



СЛУЧАЙ СИНДРОМА БАЙЛЕРА

Каганов Б.С., Строчкова Т.В., Мачулан И.В., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю.

НИИ питания РАМН. МГНЦ РАМН

РЕЗЮМЕ.

В работе описан клинический случай прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза II типа — синдрома Байлера. У ребенка с редкой наследственной патологией, находящегося на листе ожидания по пересадке печени, на фоне комплексной терапии, включающей диетотерапию, медикаментозную терапию, удалось добиться положительной динамики клинических и лабораторных показателей, ускорения темпов физического, психомоторного и интеллектуального развития, что в целом улучшило прогноз оперативного вмешательства и качества жизни больного.

Ключевые слова: синдром Байлера; консервативное лечение; дети.

SUMMARY

The case report describes a progressive familial intrahepatic cholestasis II type Byler's syndrome with structural abnormality of the bile canalicular membrane. A child with a rare hereditary pathology, who is on the waiting list for liver transplantation, on the background of complex treatment, including diet therapy, drug therapy achieved a positive dynamics of clinical and laboratory parameters, acceleration of physical, psychomotor and intellectual development, that in general has improved the surgery prognosis and quality of life of the patient.

Keywords: Byler's syndrome; conservative treatment ; children.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз II типа (синдром Байлера) — нозологическая форма внутрипеченочного холестаза из группы наследственных заболеваний, связанная с нарушением экскреции хенодесоксихолевой кислоты через канальцевую мембрану гепатоцита из-за отсутствия на ее поверхности П-гликопротеина [1].

Этиологическим фактором является мутация гена ABCB11, локализованного на хромосоме 2q24 и отвечающего за экспорт желчных кислот из клетки, что приводит к нарушению экскреции желчи и появлению желтухи, умеренной гепатомегалии, непостоянной ахолии стула, темного цвета мочи, выраженного кожного зуда [2; 3], клиническим проявлениям дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е, К, цирроза печени.

Критериями диагностики являются: низкий или нормальный уровень ГГТ в крови; увеличение уровня билирубина за счет прямой фракции, ЩФ, желчных кислот в сыворотке крови, АЛТ, АСТ. По данным динамической гепатобилисцинтиграфии выявляются нарушения поглощения печеночными клетками и секреции в желчь радиофармпрепарата.

Морфологические изменения ткани печени включают воспалительные явления с гигантоклеточным гепатитом, фиброз, пролиферацию дуктул [4].

Дифференциальную диагностику следует проводить с болезнью Байлера, прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом III типа, синдромом Алажилля, наследственными ферментопатиями и нозологическими формами пероксисомальной недостаточности. У большинства пациентов с болезнью Байлера (прогрессирующий внутрипеченочный холестаз I типа), связанной с мутацией гена AT38B1 в хромосоме 18q21–22 и последующей его экспрессией в ткани желудочно-кишечного тракта, постоянно отмечаются диарея с мальабсорбцией жира и потерей белка, приступы панкреатита, что нехарактерно для синдрома Байлера.

При прогрессирующем семейном внутрипеченочном холестазе III типа обнаруживаются мутации гена ABCB4, кодирующего гликопротеин MD3. Дефектный белок выполняет функцию переносчика фосфолипидов в мембранах желчных канальцев, поэтому концентрация фосфолипидов в желчи

может составлять менее 15% нормы. Главным диагностическим критерием является повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) при низком или нормальном уровне данного фермента у детей с синдромом Байлера.

Синдром Алажилля (синдром гипоплазии желчных протоков, синдром Уотсона–Миллера, артериопеченочная дисплазия) — генетическое заболевание с аутосомно-доминантным путем передачи, патогенез которого остается неизвестным. Для него характерны аномалии и/или пороки развития других органов. Диагностика синдрома Алажилля основана на выявлении характерных особенностей фенотипа (широкий, выступающий лоб, гипоплазия средней трети лица, глубоко посаженные, широко расставленные глаза (гипертелоризм), длинный прямой нос с утолщением на кончике, выступающий подбородок, редкая дерматоглифика и др.) и 2 или более типичных аномалий и/или пороков развития других органов (периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии; различные аномалии глаз — задний или передний эмбриотоксон и др.; скелетные аномалии; реже встречаются аномалии мочевыделительной системы). Для подтверждения диагноза проводится пункционная биопсия печени, при которой выявляют гипоплазию внутрипеченочных желчных протоков [5; 6].

