КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ СИНДРОМУ ЖОВТЯНИЦІ У ДІТЕЙ

Г.О. Литвин, С.А. Лишенюк, М.В. Стасів

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Зв'язок з авторами: Литвин Галина Орестівна, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; тел.+38 0677420493; E-mail: golytvyn2012@gmail.com

У статті наведені результати досліджень основних біохімічних показників у 79 дітей з синдромом жовтяниці різного ґенезу, госпіталізованих з попереднім діагнозом «вірусний гепатит». У 53 пацієнтів підтверджено вірусні гепатити, у 20 дітей виявлено жовтяницю неінфекційного ґенезу, а у 6 – не вдалося встановити причини жовтяниці. Встановлено, що у більшості хворих (63,29%), які були госпіталізовані із синдромом жовтяниці, діагностовано вірусні гепатити. Середній рівень гіпербілірубінемії майже не відрізнявся при вірусних гепатитах із синдромом цитолізу та без синдрому цитолізу, неінфекційних жовтяницях, проте був суттєво вищим у хворих на нез'ясовані гепатити.

Найвищі рівні АлАТ, які є маркерами цитолізу гепатоцитів, в середньому становили 23,29 ммоль/л, було виявлено при вірусних гепатитах, при автоімунних гепатитах – 22,94 ммоль/л та при лейкозі – 21,27 ммоль/л.

При підозрі на ураження печінки при онкологічних захворюваннях крові до проведення мієлограми потрібно проводити моніторинг гемограми: 2-3 рази на добу у зв'язку з ймовірно швидким розвитком панцитопенії.

Ключові слова: жовтяниця, біохімічний аналіз крові, діти.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ЖЕЛТУХИ У ДЕТЕЙ

Г.О. Литвин, С.А. Лышенюк, М.В. Стасив

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье представлены результаты исследований основных биохимических показателей у 79 детей с синдромом желтухи различного генезиса, госпитализированных с предварительным диагнозом «вирусный гепатит». У 53 пациентов подтверждены вирусные гепатиты, у 20 детей выявлено желтуху неинфекционного генеза, а у 6 – не удалось установить причину желтухи. Установлено, что у большинства больных (63,29%), госпитализированных с синдромом

желтухи, диагностированы вирусные гепатиты. Средний уровень гипербилирубинемии почти не отличался при вирусных гепатитах с синдромом цитолиза и без синдрома цитолиза, неинфекционных желтухах, однако был существенно выше у больных с невыясненным гепатитом.

Самые высокие уровни АлАТ, которые являются маркерами цитолиза гепатоцитов, в среднем составляли 23,29 ммоль/л, было обнаружено при вирусных гепатитах, при аутоиммунных гепатитах – 22,94 ммоль/л и при лейкозе – 21,27 ммоль/л.

При подозрении на поражение печени при онкологических заболеваниях крови до исследования миелограммы нужно проводить мониторинг гемограммы: 2-3 раза в сутки, в связи с вероятно быстрым развитием панцитопении.

Ключевые слова: желтуха, биохимический анализ крови, дети.

CLINICAL AND LABORATORY PECULIARITIES OF THE JAUNDICE SYNDROME IN CHILDREN

G.O. Lytvyn, S.A. Lyshenyuk, M.V. Stasiv

Danylo Halitsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The article presents the research results of basic biochemical indices of 79 children with jaundice syndrome of various genesis who were hospitalized with an initial diagnosis of “viral hepatitis”. Viral hepatitis was confirmed in 53 patients, jaundice of non-infectious genesis was detected in 20 children, and in 6 cases the cause of jaundice could not be confirmed. It was found that in the majority of patients (63.29%), who were hospitalized with jaundice syndrome, viral hepatitis was diagnosed. The average level of hyperbilirubinemia was almost unchanged in viral hepatitis with and without cytolysis syndrome, non-infectious jaundices, but was significantly higher in patients with unexplained hepatitis.

The highest levels of ALT, which are the markers of hepatocyte cytolysis, on average constituted 23.29 mmol / L, and were detected in viral hepatitis, in autoimmune hepatitis - 22.94 mmol / L, and in leukemia - 21.27 mmol / L.

