

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.32>

СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Научная статья

Фазульязнова А.И.^{1,*}, Ткачева С.В.², Якупова Ф.М.³, Фокина Д.А.⁴, Мангушева Я.Р.⁵

¹ ORCID : 0000-0003-4686-2522;

² ORCID : 0000-0002-1857-8367;

³ ORCID : 0000-0001-8416-0885;

⁴ ORCID : 0009-0009-4542-4708;

⁵ ORCID : 0009-0001-6086-8819;

^{1, 2, 3, 4} Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

^{3, 5} Казанский Федеральный (Приволжский) Университет, Казань, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (al-faz1[at]mail.ru)

Аннотация

Стеатоз печени (СП) является одним из маркеров глубоких нарушений метаболизма. Вирус гепатита С (HCV) представляет собой самостоятельный фактор риска формирования СП.

Цель работы: оценить частоту и выраженность СП у пациентов с рисками метаболических нарушений.

Материалы и методы: в рамках пилотного исследования была проведена стеатометрия печени у 35 пациентов: 25 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и 10 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Результаты: в исследуемой группе преобладали мужчины в возрасте от 40 до 79 (60 (11,8)) лет. Избыточная масса тела чаще встречалась среди пациентов со СП (19 (86,4%) и 6 (46,2%) соответственно), $p < 0,05$. У пациентов со СП показатели стеатометрии составили 270,5 (251,3; 316,8) дБ/м, у пациентов без СП – 144,0 (115,0; 172,0) дБ/м, $p < 0,001$.

Все пациенты с ХГС ($n=10$) имели сопутствующие заболевания. У 60% ($n=6$) пациентов выявили СП 1–3 степени (242,5 (28,1) дБ/м), из них у 33,3% был нормальный ИМТ, у 50% ($n=3$) – высокая вирусная нагрузка, у 66,7% ($n=4$) – 3 генотип HCV.

Заключение: для определения приоритетности проведения ПВТ ХГС необходимо включение стеатометрии печени в алгоритм обследования, особенно у пациентов с 3 генотипом HCV.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, стеатоз печени, стеатометрия.

LIVER STEATOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Research article

Fazulzyanova A.I.^{1,*}, Tkacheva S.V.², Yakupova F.M.³, Fokina D.A.⁴, Mangusheva Y.R.⁵

¹ ORCID : 0000-0003-4686-2522;

² ORCID : 0000-0002-1857-8367;

³ ORCID : 0000-0001-8416-0885;

⁴ ORCID : 0009-0009-4542-4708;

⁵ ORCID : 0009-0001-6086-8819;

^{1, 2, 3, 4} Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

^{3, 5} Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

* Corresponding author (al-faz1[at]mail.ru)

Abstract

Liver steatosis (LS) is one of the markers of profound metabolic disorders. Hepatitis C virus (HCV) is an independent risk factor for HCV formation.

Objective of the work: to evaluate the frequency and severity of LS in patients at risk of metabolic disorders.

Materials and Methods: liver steatometry was performed in 35 patients as part of a pilot study: 25 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and 10 patients with chronic hepatitis C (HCV).

Results: men aged 40 to 79 (60 (11.8)) years prevailed in the study group. Overweight was more common among patients with LS (19 (86.4%) and 6 (46.2%) respectively), $p < 0.05$. Steatometry indices were 270.5 (251.3; 316.8) dB/m in patients with LS and 144.0 (115.0; 172.0) dB/m in patients without LS, $p < 0.001$.

All patients with HCV ($n=10$) had comorbidities. 60% ($n=6$) of patients were found to have LS of 1-3 degree (242.5 (28.1) dB/m), of which 33.3% had normal BMI, 50% ($n=3$) had high viral load, and 66.7% ($n=4$) had HCV genotype 3.

Conclusion: liver steatometry should be included in the examination algorithm, especially in patients with HCV genotype 3, in order to prioritize HCV AVT.

Keywords: chronic viral hepatitis C, liver steatosis, steatometry.