При наследственные ферментопатиях (ТГХК-синдром и др.), пероксисомальных нарушениях (например, синдром Целльвейгера и др.) определяются следовые концентрации желчных кислот при повышении промежуточных продуктов из синтеза в сыворотке крови и желчи, что является основным критерием, позволяющим проводить дифференциальную диагностику их с синдромом Байлера [7].

Лечение синдрома Байлера направлено на ликвидацию явлений холестаза и зуда. Назначают урсодиоуксиколовую кислоту, холестирамин, рифампицин. Обязательным является включение в рацион жирорастворимых витаминов, среднепочечных триглицеридов, повышение белковой и энергетической нагрузки. При развитии осложнений — цирроза печени и печеночной недостаточности — показана трансплантация печени [10; 11].

Девочка Д., возраст 4 года.

Ребенок из неблагополучной семьи; данных акушерского, генеалогического, семейного анамнеза нет. Известно, что по акту милиции в январе 2008 г. девочка была доставлена в инфекционное отделение городской клинической больницы (далее ГКБ) по месту жительства в состоянии средней степени тяжести с симптомами интоксикации и кожного зуда. При обследовании: маркеры гепатитов А, В, С не выявлены. УЗИ органов брюшной полости — без патологии. Далее неоднократно обследовалась в кожно-венерологическом диспансере (КВД) по поводу младенческой формы атопического дерматита, госпитализировалась в инфекционное отделение ГКБ с диагнозом цитомегаловирусной инфекции (CMV-инфекция). Периодически получала лечение:

сорбенты, ферменты, антигистаминные препараты, местно адвантан, гепатопротекторы (урсосан) — с минимальным положительным эффектом.

С марта 2009 г. жила в доме ребенка. Среди перенесенных заболеваний: ветряная оспа, вторичный хронический обструктивный пиелонефрит без нарушения функции почек (лечение: фурагин, канефрон), респираторные инфекции (ОРВИ, грипп). На протяжении трех лет сохранялся зуд, желтушность кожных покровов, иктеричность склер, расценивающиеся как проявления цитомегаловирусной инфекции.

В сентябре 2010 г. при оформлении девочки в приемную семью обращали на себя внимание желтушность кожных покровов и склер, светлый стул, темная окраска мочи. В январе 2011 г. ребенок в тяжелом состоянии экстренно госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение детской клинической больницы по месту жительства. Тяжесть состояния была обусловлена симптомами интоксикации и гипербилирубинемии. При осмотре определялись выраженная желтушность кожных покровов, иктеричность склер, интенсивный кожный зуд, множественные экскориации. Печень выступала из-под края реберной дуги по среднечлочичной линии на 4,5 см, селезенка — на 2 см. Стул — светлый и оформленный, моча — темная. В биохимическом анализе крови показатели общего/прямого билирубина — 347/287 мкмоль/л; АЛТ/ АСТ — 45/81 ед/л. Маркеры гепатитов В и С, ПЦР цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекций — отрицательные, исследование ПЦР: РНК HGV — положительно. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены: гепатомегалия, диффузные изменения печени с признаками выраженного внутрипеченочного холестаза с умеренными реактивными изменениями в поджелудочной железе. Выставлен диагноз: Хронический гепатит, холестатический вариант, минимальной степени активности. Вирусный гепатит G, минимальной степени активности. Проводилось лечение: инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, урсосан — с непродолжительным терапевтическим эффектом (показатели общего/прямого билирубина — 134/90 мкмоль/л; АЛТ/АСТ — 50/80 ед/л).

