

УДК: 616.98:[578.828+578.891]:577.123/.624

СТАН ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ПУРИНОВОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ХГС

В.М. Козько, К.В. Юрко, Г.О. Соломенник, Н.В. Анциферова

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

В статті розглянуто стан показників вуглеводного та пуринового обмінів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Дослідження вуглеводного та пуринового обмінів було проведено у 107 хворих, з них: хворих на ХГС – 36, ВІЛ-інфекцію – 35, ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – 36. У досліджених хворих виявлено порушення вуглеводного та пуринового обмінів, а саме, збільшення в сироватці крові вмісту глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності та рівня сечової кислоти. Найзначніші прояви порушень вуглеводного та пуринового обмінів спостерігалися у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($t=27,4$; $p<0,001$), які перевищують указані зміни у хворих на ХГС в 1,53 разів ($t=17,9$; $p<0,001$) і у ВІЛ-інфікованих хворих ($t=12,8$; $p<0,001$) в 2,14 рази.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, ко-інфекція ВІЛ/ХГС, вуглеводний обмін, пуриновий обмін.

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНОВ У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ХГС

В.Н. Козько, Е.В. Юрко, А.О. Соломенник, Н.В. Анциферова

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

В статье рассмотрено состояние показателей углеводного и пуринового обменов у ВИЧ-инфицированных лиц, больных ХГС и ко-инфекцией ВИЧ/ХГС. Исследование углеводного и пуринового обменов крови было проведено у 107 больных, из них: больных ХГС – 36, ВИЧ-инфекцией – 35, ко-инфекцией ВИЧ/ХГС – 36. У исследованных больных выявлены нарушения углеводного и пуринового обменов, а именно, достоверное увеличение в сыворотке крови содержания глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности и уровня мочево́й кислоты. Наиболее значительные проявления нарушений углеводного и пуринового обменов наблюдались у больных ко-инфекцией ВИЧ/ХГС ($t=27,4$; $p<0,001$), которые превышают указанные из-

менения у больных ХГС в 1,53 раза ($t=17,9$; $p<0,001$) и у ВИЧ-инфицированных больных ($t=12,8$; $p<0,001$) в 2,14 раза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, ко-инфекция ВИЧ/ХГС, углеводный обмен, пуриновый обмен.

STATUS INDICATORS OF CARBOHYDRATE AND PURINE METABOLISM IN PATIENTS CO-INFECTED WITH HIV/HCV

V.M. Kozko, K.V. Iurko, G.O. Solomennyk, N.V. Antsyferova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, *Ukraine*

This article discussed the state of carbohydrate and purine metabolism in HIV-infected persons, patients with chronic hepatitis C and patients co-infected with HIV/HCV. The study of carbohydrate and purine metabolism was determined in 107 patients: with chronic hepatitis C – 36 patients, with HIV infection – 35 and co-infection of HIV/HCV – 36 patients. In the examined patients carbohydrate and purine metabolism disorders were identified: an increase in serum glucose, insulin, glycosylated hemoglobin, level of insulin resistance, and the value of uric acid. The most significant manifestations of disorders of carbohydrate and purine metabolism were observed in patients co-infected with HIV/HCV ($t=27,4$; $p<0.001$), that exceeded a specified changes in patients with HCV 1.53 times ($t=17.9$; $p<0.001$) and HIV-infected patients ($t=12.8$; $p<0.001$) 2.14 times.

Key words: chronic hepatitis C, HIV-infection, co-infection HIV/HCV, carbohydrate metabolism, purine metabolism.

Хронічний гепатит С (ХГС) і ВІЛ-інфекція/СНІД є суттєвими проблемами інфекційної патології як в Україні, так і у світі [1]. Актуальність цих парентеральних захворювань пов'язана з їх поширенням, високою захворюваністю, несприятливими наслідками. Поєднана інфекція, викликана вірусом гепатиту С (HCV) і вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), складає від 24,3% до 91,2% залежно від шляху інфікування ВІЛ і від 41,0% до 92,6% залежно від регіону дослідження [2]. За даними останніх досліджень, до фак-

торів прогресування ко-інфекції ВІЛ/ХГС відносять метаболічні порушення, а саме інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, артеріальну гіпертонію, дисліпідемію та гіперурикемію.