In cases of suspected liver damage in oncohematological diseases prior to myelogram, hemogram should be monitored 2-3 times a day due to probable rapid development of pancytopenia.

Key words: jaundice, biochemical blood test, children.

Вступ. Жовтяниця є одним із симптомів, що найлегше діагностується, але завжди є тривожним для лікаря. Жовте забарвлення шкіри і склер виникає в результаті нагромадження білірубіну в сироватці крові та наступним його відкладенням у тканинах. Жовтяниця є частим симптомом захворювань печінки, жовчних шляхів, а також хвороб, що протікають з масивним гемолі-

зом еритроцитів. Причини жовтяниці можуть бути різноманітними, як інфекційного (вірусні гепатити— A, B, D, C, E, G, TTV, SEN та ін.), так і неінфекційного ґенезу (гемолітична анемія, автоімунний гепатит, токсичний гепатит, механічна жовтяниця, лейкоз, хвороба Жильбера).

Мета. Проаналізувати частоту та клініко-лабораторні особливості гіпербілірубінемій у дітей, госпіталізованих у Львівську обласну інфекційну клінічну лікарню протягом останніх 5 років з попереднім діагнозом «вірусний гепатит».

Матеріали та методи. Опрацьовано 79 карт стаціонарного хворого – дітей віком від 1 місяця до 18 років, які були госпіталізовані в Львівську ОІКЛ впродовж 2013 по 2017 рік з попереднім діагнозом «вірусний гепатит». Причиною госпіталізації пацієнтів була наявність синдрому жовтяниці (зокрема гіпербілірубінемія з високою активністю печінкових ферментів). Аналізували результати загальних та біохімічних досліджень крові, дослідження маркерів гепатитів, автоімунних захворювань, результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, мієлограми. Критеріями діагностики вірусних гепатитів були виявлення HBV DNA і HCV RNA (методом ПЛР) та імуноглобуліни класу М проти вірусу гепатиту А. Статистична обробка даних проводилася за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office 2010 та Statistica for Windows 8.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед хворих 42 пацієнти (53,16%) становили хлопці, 37 (46,84%) - дівчата. Мешканців міста Львова було вдвічі більше 53 (67,09%), ніж мешканців сільської місцевості 26 (32,91%).

Серед госпіталізованих хворих з синдромом жовтяниці домінували пацієнти з вірусними гепатитами – 50 осіб (63,29%). Гепатит А було діагностовано у 35 дітей (44,3%), гепатит В у 14 (17,75%), гепатит С в 1 хворого (1,27%). У третини пацієнтів не був чітко виражений або відсутній продромальний період хвороби (диспептичний, астено-вегетативний, грипоподібний варіанти), проте спостерігалось чітке підвищення загального білірубіну, середнє значення якого становило 109,63 мкмоль/л (max–325,3 мкмоль/л у хворого на ГВ), АлАТ – 23,29 ммоль/л (max–44,8 ммоль/л у хворого на ГВ). У хворих на ГА спостерігалося значне підвищення показників тимолової проби, у середньому в три рази – 14,22±1,29 ОД (max–27,8 ОД, min–6,8 ОД).

На паренхіму печінки вірус гепатиту впливає цитопатично, відразу проникаючи і розмножуючись в гепатоцитах. Основною ланкою в патогенезі ГА є синдром цитолізу. У сироватці крові цих пацієнтів підвищується активність ферментів – цитоплазматичної, мітохондріальної, лізосомальної та ін.

В основі патоморфологічних змін печінки, що розвиваються при ГВ, лежить цитоліз гепатоцитів. Це ініціює розвиток прогресуючого некробіотичного процесу різного ступеня вираженості. HBV не має прямої цитопатичної дії, він імуноопосредований [3,4]. HBV має слабку імуногенність, тому що антигенна структура вірус-

них протеїнів близька до клітин макроорганізму. При зараженні процес може розвиватися двома шляхами: реплікативним та інтегративним.

Неінфекційну етіологію жовтяниці виявлено у 20 пацієнтів (25,32%). Серед них діти з автоімунним гепатитом (АГ) – 5 (6,33%), гемолітичною анемією – 4 (5,06%), токсичним гепатитом (ТГ) – 3 (3,80%), механічною жовтяницею – 3 (3,80%), лейкозом – 3 (3,80%), хворобою Жильбера – 2 (2,53%). Результати біохімічних досліджень цих хворих подано в таблиці 1.