В марте 2011 г. девочка впервые госпитализирована в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии клиники НИИ питания РАМН в тяжелом состоянии, обусловленном симптомами интоксикации, желтухой, выраженным кожным зудом, психопатическими реакциями. Рост 86 см, вес 11 (< 3 percentil) кг. Обращали внимание: низкий рост волос, глубоко посаженные глаза; кожные покровы темно-желтого цвета, сухие, с множественными экскориациями; склеры иктеричные. Частота дыхания — 28 в мин; пульс — 100 в мин; артериальное давление — 95/60 мм рт. ст. Увеличенный в объеме живот (окружность живота 54 см) доступен глубокой пальпации и безболезненный во всех отделах; печень выступала из-под края

реберной дуги на +1, +3, +3 см по среднеключичной, правой парастернальной и срединной линиям соответственно, плотная и безболезненная. Селезенка не пальпировалась. Стул светло-серый, моча темная. Наблюдалась задержка психомоторного и речевого развития, девочка малоконтактна. Показатели общего анализа крови были в пределах нормы; в биохимическом анализе крови: билирубин общий/прямой — 128,07/79,9 мкмоль/л; АЛТ — 87, АСТ — 114,1 ед/л; ЩФ — 766,8 МЕ/л; холестерин 6,0 ммоль/л; триглицериды — 4,49 ммоль/л; креатинин крови — 167,7 мкмоль/л; мочевины — 1,95 ммоль/л; диспротеинемия: общий белок — 75,3 г/л, альбумины — 45,7 г/л, глобулины — 29,5 г/л, α 1-фракция — 6,72%, α 2-фракция — 20,81%, β -фракция — 15,47%. Церулоплазмин — 0,943 г/л (при норме 0,2–0,6), α 1-антитрипсин — 3,07 г/л (0,9–2,0); показатели иммунограммы, лактата, кислотно-щелочного и электролитного состава крови не превышали нормальных значений. Отмечалось повышение уровня фибриногена до 4,81 г/л и антитромбина-3 до 138%. Желчные кислоты крови — 227,9 мкмоль/л (норма 0,0–10,0). Альфа-фетопrotein — менее 0,9 МЕ/мл (норма 0–16). Анализ крови на органические аминокислотопатии, органические ацидурии и нарушение β -окисления жирных кислот патологии не выявил. При оценке функции почек: в общем анализе мочи, анализе суточной мочи по Аддису — показатели нормы; проведение функциональная проба по Зимницкому выявило никтурию при сохраненных выделительной и концентрационной функциях почек; отмечалось снижение клиренса по эндогенному креатинину до 37 мл/мин · м² (норма > 60).

По данным УЗИ органов брюшной полости желчный пузырь уменьшен в размерах — 41 × 8 мм с лабильным перегибом в области тела пузыря, стенки утолщены до 2 мм, в просвете определяется «взвесь». Поджелудочная железа увеличена: головка — 14, тело — 13, хвост — 14 мм. Эхогенность средняя, структура однородная, контур ровный и четкий. Вертикальные размеры печени средние: левая доля — 51 мм, правая доля — 75 мм, контур ровный, паренхима неоднородная, диффузно уплотнена, эхогенность повышена. В воротах печени л/узел 9 × 7 мм. Ствол воротной вены 5,3 мм, стенки утолщены; уплотнены стенки в/печеночных желчных протоков. Селезенка не увеличена: 79 × 30 × 25 мм, паренхима однородная, эхогенность средняя, сосуды не расширены, ствол селезеночной вены 3,5 мм (рис. 1). Определение сократительной функции желчного пузыря выявило значительное ее снижение. Так, натощак объем пузыря составил 2,2 мл, через 20 минут после желчегонного завтрака и до 60-й минуты не изменился (2,2 мл). Через 75 минут размеры желчного пузыря составили до 53 × 8 мм (2,9 мл) и спустя 90 минут вернулись к исходным данным. Заключение: УЗ признаки диффузного изменения паренхимы печени, синдрома холестаза, л/узлов в воротах печени, лабильной деформации желчного пузыря. Выраженная дисфункция

желчного пузыря по гипотоническому типу. При ультразвуковом исследовании почек выявлено увеличение размеров обеих почек, уплотнение стенок ЧЛС.

