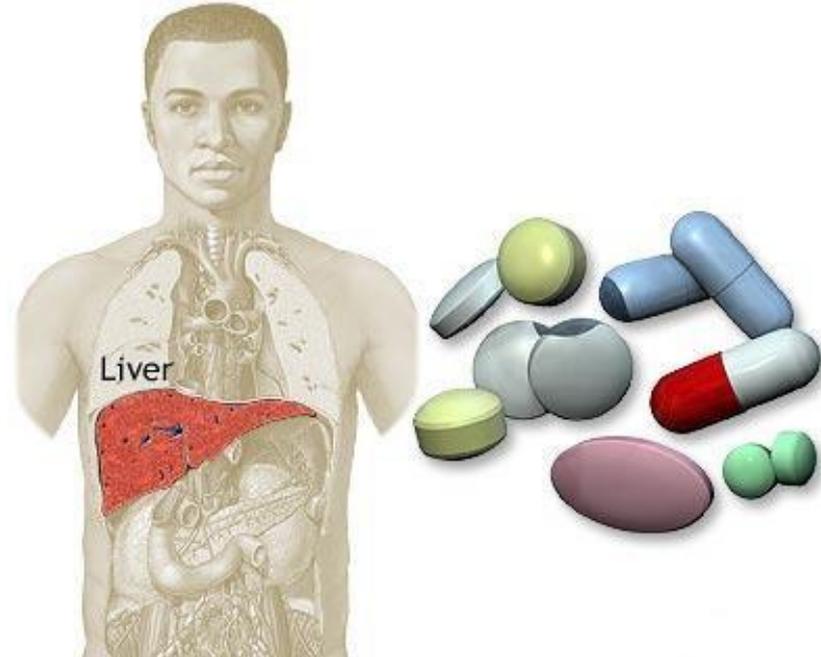
# Медицинские проблемы, связанные с ЛС.

1. Нежелательные побочные реакции (НПР, НЯ).
2. Off-label (не по инструкции); и
3. Unlicensed drug (у спортсменов, у детей,...).
4. Некачественные ЛС и фальсификаты.
5. Острые и хронические отравления.
6. Злоупотребления ЛС.
7. Неблагоприятные взаимодействия.
8. Смертность, вызванная ЛС.



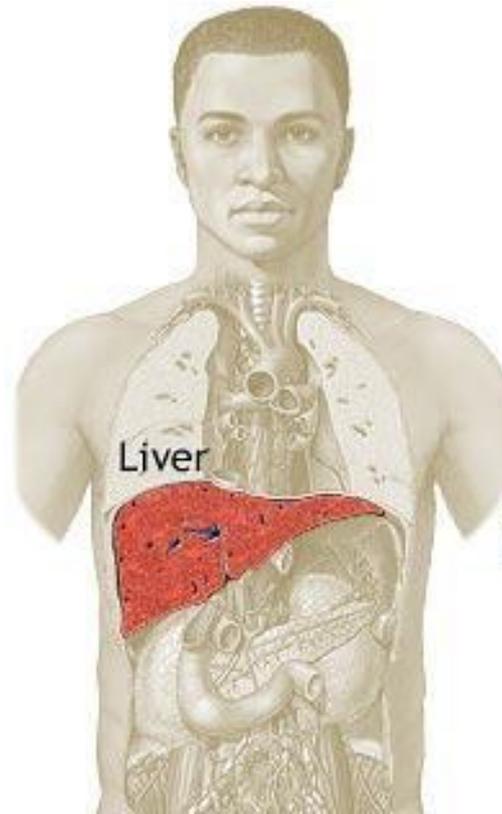
# НПР, НЯ («лекарственная болезнь»)

- 1. Побочное** (оротостаз, и др.) **и ТОКСИЧЕСКОЕ действие:**
  - Органотоксичность (гепато-, нефро-, кардио-, ото-, нейро-....)
  - Эмбриотоксичность, тератогенез.
  - Фетотоксичность
  - Мутагенность и канцерогенез
- 2. Дисбиоз, бактериолиз.**
- 3. Идиосинкразии.**
- 4. Психогенные эффекты**
- 5. Аллергические и псевдоаллергические реакции.**
- 6. Ятрогенные эффекты.**



# ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

- ЭТО СВОЙСТВО ХИМ. ВЕЩЕСТВ,  
ВЫЗЫВАТЬ СТРУКТУРНО-  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ  
ПЕЧЕНИ.



