

616.36—002.2—07

NAŠE ZKUŠENOSTI S DIAGNOSTIKOU VLEKLÉHO ZÁNĚTU JATER

Pplk. MUDr. Pavel BUZEK, plk. MUDr. Jan HÁŠA, pplk. MUDr. Václav POLOMIS
II. vnitřní oddělení ÚVN (přednosta gen. MUDr. Jiří Smrčka)

Věnováno k šedesátinám gen. MUDr. Jiřího Smrčky a plk. MUDr. Jana Hauera, CSc.

Diagnostika vlekého zánětu jater je stále středem zájmu moderní gastroenterologie. Chronická hepatitida byla ještě do nedávna příliš široký, nepřesně vymezený pojem, zahrnující různé chorobné stavy od neuróz, až po posthepatitickou cirhózu [36]. Mařatka (26) a Grotte (11) charakterizují chronickou hepatitidu jako „vleklé onemocnění jater, které dosud není cirhózou“. Dodnes však platí, že odlišení vlekého zánětu jater od cirhózy je klinicky i morfologicky obtížné, a že velmi často není možno rozhodnout, kde končí chronická hepatitida a začíná cirhóza [3, 16, 29, 34, 43].

Díky poznatkům získaným v posledních letech se však přece jen pojem a vymezení chronické hepatitidy postupně vyjasňují. Kalk (21) a Weppler (41) jako první definovali histologický obraz vlekého zánětu jater a Grotte se svými spolupracovníky v roce 1968 patologickoanatomický obraz chronické hepatitidy upřesnili a navrhli její morfologické dělení na dva hlavní typy, tj. na chronickou persistující hepatitidu a chronickou agresivní hepatitidu [10].

Podle těchto, dnes již obecně přijatých morfologických kritérií, je pro chronickou agresivní hepatitidu typická chronická zánětlivá infiltrace portálních polí, která překračuje do okolních jaterních lalůčků. Charakteristický pro tento typ vlekého zánětu jater je též početný náledek degenerativního poškození až zániku jaterních buněk na periférii jaterních lalůčků, na okrajích periportálních prostorů. Do takto vzniklých okrsků v parenchymu vstoupí zánětlivé buňky a hranice mezi jaterním parenchymem a portobiliárními prostory je pak neostrá, jakoby roztržená. Pro tento histologický obraz použili Paronette, Rubin a Popper (cit. 37) pojmu „piecemeal necrosis“, který je dnes již obecně používán. Tyto početné piecemeal necrosis vedou k tvorbě mezilalůčkových sept a tím k rozrušení, ale nikoli ještě ke zničení jaterní architektury. U vysoce aktivního onemocnění nacházíme zejména na hranici mezi parenchymem a vazivem prakticky čisté plazmocelulární infiltráty [37]. Za důležitý se pokládá i náledek balonovitě degenerovaných hepatocytů na okraji portálních polí [1].

Chronická persistující hepatitida je podle těchto morfologických kritérií charakterizována chronicky zánětlivou infiltrací zejména v periportálních polích, s chybějící nebo jen málo vyjádřenou jejich kolagenizací. Architektura lalůčku je zachována. Piecemeal necrosis nacházíme jen ojediněle, většinou je však neprokážeme vůbec. V lalůčku nacházíme nejčastěji uzlíčkovité zbu-

jení Kupfferových buněk a kulatobuněčné infiltráty. Současně se mohou vyskytovat i degenerativně nekrotické změny v parenchymu podobné těm, které nacházíme u akutní hepatitidy [37].

Toto dělení vlekého zánětu jater, opírající se o mikroskopický obraz, používá dnes většina hepatologů [11, 13, 15, 22, 25, 30, 34] a z této morfologické charakteristiky vychází v této práci i dělení našich nemocných (dr. M. Fuchsová, pat. anat. odd. ÚVN).

Někteří autoři se pokusili charakterizovat i klinicko-biochemický a laparoskopický obraz obou typů chronické hepatitidy [15, 22, 32, 34]. Ukázalo se však, že v praxi je těžké nalézt vždy přesnou korelaci mezi histologickým a klinickým obrazem onemocnění [12, 18, 39]. V současné době převládá názor, že diagnóza vlekého zánětu jater musí být vždy komplexní, tj. že musíme vždy vyhodnotit nejen morfologický, ale i klinický obraz onemocnění [3, 9, 14, 18, 25, 28, 38].

