

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ПОЖИЛЫХ

Голованова Е. В., Дьякова И. П., Глебова И. Г., Лазебник Л. Б.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, Москва

Голованова Елена Владимировна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 9554

E-mail: golovanovaev@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Хронические заболевания печени (ХЗП), часто протекающие со стертыми клиническими проявлениями, занимают далеко не последнее место в структуре заболеваемости лиц пожилого возраста. В работе систематизированы имеющиеся в литературе сведения об особенностях морфологического строения печени и ее функционального состояния у лиц старшей возрастной группы, представлены результаты собственных исследований. Установлено, что частота выявления ХЗП у больных пожилого и старческого возраста достигает 2%, при этом заболевание длительно протекает бессимптомно у 15,4% больных, с минимальными клиническими проявлениями — в 46% случаев. Установлена высокая (29,9%) частота инфицирования гепатотропными вирусами у пожилых. За 4 года наблюдения за естественным течением HCV-инфекции у пожилых формирование ЦП отмечено у 7,3% больных, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) — в 5,1% случаев. Монотерапия интерфероном-α (ИФН-α) в течение 3 месяцев у пожилых сопровождалась снижением биохимической активности в 60% случаев, развитием раннего вирусологического ответа — в 33,3%, устойчивого вирусологического ответа — в 6,7%. Частота возникновения побочных эффектов (снижение настроения — 40%, депрессия — 20%, изменения гематологических показателей — 26,7–40%) была выше, чем у пациентов молодого возраста. Применение урсodeоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 12–15 мг/кг/сутки в течение 3 месяцев у пожилых больных ($n = 25$) с хронической HCV-инфекцией в 70,6–80% случаев приводило к достоверному снижению биохимической активности, а также выраженности астенического, болевого и диспепсических синдромов.

Ключевые слова: хронические заболевания печени; пожилой больной; старшая возрастная группа.

SUMMARY

Chronic liver disease (CLD), often occurring with blurred symptomatic occupy not the last place in the morbidity of the elderly patients. We systematized the available literature data on the peculiarities of the morphological structure of the liver and its functional status in persons over age group, presented results of their research. Established that the incidence of CLD in patients with elderly reaches 2%, while long-term asymptomatic disease in 15.4% of patients with minimal clinical manifestations — in 46% of cases. The high (29.9%), the frequency of infection of hepatotropic viruses in the elderly. During 4 years of observation of the natural history of HCV-infection in elderly formation of CP was observed in 7.3% of patients, hepatocellular carcinoma (HCC) — in 5.1% of cases. Monotherapy with interferon-α (IFN-α) within 3 months older accompanied by a decrease of biochemical activity in 60% of cases, the development of early virological response — in 33.3% of sustained virological response — in 6.7%. The incidence of side effects (depressed mood — 40%, depression — 20% change in hematological parameters — 26.7–40%) was higher than in young patients. The use of ursodeoxycholic acid (UDCA) at a dose of 12–15 mg/kg/day for 3 months in elderly patients ($n = 25$) with chronic HCV-infection in the 70.6–80% of the cases resulted in significant reduction in biochemical activity, as well as asthenic severity, pain and dyspeptic syndromes.

Keywords: chronic liver disease; elderly patients; older age groups.

Увеличение продолжительности жизни населения в цивилизованных странах, рост доли пожилых людей среди населения во всем мире определяют повышение удельного веса возрастных патологий в структуре заболеваемости. По данным ООН, в 2001 году на Земле насчитывалось более 125 миллионов людей старших возрастных групп. Пожилые люди старше 60 лет — самая быстро растущая группа населения России [1]. Доля пожилых в России составляет 16%, и ожидается ее рост до 20% к 2015 году. К этому же времени каждый третий из числа пожилых будет относиться к группе самых старых — 75 лет и старше.