# ПОЧЕМУ СТРАДАЕТ ПЕЧЕНЬ

1. Печень - это первый орган, стоящий на пути ксенобиотиков (чужеродных в-в).

2. Печень - орган, ответственный за 1 и 2 фазы метаболизма ксенобиотиков.

При этом образуются токсичные промежуточные продукты и свободные радикалы, повреждающие печень.

# Критерии значимой ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ

1. Частое или выраженное (более чем в 8 раз по сравнению с верхней границей нормы) повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ, АЛТ),
2. Увеличение отношения АлАТ/АсАТ выше 1.6 (более надежный признак),
3. Гипербилирубинемия.

# ПОТЕНЦИАЛЬНО ГЕПАТОТОКСИЧНО ЛЮБОЕ ЛВ

Это зависит от способа его применения (доза, длительность и путь введения...), от индивидуальных особенностей организма, и др. факторов.

- Каждый третий человек на планете заражен гепатитом.
- Более 2 млрд. человек – носители ВГБ (ВОЗ, 28.07.11 г.).

Самые частые причины гепатотоксичности  
– **алкоголь и парацетамол.**

# Патогенез гепатотоксичности

можно отнести к одному из двух классов:

**цитотоксические и холестатические.**

Их сопровождают патологические реакции: **некроз, стеатоз, холестаза, фиброз (цирроз), канцерогенез.**

**Цитотоксические повреждения печени**

проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом.

**Холестатические** - нарушением секреции желчи, развитием желтухи.

**Гепатотоксичность может иметь смешанный характер** (алкоголь – стеатоз + отек стенки 12-п кишки).

# Патогенез лекарственной гепатотоксичности

1. **Цитотоксичность** (НПВС, салицилаты, АБ и а/ТВС, п/язвенные, а/метаболиты, и др.).
2. **Холестаза** (стероиды алкилированные по C<sub>17</sub>, ОК, антидепрессанты, транквилизаторы, АБ, а/диабетические, холевые кислоты, и др.).
3. **Гиперчувствительность** (парацетамол и др. обезболивающие, а/ТВС, метилдофа, и др.).
4. **Канцерогенез** («циклические» соединения).

**СТЕАТОЗ** (жировое перерождение печени) - это избыточное накопление жира в гепатоцитах. Одновременно отмечается снижение содержания в плазме крови липидов и липопротеидов.

**Это самое раннее проявление гепатотоксичности.**

**Механизмы инициации стеатоза:**

- нарушение синтеза белка в клетках печени;
- нарушение процессов конъюгации триглицеридов с белками и образования ЛПНП;
- повреждение механизмов транспорта липопротеинов через клеточные мембраны;
- угнетение синтеза фосфолипидов;
- нарушение окисления жирных кислот в митохондриях;
- нарушение биоэнергетики в клетках, необходимых для осуществления синтеза белка и фосфолипидов.

# НЕКРОЗ

это дегенеративный процесс, приводящий к гибели клеток как отдельных участков печени (**фокальный некроз**), либо всю массу органа (**тотальный некроз**).

**Этапы некроза:** отек цитоплазмы, набухание митохондрий с разрывом крист, деградация полисом, разрушение органел и ядра, разрушение мембран клетки.

**Биохимические изменения:** инициацию свободно-радикальных процессов, связывание токсикантов или их метаболитов с белками, нуклеиновыми кислотами и ненасыщенными жирными кислотами мембран клеток, нарушение пластических и биоэнергетических процессов, резкое повышение содержания в клетке свободного кальция, повреждение клеточных мембран и органел (митохондрий, эндоплазматического ретикулума, лизосом), денатурация структурных протеинов, инактивация энзимов.

# ХОЛЕСТАЗ

- это нарушение процесса желчевыведения, с усилением проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункцией микроворсинок эпителия жёлчных ходов, обеспечивающих ток желчи. Воспаление или закупорка желчных ходов также приводят к задержке желчи в печени, что в свою очередь сопровождается развитием желтухи.

# ФИБРОЗ

- конечный результат хронически протекающих патологических процессов.

В поврежденном органе появляются коллагеновые тяжи, разрушающие нормальную структуру органа, нарушающие внутрипеченочный кровоток, желчеотделение.

Клинически это проявляется синдромом портальной гипертензии.

Наиболее часто развивается при алкоголизме и хронической интоксикации галогенированными веществами.

# ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЫ ЧЕЛОВЕКА

**Доказанные:** Винилхлорид, Диоксид тория,  
Мышьяк.

**Предполагаемые:** Альдрин,  
Четыреххлористый углерод,  
Хлороформ, ДДТ, Диэльдрин, Гептахлор,  
Полигалогенированные бифенилы,  
Трихлорэтилен.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

## *Острые лекарственные поражения печени – 90%*

Вирусоподобный (цитолитический) острый гепатит – НПВС,  
Простой (каналикулярный) холестаз  
Холангиолитический (гепатоканаликулярный) гепатит  
Гранулематозный гепатит  
Фосфолипидоз

## *Хронические лекарственные поражения печени – 9%*

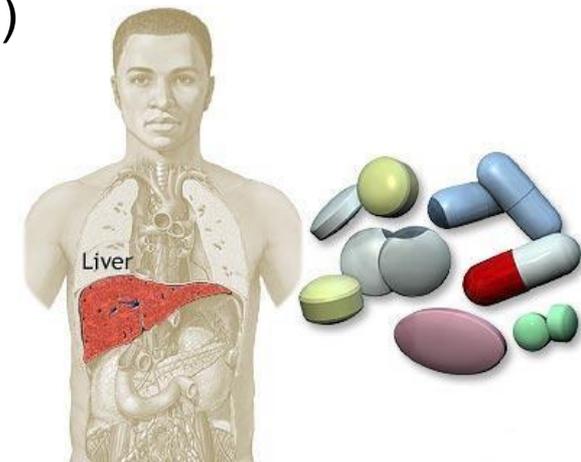
Хронический активный гепатит  
Хронический персистирующий гепатит  
Хронический холестаз  
Фиброз печени  
Цирроз печени – исход.

## *Гепатоваскулярные поражения*

Веноокклюзионная болезнь (синдром Бадда—Киари)  
Пелиоз (пурпурная печень) – микрогематомы.  
Тромбоз печеночной вены

## *Опухоли*

Фокальная модулярная гиперплазия  
Гепатоцеллюлярный рак  
Ангиосаркома



# Внешние проявления



**Иктеричность склер и желтушных кожных покровов**

# Типы ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ

<p><b>Тип А (облигатный) дозо-зависимый</b>, воспроизводимый, частый (~70%; &gt;1:100), но <b>низкая летальность</b>.</p>	<p><b>Причины:</b> Абсолютная и относительная передозировка лекарств (парацетамол и др.)</p>
<p><b>Тип В (факультативный) – дозо-независимый</b>, невоспроизводимый, редкий (~ 20%; &lt;1:1000), но тяжелый, <b>высокая летальность</b>.</p>	<p>Иммуннопатии, энзимопатии, реакции неизвестного генеза</p>
<p><b>Тип С (следствие длительного приема ЛВ, ОСОБЕННО - ИХ КОМБИНАЦИЙ)</b> - точной статистики нет. Диагностика затруднительна.</p>	<p>Толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция, подавление выработки эндогенных веществ.</p>
<p><b>Тип D (отсроченная токсичность)</b> – точной статистики нет. Диагностика затруднительна.</p>	<p>Мутагенность, канцерогенность, тератогенность, реакции неизвестного генеза.</p>

**Особенность изучения**  
**лекарственной гепатотоксичности**  
**в спорте** - проблема получения  
достоверной статистики.

Чтобы только **ВЫЯВИТЬ РИСК**  
гепатотоксичности частотой  $> 1\%$  -  
**нужно не менее 2000 наблюдений.**

Если наблюдений меньше, то их  
«статистическая мощность» по  
вероятности предсказания риска  $< 70\%$ .

Изучение ЛС в ДКИ и КИ **не позволяет избежать появления на рынке гепатотоксичных препаратов.**

Примеры: фторхинолоны (тровафлоксацин ), тиазолидиндионы (троглитазон) и НПВП (бромфенак).

При их изучении не были зарегистрированы тяжелые гепатотоксические реакции, однако **они наблюдались в клинической практике** (в том числе с летальным исходом), что заставило отказаться от применения этих препаратов.