Рівень загального білірубіну при неінфекційних жовтяницях в середньому становив 91,09±8,3 мкмоль/л (max–335,8 мкмоль/л при ГВ), АЛаТ –

Таблиця 1.

Кількість випадків жовтяниці та основні біохімічні показники у хворих з гіпербілірубінемією різного генезу

Нозологічна форма	Кількість хворих		Середнє значення			Середній вік хворих (роки)
	Абсолютна	%	Загальний білірубін (мкмоль/л)	АлАТ (мкмоль/л)	Тимолова проба (од)	
1. Вірусні гепатити із синдромом цитолізу	50	63,2 *	109,6±12,4	23,3±4,1	11,7±2,1	11,6±1,2 (max-17 р., min-11 міс.)
1.1. Гепатит А	35	44,3 **	103,8±9,7	23,5±2,41	14,2±1,29	11,7±1,2 (max-17 р., min-4,6 р.)
1.2. Гепатит В	14	17,7 **	127,01±11,4	17,52±1,7	6,34±,6	14±1,4 (max-17 р., min-11 міс.)
1.3. Гепатит С	1	1,2 **	141,0	8,5	2,6	9 р.
2. Вірусні гепатити без синдрому цитолізу	3	3,8 *	96,6±9,7	1,8±0,2	8,13±0,8	4,2±0,5 (max-6,6 р., min-3 р.)
3. Неінфекційні жовтяниці	20	25,3 *	91,1±8,3	12,66±3,1	6,88±0,6	8,6±0,9 (max-16 р., min-6 міс.)
3.1. Автоімунний гепатит	5	6,33**	174,5±20,1	22,94±3,2	6,68±0,7	10±1 (max-16 р., min-3,4 р.)
3.2. Гемолітична анемія	4	5,06**	116,1±12,3	8,95±1,1	2,68±0,3	9,8±1 (max-15 р., min-4 р.)
3.3. Токсичний гепатит	3	3,80**	223,8±21,2	12,15±1,2	3,03±0,3	6,2±0,6 (max-12 р., min-6 міс.)
3.4. Механічна жовтяниця	3	3,80**	96,17±9,6	2,2±0,2	2,13±0,2	2,9±0,3 (max-6 р., min-7 міс.)
3.5. Гострий лейкоз	3	3,80**	130,37±13,3	21,27±2,3	13,93±1,4	8±0,8 (max-12р., min-3р.)
3.6. Хвороба Жильбера	2	2,53**	49,3±4,9	0,65±0,07	6,71±0,7	14,5±1,5 (max-16 р., min-13 р.)
4. Гепатити нез'ясованої етіології	6	7,59*	150,17±14,9	22,98±2,3	12,09±2,9	5,3±0,5 (max-12 р., min-11 міс.)

* - розраховано відсотки від усієї кількості дітей, які перебували під спостереженням

** - розраховано відсотки від кількості дітей з певною нозологічною формою захворювання

12,66±3,1 ммоль/л (max–38,7 ммоль/л АГ, min–0,5 ммоль/л хв. Жильбера).

Виявлено 5 пацієнтів (6,33%) з АГ. Цією хворобою частіше хворіли дівчата віком 7-18 років. Критеріями діагностики автоімунного гепатиту були: відсутність продромального періоду, наявність астено-вегетативного та диспептичного синдрому; серологічні та вірусологічні маркери вірусних гепатитів були негативними. Проте було виявлено високі титри ANA, AMA. Однак, ми відмітили, що середні показники загального білірубіну –174,54±20,1 мкмоль/л та прямого білірубіну – 130±11,3 мкмоль/л були достовірно вищими, порівняно з показниками у пацієнтів хворих на ВГ. Середні значення АлАТ майже не відрізнялися, порівняно з пацієнтами хворими на вірусні гепатити – 22,94±3,2 ммоль/л.