Серед факторів прогресування ХГС важливе місце займають стеатоз печінки і ІР, які можуть бути як вірусіндукованими так і метаболічними [3]. Вірусну ІР діагностують у хворих на ХГС без ожиріння з нормальним метаболізмом ліпідів, а метаболічну ІР пов'язують з порушеннями ліпідного обміну [4].

HCV-індукований стеатоз печінки реєструється у 40% хворих на ХГС. При інфікуванні HCV 3-го генотипу стеатоз печінки частіше має вірусний генез, а при інфікуванні HCV 1-го генотипу частіше виникає метаболічний стеатоз печінки з ІР [5]. Стеатоз печінки характеризується акумулюванням ліпідів у цитоплазмі гепатоциту. Ймовірність розвитку стеатозу печінки у хворих на ХГС суттєво вища, ніж при інших захворюваннях печінки та діагностується в два рази частіше, ніж у пацієнтів з хронічним гепатитом В [6].

Стеатоз печінки, пов'язаний з реплікацією HCV у гепатоцитах є наслідком того, що core-білок HCV порушує метаболізм і транспорт ліпідів у гепатоциті [7]. В сироватці крові HCV знаходиться в з'єднанні з ліпопротеїдами низької щільності та ліпопротеїдами дуже низької щільності. У хворих із 3-ім генотипом HCV спостерігається зниження рівня аполіпопротеїду-В (АПО В) у крові, що корелює з вираженістю стеатозу печінки. Існують наступні механізми впливу стеатозу на швидкість прогресування ХГС: синтез прозапальних цитокінів, оксидантний стрес та ІР [8, 9].

Останнім часом з'являється все більше даних про роль хронічних запальних процесів в патогенезі ІР, метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету (ЦД) і серцево-судинних захворювань. Гіперпродукція прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, ІЛ-1, фактор некрозу пухлин альфа призводить до ІР і прискорює фіброгенез [10]. Під дією прозапальних цитокінів

в печінці синтезується С-реактивний білок (СРБ). Вельков В.В. (2008) доводить, що поєднане дослідження базового рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) і СРБ свідчить про реальні порушення вуглеводного обміну. Доведено, що навіть незначне підвищення HbA1C пов'язане з підвищенням рівня маркерів запалення і СРБ, який стимулює «патологічне» фосфорилування субстрату рецептора інсуліну та призводить до ІР, гіперглікемії та гіперінсулінемії [11].

Відомо, що інсулін впливає практично на всі види обміну в організмі людини. Дія на вуглеводний обмін пов'язана зі зниженням глюконеогенезу в печінці, збільшенням утилізації глюкози периферичними тканинами та синтезу глікогену; на ліпідний обмін – зі зменшенням ліполізу, концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) та рівня тригліцеридів у плазмі, збільшенням ліпогенезу та ліпопротеїдів високої щільності; на білковий обмін – зі зменшенням рівня амінокислот у плазмі та глюконеогенезом, збільшенням синтезу білків; на пуриновий обмін – зі збільшенням кліренсу сечової кислоти (СК) та зменшенням її утворення. Крім гіперглікемії та гіперінсулінемії при ІР спостерігається гіпертригліцеридемія, збільшення ліполізу, концентрації ВЖК, ліпопротеїдів низької щільності у плазмі, зменшення ліпопротеїдів високої щільності; збільшення катаболізму та зменшення синтезу білків; гіперурикемія [12, 13].

Гіперінсулінемія є передвісником розвитку ЦД 2-го типу. Секреція СРБ та інсуліну відбувається в еквівалент-

них пропорціях, їх концентрація нагще характеризує ІР. Однак у сучасній клінічній практиці використовується математична модель, яка отримала назву НОМА (Homeostasis Model for Assessment). У хворих на ХГС спостерігалось підвищення індексу ІР НОМА [14]. Доведений корелятивний зв'язок між ступенем фіброзу та ІР [10].

