

УДК 616.36-002:578.891] + 616.36-003.826]-07:616.153.1:577.152.1

СУПЕРОКСИДИСМУТАЗА И ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

¹Булатова И.А., ¹Щёктова А.П., ²Суздальцева К.Н., ¹Щёкотов В.В.,

¹Улитина П.В., ³Жижилев Е.В.

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»

Минздрава России, Пермь, e-mail: psmalf@ru;

²ГАЗ ПК «Городская клиническая больница № 3», Пермь;

³ООО Поликлиника «Медлайф», Пермь

Цель исследования: изучить интенсивность перекисного окисления липидов и активность ферментативных антиоксидантов – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГЛР) при хроническом гепатите С (ХГС) и неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Материал и методы. Обследовано 40 больных ХГС и 40 пациентов с НЖБП, группа контроля – 20 практически здоровых лиц. В сыворотке крови оценивали биохимические тесты, в том числе, уровень трансаминаз, липидный профиль. Содержание инсулина изучали методом ИФА, рассчитывали уровень инсулинрезистентности. Концентрацию малонового диальдегида и активность антиоксидантов исследовали фотометрическим методом. Результаты. В обеих группах больных выявлена дислипидемия, гипертриглицеридемия, увеличение гликемии, гиперинсулинемия и инсулинрезистентность по сравнению с контрольной группой. Метаболические изменения были более выражены при НЖБП. У пациентов обеих групп наблюдалось достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида, более значительное при ХГС, как и повышение уровня трансаминаз. У больных ХГС оксидантный стресс сопровождался повышением активности антиоксидантов: СОД на 27% ($p < 0,001$), ГЛР в 3 раза ($p < 0,001$). При НЖБП, напротив, было диагностировано снижение активности СОД на 31% ($p < 0,001$), ГЛР в 2 раза ($p < 0,001$). При оценке операционных характеристик установлена способность тестов СОД и ГЛР с эффективностью 91 и 100% соответственно стратифицировать поражение печени при ХГС и НЖБП. Заключение. При ХГС выявлено повышение, а при НЖБП – резкое угнетение активности ферментативных антиоксидантов. Тесты определения активности СОД и ГЛР могут использоваться для дифференциальной диагностики поражения печени при ХГС и НЖБП.

Ключевые слова: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидаза, малоновый диальдегид, дислипидемия, инсулинрезистентность, хронический гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени

SUPEROXIDE DISMUTASE AND GLUTATHIONE REDUCTASE IN CHRONIC HEPATITIS C AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

¹Bulatova I.A., ¹Schekotova A.P., ²Suzdaltseva K.N., ¹Schekotov V.V.,

¹Ulitina P.V., ³Zhizhilev E.V.

¹SBEI HPE Perm State Medical Academy named after ac. E.A. Wagner,

Health Ministry of Russia, Perm, e-mail: psmalf@ru;

²SAHI «City Clinical Hospital № 3», Perm;

³ООО Clinic «Medlife», Perm

Objective: to study lipid peroxidation and activity of enzymatic antioxidants – superoxide dismutase (SOD) and glutathione reductase (GLR) in chronic hepatitis C (CHC) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Material and methods. 40 patients with CHC and 40 patients with NAFLD, the control group – 20 healthy individuals were examined. Blood serum biochemical tests were evaluated, including transaminases, lipid profile. Insulin content was studied by ELISA, level of insulin resistance was calculated. The concentration of malondialdehyde and antioxidant activity was investigated by the photometric method. Results. In both groups of patients were found dyslipidemia, hypertriglyceridemia, an increase in blood glucose, hyperinsulinemia and insulin resistance compared to the control group. Metabolic changes were more pronounced in NAFLD. Patients in both groups showed a significant increase in malondialdehyde, more notable in CHC as transaminase elevation. CHC patients on the background of oxidative stress showed an increase antioxidant activity: SOD on 27% ($p < 0,001$), GLR 3-fold ($p < 0,001$). With NAFLD in contrast, was diagnosed decrease in SOD activity by 31% ($p < 0,001$), GLR 2-fold ($p < 0,001$). In assessing the operational performance tests established ability of SOD and GLR with efficiency 91 and 100% respectively stratify liver lesion in CHC and NAFLD. Conclusion. In CHC was found an increase and in NAFLD – a sharp inhibition of enzymatic activity of antioxidants. Tests to determine the activity of SOD and GLR can be used for differential diagnosis of liver lesion in CHC and NAFLD.