# Применимость методов выявления НПР

Метод \ Частота НПР	> 10%	10-1%	1-0,1%	0,1-0,02 %	0,02-0,001%	< 0,001 %
	<b>Метод спонтанных сообщений</b>	-	+	++	++	++
Спонтанные сообщения на уровне ВОЗ (72 страны)	-	-	+	++	+	++
<b>Интенсивное мониторингирование в стационаре</b>	-	-	++	++	+	-
Мониторинг выписываемых рецептов	-	+	++	++	+	-
Наблюдение типа «случай-контроль»	-	-	+	++	+	-
Метод учета медицинских записей о больном	-	-	++	++	+	+
<b>Клинические исследования (фаза III-IV)</b>	++	+	-	-	-	-

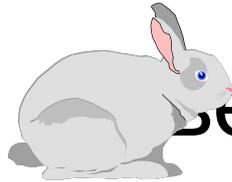
- метод не применяется или малоэффективен; + - метод может быть полезен; ++ - метод очень подходит

# Методы, оптимальные для выявления НПР

Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
<b>КИ</b> <b>(фаза III-IV)</b>	<b>Метод</b> <b>спонтанных</b> <b>сообщений</b>	<b>Исследования</b> <b>типа «случай-</b> <b>контроль»</b>	<b>Исследования</b> <b>типа «случай-</b> <b>контроль»</b>
Когортные исследования	Мониторинг выписываемых рецептов	Когортные исследования с длительным наблюдением	Метод учета записей о больном
Мониторинг выписываемых рецептов	Исследования типа «случай-контроль»	Анализ заболеваемости и потребления ЛП	
Спонтанные сообщения	Данные регистров заболеваний	Метод учета записей о больном	
Экспериментальные исследования на животных	Метод учета записей о больном	Долговременный мониторинг выписываемых рецептов.	

# Этапы исследования безопасности ЛС:

1. ДКИ (вероятность предсказания переносимости человеком – 65-70%)



2. КИ (Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ -GLP выявляют риск НПР  $\geq 1\%$ )



GCP

при 2000 наблюдений в III и IV фазу

3. Послерегистрационные

исследования

риск НПР  $>0,02\%$ )

(всего)

при 3,255 млн.наблюдений

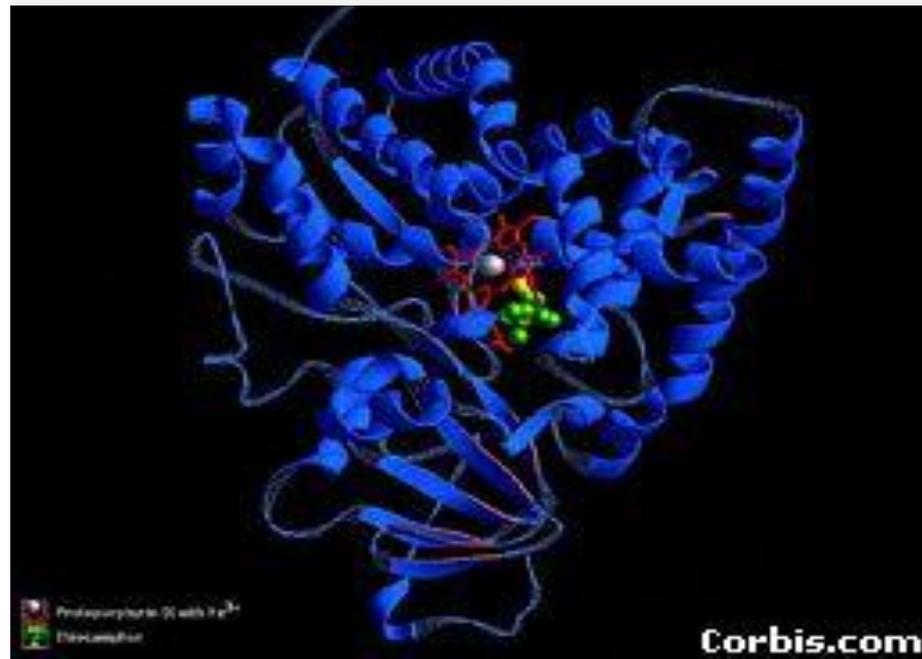
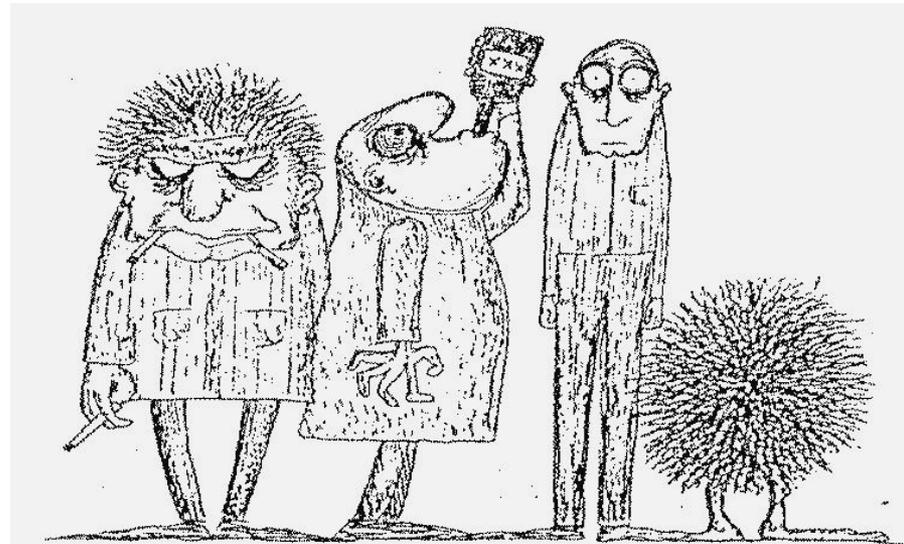