По данным рентгеновской спиральной компьютерной томографии (ФНЦ трансплантологии и искусственных органов) подтверждено наличие гепатомегалии и типичной сосудистой анатомии печени; дополнительных структур органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено.

При проведении динамической гепатобилисцинтиграфии (ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики) определялись выраженные нарушения накопительной и выделительной функций печени. Накопительная функция желчного пузыря не изменена. Нарушения сократительной функции желчного пузыря — средней степени выраженности за счет преходящей задержки оттока. Нарушений проходимости магистральных протоков по визуальной оценке не выявлено (рис. 2).

Девочке проведена пункционная биопсия печени (МНИИ педиатрии и детской хирургии, д.м.н. Н.Т. Зурбаев). Результаты морфологического исследования (РНМУ им. Н.И. Пирогова, проф. Е.Л. Туманова): желчный проток хорошо различим только в 1-м портальном тракте; в остальных портальных трактах и септах — резко деформированные, мелкие желчные протоки, просвет их неразличим. В портальных трактах различимы небольшие воспалительные инфильтраты из гистиоцитов, фибробластов, небольшая примесь палочкоядерных лейкоцитов, лимфоцитов. Большинство гепатоцитов обычных размеров с мелкозернистой цитоплазмой, единичные гепатоциты с накоплением желчи, увеличены в размерах. Выражен внутрисинусоидальный холестаз, преимущественно в центральных отделах долек. Определяется вакуолизация ядер гепатоцитов

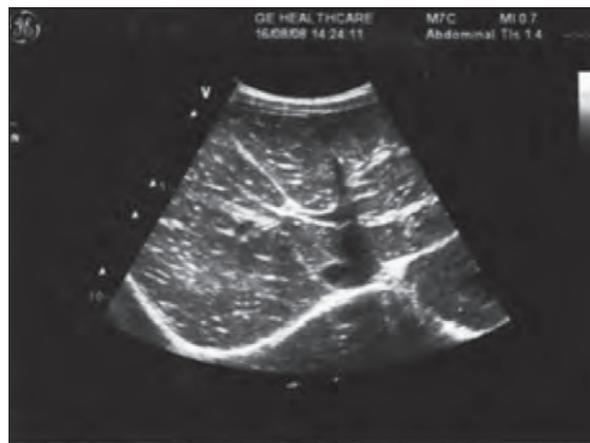


Рис. 1. Эхограмма печени ребенка с внутрисинусоидальным холестазом. Выражено утолщение стенок внутрисинусоидальных протоков на фоне умеренной неоднородности структуры паренхимы печени.