Keywords: superoxide dismutase, glutathione reductase, malondialdehyde, dyslipidemia, insulin resistance, chronic hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease

Медицинская и социальная значимость гепатита С определяется его широкой распространенностью и высокой частотой хронизации. Расшифровка механизмов поражения печени при хронических вирусных

заболеваниях печени является актуальной задачей гепатологии. Одним из факторов риска прогрессирования хронического гепатита С (ХГС) является наличие жировой трансформации гепатоцитов с развитием

стеатоза печени, который по разным данным выявляется в 30–70% биоптатов печени при ХГС и на 30% снижает эффективность противовирусной терапии [1, 4]. Многими авторами доминирующим фактором развития стеатоза при ХГС рассматривается цитопатическое действие вируса. В литературе есть данные о корреляции выраженности стеатоза с вирусной нагрузкой и индексом фиброза при ХГС [4, 13]. Кроме этого, указывается ряд независимых этиопатогенетических факторов, влияющих на развитие стеатоза при ХГС, среди которых наибольшее значение имеют ожирение, дислипидемия и наличие инсулинрезистентности [2, 8, 12]. У 20–80% больных ХГС со стеатозом печени находят признаки гиперлипидемии чаще в виде гипертриглицеридемии [2]. Вместе с тем в литературе встречаются возражения против доминирующей роли вируса в развитии стеатоза при ХГС, а механизмы, лежащие в основе провоспалительной и профиброгенной роли стеатоза печени, остаются не до конца изученными. Предполагают, что одним из важных механизмов повреждения мембран гепатоцитов при вирусных заболеваниях печени является действие свободных радикалов, которые в большом количестве образуются в печени в ответ на инфицирование вирусом. Именно окислительный стресс, наблюдающийся при стеатозе, способствует развитию фиброза в печени [10]. Данные о состоянии антиоксидантной системы у больных ХГС противоречивы, а при сопутствующем гепатостеатозе мало изучены, что, возможно, объясняется многообразием методических подходов к оценке этой системы, многокомпонентностью её структуры, а также гетерогенностью обследованных больных по тяжести поражения печени. В некоторых исследованиях при ХГС было отмечено снижение активности глутатиона и супероксиддисмутазы, другие исследователи находили нормальной общую антиоксидантную активность сыворотки крови при заболеваниях печени [9, 11].

В различных странах неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) страдает от 3 до 30% населения. Среди людей с избыточной массой тела частота выявления различных форм жирового поражения печени составляет 67%, при ожирении – 94% [6]. В развитии НЖБП участвуют цитокины, адипокины, продукты свободнорадикального окисления, способствующие развитию воспалительной реакции, некрозу гепатоцитов и в итоге приводящие к фиброзу вплоть до стадии цирроза печени, но до настоящего времени нет единого мнения о роли окислительного стресса и антиокси-

дантной системы в развитии гепатостеатоза при НАЖБП [5, 7].

Поэтому представляет значительный интерес исследование активности ферментов АОС для установления их значения в патогенезе ХГС и НАЖБП.

Цель исследования – изучить состояние процессов перекисного окисления липидов по уровню малонового диальдегида (МДА) и активность ферментативных антиоксидантов – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГЛР) в сыворотке крови больных ХГС и пациентов с НЖБП, а также оценить диагностические характеристики тестов для стратификации поражения печени.

Материал и методы исследования

Обследовано 40 пациентов с НЖБП (15 мужчин и 25 женщин), средний возраст которых составил $45,31 \pm 11,16$ лет и 40 больных ХГС в фазе реактивации (18 мужчин и 22 женщины) со средним возрастом $38,3 \pm 10,46$ лет. Аналогичная по половому и возрастному составу контрольная группа включала 20 практически здоровых лиц, не имеющих заболеваний гепатобилиарной системы. Этиологическая верификация диагноза ХГС проводилась качественным и количественным определением в крови у пациентов РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции, а также серологических маркеров HCV. Наличие НЖБП оценивали с помощью УЗИ и компьютерной томографии. Для исключения хронической алкогольной интоксикации применялся опросник GAGE. Для оценки степени избыточной массы тела вычисляли индекс массы тела (ИМТ). При величине окружности талии ≥ 90 см устанавливали висцеральное ожирение [7]. Исследования уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ), глюкозы и липидного профиля, включающего общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect-4000» (США). Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле $(ОХ - ЛПВП)/ЛПВП$. Концентрацию инсулина в сыворотке крови определяли с помощью набора «MONOBIND» (США) методом ИФА на аппарате «Stat-Fax-2100». Степень выраженности инсулинрезистентности оценивали по индексу HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) [7]. Активность ферментов АОС и концентрацию МДА в сыворотке крови исследуемых групп исследовали фотометрически: СОД изучали методом Misra H. и Fridovich J., ГЛР – методом Manso и Wrob Leveski, МДА определяли по методу Владимира Ю.В., Арчакова А.В.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft). Проверку распределения результатов проводили по критерию Колмогорова – Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентиля. Так как распределение показателей отклонялось от нормальных, для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами проводилась