V naší práci provádíme klinický rozbor skupiny 65 nemocných s vlekým zánětem jater, a to 40 nemocných s chronickou agresivní hepatitidou a 25 nemocných s chronickou persistující hepatitidou, u nichž jsme diagnózu stanovili na základě výše uvedených, obecně přijatých De Grotových morfologických kritérií. Správnost diagnózy jsme si ověřili v průběhu dlouhodobé dispenzarizace. U všech nemocných vyhodnocujeme rozbor anamnézy, fyzikálního, biochemického a hemokoagulačního vyšetření a laparoskopického obrazu. Rozbor tohoto vlastního materiálu provádíme z toho hlediska, zda existují některé klinicko-biochemické znaky, které by mohly umožnit i klinické diferencially diagnostické odlišení obou typů vlekých zánětů jater.

Naše výsledky uvádíme souhrnně v následujících tabulkách, kde porovnáváme výsledky jednotlivých vyšetření jednak u obou typů chronické hepatitidy a jednak u nemocných s posthepatitickým syndromem nebo s benigní stacionární fibrózou jater po různém jejich poškození, především po infekční hepatitidě, které jsme zařadili do skupiny kontrolní (K) a konečně u nemocných s benigní hyperbilirubiněmi (BH).

Rozbor anamnézy

V tabulce 1 uvádíme procentuálně vyjádřený výskyt základních anamnestických údajů. Je zřejmé, že anamnestický rozbor, zejména hodnocení subjektivních obtíží nemocných, nemá pro diagnostiku chronické hepatitidy ani diferencially

Tabulka 1

	K	BH	CHP H	CHA H
Průměrný věk	37	28	40	45
Infekční hepatitis	55	60	62	53
Abusus alkoholu	14	6	8	29
Bolesti v kraj. jater	57	60	71	65
Únava	46	37	42	60
Nechutenství	26	26	17	34
Úbytek na váze	25	14	8	37
Dyspeptické potíže	34	51	8	21
Porucha stolice	19	17	21	11
Opakující se ikterus	1	14	17	21
Tmavá moč, hypochol. stolice	5	26	4	18
Bez subj. obtíží	10	11	12	8

diagnostiku obou jejích typů veliký význam a že charakteristický scubor obtíží, typických pro vleklý zánět jater, neexistuje (4, 5, 8, 12, 16, 17, 26, 29, 32). Ze srovnání výsledků u nemocných ve všech skupinách vyplývá, že zřetelně častěji se u nemocných s chronickou agresivní hepatitidou vyskytovala pouze únava, nechutenství a hubnutí. Význam tohoto zjištění však snižuje skutečnost, že jde o příznaky nespecifické, vyskytující se velmi často i v kontrolní skupině.

Průměrný věk nemocných s chronickou agresivní hepatitidou byl o 5 let vyšší než u nemocných s chronickou persistující hepatitidou, což odpovídá známé skutečnosti, že čím starší člověk onemocní akutním zánětem jater, tím větší je nebezpečí vzniku chronické hepatopatie na jedné straně a na druhé straně, že chronické hepatopatie mají u starších lidí větší sklon k progresi (20, 31, 35). Abusus alkoholu, tj. jeho nadměrné, dlouhodobé a pravidelné požívání, jsme nejčastěji zjistili u nemocných s chronickou agresivní hepatitidou. Etiologickou významnost tohoto zjištění však snižuje skutečnost, že u daleko početnější skupiny nemocných s jaterní cirhózou jsme zjistili nadměrné požívání alkoholu pouze v 16 %.

Fyzikální vyšetření

V tabulce 2 vyhodnocujeme výsledky vyšetření během první hospitalizace opět v procentech výskytu jednotlivých ukazatelů. Je zřejmé, že fyzikální nález u nemocných s chronickou persistující hepatitidou je poměrně skrovný, zásadně se neliší od nálezu u nemocných skupiny kontrolní a skupiny benigní hyperbilirubinémie, s tou výjimkou, že u nemocných s persistujícím typem vleklého zánětu jater nacházíme téměř vždy sníženou pružnost jaterního parenchymu.