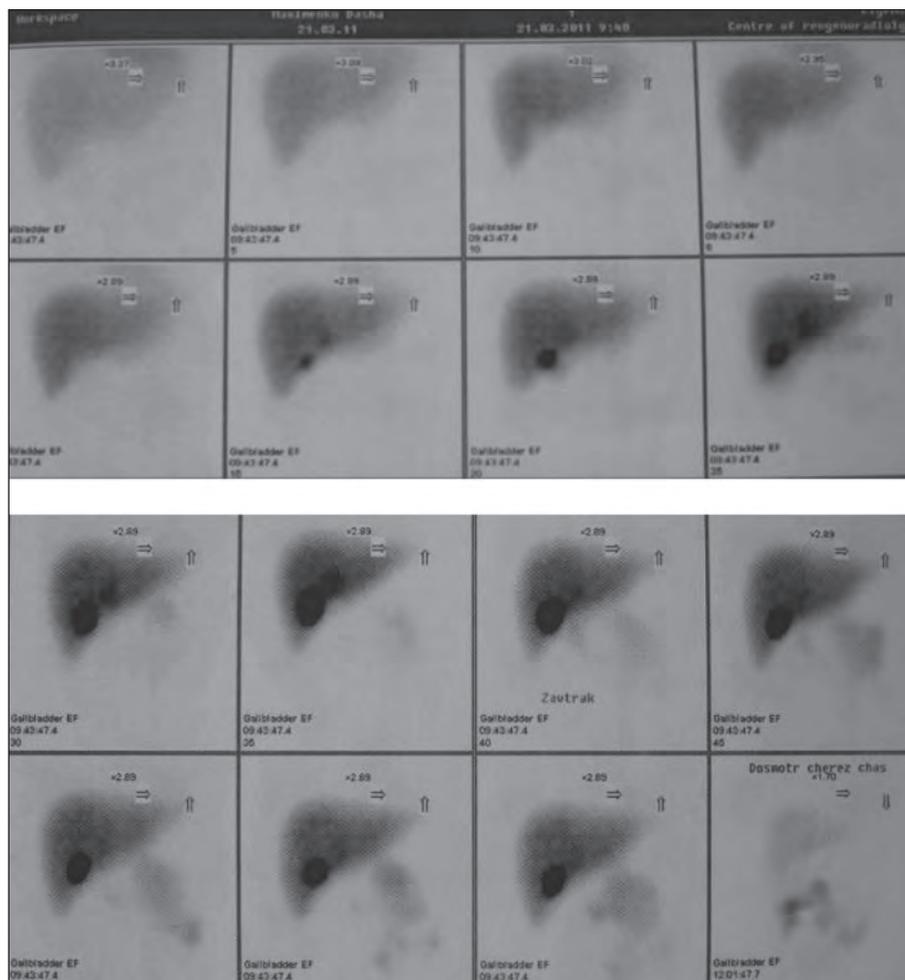


Рис.2. Динамическая гепатобилисцинтиграфия у ребенка с синдромом Байлера. Выражены значительные нарушения накопительной и выделительной функции печени

перипортальной зоны, набухание купферовских клеток. Часть гепатоцитов формирует аденоматозные структуры. Заключение: можно предположить исход перенесенного холангиолита, нельзя исключить наличие хронического перипортального гепатита с холангиопатией и исходом в склерозирование желчных протоков. Индекс склероза по Desmet — 2 балла (умеренный).

Дифференциальный диагноз проводился между прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом и наследственными аминокислотопатиями, органическими ацидуриями, дефектами митохондриального β -окисления; аутоиммунным гепатитом; вирусными гепатитами (в том числе ассоциированными с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, герпеса (HSV 1,2, HHV-6)); α 1-антитрипсиновой недостаточностью, болезнью Вильсона; синдромом Алажилля, аномалиями желчных протоков.

Учитывая данные анамнеза заболевания (длительно сохраняющаяся желтушность кожных покровов, иктеричность слизистых, выраженный кожный зуд, изменение окраски стула и мочи), результаты клинко-лабораторного (увеличение уровня билирубина преимущественно за счет прямых фракций, печеночных трансаминаз, повышение

уровня желчных кислот, нормальный уровень ГГТ) и инструментального исследования, выставлен диагноз синдром Байлера, достоверным подтверждением которого стали данные молекулярно-генетического исследования (МГНЦ РАН). Методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена ABCB11 (семейный внутрипеченочный холестаза тип 2), исследованы все кодирующие экзоны гена ABCB11. В экзоне 18 обнаружена частая мутация сайта сплайсинга с. 2178+1 G>A в гетерозиготном состоянии. В экзоне 5 обнаружена неописанная ранее замена с. 335 T>C в гетерозиготном состоянии. Данная замена приводит к замене в аминокислотной последовательности белка p.Ile112>Th г. Высоковероятно, что данная замена является патогенной, поскольку она затрагивает высококонсервативную область белка [8; 9].

Ребенок консультирован в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени В.И. Шумакова, где определены показания к трансплантации печени. В связи с отсутствием близкородственного донора девочка поставлена в лист ожидания трупного органа.