с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (г). Различия между группами и значимость взаимосвязей показателей считались достоверными при значении для $p < 0,05$. Для оценки диагностической чувствительности и диагностической специфичности лабораторных показателей и возможности стратификации поражения печени при ХГС и НЖБП по ферментативным маркерам активности антиоксидантной системы были построены кумулятивные кривые, найдены точки разделения показателей у обследованных групп, определена диагностическая эффективность тестов [3].

Результаты исследования и их обсуждение

На основании исследования биохимических показателей в группе больных ХГС в фазе реактивации был выявлен синдром цитолиза, который характеризовался достоверным увеличением трансаминаз в сыворотке крови (табл. 1). При исследовании липидного спектра сыворотки крови у пациентов с ХГС была диагностирована дислипидемия в виде гипертриглицеридемии ($p < 0,001$) и снижении уровня ЛПВП ($p < 0,001$), что согласуется с литературными данными [2]. Коэффициент атерогенности в группе пациентов с ХГС был значимо выше в сравнении с группой контроля ($p = 0,01$). ИМТ у больных ХГС не имел достоверных отличий от группы практически здоровых лиц, хотя

у 14% больных отмечалось достижение порога ожирения. Признаки наличия абдоминального ожирения отмечались лишь у единичных пациентов с ХГС.

При оценке объективного статуса пациентов с НЖБП индекс массы тела составил $36,8 \pm 6,25$ ($p < 0,001$), а объем талии – $109,1 \pm 15,5$ см, что свидетельствует о наличии у больных данной группы признаков абдоминального ожирения. При биохимическом исследовании крови выявлена дислипидемия в виде гипертриглицеридемии, повышения уровня ОХ и ЛПНП, снижения ЛПВП, коэффициент атерогенности у больных с НЖБП был достоверно выше в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$) (табл. 1), что свидетельствует о наличии метаболического синдрома (МС). У 50% пациентов этой группы повышен уровень трансаминаз в сыворотке крови, что позволяет охарактеризовать поражение печени как стеатогепатит. Выраженность синдрома цитолиза была достоверно ниже, чем у больных ХГС. При УЗИ у всех пациентов было найдено повышение эхогенности печени, преимущественно диффузного характера. С помощью компьютерной томографии также был выявлен жировой гепатоз по снижению коэффициента поглощения в области печени.

Таблица 1

Исследуемые показатели в сыворотке крови больных ХГС, пациентов с НЖБП и в контрольной группе; Ме (25–75 перцентиль)

Показатели	Контрольная группа	ХГС	НЖБП	p1	p2	p3
АЛТ, Е/л	15,0 (12–19,1)	62,5 (39,0–105)	29 (20,9–46,7)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АСТ, Е/л	20,0 (18–24,4)	41,5 (39,0–61,6)	24,2 (18–31)	< 0,001	0,002	< 0,001
ОХ, ммоль/л	4,51 (3,9–5,2)	4,59 (3,97–5,27)	5,62 (4,7–6,2)	0,2	< 0,001	< 0,001
ТГ, ммоль/л	0,8 (0,72–1,1)	1,69 (1,54–2,14)	1,84 (1,26–2,4)	< 0,001	< 0,001	0,21
ЛПВП, ммоль/л	1,54 (1,38–1,7)	1,03 (0,92–1,17)	1,23 (1,07–1,3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,81 (2,28–3,3)	2,62 (2,15–3,09)	3,34 (2,71–4,1)	0,32	0,001	< 0,001
КА	1,7 (1,5–1,93)	2,1 (1,6–2,9)	3,2 (2,9–4,1)	0,01	< 0,001	0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,6 (4,1–5,2)	5,64 (5,37–6,6)	5,6 (5,01–6,04)	< 0,001	< 0,001	0,81
Инсулин, мкМЕ/мл	7,65 (5,8–7,8)	8,6 (7,8–13,0)	13,9 (9,3–20,2)	0,01	< 0,001	0,04
НОМА-IR	1,6 (1,4–1,7)	1,9 (1,5–2,9)	3,5 (2,45–5,0)	0,01	< 0,001	0,04
ИМТ (кг/м ²)	23,2 (21–26,8)	23,5 (21,0–29,0)	34,9 (30–38)	0,9	< 0,001	< 0,001
МДА, мкмоль/л	1,9 (1,35–2,9)	8,3 (4,8–11,5)	6,8 (5,1–8,3)	< 0,001	< 0,001	0,35
СОД, Е/л	29,6 (22,6–37)	37,6 (31,6–50,3)	9,1 (6,1–18,3)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ГЛР, мкмоль/л/мин	9,5 (7,6–12,0)	27,4 (20,1–37,7)	5,1 (3,2–7,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечания: p1 – значимость различий в группе контроля и ХГС; p2 – значимость различий в группе контроля и НЖБП; p3 – значимость различий в группах с ХГС и НЖБП.