Останнім часом все більше даних свідчать про пряму дію НСV на метаболізм глюкози [9]. В групі хворих на ХГС гіперглікемію спостерігали частіше, ніж в групі хворих з іншими захворюваннями печінки. Так, частота виявлення ЦД 2-го типу при НСV-інфекції склала 22%, а при НВV-інфекції тільки 12% [15]. Розвиток ЦД 2-го типу є кінцевим етапом тяжкого порушення метаболізму глюкози у хворих на ХГС. Багатофакторний аналіз свідчить, що НСV-інфекція може бути розглянута як незалежний фактор ризику розвитку ЦД 2-го типу, тому ЦД 2-го типу визнаний одним з запечінкових проявів ХГС [16].

У ВІЛ-інфікованих осіб МС і ІР частіше асоціюються саме з антиретровірусною терапією. Поширеність МС серед ВІЛ-інфікованих осіб становить приблизно 25%. Ризик розвитку МС у вказаних пацієнтів підвищувався на 80% при збільшенні вірусного навантаження на 0,5 log за попередні 6 місяців; в 2 рази при використанні препаратів lopinavir/ritonavir і didanosine; в 2 рази при збільшенні ваги на 2 кг за попередні 6 місяців [17]. Інше проспективне багатоцентрове когортне дослідження МС у ВІЛ-інфікованих осіб визначило основними факторами його ризику під-

вищений рівень ліпопротеїдів низької щільності і/або тригліцеридів, вік пацієнтів і ко-інфекцію ВІЛ і НСV [18].

Таким чином, НСV-інфекція у ВІЛ-інфікованих осіб є одним з основних факторів ризику розвитку метаболічних порушень, провідна роль яких у патогенезі та прогресуванні хвороби обґрунтовує доцільність всебічного вивчення показників вуглеводного та пуринового обмінів у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Мета дослідження: оцінити стан показників вуглеводного та пуринового обмінів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Матеріали і методи. Дослідження за темою роботи проводилися на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, розташованої на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова, та Харківському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом.

Обстежено 107 хворих, з них: хворих на ХГС – 36, ВІЛ-інфекцію – 35 і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – 36. Вік хворих становив 20-63 роки. Групу порівняння склали 32 практично здорові особи, які були співвідносні за віком і статтю з хворими досліджуваних груп. Зразки сироватки крові для досліджень були взяті з інформованої згоди пацієнтів. Дослідження проводилися згідно з протоколом № 5 засідання комісії з питань етики та біоетики ХНМУ від 06.06.12.

Дослідження вмісту інсуліну в сироватці крові проведено імунофлюоресцентним методом з використанням набору реагентів фірми «Tosoh Bioscience» (Японія), визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) було проведено

методом іонообмінної хроматографії з використанням набору реагентів фірми «Human» (Німеччина) на біохімічному аналізаторі «VTS» (Іспанія). Визначення вмісту глюкози в сироватці крові проводили колориметричним методом із використанням набору реагентів фірми «СпайнЛаб» (Іспанія) на фотоколориметрі КФК2 УХЛ42.

Наявність ІР визначали за індексом НОМА, який розраховували за формулою: [(глюкоза натще)х(інсулін натще)] ммоль/л/22,5.

Дослідження сечової кислоти (СК) в сироватці крові проводили фотометричним методом на біохімічному аналізаторі BS-300М фірми «Sinnova» з використанням набору

реагентів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна).

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакета прикладних програм «Statistica for Windows», 8.0. Використовувалися методи: описової статистики (визначення числових характеристик змінних – середньої арифметичної (М), середньої помилки вибірки (m), визначення достовірності відмінностей (р), що перевіряються за t-критерієм Стьюдента-Фішера в репрезентативних вибірках, метод кореляційних структур [19].

Результати. Показники вуглеводного та пуринового обмінів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС наведено в табл. 1.

Таблиця 1.

Вміст показників вуглеводного та пуринового обмінів у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, М±m

Показник	Групи хворих (n=107)			Контрольна група (n=32)
	ВІЛ-інфекція (n=35)	ХГС (n=36)	Ко-інфекція ВІЛ/ХГС (n=36)	
Глюкоза, ммоль/л	5,16±0,11 p<0,05	5,35±0,15 p<0,01 p1>0,05	5,95±0,15 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01	4,72±0,14
Інсулін, мкОд/мл	9,26±0,24 p<0,05	10,6±0,89 p<0,05 p1>0,05	11,9±0,81 p<0,001 p1<0,01 p2>0,05	7,83±0,65
НьА1С,%	6,18±0,14 p<0,05	6,36±0,13 p<0,01 p1>0,05	7,05±0,15 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01	5,74±0,17
НОМА-ІР	2,35±0,17 p<0,05	2,51±0,21 p<0,01 p1>0,05	3,16±0,24 p<0,001 p1<0,01 p2<0,05	1,63±0,27
СК, ммоль/л	353,65±18,1 p<0,01	351,97±13,62 p<0,01 p1>0,05	407,94±17,86 p<0,001 p1<0,05 p2<0,05	285,43±12,24