# Почему сложен прогноз эффекта лечения и риска НЯ?

Фармакокинетика ЛС у разных пациентов может существенно отличаться:

Основные ферменты биотрансформации ЛС – 50 изоферментов цитохрома P-450.

Локализация - гепатоциты, энтероциты, эпителий почечных канальцев.



# Парацетамол – причина 50% гепатотоксичности и фульминантного гепатита

Под влиянием изоферментов цитохрома P450 - ацетируется в N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPQI), который связывается с глутатионом.

При приеме высоких доз парацетамола (более 15,0), при его сочетании с алкоголем, или с индукторами P450 - **могут истощиться запасы глутатиона в печени.**

При снижении содержания глутатиона более чем на 70-90% NAPQI связывается с макромолекулами гепатоцитов и вызывает их **некроз и апоптоз.**

# Диагностика лекарственного поражения печени

Анамнез (прием гепатотоксичных препаратов, и/или явления лекарственной непереносимости в прошлом).

Лаб.диагностика: биохимия ( $\uparrow$ АЛТ  $>8$  раз + б-н).

Диф. диагностика:

- с острым ВГ (маркеры ВГ в сыворотке крови и ткани печени).
- с подпеченочной механической желтухой (УЗИ печени и ПЖ).

# Сбор анамнеза

- основа диагностики гепатопатий химической этиологии.

- Какие ЛВ используются,
- С какими хим. веществами контактирует,
- Не злоупотребляет ли алкоголем,
- Не было ли ранее заболеваний печени,
- Не страдает ли аллергиями,
- Нет ли гиперчувствительности к каким либо факторам окружающей среды.

# Биохимия поражения печени

Проба	Тип поражения печени			
	Гепато- целлюлярный	Обструктивный	Ишемический	Инфильтра- тивный
АсАТ и АлАТ*	↑↑↑	↑	↑-↑↑↑	N-↑
Щелочная фосфатаза	↑-↑↑	↑↑↑	↑-↑↑	↑-↑↑↑
5'-Нуклеотидаза	↑-↑↑	↑↑↑	↑	↑-↑↑↑
Билирубин	↑-↑↑↑	↑-↑↑↑	N-↑	N
Протромбиновое время	↑-↑↑↑	N**	N-↑↑	N
Альбумин	N-↓↓↓	N***	N-↓	N

\* Аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза. При острой полной обструкции показатели могут увеличиваться быстро и внезапно, но уже через 1-3 дня, даже при сохраняющейся обструкции, снижаются почти до нормы.

\*\* Может быть увеличено при сохраняющейся билиарной обструкции и вторичном били-арном циррозе.

\*\*\* Может быть снижен при сохраняющейся билиарной обструкции и вторичном билиар-ном циррозе. Условные обозначения: N - норма, t - повышен, l - снижен.

# Оценка метаболической активности печени

**Методы прямого измерения активности энзимов**, принимающих участие в метаболизме ксенобиотиков.

**Клиренс-тесты** выявления острых и подострых поражений печени- индоцианин-зелёный, антипирин, кофеин, фенацетин, ионные красители, желчные пигменты.

**Аминопириновый дыхательный тест** - для установления прогноза исхода интоксикации в терминальной стадии ПечН.

**Скорость элиминации эндогенных веществ** - галактоза, 6-гидрокортизол.

**Определение уровня билирубина и желчных кислот в плазме крови.**

Уровень билирубина и желчных кислот отражает глубину субхронических и хронических поражений печени, в то время как активность энзимов в плазме - острых поражений.