Несмотря на преобладание сердечной недостаточности и артериальной гипертензии, ХЗП занимают далеко не последнее место в структуре заболеваемости лиц пожилого возраста. У лиц старшей возрастной группы ХЗП часто протекает со стертыми клиническими проявлениями. Больные с латентными и малоактивными циррозами печени составляют около 80%, поэтому их своевременное выявление и эффективное лечение могут значительно улучшить прогноз заболевания.

Бессимптомное течение болезни может быть обусловлено тем, что морфологические изменения, развивающиеся в печени, частично носят компенсаторный характер. С возрастом происходит уменьшение размеров и массы органа, в основе чего лежит возрастная атрофия, которая становится постоянной к восьмому десятилетию. Атрофия печени проявляется истончением ткани печеночных балок, уменьшением общего числа гепатоцитов [2–4]. При этом в печени пожилых развивается компенсаторная гипертрофия гепатоцитов [2; 5; 6]. В гепатобиоптатах отмечают увеличение числа крупных регенераторного типа двуядерных гепатоцитов, увеличение числа измененных ядер, частоты хромосомных aberrаций, увеличение количества и размеров лизосом, повышенное включение липофусцина в лизосомах гепатоцитов центра долек с тенденцией к атрофии этих клеток [5; 7; 8]. Заметно ослабляется фагоцитоз купферовских и эндцитоз эндотелиальных клеток, активность лизосомальных ферментов неравномерно колеблется [3]. Кроме этого, в печени пожилых наблюдается ограниченное утолщение и склероз прослоек соединительной ткани около триад: стенки артерий, вен и желчных протоков утолщены и коллагенизированы [2]. Выявляются также широкие синусоиды в перипортальной зоне, увеличение диаметра центральной вены, фиброз стенок, венозное полнокровие, что характерно для нормального инволютивного процесса и не затрудняет отток по печеночной вене.

Основой латентного течения заболеваний у пожилых служит отсутствие распространенных некрозов гепатоцитов, преобладание умеренных дистрофических изменений в печеночных клетках, гибель единичных клеток. Функциональное состояние всей массы гепатоцитов нарушается в сравнительно небольшой степени, компенсируется

усилением функции сохранившихся гепатоцитов, что и определяет наличие стертой симптоматики. Низкий уровень активности трансаминаз может быть объяснен уменьшением количества рибосом эндоплазматической сети, на мембранах которой синтезируются ферменты [9].

Выраженные изменения морфологической картины в печени при неизменных биохимических показателях выявляются в 89% [9]. Наряду с этим в ткани печени пожилых выявляется снижение печеночного кровотока на 30–50% [5; 6]. Атеросклероз брыжеечных артерий и снижение фракции выброса на 30–40% сопровождаются уменьшением портального кровотока [10]. В исследованиях отмечено снижение белкового, углеводного, липидного обмена, активности печеночного цитохрома P450, скорости метаболизма лекарственных веществ. С возрастом отмечается снижение белково-синтетической функции печени, что проявляется уменьшением содержания альбумина, α -липопротеидов, псевдохолинэстеразы. Увеличение свободного холестерина обусловлено нарушением его метаболизма в печени. У пожилых обнаружено повышение уровня билирубина [11] на 33,4% (за счет конъюгированной фракции), протромбина. Дистрофические изменения, нарушения целостности клеточных мембран, гибель гепатоцитов, нарушения микроциркуляции способствуют прогрессированию заболевания, в связи с чем при отсутствии активности (по лабораторным данным) хронического гепатита (ХГ) или ЦП через 2–3 года и более заболевание переходит в следующую стадию [12]. Так, энцефалопатия, пищеводно-желудочное кровотечение могут быть единственными или первыми признаками далеко зашедшей стадии ХЗП.