В обеих исследуемых группах больных наблюдалось достоверное увеличение концентрации глюкозы по сравнению со здоровыми, гиперинсулинемия и инсули-

норезистентность по данным НОМА-теста, достоверно более выраженные у пациентов с признаками НЖБП (см. табл. 1). Таким образом, в целом метаболические

изменения на фоне диффузного поражения печени при ХГС и НЖБП в целом носили однонаправленный характер.

В обеих группах пациентов отмечена активация перекисного окисления липидов. У больных ХГС в фазе реактивации концентрация МДА увеличена в 4,3 раза по сравнению с группой контроля. При исследовании параметров антиоксидантной защиты у пациентов с ХГС выявлено повышение активности СОД на 27% ($p < 0,001$) и ГЛР в 3 раза ($p < 0,001$), что можно связать с активацией компенсаторных механизмов, которые направлены на снижение уровня окислительного стресса (см. табл. 1). При этом соотношение медиан показателей СОД и МДА в контрольной группе было 15,6, а у больных ХГС, несмотря на повышение этого фермента, составило 4,5. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении ГЛР: соотношение фермента с МДА у практически здоровых лиц составило 5, а при ХГС оно было снижено до 3,3. Эти данные свидетельствуют об относительно недостаточном повышении функции исследованных антиоксидантных ферментов на фоне активации ПОЛ при ХГС.

У пациентов с НЖБП отмечено повышение концентрации МДА в 3,6 раз по сравнению с группой контроля, отличия от группы с ХГС не выявлено. При исследовании параметров антиоксидантной защиты у больных НЖБП, напротив, обнаружено достоверное уменьшение активности ферментов по сравнению с практически здоровыми лицами: активность СОД в сыворотке крови больных с НЖБП была снижена на 31% ($p < 0,001$), а уровень ГЛР почти в 2 раза ($p < 0,001$) (см. табл. 1). При этом соотношение медиан СОД и МДА составило 1,3, а ГЛР и МДА – 0,75. Полученные результаты указывают на истощение функциональной способности антиоксидантной системы при активации ПОЛ у пациентов с НЖБП на фоне метаболического синдрома.

При оценке операционных характеристик показателей установлена способность тестов определения активности ферментов антиоксидантной защиты стратифицировать поражение печени при ХГС и НЖБП: диагностическая чувствительность составила от 92 до 100%, диагностическая специфичность – от 88 до 100% (табл. 2).

Таблица 2

Операционные характеристики лабораторных тестов определения активности СОД и ГЛР у больных ХГС и НЖБП

Тесты	Точка разделения	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая специфичность, %	Диагностическая эффективность, %
СОД, Е/л	23,0	92	88	91
ГЛР, мкмоль/л/мин	14,6	100	100	100

Точки разделения для больных ХГС и пациентов с НЖБП по активности СОД при построении кумулятивных кривых зарегистрирована на уровне 23,0 ед./л, а по активности ГЛР – на уровне 14,6 мкмоль/л/мин. Соответственно при уровне СОД менее или равно 23 ед./л и ГЛР менее или равно 14,6 мкмоль/л/мин у больных диагностируют НЖБП, а при уровне ГЛР более 14,6 мкмоль/л/мин и СОД более 23 ед./л – ХГС.

Следовательно, несмотря на сходные изменения печеночных проб, метаболических показателей липидного и углеводного обмена, активацию перекисного окисления липидов при ХГС и НЖБП, разнонаправленные изменения ферментов антиоксидантной системы свидетельствуют о различных механизмах реализации оксидантного стресса у данных групп больных.