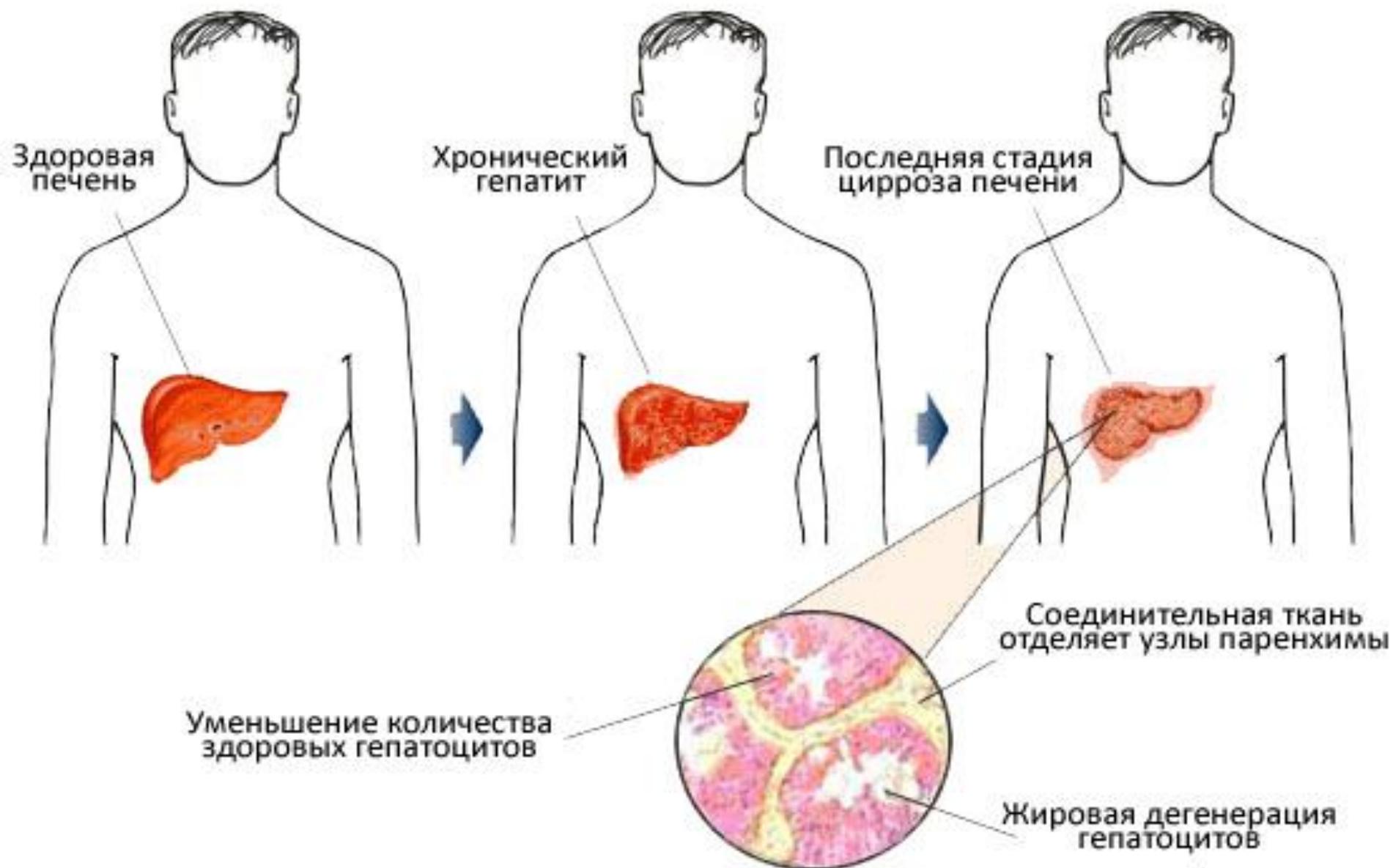
# Оценка синтетической активности печени

Наиболее часто определяют альбумины, протромбин, холестерол, транспортные белковые молекулы, например, трансферин. Печень имеет огромный резерв синтетических функций и вследствие этого лишь при очень существенном дефиците массы паренхимы органа следует ожидать изменение показателей.

## Структурные исследования

Чувствительны при выявлении патологии печени на ранних стадиях её развития. Но результаты морфологических исследований также не всегда легко интерпретировать, поскольку в органе, в ответ на действие различных этиологических факторов, развивается относительно небольшое количество типических патологических изменений.