С целью улучшения реологических свойств желчи для уменьшения явлений холестаза и зуда, ребенку назначен урсофальк 250 мг (20 мг/кг) на



ночь; рифампицин в дозировке 10 мг/кг, глюкоза 5%-ный раствор *per os*. Однако на фоне введения рифампицина было отмечено ухудшение показателей общего анализа мочи, усиление зуда, в связи с чем прием препарата был прекращен. Проводилась симптоматическая терапия: для нормализации стула — лактофилтрум и дюфалак; для коррекции метаболических нарушений — элькар, кортексин, валериана-хель для снижения эмоциональной лабильности и выраженности психопатических реакций. С целью увеличения белковой и калорийной нагрузки назначено лечебное питание *Clinutren optimum*. В качестве среднепечочечных триглицеридов, всасывание которых не зависит от содержания желчи (они обладают большей водорастворимостью и абсорбируются в желудке и тонкой кишке без участия желчных кислот) назначена эмульсия *Liquigen* в дозировке 45 мл в день в три приема во время еды. При выписке даны рекомендации продолжения терапии по месту жительства с включением в общий план терапии препарата холестирамина в суточной дозировке 8 г/сутки, жирорастворимых витаминов. За время госпитализации состояние девочки оставалось стабильным, на фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения гипербилирубинемии (общий/прямой 84/53,61 мкмоль/л), уровня холестерина (5,28 ммоль/л), трансаминаз (АЛТ/АСТ 66/102,3 ед/л), клинических проявлений синдрома холестаза.

С целью катamnестического обследования и коррекции проводимой терапии в сентябре 2011 г.

девочка повторно госпитализирована в клинику НИИ питания РАМН. При оценке физического развития: рост — 91 см (+5 см); вес — 13,5 кг (+2,5 кг). Определялись: субиктеричность кожных покровов при физиологической окраске слизистых, сохранялось увеличение объема живота (окружность живота 54 см). Печень при пальпации: +1, +3, +4, +1 см по среднеключичной, правой парастеральной, срединной и левой парастеральной линиям, плотная; селезенка не пальпируется. Жалобы на эмоциональную лабильность, нарушения сна, редкий зуд кожных покровов преимущественно в ночные часы, склонность к запорам. Девочка контактна и общительна, продвинулась в интеллектуальном развитии.

По результатам лабораторных показателей отмечалось значительное снижение уровня общего и прямого билирубина (32,67/17,84 мкмоль/л), триглицеридов (1,79 ммоль/л); нормализация уровня холестерина (4,52 ммоль/л). Сохранялась повышенная активность трансаминаз (АЛТ/АСТ 93/104,2 ед/л) (рис. 3, 4). Показатели иммунограммы, протеинограммы, кислотно-щелочного состава крови не превышали допустимых значений. Онкомаркеры (раковый эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин) соответствовали норме. Функциональных нарушений со стороны мочевыделительной системы выявлено не было; клиренс по эндогенному креатинину составил

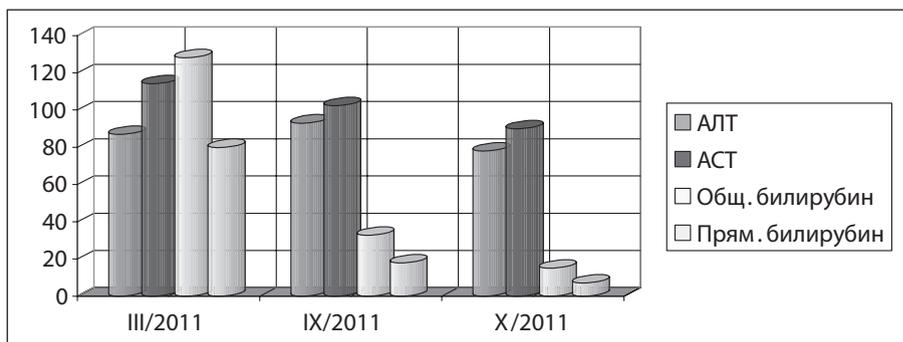


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей у ребенка с синдромом Байлера на фоне проводимой терапии