Примітка: при наявності достовірних відмінностей порівняно з показниками: р контрольної групи, р1 – хворими на ВІЛ-інфекцію, р2 – хворими на ХГС.

Із табл. 1 видно, що вміст глюкози у хворих всіх груп був достеменно вищий, ніж в осіб контрольної групи. Так, у ВІЛ-інфікованих осіб він дорівнював – $5,16 \pm 0,11$ ммоль/л, у хворих на ХГС – $5,35 \pm 0,15$ ммоль/л, а у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $5,95 \pm 0,15$ ммоль/л. Вміст інсуліну також був підвищений у хворих усіх груп і становив у ВІЛ-інфікованих осіб – $9,26 \pm 0,24$ мкОд/мл, у хворих на ХГС – $10,6 \pm 0,89$ мкОд/мл і у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $11,9 \pm 0,81$ мкОд/мл відповідно.

Рівень HbA1C дорівнював у ВІЛ-інфікованих осіб – $6,18 \pm 0,14\%$, у хво-

рих на ХГС – $6,36 \pm 0,13\%$, а у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $7,05 \pm 0,15\%$ і був достеменно вище показників контрольної групи ($5,74 \pm 0,17\%$).

Індекс НОМА-ІР у досліджених пацієнтів був підвищеним, порівняно з показниками осіб контрольної групи, і становив у ВІЛ-інфікованих осіб $2,35 \pm 0,17$, у хворих на ХГС – $2,51 \pm 0,21$ і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $3,16 \pm 0,24$ відповідно (рис. 1).

Для вивчення впливу порушень вуглеводного обміну на пуриновий обмін нами досліджено вміст СК в сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Так, у хворих усіх груп вміст СК був підвищений, що свідчить про порушення пуринового обміну в досліджених хворих.

Значимість ступеня відхилення від контролю показників вуглеводного та пуринового обмінів у групах хворих відображена на рис. 2 за допомогою пелюсткової діаграми.

Як впливає з рис. 2 найбільш значні порушення вуглеводного та пуринового обмінів спостерігаються у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

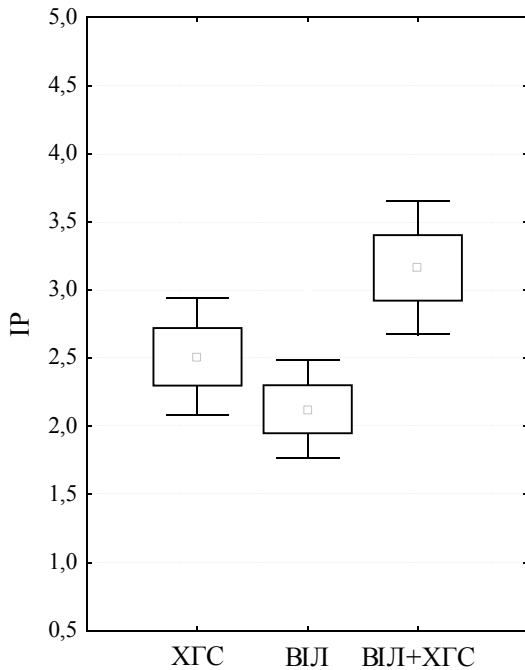


Рисунок 1. Значення НОМА-ІР у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Примітка: □ – середнє;
 □ – середнє ± ст. похибка;
 I – середнє ± 0,95 дов. інтервал;
 ° – викиди

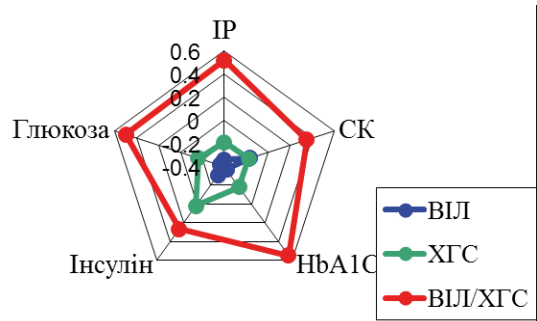


Рисунок 2. Пелюсткова діаграма відхилення (t-критерій) від контролю стандартизованих показників вуглеводного та пуринового обмінів залежно від виду патології.