# Морфология гепатотоксичности



# Профилактика лекарственной гепатотоксичности

1. Учет аллергологического и лекарственного анамнеза.
- 2. Исключение полипрагмазии.**

Перед назначением облигатно и факультативно гепатотоксичных средств - проверить функциональное состояние печени, добавить гепатопротектор.

**Допустимо повышение активности АлАТ - до 2,5 раз при отсутствии иных симптомов поражения печени.**

# Лечение гепатотоксичности

1. **Немедленная отмена препарата**, вызвавшего лекарственное повреждение печени – достаточно в легких случаях.
2. **Гепатопротекторы** - ЛС, улучшающие репаративные процессы в печеночных клетках.
3. **Урсодезоксихолат, Адеметионин** – при холестазе.
4. **ГКС** (не доказательно) - при тяжелых аллергических реакциях с печеночно-клеточной недостаточностью.
5. **N-ацетилцистеин** - в первые 8-10 ч после передозировки парацетамола предотвращает тяжелое поражение печени и быстро снижает активность aminотрансфераз. Полное восстановление функции печени происходит обычно через 1-3 недели. За 10 лет наблюдений из 2540 пациентов, которым был своевременно введен N-ацетилцистеин, умерли только 11.
6. **Трансплантация печени.**

# Типовые механизмы действия «гепатопротекторов»

## А. "Мембранотропные":

1. Фосфолипиды - компоненты мембран гепатоцитов («строй. материал»).
2. Силимарин - гасят ПОЛ в мембранах гепатоцитов.

## Б. "Липотропные":

L-карнитин, холин, лецитин, инозитол, глутоксим, метадоксим, моликсан, линолиевая кислота, тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, бетаин, метионин, адеметионин (SAM, S-аденозил-L-метионин) - препятствуют жировой дистрофии гепатоцитов.

## В. "Гипоаммонийные":

Орнитин, артишок - утилизируют аммонийные группы в синтезе мочевины (в орнитиновом цикле).

# Гепатотоксичные ЛС

**Антибиотики:** хлорамфеникол, рифампицин, тетрациклин, нитрофураны, сульфониламидные препараты и др.;

**Фунгициды:** гризеофульвин, амфотерицин-В, 5-флюороцитозин и др.;

**Протозооциды:** эметин, метронидазол, и др.;

**Противотуберкулёзные средства:** циклосерин, изониазид, рифампицин, ПАСК;

**Противовирусные средства:** циторабин, видарабин;

**Эндокринные препараты:** антитиреоидные средства, анаболические стероиды, антиандрогены, КОК.

**Анестетики:** галотан, метоксифлюран, эфир, хлороформ, циклопропан;

**Психотропные препараты:** фенотиазины, тиоксантены, бутирофеноны, бензодиазепины, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты;

**Антиконвульсанты:** фенитоин, фенобарбитал, метадион;

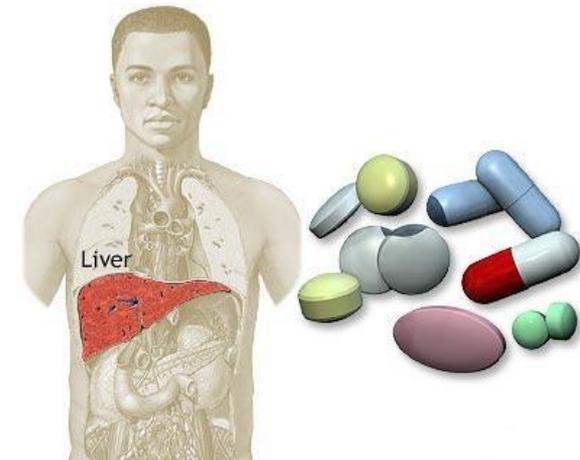
# Гепатотоксичные ЛС

**Анальгетики и НПВС:** парацетамол (ацетаминофен), салицилаты, индометацин, фенилбутазон, ибупрофен, фенилбутазон;

**Сердечно-сосудистые средства:** антикоагулянты, хинидин, прокаинамид, веропамил, нифедипин, метилдофа, ИАПФ, диуретики, статины, антиангинальные средства и др.;