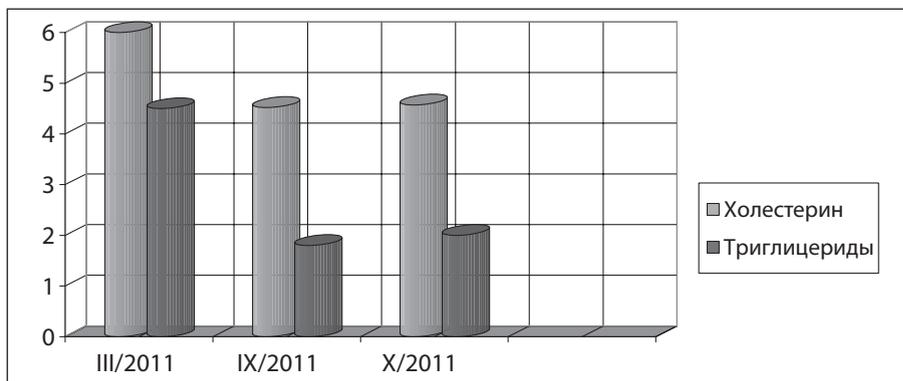


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей у ребенка с синдромом Байлера на фоне проводимой терапии

55 мл/мин · м². Инструментальное исследование: ЭКГ, эхо-КГ, УЗИ щитовидной железы и почек — патологических изменений не выявило. По данным УЗИ органов брюшной полости сохранялись УЗ-признаки гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени, лабильной деформации желчного пузыря, дисфункции билиарного тракта и вторичных изменений поджелудочной железы.

При оценке состава тела методом биоимпедансометрии выявлена недостаточность жировой массы и массы скелетной мускулатуры, минеральных веществ костной ткани при достаточном количестве протеинов. Уровень основного обмена по данным непрямой калориметрии соответствовал индивидуальной норме, выявлено снижение скорости окисления углеводов на 33%. Полученные данные позволили скорректировать рацион питания ребенка, точно рассчитать калорийность, белковый, жировой и углеводный компоненты пищи в пересчете на суточную потребность (белки — 45,5 г/день, жиры — 104 г/день (50% составили СЦТ, всасывание которых не зависит от содержания желчных кислот и приводит к образованию энергии в 2 раза выше, чем у триглицеридов с длинной углеродной цепью), углеводы — до 260 г/день, общая калорийность — не менее 1000 ккал/день, в среднем 1800–1900 ккал/день).

Девочке назначена диета № 5 с исключением из рациона жареных, копченых, консервированных, маринованных, острых продуктов, а также бобов, фасоли, орехов, салата. Разрешено наличие в рационе следующих продуктов: яблок, груш, малины, цветной капусты, моркови, картофеля, зеленого

горошка. Обязательным является дробное питание не менее 5 раз в сутки, подача пищи в подогретом виде (для исключения спазма сфинктера Одди) и правильная кулинарная обработка пищи (вываренная, протертая, рубленая).

Произведен перерасчет доз препаратов (холестерамин, ликвиджен, урсофальк), жирорастворимых витаминов с учетом возрастных и весовых показателей, скорректированы объемы лечебного питания (*Clinutren unior*, *Nutrizon energy*). Прием препарата рифампицина 150 мг/сут не сопровождался изменением контрольных анализов (ОАК, ОАМ) и был продолжен по окончании сроков госпитализации.

При оценке данных физического развития девочки по месту жительства через месяц после повторной госпитализации отмечено: прибавка в весе составила 500 граммов, в росте — 2 см. Объективно отмечается уменьшение зуда кожных покровов; окраска стула и мочи не изменена. Девочка продвинулась в интеллектуальном и психическом развитии. По данным лабораторного обследования: уровень общего/прямого билирубина — 15/7 мкмоль/л, АЛТ — 78 ед/л, АСТ — 90 ед/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у ребенка с редкой наследственной патологией на фоне комплексной терапии, включающей диетотерапию, медикаментозную терапию, отмечается положительная динамика клинических и лабораторных показателей, ускорение темпов физического, психомоторного и интеллектуального развития.