U nemocných s chronickou agresivní hepatitidou je fyzikální nález většinou výrazný, neboť takřka u 70 % jsme zjistili zřetelnou hepatomegalii se současnou nápadnou tuhostí jater, u 18 % splenomegalii a u 1/3 nemocných i pavoučkové névy. Fyzikální nález u těchto nemocných se tedy velmi podobá nálezu u kompenzované cirhózy.

Tabulka 2

	K	BH	CH PH	CH AH
Játra norm. velká (do 13 cm)	63	74	54	37
Lehce zvětšená (do 15 cm)	31	26	38	26
Výrazně zvětšená (nad 15 cm)	6		8	37
Konsistence jater +	63	40	58	32
++	13	—	34	53
+++	—	—	—	15
Játra norm. pružná	24	60	8	—
Palp. bolestivost jater	30	17	8	11
Splenomegalie lehká	8	17	17	13
výrazná	—	—	4	5
Subikterus sklér	6	37	13	16
Ikterus sklér a kůže	—	6	—	5
Pavoučkové névy	—	—	4	32
Palmární erytém	3	—	—	8

U dvou nemocných s chronickou persistující hepatitidou byl fyzikální nález zcela normální, u dalších sedmi jsme zjistili pouze lehce sníženou pružnost normálně velkých jater. Rovněž u šesti nemocných s agresivním typem onemocnění byl až na nález poněkud tužších jater fyzikální nález zcela normální.

Výrazná hepatomegalie se zřetelnou tuhostí jater, pavoučkové névy a výrazný ikterus svědčí pro chronickou agresivní hepatitidu nebo cirhózu, avšak normální nebo takřka normální fyzikální nález oba typy vleklého zánětu jater nevylučuje.

Biochemické vyšetření

V tabulce 3 uvádíme pro větší přehlednost pouze výskyt patologických hodnot jednotlivých biochemických zkoušek v procentech.

Je zřejmé, že rozdíly mezi oběma typy vleklého zánětu jater jsou pouze ve výši patologických hodnot jednotlivých biochemických zkoušek a v četnosti jejich výskytu. Proto je biochemické odlišení obou typů chronické hepatitidy velmi obtížné a na závažnost jaterního onemocnění můžeme s menší či větší pravděpodobností pouze usuzovat podle výše zjištěných hodnot. V tom-

Tabulka 3

	K	BH	CHP H	CHA H
	%	%	%	%
Gamaglobuliny	14	15	50	71
TZR	12	3	38	66
Takata	2	—	33	73
SGPT	—	—	37	63
BSF	7	4	26	54
Albuminy	4	5	21	56
Bilirubin S.	—	100	34	43
FW/1 hod	33	6	54	74
A/G	6	6	17	55

to směru se nám v diferenciální diagnostice obou typů vlekého zánětu jater nejvíce osvědčilo vyšetření hladiny gamaglobulinů, thymolové zákalové reakce, Takatovy reakce a do určité míry i stanovení retence bromsulfaleinu a sedlivosti červených krvinek.

Výrazně zvýšenou hladinu gamaglobulinů nad 25 rel% jsme zjistili u 17 % nemocných s persistující hepatitidou, ale u 61 % nemocných s chronickou agresivní hepatitidou. TZR byla zvýšena u nemocných s persistujícím zánětem jater pouze lehce a nepřesahovala hodnoty 15 j., zatímco u nemocných s chronickou agresivní hepatitidou jsme nacházeli většinou hodnoty zřetelně vyšší. Rovněž výrazně pozitivní Takatova reakce, kterou jsme našli u 3/4 nemocných s agresivním typem onemocnění, svědčí vždy pro závažnější vlekou hepatopatii. U 26 % nemocných s chronickou persistující hepatitidou jsme našli pouze lehce zvýšenou retenci BSF, nepřesahující 20 %, zatímco u 1/3 nemocných s agresivním typem onemocnění a u 3/4 nemocných s cirhózou jsme zjistili hodnoty vyšší. Také výrazné zvýšení FW nad 50/1 hod., pokud toto zvýšení nelze vysvětlit jiným onemocněním, svědčí pro chronickou agresivní hepatitidu.