Автоімунний гепатит характеризується запаленням паренхіми печінки, підвищеним рівнем трансаміназ, циркуляцією неорганоспецифічних автоантитіл і підвищеним рівнем гамаглобуліну, при відсутності встановленої етіології. Патогенез АГ недокінця вивчений, хоча існує підтвердження того, що генетична сприйнятливість, молекулярна мімікрія та порушені імунорегуляторні зв'язки сприяють ініціюванню та тривалій автоімунній атаці. Ушкодження печінки опосередковується Т-клітинами CD4 та Th17 клітинами.

Гістологічна картина гепатиту, що характеризується щільним інфільтратом мононуклеарних клітин у порталі, була першою, яка спровокувала аутоагресивну клітинну імунну атаку в патогенезі цього стану [12, 13, 15].

Гемолітичну анемію виявлено у 4 пацієнтів (5,06%), з яких у двох було встановлено спадкову мікросфероцитарну анемію. Лабораторними особливостями було підвищення загального білірубіну, середнє значення якого становило 116,05±12,3 мкмоль/л (max–223,68 мкмоль/л, min–59 мкмоль/л), непрямого білірубіну – 74,67±6,8 мкмоль/л (max–93,2 мкмоль/л, min–66,9 мкмоль/л), зниження Hb–100г/л (max–116 г/л, min–90 г/л), зниження кількості ери-

Таблиця 2.

Показники загального аналізу крові у хворих на гемолітичну анемію в динаміці хвороби

Пацієнт N, (вік)	Еритроцити (10^{12} Т/л) *	Еритроцити (10^{12} Т/л) **	Hb(г/л) *	Hb (г/л)**	Ретикулоцити (%)*	Ретикулоцити (%)**
1 (15 р)	3,09	3,06	107	105	83	70
2 (13 р)	3,4	3,0	90	83	54	49
3 (7 р)	4,2	3,16	116	105	-	69
4 (4 р)	3,7	2,38	98	58	98	-

* перший день стаціонарного лікування

** другий день стаціонарного лікування

троцитів – $3{,}1\times10^{12}$/л (max–$4{,}2\times10^{12}$/л, min–$2{,}38\times10^{12}$/л), а середнє значення ретикулоцитів становило 78,3 $^{0}/_{00}$. (таблиця 2). АлАТ була підвищена незначно – 8,95±1,1 ммоль/л (max–13 ммоль/л, min–0,5 ммоль/л).

Найвище середнє значення загального білірубіну – 223,86±21,2 мкмоль/л – виявлено у дітей з токсичним гепатитом, який був зумовлений збільшенням дози та тривалості протигельмінтної терапії альбендазолом.

Середнє значення АлАТ становило 12,15±1,2 ммоль/л і було вдвічі нижчим від відповідного значення при ВГ.

Хоча калькульозний холецистит є типовою хворобою дорослих, ми виявили двох дівчат віком 5 і 6 років з цією патологією, у 6-місячної дитини поліпоз жовчного міхура призвів до розвитку механічної жовтяниці. Середнє значення білірубінемії становило 96,17±9,6 мкмоль/л, рівень прямого білірубіну – 66,23±6,19 мкмоль/л, також ми спостерігали незначне підвищення АлАТ – 2,2±1,13 ммоль/л.

Ураження печінки при лейкозі діагностовано у 3 пацієнтів (3,80%), в яких вміст білірубіну в сироватці крові в середньому становив 130,37±13,3 мкмоль/л, в основному за рахунок наростання прямої фракції білірубіну, АлАТ – 21,27±2,3 ммоль/л, тімолова проба 13,93±14 ОД. Виражена панцитопенія спонукала проводити ретельну диференційну діагностику гепатиту з гострим лейкозом (табл.3). Синдром початкового періоду хвороби неспецифічний: гіпертермічний, інтоксикаційний, геморагічний, анемічний. Гіперпластичний характеризується збільшенням лімфатичних вузлів, ангіною, кістково-суглобовим болем та жовтяницею. Оскільки печінка є органом факультативного кровотворення та відіграє важливу роль в обміні речовин, тому й залучається у процес при гострому лейкозі майже в усіх випадках. Лейкемічна інфільтрація виникає в ділянках з найменш диференційованою сполучною тканиною [5]. Остаточний діагноз гострого лейкозу було встановлено після проведення мієлограми.

Відомо, що за локалізацією патологічного процесу розрізняють три групи жовтяниць: надпечінкові – зумовлені посиленим синтезом білірубіну;

Таблиця 3.