В одном из исследований установлено, что частота выявления ХЗП у больных пожилого и старческого возраста, госпитализированных в стационар общего профиля (ГКБ № 60 Москвы) за период 1990–1999 гг., составила 0,95–2% [13]. Среди всех ХЗП в этой группе преобладал ЦП (96,3% против 3,7% ХГ). Летальность от ЦП и его осложнений достигала 0,65–2,14%. В качестве основного заболевания ЦП диагностирован в 18,4% случаев, в качестве конкурирующего заболевания — в 20,2%, в остальных наблюдениях — как сопутствующая патология (61,4%) (рис. 1). Для большей части пациентов (46%) было характерно малосимптомное течение ЦП. У 35,3% больных, умерших от цирроза печени, имело место прогрессирующее течение заболевания. В 15,4% случаев ЦП у пожилых протекал бессимптомно и впервые был выявлен на аутопсии, в 3,26% случаев проявился на стадии смертельных осложнений (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная кома). Среди жалоб у больных с ЦП пожилого и старческого возраста преобладали проявления болевого, астено-депрессивного



и диспепсического синдромов (табл. 1). Умеренные изменения биохимических показателей присутствовали в случае наличия ЦП в качестве основного заболевания [13]. У 20,2% умерших больных пожилого и старческого возраста ЦП сочетался с другими конкурирующими заболеваниями (дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия, ишемическая болезнь сердца, злокачественные опухоли), которые усугубили течение цирроза и ускорили развитие тяжелых осложнений.

Алкоголь — один из важнейших факторов развития ХЗП у пожилых больных. Около четверти всех форм алкогольной болезни печени (АБП) приходится на лиц старше 40 лет [14]. Старческая депрессия часто становится причиной злоупотребления алкоголем, при этом АБП у пожилых диагностируется в 15% случаев [15]. При этом в более молодом возрасте ЦП встречается относительно редко, а у пожилых — до 60–70% случаев [16]. Установлено, что в процессе старения уменьшается содержание воды в организме, необходимой для снижения концентрации алкоголя в крови, что способствует более выраженной алкогольной интоксикации при тех же дозах [17]. Прогноз исхода ЦП при АБП существенно зависит от возраста. Смерть больных с алкогольным циррозом печени, клинически появившимся в возрасте старше 60 лет, в течение года наступает у 5%, в течение 3 лет — у 24%. При этом в возрастной группе старше 75 лет умирают в течение года 75% и в течение 3 лет — 90% пациентов [16]. При анализе морфологических изменений ткани печени умерших больных пожилого и старческого возраста [13] было выявлено, что микронодулярный и макромакронодулярный циррозы печени встречались с одинаковой частотой (44,6% случаев), что не исключало наличия преимущественно алкогольной и смешанной (алкогольно-вирусной, лекарственной и др.) этиологии ЦП.

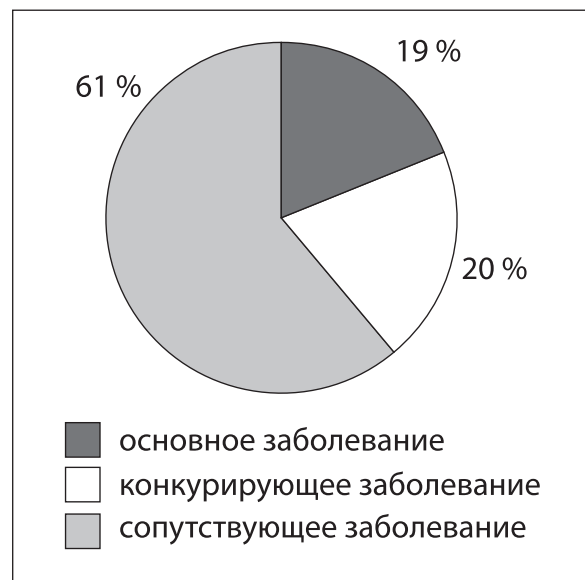


Рис. 1. Роль циррозов печени в структуре заболеваемости в старшей возрастной группе (по данным И. Г. Глебовой и соавт., 2005)

Одним из ведущих факторов, приводящих к развитию ХЗП, являются вирусы. Вирусы гепатитов В (HBV), С (HCV), D приводят к развитию последовательных событий: острый гепатит — хронический гепатит — цирроз печени — гепатоцеллюлярная карцинома. По разным данным, в России вирусом гепатита С инфицировано более 5 миллионов человек, и цифры эти стремительно растут. Проведенные ранее гемотрансфузии определяют наличие факторов риска в пожилом возрасте. Вероятность трансформации ХГ вирусной природы в цирроз печени в первое десятилетие составляет 10–30%. В исследованиях показано, что инфицирование HCV в возрасте старше 50 лет приводит к формированию ЦП в два раза быстрее в сравнении с больными, инфицированными в возрасте моложе 50 лет [18; 19].