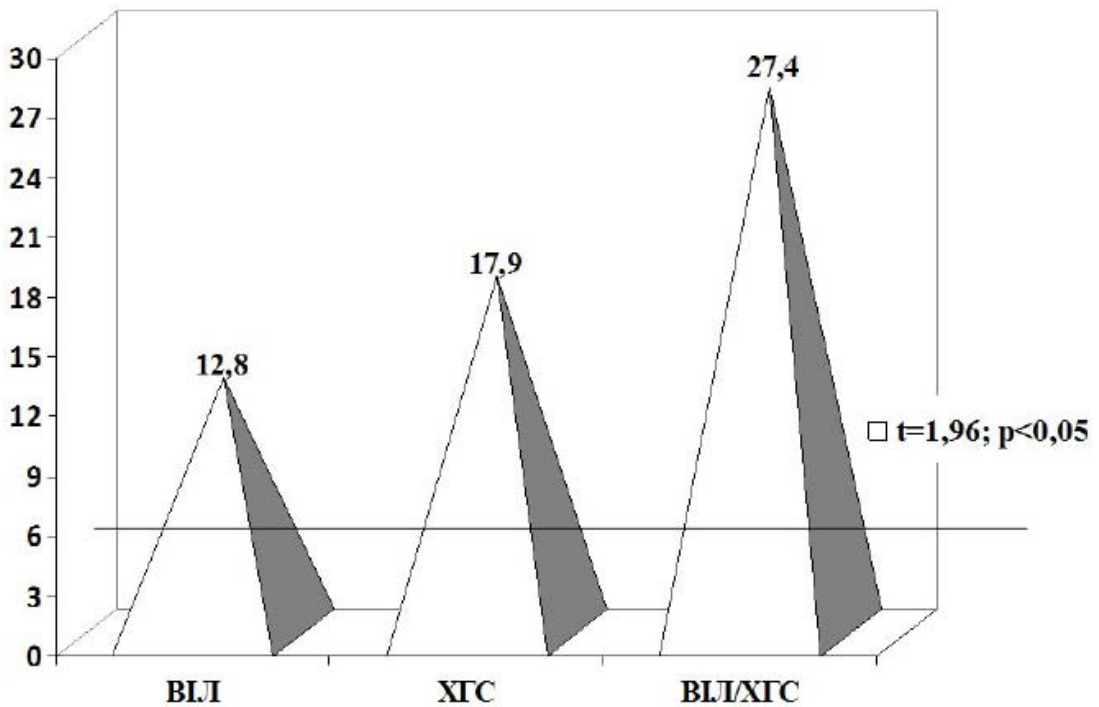


Рисунок 3. Комплексна оцінка ступеня відхилення від контролю вмісту показників вуглеводного та пуринового спектрів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Ця фігура повністю заключила всередині своїх кордонів фігури хворих на ХГС і ВІЛ-інфекцію. В свою чергу фігура хворих на ХГС виявилася більшою ніж фігура ВІЛ-інфікованих осіб. Таким чином, у цілому найзначніші прояви порушень вуглеводного та пуринового обмінів встановлені у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, а найменші – у ВІЛ-інфікованих осіб.

Математичним вираженням відмінностей площ пелюсткових діаграм, представлених на рис. 2, може служити середньоарифметичні значення t-критерію (рис. 3).

Дані рис. 3 свідчать, що найзначніші прояви порушень вуглеводного та пуринового обмінів характерні

для хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($t=27,4$; $p<0,001$), які перевищують указані зміни у хворих на ХГС в 1,53 рази ($t=17,9$; $p<0,001$) і ВІЛ-інфікованих осіб ($t=12,8$; $p<0,001$) в 2,14 рази.