Показники загального аналізу крові у хворих на лейкоз в динаміці хвороби

Пацієнт N, (вік)	Еритроцити (10^{12} Т/л)*	Еритроцити (10^{12} Т/л)**	Тромбоцити (10^{9} Т/л)*	Тромбоцити N2 (10^{9} Т/л)**	Лейкоцити (10^{9} Т/л)*	Лейкоцити (10^{9} Т/л)**	Абсолютна кількість нейтрофілів *	Абсолютна кількість нейтрофілів **
1 (12 р)	4,3	3,9	183	90	16,9	14,8	2,53	1,48
2 (3 р)	2,9	2,0	89	44	3,2	1,8	0,16	0,03
3 (9 р)	3,63	2,1	76	51	2	1,2	0,10	0,03

* перший день стаціонарного лікування

** другий день стаціонарного лікування

печінкові – виникають унаслідок ураження гепатоцитів і внутрішньопечінкових жовчних ходів; підпечінкові – спричинені порушенням зовнішньої секреторної функції печінки [2, 3, 7].

Надпечінкові жовтяниці, незалежно від їх походження, обумовлені надмірним утворенням білірубіну, що перевищує здатність печінки забезпечити його виведення, і практично завжди пов'язана з підвищеним розпадом (внутрішньосудинним або внутрішньоклітинним) еритроцитів або їх попередників. Найчастіше надпечінкова жовтяниця спостерігається при спадкових і набутих гемолітичних анеміях. При надпечінковій жовтяниці у крові збільшено вміст непрямого (некон'югованого з глюкуроновою кислотою) білірубіну.

Печінкова жовтяниця пов'язана з порушенням функції печінки, що проявляється порушенням захоплення, зв'язування або виділення білірубіну, а також його регургітацією з печінкових клітин в синусоїди. Залежно від механізму патологічного процесу в печінкових клітинах розрізняють три види печінкової жовтяниці: печінково-клітинну, холестатичну та ензимопатичну.

Печінково-клітинна жовтяниця є однією з найчастіших ознак гострої та хронічної патології печінки. Вона може спостерігатися при вірусних гепатитах; інфекційному мононуклеозі, цитомегаловірусній інфекції; лептоспірозі; токсичних, зокрема, лікарських та алкогольних ураженнях печінки; цирозі печінки; гепатоцелюлярній карциномі. Провідне значення в патогенезі має порушення проникності та цілісності мембран клітин з виходом прямого білірубіну в синусоїди, а потім в кров'яне русло [1, 7, 14].

Підпечінкова жовтяниця (механічна) розвивається при перешкоді току жовчі із жовчних шляхів в дванадцятипалу кишку, зумовлена дією таких позапечінкових факторів, як: обтюрація жовчної протоки каменем, пухлиною та інше.

Розуміння процесу обміну білірубіну в організмі є необхідним при проведенні диференційної діагностики жовтяниці. Гемоглобін складається з двох основних частин – гема і глобіна. Під час гемолізу еритроцитів глобін розпадається на амінокислоти, а з гема в клітинах ретикуло-ендотеліальної системи в кістковому мозку, селезінці та в купферівських клітинах утворюється білірубін. Основна частина (близько 80%) білірубіну утворюється за рахунок еритроцитів, що розпались. За добу розпадається приблизно 1% циркулюючих еритроцитів, що дає приблизно 7,5 г гемоглобіну. Одночасно утворюється так званий шунтовий білірубін. Шунтовий білірубін (становить від 5 до 20 %) утворюється з гемоглобіну, еритробластів, що розпадаються в кістковому мозку, ретикулоцитів, а також з деяких протеїнів, що містять гем.

Цей білірубін циркулює з кров'ю, він не розчинний у воді і транспортується альбуміном, є хімічно вільним. З током крові він потрапляє в печінку. На судинному полюсі гепатоцита білірубін відділяється від носія, тобто від альбуміну, і далі проходить через мембрану гепатоцита, за допомогою спеці-

ального ферменту – лігандина. В гепатоциті вільний білірубін зв'язується з глюкуроновою кислотою, утворюючи так звані моно- і дигюкуроніди [14].