Таблица 1

ЖАЛОБЫ У БОЛЬНЫХ (n = 137) С ЦП ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (И. Г. ГЛЕБОВА И СОАВТ., 2005)	
Жалобы	n (%)
Болевой синдром (тяжесть и /или боль в правом подреберье)	88 (67,7)
Диспепсический синдром:	
снижение или отсутствие аппетита	75 (57)
похудание	68 (52,3)
тошнота	54 (41,5)
рвота	21 (16,5)
Астенодепрессивный синдром:	
головная боль	97 (74,6)
общая слабость, быстрая утомляемость	93 (71,5)
нарушения сна	68 (52,3)
раздражительность	58 (44,6)
депрессия	53 (40,8)
тревога, беспокойство	44 (33,8)



У пожилых пациентов чаще обнаруживается более тяжелое течение заболевания печени в сравнении с молодыми [20]. Показано, что у больных старше 50 лет эволюция ХГ С в ЦП происходит в 18 раз быстрее, чем у лиц молодого возраста. J. Watson и соавт. (1996) проводили биопсию печени больным ХГ вирусной этиологии всех возрастов, при этом развитие ЦП выявлено у больных, средний возраст которых составил 65,4 года, ГЦК — 70 лет. Возможно, это обусловлено длительной персистенцией вируса. По данным P. Simmonds и соавт. (1996), распространенность цирроза печени, диагностируемого при биопсии, увеличивается с возрастом от 3% больных моложе 30 лет до 43% у пациентов старше 60 лет [21]. Влияние возраста на прогрессирование ХЗП, вероятно, связано со снижением регенераторных способностей печени в процессе старения [22]. У пожилых больных отмечается длительная персистенция вируса, однако увеличивается смертность от молниеносного гепатита.

В ЦНИИ гастроэнтерологии исследованы особенности клинической картины у пожилых больных с HCV-инфекцией [23]. Среди пациентов пожилого возраста с ХЗП инфицирование гепатотропными вирусами выявлено в 29,9% случаев (у 313 из 1045 обследованных). По аналогии с общей популяцией в группе пациентов старше 60 лет преобладала моноинфекция HCV (67,1%) над моноинфекцией HBV (27,8%). В 4,2% случаев выявлено сочетание маркеров двух вирусных инфекций. В 23% случаев кофактором развития ХЗП являлся алкоголь. Маркеры репликации вирусов методом полимеразной цепной реакции выявлены у 72% инфицированных, при этом установлено нарастание частоты выявления HCV RNA и вируса гепатита В (HBV DNA) у больных ЦП вирусной этиологии по мере нарастания степени тяжести заболевания. Так, у 37% больных с маркерами репликации вирусной инфекции выявлен ЦП класса А по Child-Pugh, у 63% — классы В и С [23]. Эти данные не исключают возможной связи между вирусемией и степенью печеночно-клеточной недостаточности в пожилом возрасте. При анализе результатов обследования пожилых пациентов с ХЗП С вирусной этиологии ($n = 210$) выявлено, что основными факторами риска инфицирования в этой группе являлись оперативные вмешательства (46,7%), гемотрансфузии (13,8%), перенесенный острый вирусный гепатит (11,9%), донорство (3,3%). Частота обнаружения HCV RNA (76%), генотипа 1b (90,5%), высокой вирусной нагрузки (74,3%) у пожилых был существенно выше, чем у больных моложе 45 лет (49,2%, 59,4% и 65,6% соответственно).