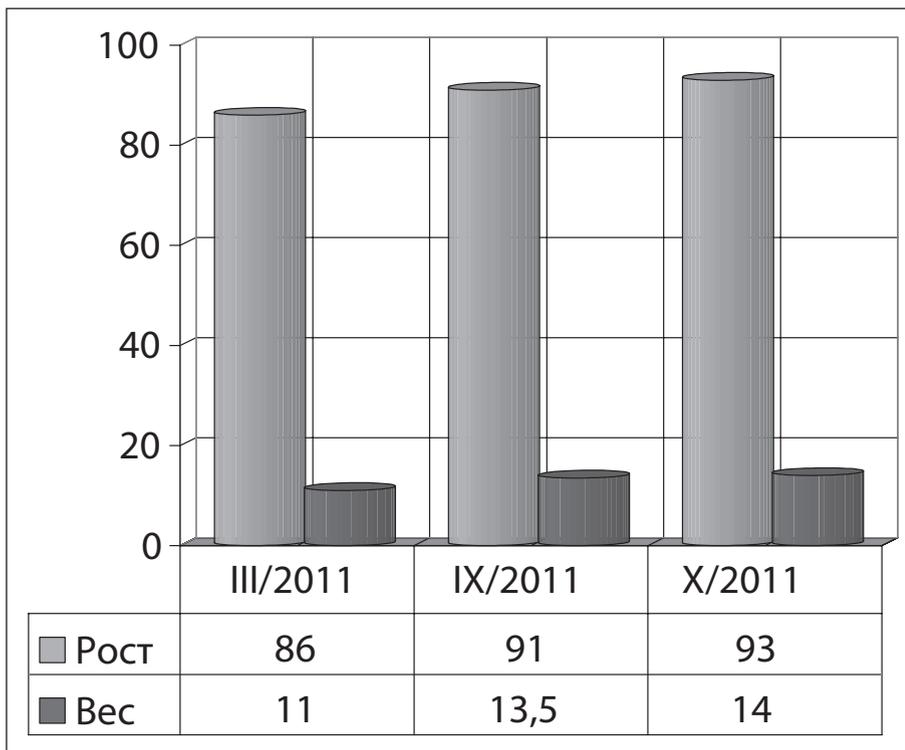


Рис. 5. Динамика весо-ростовых показателей у ребенка с синдромом Байлера на фоне проводимой терапии

ЛИТЕРАТУРА

1. Каганов Б.С. Детская гепатология. — М.: Династия, 2009.
2. Таболин В.А., Чистова Л.В., Иванова А.В. и др. Болезнь Байлера // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 4. — С. 88–92.
3. Diseases of the liver and biliary system in children / Ed. Deirdre A. Kelly; 2nd ed. — Blackwell Publishing, 2004. — P. 49–56.
4. Bull L.N., Eijk M.J., Pawlikowska L. et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis // Nat. Genet. — 1998. — Vol. 18, № 3. — P. 219–224.
5. Mueller R.F. The Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia) // J. Med. Genet. — 1987. — Vol. 24. — P. 621–626.
6. Emeric K.M., Rand E.B., Goldmuntz E. et al. Features of Alagille syndrome in 92 patient: frequency and relation to prognosis // Hepatology. — 1999. — Vol. 29, № 3. — P. 822–829.
7. Gray O.P., Saunders R.A. Familial intrahepatic cholestatic jaundice in infancy // Arch. Dis. Child. — 1996. — Vol. 41, № 217. — P. 320–328.
8. Carlton V.E.H., Knisely A.S., Freimer N.B. Mapping of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease) to 18q21-q22, the benign recurrent intrahepatic cholestasis // Nat. Genet. — 1995. — Vol. 4. — P. 1049–1053.
9. Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. — Новосибирск: Альфа Виста, 2006.
10. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., Пучкова А. А. и др. Особенности лечебного питания детей первых месяцев жизни с прогрессирующими заболеваниями гепатобилиарной системы // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2004. — Т. 49, № 3. — С. 59–63.
11. Дегтярева А.В., Пыков М.И., Мухина Ю.Г. и др. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у детей с болезнью Байлера // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 26–30.