Vyšetření hladiny transamináz je sice důležité, zvláště v diagnostickém odlišení vlekých hepatopatií od benigních reziduálních stavů. V diferenciální diagnostice obou typů chronické hepatitidy je však méně cenné, neboť u obou nacházíme většinou jen lehce zvýšené hodnoty SGPT do 5 mM. Z obdobných důvodů se nám neosvědčilo ani vyšetření hladiny celkového bilirubinu v séru. Další biochemická vyšetření, jako stanovení aktivity alkalické fosfatázy, Brdičkova reakce, LDH5, index SGOT/SGPT, stanovení hladiny albuminů, albumino-globulinový koeficient a vyšetření moče na žlučová barviva, se nám v diferenciální diagnostice obou typů vlekého zánětu jater neosvědčilo.

Zcela normální biochemický nálezní nevylučuje přítomnost vlekého zánětu jater, a to ani jeho agresivní formy. V písemnictví se udává, že

až 40 % prokázaných chronických hepatitid může být biochemicky zcela němých (18, 19, 22, 33). Pět našich nemocných s chronickou agresivní hepatitidou mělo pouze zvýšenou FW, jinak byl u nich biochemický nálezní zcela normální.

Hemokoagulační vyšetření

Tabulka 4

	K	BH	CHP H	CHA H
	%	%	%	%
F VII.	24	27	33	77
F V.	5	5	8	40
F X.	8	25	60	92
Trombinový čas	27	22	58	87
Trombocyty	4	—	15	50
Protromb. čas (Quick)	7	11	20	54

V tabulce 4 uvádíme opět procento výskytu patologických hodnot. U chronických jaterních lézí je hemokoagulační nálezní většinou úměrný stupni jaterního poškození a dochází k postupnému poklesu všech prokoagulačních faktorů (6, 7, 27, 40, 42).

U našich nemocných i u tohoto vyšetření byly rozdíly mezi oběma typy chronické hepatitidy pouze kvantitativní, avšak současně přesvědčivější než u biochemického vyšetření. Nejvíce si ceníme vyšetření faktorů protrombinového komplexu, zejména faktorů VII, V a X. Zatímco aktivita faktoru VII byla lehce snížena pouze u 1/3 nemocných s chronickou persistující hepatitidou, záchytnost této zkoušky byla u nemocných s agresivním typem onemocnění výrazně vyšší, přičemž u 46 % nemocných bylo snížení značné, pod 70 %. Rovněž aktivita faktoru X byla u nemocných s persistující hepatitidou snížena pouze lehce, zatímco u nemocných s chronickou agresivní hepatitidou byla snížena téměř u všech a vždy výrazně pod 70 %.

Také snížení aktivity faktoru V, antitrombinu III a počtu trombocytů je vždy velmi suspekt pro agresivní typ hepatitidy nebo pro cirhózu. Méně vhodné je pro diferenciální diagnózu vlekých zánětů jater vyšetření trombinového času, který byl u obou typů vlekého zánětu jater pouze lehce prodloužený a nikdy nepřesáhl 27 s. Vyšetření aktivity protrombinu si ceníme spíše v diagnostice cirhózy, u které většinou nacházíme přesvědčivý pokles pod 70 %. Vyšetření krvácivosti, srážlivosti, protrombinového konžumpčního testu, fibrinolyzy, aktivity faktoru XIII a venostatický pokus nemá v diagnostice vlekých hepatopatií praktický význam.

Laparoskopické vyšetření

Tabulka 5

	K	BH	CHP H	CHA H
Normální nález	20	15	—	—
Ložisková perihepatitis	6	28	—	—
Difúzní perihepatitis	3	—	7	—
Susp. lehká fibróza	49	36	7	7
Pokročilá fibróza	22	21	20	23
Velká červená játra	—	—	13	7
Velká bílá játra	—	—	20	10
Velká strakatá játra	—	—	33	40
Ložisková přestavba	—	—	—	13
Lehká portální hypertenze	—	—	—	17

V tabulce 5 uvádíme v procentech naše závěrečné endoskopické diagnózy.