Клинические проявления заболевания у пожилых больных с HCV-инфекцией на стадии ХГ соответствовали болевому (75,6%) и астеническому (63,4%) синдромам (табл. 2). Преобладала низкая степень активности ХГ С (91,6%). Декомпенсация ЦП у пожилых регистрировалась реже (56,7%) в сравнении с группой больных моложе 45 лет

(80%). У пожилых естественное течение HCV-инфекции характеризуется медленным прогрессированием патологического процесса в печени. За 4 года наблюдения формирование ЦП отмечено у 7,3% больных. Формирование ЦП в исходе ХГ С наблюдали в 5,3%, декомпенсация функций печени при ЦП развивалась у 21,5% больных [23]. Гепатоцеллюлярная карцинома диагностирована в 5,1% случаев.

Важным и не до конца решенным является вопрос проведения противовирусной терапии пожилым больным с ХЗП вирусной этиологии. В настоящее время основными препаратами для лечения хронической HCV-инфекции являются ИФН- α в сочетании с рибавирином. Целесообразность проведения такой терапии в группе обсуждаемых больных подвергается сомнению ввиду медленного прогрессирования ХЗП, выраженных побочных эффектов препаратов, наличия сопутствующей патологии. По данным ЦНИИГ [23], монотерапия ИФН- α в течение 3 месяцев у пожилых больных привела к снижению биохимической активности в 60% случаев, к развитию раннего вирусологического ответа — в 33,3%. В единичных случаях был получен устойчивый вирусологический ответ (6,7%). Частота возникновения побочных эффектов у пожилых (снижение настроения — 40%, депрессия — 20%, изменения гематологических показателей — 26,7–40%) была выше, чем у пациентов молодого возраста.

Применение УДХК в качестве альтернативной терапии при ХЗП вирусной этиологии обусловлено ее иммуномодулирующим эффектом. Применение УДХК в дозе 12–15 мг/кг/сутки в течение 3 месяцев пожилым больным ($n = 25$) с хронической HCV-инфекцией сопровождалось достоверным снижением выраженности проявлений астенического, болевого и диспепсических синдромов более чем у половины больных (70,6–80%), а также достоверным снижением биохимической активности: уровней щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, билирубина (рис. 2) [23].

Актуальными для пожилого возраста являются и аутоиммунные заболевания печени. Исследования свидетельствуют об одинаковой распространенности аутоиммунного гепатита среди как молодых, так и пожилых больных [16]. Для пожилых пациентов характерны более низкий титр антинуклеарных антител и более выраженные гистологические изменения. В клинической картине ведущими являются жалобы на общую слабость, утомляемость, желтушность кожи и склер. Первичный билиарный цирроз в пожилом возрасте нередко протекает без выраженной клинической симптоматики и диагностируется случайно при обнаружении гепатомегалии

Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХГ С-ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ (И. П. ДЬЯКОВА И СОАВТ., 2005)		
Клинические признаки	Пожилые, n (%) (n = 131)	Молодые, n (%) (n = 62)
Боль и /или чувство тяжести в правом подреберье	99 (75,6)	40 (64,5)
Слабость, быстрая утомляемость	83 (63,4)	21 (33,9)
Диспепсические явления	55 (41,9)	12 (19,4)
Желтушность склер и кожных покровов	27 (20,6)	14 (22,6)
Похудание	10 (7,6)	4 (6,5)
Кожный зуд	9 (6,9)	3 (4,8)
«Малые» печеночные знаки	54 (41,2)	6 (9,7)
Гепатомегалия	77 (58,8)	25 (40,3)
Спленомегалия	15 (11,5)	3 (4,8)