Выводы

1. При ХГС в фазе реактивации и НЖБП на фоне метаболического синдрома имеют-

ся проявления атерогенных дислипидемий и нарушения углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности, более выраженные при НЖБП.

2. У больных ХГС имеет место усиление перекисной окисления липидов, которое не сопровождается адекватным ростом активности ферментов антиоксидантной системы, что свидетельствует о снижении эффективности антиоксидантной ферментативной защиты на фоне вирусного поражения печени.

3. У больных с НЖБП наблюдается депрессия СОД и ГЛР в сыворотке крови на фоне активации перекисного окисления липидов, что говорит о выраженном истощении антиоксидантной ферментативной защиты.

4. Определения в сыворотке крови активности антиоксидантных ферментов СОД и ГЛР являются информативными тестами, которые могут с эффективностью 91 и 100% соответственно использоваться для стратификации поражения печени при ХГС и НЖБП.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: механизмы развития и роль в прогрессировании пораженной печени // Клиническая гепатология. – 2005. – № 1. – С. 25–28.
2. Буеверов А.О. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: нужно ли вносить изменения в стандартные схемы терапии? // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 2. – С. 31–36.
3. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: МедиаСфера, – 2001. – 392 с.
4. Целиковский А.В., Пругулина Ю.Г., Астапченко Д.С., Шенцова В.В., Криворучко И.В. Влияние стеатоза печени на эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6.: URL: www.science-education.ru/106-7387.
5. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. – 2005. – Vol. 29. – P. 899–905.
6. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // J Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 5–10.
7. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: биохимические, метаболические и клинические последствия // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 679–689.
8. Hickman I.J., Powell E.E., Prins J.B. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39. – P. 1042–1048.
9. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases // Hepatol. Res. – 2002. – Vol. 23 (3). – P. 178–184.
10. Jain S.K. Pemberton P.W., Smith A. et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 36. – P. 805–811.
11. Kaya S., Sesti Cetin E. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in patients with hepatitis C virus infection // Mikrobiyol. Bul. – 2006. – Vol. 40(1–2). – P. 55–61.
12. Muzzi A., Leonardo G., Rubbia-Brandt L. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 41–46.
13. Westin J., Norlinder H., Lagging M. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 37. – P. 837–842.
2. Bueverov A.O. Steatoz pecheni pri khronicheskom gepatite S: nuzhno li vnosit' izmeneniya v standartnye skhemy terapii? Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii, 2005, no. 2, pp. 31–36.
3. Vlasov V.V. Vvedenie v dokazatel'nyuyu meditsinu. – M.: MediaSfera, 2001, 392 p.
4. Tselikovskiy A.V., Pritulina Yu.G., Astapchenko D.S., Shentsova V.V., Krivoruchko I.V. Vliyanie steatoza pecheni na effektivnost' kombinirovannoy protivovirusnoy terapii khronicheskogo gepatita S. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya, 2012, no. 6.: URL: www.science-education.ru/106-7387.
5. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease. CMAJ, 2005, Vol. 29, pp. 899–905.
6. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin. Gastroenterol, 2006, Vol. 40, pp. 5–10.
7. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Ozhirenie i nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: biokhimicheskie, metabolicheskie i klinicheskie posledstviya. Hepatology, 2010, Vol. 51, pp. 679–689.
8. Hickman I.J., Powell E.E., Prins J.B. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. J. Hepatol, 2003, Vol. 39, pp. 1042–1048.
9. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases. Hepatol. Res, 2002, Vol. 23 (3), pp. 178–184.
10. Jain S.K. Pemberton P.W., Smith A. et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease. J. Hepatol., 2002, Vol. 36, pp. 805–811.
11. Kaya S., Sesti Cetin E. The relationship between viral load and malondialdehyde and antioxidant enzymes in patients with hepatitis C virus infection. Mikrobiyol. Bul., 2006, Vol. 40(1–2), pp. 55–61.
12. Muzzi A., Leonardo G., Rubbia-Brandt L. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. J. Hepatol, 2005, Vol. 42, pp. 41–46.
13. Westin J., Norlinder H., Lagging M. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. J. Hepatol, 2002, Vol. 37, pp. 837–842.

References

1. Abdurakhmanov D.T. Steatoz pecheni pri khronicheskom gepatite S: mekhanizmy razvitiya rol' v progressirovani porazheniy pecheni. Klinicheskaya gepatologiya, 2005, no. 1, pp. 25–28.

Рецензенты:

Устинова О.Ю., д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь; Юшкова Т.А., д.м.н., профессор кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.