Отже, виявлені порушення вуглеводного обміну сприяють не тільки прогресуванню ураження печінки у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, але й знижують ефективність протівірусної терапії [20]. Тому корекція виявлених порушень, перш за все ІР, є важливішою умовою профілактики прогресування ХГС до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми і допоможе оптимізувати як патогенетичне, так і етіотропне лікування HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб.

Висновки.

1. У ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС спостерігається переконливе збільшення в сироватці крові вмісту глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну, а також значення інсулінорезистентності, що свідчить про порушення вуглеводного обміну в досліджених хворих.
2. Виявлено порушення пуринового обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, що характеризується підвищенням у сироватці крові рівня сечової кислоти.
3. Найзначніші прояви порушень вуглеводного та пуринового обмінів спостерігалися у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($t=27,4$; $p<0,001$), які перевищують указані зміни у хворих на ХГС у 1,53 рази ($t=17,9$; $p<0,001$) і у ВІЛ-інфікованих осіб ($t=12,8$; $p<0,001$) в 2,14 рази.

Література

1. Юрко К.В. Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в Харківській області / К.В. Юрко // Еспериментальна і клінічна медицина. - №3(60). - 2013. - С.105-110.
2. Максимов С.Л. Клиническое течение, исходы и лечение вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.09/ С.Л. Максимов; ГОУ ВПО. - Москва, 2010. - 46 с.
3. Persico M. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases / M. Persico, A. Iolascon / World J. Gastroenterol. - 2010. - N 16(10). - P. 1171-1176.
4. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. / Jacobson I.M., Davis G.L., El-Serag H. [et al.] // Clin Gastroenterol. Hepatol. - 2010. - N 8(11). - P.924-33.
5. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection / F. Negro / World J. Gastroenterol. - 2006. - N 12(42). - P. 6756-6765.
6. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis / Thomopoulos K.C., Arvaniti V., Tsamantas A.C. [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2006. - N 18. - P. 233- 237.
7. Integration of the hepatitis C virus (HCV) core with cellular genes in the development of HCV-induced steatosis / Khan M., Jahan S., Khaliq S. [et al.] // Arch Virol. - 2010. - N 155(11). - P. 1735-1753.
8. Ascione A. Natural history of chronic hepatitis C virus infection / A. Ascione, T. Tartaglione, G.G. Di Costanzo / Dig. Liver Dis. - 2007. - N 39. - P. 4-7.
9. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury / Lecube A., Hernandez C., Genesca J. [et al.] // Diabetes care. - 2004. - N 27. - P. 1171-1175.
10. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография. - К.: ВСИ «Медицина», 2010. - 272 с.
11. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике / В.В. Вельков // Лаб. Диагностика. - 2010. - №4. - С. 39-76.
12. Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, A.B. Goldfine // Journal of Clinical Investigation. - 2006. - N 11. - P. 1793-1801.
13. Physiologically tolerable insulin reduces myocardial injury and improves cardiac functional recovery in myocardial ischemic/reperfused dogs / Zhang H.X., Zhang Y.M., Huo J.H. [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2006 - N 48. - P. 306-313.

14. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 / Kawaguchi T., Yoshida T., Harada M. [et al.] // *Am J Pathol.* – 2004. – N165. – P. 1499-1508.
15. Non-esterified fatty acid are deleterious for human pancreatic islet function at physiological glucose concentration / Dubois M., Kerr-Conte J., Gmyr V. [et al.] // *Diabetologia.* – 2004. – N 47. – P. 463-469.
16. Patel K. Steatosis and chronic hepatitis C virus infection: mechanisms and significance / K. Patel, A. Zekry, J.G. McHutchison // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – N9 (3). – P. 399-410.
17. Incidence of Metabolic Syndrome in a Cohort of HIV-Infected Adults and Prevalence Relative to the US Population (National Health and Nutrition Examination Survey). / Denise L. Jacobson [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – N 43 – P. 458–466.
18. Глухов Н.В. Метаболический синдром при ВИЧ-инфекции. Введение в проблему. / Н.В. Глухов, С.Ю. Чубриева, В.В. Рассохин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* – 2009. – Том 1. № 2. – С. 38-49.
19. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине // А.Н. Зосимов. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.
20. Bjarnsson E. Hepatitis C and steatosis / E. Bjarnsson, P. Angulo // *Arch. Med. Res.* – 2007. – N 38(6). – P. 621-627.