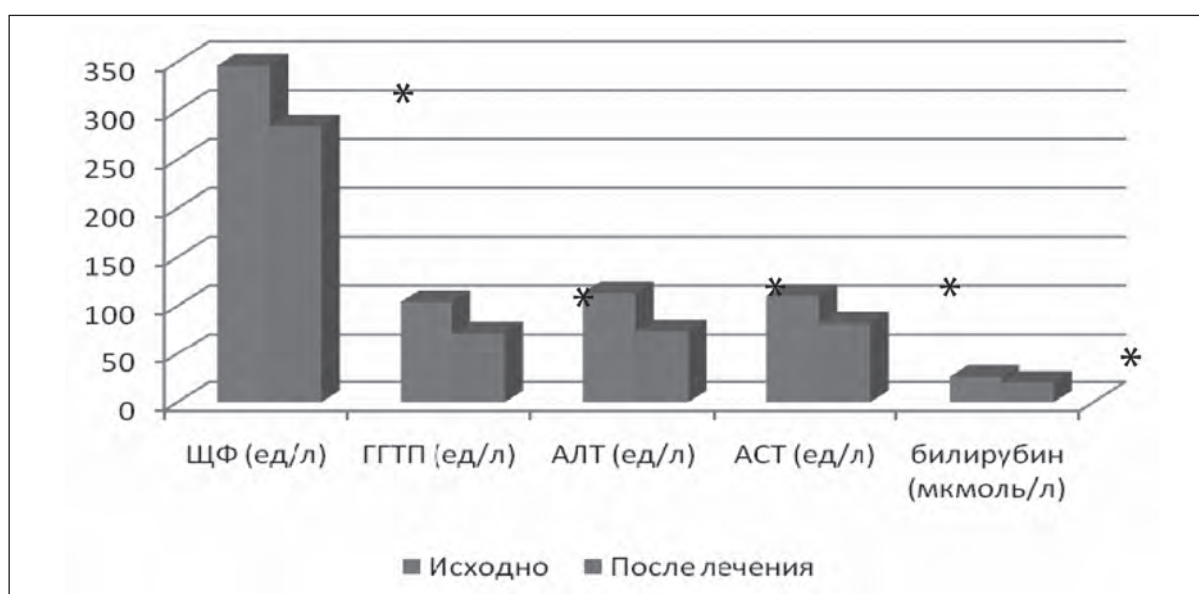


Рис. 2. Влияние УДХК на биохимические показатели больных пожилого возраста (n = 25) с хронической HCV-инфекцией (по данным И. П. Дьяковой и соавт., 2005)

* — $p < 0,05$ — достоверное отличие от исходного значения.

и синдрома холестаза при биохимическом исследовании крови [24].

Чрезвычайно актуальной в геронтологии является и проблема полипрагмазии. Пациентам пожилого и старческого возраста назначается большое количество лекарственных препаратов в связи с полиорганной патологией. При этом не представляется возможным полноценно предвидеть взаимодействие препаратов на фоне возрастных изменений метаболизма (уменьшение общего объема воды, плазмы, массы тела, снижение концентрации альбумина, активности печеночных ферментов, сердечного выброса, печеночного и почечного кровотока, увеличения объема жировой ткани). Известно, что при одновременном приеме пяти препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет 4%, 5–10 препаратов — 10%,

10–16–28%, а 16–20 препаратов — почти 60% [25]. По данным американских ученых, побочные эффекты лекарственных препаратов выступают в роли этиологического фактора развития желтухи у 2–5% госпитализированных больных, гепатитов — у 40% пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности. Пожилые люди являются главными потребителями лекарственных средств, что способствует развитию у них хронических лекарственных поражений печени, которые часто протекают бессимптомно или с минимальной активностью.

Таким образом, в связи с наличием латентно протекающих ХЗП, в том числе малосимптомных циррозов печени, пациентам пожилого и старческого возраста целесообразно проводить комплексное обследование с целью ранней диагностики

ХЗП, своевременного лечения и профилактики тяжелых осложнений. Своевременная диагностика и адекватная оценка влияния конкурирующей (сопутствующей) патологии и ее лекарственной