Зв'язаний білірубін транспортується до біліарного полюса гепатоцита. Через жовчний полюс, зв'язаний (прямий) білірубін з жовчю, виділяється в кишківник.

Залежно від того, на якому етапі проходить порушення транспортування білірубіну, ми можемо говорити про різні форми жовтяниці, тобто про різний характер цих порушень[3, 11, 14].

Рівень вільного білірубіну в крові підвищується при гемолізі еритроцитів, а також спостерігається при наявності судинних шунтів. Можливе порушення транспорту білірубіну в клітину через дефіцит транспортного ферменту лігандину (синдром Жільбера, або транспортна жовтяниця).

Висновки. У більшості хворих (63,29%), які були госпіталізовані зі синдромом жовтяниці, діагностовано вірусні гепатити. Середній рівень гіпербілірубінемії майже не відрізнявся при вірусних гепатитах із синдромом цитолізу та без синдрому цитолізу, неінфекційних жовтяницях, проте був суттєво вищим у хворих на нез'ясовані гепатити.

Найвищі рівні, АлАТ, які є маркерами цитолізу гепатоцитів, в середньому становили 23,29 ммоль/л, було виявлено при вірусних гепатитах, при автоімунних гепатитах – 22,94 ммоль/л та при лейкозі – 21,27 ммоль/л.

У випадках підозри на ураження печінки при онкологічних захворюваннях крові до проведення мієлограми потрібно проводити моніторинг гемограми 2-3 рази на добу, у зв'язку з ймовірним швидким розвитком панцитопенії.

Література

1. Бочар В.Т., Кіселик І.О. Інфекції міліарної системи //Практична медицина. -2010. - №6 (том XVI). – С.111-118.
2. Герасун Б.А., Беседін О.В., Чорновіл А.В. Лікування вагітних жінок із синдромом жовтяниці // Гепатологія. - 2012. - №1. – С.24-41.
3. Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Герасун О.Б., Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках. Руководство по проблеме вирусных гепатитов для врачей-интернов и слушателей ФПДО. Львов: изд-во «Кварт», - 2012.- 122 с.
4. Крамарев С.А. Вірусні гепатити у дітей // Клінічна імунологія, алергологія, інсектологія. – 2005. – С.17-20.
5. Литвин Г.О. Ураження печінки при гострому лейкозі //Гепатологія. – 2014. - №26. – С.58-61.
6. Педіатрія: підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / О. В. Тяжка, Н. Г. Горовенко, С. О. Крамарєв [та ін.]; за ред. О. В. Тяжкої ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. - 4-е вид., випр. та доп. - Вінниця : Нова Кн., 2016. - 1150 с.
7. Чорновіл А.В. Жовтяниця у хворих на інфекційні хвороби //Практична медицина. -2010. №2 (том XVI). – С.63-77.
8. Чорновіл А.В. Синдром жовтяниці в інфектології // Гепатологія. - 2009. - №2. – С.17-30.
9. Чорновіл А.В. Синдром жовтяниці у вагітних // Acta medica leopoliensia. Львівський медичний часопис. – 2010, Vol.16. - №3 том XVI. – С.79-88.
10. Чорновіл А.В., Кузьменко О.В. Диференціальна діагностика жовтяниць, зумовлених патологічною вагітністю //Гепатологія. - 2008. - №1. – С.27-42.

11. de Boer YS, van Gerven NM, Zwiers A, Verwer BJ, van Hoek B, van Erpecum KJ, et al. Genome-wide Association Study Identifies Variants Associated with Autoimmune Hepatitis Type-1. Gastroenterology 2014;147:443–452

12. Ferri S, Longhi MS, De Molo C, Lalanne C, Muratori P, Granito A, et al. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;52:999–1007.

13. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25:653–664:

14. Pediatric Infectious Diseases: a textbook for students of higher medical education institutions of the 4th level of accreditation: [translated from Ukranian] / S. O. Kramarev, O. B. Nadraga, L. V. Pipa [et al.]; ed. by S. O. Kramarev, O. B. Nadraga. - K. : AUS Medicine Publishers, 2014. - 238 p.

15. Update on Autoimmune Hepatitis, Rodrigo Liberal, Diego Vergani and Giorgina Mieli-Vergani, Journal of Clinical and Translational Hepatology 2015 vol. 3, p.42–52.