Laparoskopický obraz u chronické persistující a chronické agresivní hepatitidy je málo vyhraněný. U nemocných s chronickou persistující hepatitidou popisují Kalk (23, 24) a Schmid (32) nejednotný endoskopický obraz velkých červených nebo bílých jater, dokonce i normální nález. Kalk nacházel i velká strakatá játra, Gültzow (13) pouze zmnožení periportálního vaziva a hladký povrch jater. U chronické agresivní hepatitidy popisují tito autoři rovněž různé endoskopické obrazy od velkých bílých jater až po obraz počínající cirhózy s různým stupněm nerovnosti povrchu jater.

Nejcharakterističtější laparoskopický obraz chronické hepatitidy, tj. nález velkých strakatých jater (2, 13, 16, 19) jsme našli v obou skupinách vlekého zánětu jater téměř stejně často. U 13 % nemocných s chronickou agresivní hepatitidou jsme našli ložiskově uspořádané uzlovité regeneráty, připomínající iniciální přestavbu. Jinak byl laparoskopický nález u nemocných obou skupin méně charakteristický a endoskopický obraz jsme hodnotili jako velká bílá nebo velká červená játra, těžkou difúzní perihepatitidu, nebo jako typickou fibrózu jater. U 7 % nemocných obou skupin byl endoskopický obraz takřka normální.

Naše zkušenosti s laparoskopickou diagnostikou vlekého zánětu jater odpovídají názoru těch autorů, kteří tvrdí, že endoskopická diagnóza tohoto onemocnění je velmi obtížná, protože laparoskopické nálezy zde bývají velmi pestré a nespecifické, a že na základě laparoskopie můžeme vyslovit pouze podezření na chronickou hepatitidu (39). Rovněž endoskopické odlišení obou typů chronické hepatitidy je velmi obtížné. Pouze tam, kde najdeme ložiskovou uzlovitou přestavbu nebo známky portální hypertenze, myslíme vždy na chronickou agresivní hepatitidu, nebo rozvíjející se cirhózu.

V těchto případech nám rozvíjející se cirhózu přestavbu potvrdí či vyloučí jaterní biopsie.

Průběh onemocnění

Tabulka 6

	CHP H	CHA H
Zlepšeno	50	10
Zhoršeno	16	39
Nezměněno	34	51

Prognóza vlekého zánětu jater je velmi nejistá (22, 34). Je závislá na typu chronické hepatitidy, i na důslednosti léčebného režimu (22). Zatímco persistující chronická hepatitis je považována většinou autorů za benigní, u progredující formy se odhaduje její přechod v cirhózu asi u 50 % nemocných. Wildhirt (cit. 33) a Schmidt (31) uvádějí, že v jejich souborech se pouze 33 % nemocných s chronickou agresivní hepatitidou uzdravilo. Gross (12) je toho názoru, že důslednou léčbou je možno zabránit přechodu vlekého zánětu jater do jaterní cirhózy u 2/3 nemocných, zatímco podle Kalka (22) většina chronických hepatitid přechází po několika měsících až letech do cirhózy.

Všechny naše nemocné s vlekým zánětem jater jsme dispenzarizovali po dobu pěti až deseti let a zvali je pravidelně ke kontrolnímu vyšetření nejdéle jednou za půl roku. V tabulce uvádíme souhrnné vyhodnocení průběhu onemocnění u našich nemocných.

Pouze u 10 % nemocných s chronickou agresivní hepatitidou došlo v průběhu léčby k trvalejšímu a výraznějšímu zlepšení klinickému i morfologickému. U 39 % jsme zjišťovali trvalou progresi onemocnění, z toho u 23 % se v dalším průběhu i přes intenzivní léčbu rozvinula jaterní cirhóza. Tři z těchto nemocných zemřeli v jaterním komatu. U 50 % nemocných této skupiny jsme nacházeli trvalé známky přetrvávající aktivity zánětu bez prokazatelné klinické progresy onemocnění.