**Противоопухолевые препараты:** практически все.

**ЛС разных групп:** колхицин, аллопуринол, циметидин, дисульфирам, витамин А, пеницилламин и др.



# Гепатотоксичные вещества

## 1. Синтетические токсиканты

- Алифатические углеводороды: гептан;
- Алкоголи: алиловый спирт, этиловый спирт, этиленхлоргидрин, гептиловый спирт, этиленгликоль и его производные;
- Эфиры и эпоксисоединения: диоксан, эпихлоргидрин, этиленоксид, тиоловый эфир;
- Ацетаты: метил-ацетат, этил-ацетат, пропил-ацетат, изопропил-ацетат, бутил-ацетат, амил-ацетат, этилсалицилат;
- Алифатические галогенированные углеводороды: четырёххлористый углерод, хлороформ, дибромхлорпропан, дихлорэтан, дибромэтан, этилендибромид, этилендихлорид, метилбромид, метилхлорид, пропиленхлорид, тетрахлорэтан, тетрахлорэтилен, трихлорэтан, винилхлорид;

# Гепатотоксичные вещества

- Карбоновые кислоты и их ангидриды: фталиевый ангидрид;
- Алифатические амины: этаноламин, этилендиамин;
- Цианиды и нитрилы: ацетонитрил, акрилонитрил;
- Ароматические углеводороды: бензол, дифенил, нафтален, стирол, толуол, ксилол;
- Фенол и его производные: фенол, крезол;
- Ароматические галогенированные углеводороды: бензилхлорид, хлорированные дифенилы, хлорированный бензол, хлорированные нафталины, полихлорированные бифенилы, полибромированные бифенилы;
- Ароматические амины: 2-ацетаминофлюоран, 3,3-дихлорбензидин, 4-диметиламиноазобензол, 4,4-метиленбис(2-хлоранилин);
- Нитросоединения: динитробензол, фенол и толуол, нитробензол, нитропарафины, нитрофенол, пикриновая кислота, нитрометан, тринитротолуол, 2-нитропропан;

# Гепатотоксичные вещества

- Другие нитросоединения: диметилнитрозамин, диметилформаид, этилндиамин, гидразин, пиридин;
- **Различные органические соединения**:
  - пропиолактон, сероуглерод, диметилсульфат, меркаптаны, тетраметилтиурам дисульфид;
- **Галогены**: бром;
- **Металлы**: мышьяк, бериллий, висмут, бор, кадмий, хром, медь, германий, железо, никель, фосфин, фосфор, пирогаллол, селен, таллий, олово;
- **Пестициды**: дипиридилы (паракват, дикват), ДДТ.

## 2. Природные соединения:

- **Растительного происхождения**: альбитоцин, циказин, иктерогенин, сафрол, танниновая кислота;
- **Микотоксины**: афлатоксины, охратоксины, рубратоксины, стеригматоцистины, аманитин, фаллоидин и др.;
- **Бактериальные токсины**: экзотоксины группы клостридий, гемолитического стрептококка, этионины.

# План обследования при риске гепатотоксичности.

## А. Первичное обследование

Цель: выявление гепатотоксичности

1. Получение информации о перенесённых ранее заболеваниях печени. Отношение к приёму алкоголя.
2. Сбор анамнеза. Оценка возможных предшествующих воздействий гепатотоксикантов.

## Б. Обследование с целью выявления манифестных форм хронической патологии печени.

4. Анализ мочи на уробилиноген и желчные пигменты.
5. Определение активности АлАТ и ТГГК (трансаминазы гамма-глутаминовой кислоты) в плазме крови.
6. Определение активности щелочной фосфатазы и содержания билирубина в плазме крови.
7. Углублённое обследование при выявлении отклонений от нормы.

# План обследования при риске гепатотоксичности.

## В. Периодические обследования

Цели: выявить характер повреждения печени

1. Сбор анамнеза
2. Определение активности щелочной фосфатазы и содержания желчных кислот в плазме крови
3. Определение активности ТГГК в плазме крови; оценка клиренса индоцианианового зелёного
4. Прекращение приема токсикантов у лиц с выявленными отклонениями исследованных показателей от нормы
5. Углублённое обследование и лечение.

# Литература

- <http://www.gepatolog.ru/>
- **А. В. Астахова, В. К. Лепяхин.** Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. ЭКСМО, 2008.
- Бацков С.С., Гордиенко А.В. **Лекарственные поражения печени.** – СПб.: ВМедА, 2002.
- С. А. Куценко. **Основы токсикологии,** Санкт-Петербург, 2002
- Новиков В.Е., Климкина Е.И. **Фармакология гепатопротекторов** // Обзор клин. фармакол. лекарственной терапии. – 2005.—Т.4, № 1. —С.2—20.
- Шерлок Ш., Дули Дж. // **Заболевания печени и желчных путей** (пер. с англ.). — М., 1999. — С.386—423.