терапии на течение и прогноз цирроза печени позволят уменьшить частоту развития осложнений и летальность у больных старшей возрастной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Школьников В. М., Милле Ф., Валлен Ж. Ожидаемая продолжительность жизни и смертность населения России в 1970–1993 годах: анализ и прогноз. Москва, Общественное объединение «Здоровье и окружающая среда». — Серия докладов № 1 (под ред. А. К. Демина). — 1995. — 126 с.
2. Лазебник Л. Б., Журавлева И. Г. Невирусные поражения печени у пожилых // Гепатология. — 2003. — № 1. — С. 40–46.
3. Поттер Г. Старение или дегенерация печени // Проблемы гастроэнтерологии. — 1987. — Вып. 7. — С. 176–184.
4. Wynne H. A., Cope L. N., Mutch E. et al. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man // Hepatology. — 1989. — Vol. 9. — P. 297.
5. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. Ивашкина В. Т. — М.: М-Вести, 2002. — 416 с.
6. Rawlins M. D., James O. F. W., Williams F. M. et al. Age and the metabolism of drugs // Q. J. Med. — 1987. — Vol. 64. — P. 545.
7. Полунина Т. Е. Диагностика лекарственных гепатитов // Тер. арх. — 1998. — № 2. — С. 119–121.
8. Родионов Г. А. О поздних возрастных морфологических особенностях печени человека // Врачебное дело. — 1968. — № 11. — С. 51–54.
9. Логинов А. С., Петров О. П. «Латентный» цирроз печени // Актуальные вопросы изучения язвенной болезни и хронического гепатита. — Чита, 1978. — Вып. 3. — С. 100.
10. Дворецкий Л. И. Как обеспечить адекватность лечения // В мире лекарств. — 1998. — № 1.
11. Кулkyбаев Г. А. Возрастные особенности функционального состояния печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Караганда, 1969. — 24 с.
12. Яхонтов О. И. Ультроструктурные изменения гепатоцитов при латентных формах течения хронических гепатитов и циррозов печени // Современные проблемы гастроэнтерологии. — Петрозаводск, 1989. — С. 16–26.
13. Глебова И. Г. Особенности клинической картины и некоторые аспекты лечения алкогольной болезни печени у лиц старшей возрастной группы: дис. канд. ... мед. наук. — М., 2005. — 119 с.
14. Potter J. F., James J. W. F. Clinical figures and prognosis of alcoholic liver disease in respect of advancing age // Gerontology. — 1987. — Vol. 33. — P. 380–387.
15. Schuckit M. A. Alcoholism and affective disorder: diagnostic confusion // Alcoholism and affective disorders / Goodwin D. W., Erikson C. K. (eds.). — NY: Spectrum, 1979. — P. 1–9.
16. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. — М: Анахарсис, 2003. — 206 с.
17. Vestal R., McGuire E., Tobin J. et al. Aging and alcohol metabolism // Clin. Pharmacol. and Therap. — 1977. — Vol. 21. — P. 343–354.
18. Hadziyanis S. J. Therapy in liver diseases // Mason S. A. Pathophysiological basis of therapy, 1997.
19. Roynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSIVIR groups // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 825–832.
20. Kage M., Shinzawa H., Dhao L. et al. Long-term evolution of fibrosis from chronic hepatitis to cirrhosis in patients with hepatitis C: morphometric analysis of repeated biopsies // Hepatology. — Vol. 25. — P. 1028–1031.
21. Simmonds P., Mellor J., Craxi A. et al. Epidemiological, clinical and therapeutic association of hepatitis C types in western European patients // J. Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P. 517–524.
22. Сюткин В. Е., Иванников И. О., Минушкин О. Н. Течение и факторы риска прогрессирования хронических заболеваний печени вирусной этиологии // Кремлевская медицина. — 2002. — № 1. — С. 59–61.
23. Дьякова И. П. Особенности клинической картины и лечения HCV-инфекции у пожилых: дис. канд. ... мед. наук. — М., 2005. — 145 с.
24. Решетняк В. И. Механизмы развития внутрипеченочного холестаза и лечение больных первичным билиарным циррозом печени: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1996. — 280 с.
25. Лазебник Л. Б. Нармасоп означает лекарство и яд // VII Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство» // В мире лекарств. — 2000. — № 2.