U 50 % nemocných s chronickou persistující hepatitidou došlo po léčbě k výraznému zlepšení, u 1/3 jsme při kontrolních vyšetřeních nezjistili výraznější změny proti stavu při vstupním vyšetření. Pouze u 16 % nemocných jsme v dalším průběhu zjistili zhoršení, především biochemických parametrů. U nikoho z této skupiny se nevyvinula jaterní cirhóza a nikdo nezemřel.

Výsledky našeho pozorování svědčí tedy pro relativní benignitu chronické persistující a prognostickou závažnost chronické agresivní hepatitidy. Z hlediska další prognózy vlekého zánětu jater je proto včasná a přesná diagnóza tohoto onemocnění, důsledná léčba a dlouhodobá dispenzarizace prvořadým úkolem všech lékařů v preventivně léčebné péči.

Závěr

Diagnostika chronické hepatitidy i při použití všech současných diagnostických metod je stále obtížná, zvláště pak diagnóza chronické persistující hepatitidy, jejíž klinický i morfologický obraz není dostatečně vyhraněný.

Chronická agresivní hepatitida má nejen morfologický, ale i klinický obraz výraznější, neboť určité nálezy v podrobném klinickém vyšetření dovolují usuzovat s jistotou pravděpodobností na tento typ vleklého zánětu jater.

Jsou to především výrazně zvětšená játra se zřetelně sníženou jejich pružností, výrazný stupeň ikteru, pavoučkové névy, zvýšení hladiny gamaglobulinů nad 25 rel %, thymolové zákalové reakce nad 15 j., retence BSF nad 20 %/45 min, pozitivní Takatova reakce a zvýšení FW nad 50/1 hod. Z dalších vyšetření je to pak výrazně snížení aktivity faktoru VII a X, snížení aktivity faktoru V, antitrombinu III a počtu trombocytů, z endoskopických ukazatelů pak průkaz regenerátů nebo známek portální hypertenze.

Literatura

- Alpert, L. I., Vetancourt, R.: Chronic hepatitis. Arch. Path., 88, 1969, 6, 593—602.
- Bartoš, V.: Význam určování aktivity antitrombinu v plazmě u chorob pankreatu a žlučových cest. Vnitř. lék., 6, 1960, 1364.
- Bednář, B.: K problematice hodnocení jaterních punktátů. Hepatologický den, červen 1967, Praha.
- Bockus, H. L.: Gastroenterology. Vol. III [Second edition] 87—564. W. B. Saunders Company, Philadelphia & London 1965.
- Blahníková, L., Horký, J.: Příspěvek k depistáži následných stavů po virové hepatitidě. Čs. gastroenterologie a výživa, 19, 1965, 8.
- Donaldson, G. W. K., Davies, S. H. J., Darg, A., Richmond, J.: Coagulation factors in chronic liver disease. J. Clin. Path., 22, 1969, 199.
- Egbring, R.: Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Bestimmung der gerinnungsfördernden Faktoren (II., V., VII., X.) bei akuten und chronischen Lebererkrankungen, Diss. Hamburg, 1965.
- Giggelberger, H.: Zur Ätiologie der Leberzirrhose. Acta hepatosplenologica, 15, 1968, 6, 415—423.
- Giggelberger, H.: Zur Klinik der Leberzirrhose. Acta hepatosplenologica, 16, 1969, 1, 34—46.
- Grotte, J., Desment, V. J., Gedick, P.: Klasifikace chronické hepatitidy. Presse med., 76, 1968, 2051 až 2052.
- Grotte, J.: Treatment of chronic hepatitis. Doškolovací kurs, Karlovy Vary 1969.
- Gros, H., Herzog, W.: Die chronische Hepatitis. München, Med. Wchschr., 105, 1963, 1, 20—26.
- Gültzow, M., Koelsch, K., Kuntzen, H.: Gastroenterologie. Jena 1969. VEB Gust. Fischer Verlag.
- Hauftová, D.: Jaterní biopsie: technika, indikace, kontraindikace, diagnostická cena. Hepatologický den, červen 1967, Praha.
- Haug, H.: Die persistierende Hepatitis im Vergleich mit anderen Verlaufsformen nach epidemischer Virushepatitis. Klin. Wchschr., 46, 1968, 5, 221—233.
- Henning, N.: Lehrbuch der Verdauungskrankheiten. Stuttgart, Thieme Verlag 1956.
- Hoenig, V., Volek, V., Brodanová, M., Filip, J.: Chronická hepatitis a její diagnostika. Čs. gastroenterologie a výživa, 19, 1965, 8.
- Hoenig, V.: Klinický obraz chronické hepatitidy. Čas. Lék. čes., 106, 1967, 46, 1217—1220.
- Houbal, V.: Laparoskopická diagnostika chemické hepatitidy. Čs. gastroenterologie a výživa, 14, 1960, 1—2, 59—64.
- Chlumský, J.: Chlumská, A., Hynčík, V., Růžicka, L.: Chronické poruchy jater u starších jedinců. Čas. Lék. čes., 108, 1969, 20, 585—589.
- Kalk, H.: Die chronische Verlaufsform der Hepatitis epidemica in ihrer Beziehung zu ihren anatomischen Grundlagen. Dtsch. Med. Wschr., 72, 1947, 308.
- Kalk, M., Wildhirt, E.: Probleme der chronischen Hepatitis. Internist, Berlin, Juli 1960, 1, 141—147.
- Kalk, H., Wildhirt, J.: Lehrbuch und Atlas der Laparoskopie und Leberpunktion. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1962.
- Kalk, H.: Léčba chronické hepatitidy. Čs. gastroenterologie, 21, 1967, 5, 350. 17. vědecké zasedání Bav. lékařské komory, Norimberk, pros. 1966.
- Leger, R., Proux, Ch.: Les enseignements de la splénoportographie, Presse méd., 62, 1954, 469.
- Mašek, K., Symon, L., Kazda, A.: Grafická soustava biochemických vyšetření u jaterních chorob. Vnitř. lék., 12, 1966, 8, 750—755.
- Nerad, V.: K otázce protrombinového komplexu u chronických jaterních chorob, Kand. práce, 1964, Hradec Králové.
- Pelikán, V., Seidlová, V., Dušek, J., Káláb, M.: Posuzování aktivity u chronických hepatologií. Čs. gastroenterologie a výživa, 19, 1965, 8, 495—496.
- Petera, V.: Naše zkušenosti s vleklým onemocněním jater. Čs. gastroenterologie a výživa, 14, 1960, 1—2, 137—139.
- Rubin, E.: Hodnocení biopsie jater, Gastroenterology, 1963, 400.
- Schmid, M.: Zur Frage der chronischen Hepatitis. Dtsch. med. Wchschr., 6, 1957, 257.
- Schmid, M.: Die chronische Hepatitis. Berlin, Springer Verlag 1966.
- Seifert, E., Ditttrich, H.: Zur Entwicklungsdauer chronischen posthepatitischen Lebererkrankungen. Acta hepatosplenologica, 14, 1967, 841.
- Sherlock, S.: Referát. Mezinárodní gastroenterologický sjezd, Praha 1968.
- Siede, W.: Virushepatitis u. Folgezustände. Leipzig, J. A. Bart Verlag 1958.
- Thaler, H.: Chronische Hepatitis, posthepatitische Zirrhose und portale Hypertension. Lübeck 5, 1965 Acta hepatosplenologica, 12, 1965, 372.
- Thaler, H.: Leberbiopsie. Berlin. Springer Verlag 1969. 1969.
- Tomík, F.: Patologická anatomie chronické hepatitidy. Čas. Lék. čes., 106, 1967, 46, 1220—1224.
- Vido, I.: Význam laparoskopie pre diagnózu pohepatitických stavov. Hepatologický den, červen 1967, Praha.
- Weaver, W. T.: Blood coagulation factors in liver disease. Surgery, 50, 1961, 207.
- Wepler, W.: Die pathologische Anatomie der chronischen Hepatitis. Wildhirt, E.: Vorschriften der Gastroenterologie. München, Urban und Schwanzberg 1960.
- Wierschula, L.: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei Patienten mit Erkrankungen des Leber-Gallenwegsystems. Med. Welt., 33, 1966, 1968.
- Wuhrmann, F.: Über Leberzirrhosen und andere chronischen Hepatopathien, Schw. med. Wchschr., 87, 1957, 8, 179.