Введение

Стеатоз печени (СП) является одним из маркеров глубоких нарушений метаболизма, гистологически характеризуется наличием липидных везикул более чем в 5% гепатоцитов и часто ассоциируется с проявлениями метаболического синдрома [1]. По данным литературы, СП встречается в 2,5 раза чаще у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), чем среди населения в целом [1], [2], [3]. Для понимания причин возникновения СП и разработки

путей воздействия на него у пациентов с ХГС следует дифференцировать две формы стеатоза: индуцированный вирусом гепатита С (HCV) и метаболический. Метаболический СП может выявляться при всех генотипах вируса и обычно развивается при наличии таких факторов риска возникновения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), как ожирение, гиперлипидемия и нарушение толерантности к глюкозе. Кроме того, 3 генотип HCV сам может индуцировать СП посредством многообразных механизмов [3]. Сочетание ХГС с коморбидной патологией рассматривается как приоритетный критерий по назначению противовирусной терапии (ПВТ) в рамках оказания медицинской помощи обязательного медицинского страхования [4]. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, для определения тактики ведения и лечения больных как при ХГС, так и при НАЖБП, проводится неинвазивная диагностика фиброза печени с использованием транзитной фиброэластометрии (ТФ) [5], [6], [7], [8]. Широко используемое в клинической практике ультразвуковое исследование (УЗИ) печени (качественный метод) позволяет определить стеатоз при наличии жира более, чем в 20% гепатоцитов, но не дает возможность оценить степень СП [9]. ТФ имеет преимущества перед УЗИ в силу большей вероятности верификации как стеатоза, так и фиброза печени.

Методы и принципы исследования

Цель работы: оценить частоту и выраженность СП у пациентов с рисками метаболических нарушений.

Материалы и методы: в январе-феврале 2023 года в рамках пилотного исследования в медико-санитарной части Казанского федерального университета была проведена стеатометрия печени у 35 пациентов, из которых 25 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа находились на плановой госпитализации в эндокринологическом отделении медико-санитарной части Казанского федерального университета; 10 пациентов с ХГС – на диспансерном учете в Республиканской клинической инфекционной больнице имени профессора А.Ф. Агафонова г. Казани.

Всем пациентам проводились клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, УЗИ органов брюшной полости на УЗ сканере APLIOMX (Toshiba, Япония). Определение эластичности печени с целью оценки стадии фиброза (F) и степени стеатоза (S) методом контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) было выполнено на аппарате FibroScan с технологией CAP™ (Echosens, Франция) с применением M- и XL-датчиков. Интерпретация стадии фиброза проводилась по параметру жесткости (кПа) в соответствии со шкалой METAVIR, степени стеатоза – по параметру CAPscore (дБ/м) по шкале NAS. Результаты оценки степени стеатоза выражались в диапазоне от 100 до 400 дБ/м: S0 – менее 230 дБ/м, S1 – 230-249,9 дБ/м, S2 – 250-276,9 дБ/м, S3 – 277 дБ/м и более [9].

С целью предупреждения искажения результатов фиброэластометрию и стеатометрию печени проводили у пациентов с уровнем АЛТ, не превышающим 5 норм. У пациентов с ХГС – после окончания ПВТ (8-12 недель) в период сформировавшихся биохимического и непосредственного вирусологического ответов (НВО).

Статистическая обработка данных проводилась в программе Microsoft Excel 2019 и JASP 0.17.1.0. Проверка статистических гипотез о нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выборки с нормальным распределением описывались значениями выборочного среднего и стандартного отклонения вида «M (SD)». Выборки с ненормальным распределением описывались значениями медианы и интерквартильного размаха (значениями 25-го и 75-го перцентилей) вида «Me (Q₂₅; Q₇₅)». Качественные данные представлены относительным показателем в процентах (P) и абсолютным показателем в виде P (n). Статистические гипотезы о существовании различий между двумя нормальными выборками с равными дисперсиями проверялись с помощью двустороннего T-критерия Стьюдента; в иных случаях применялись непараметрические критерии: при анализе различий между двумя зависимыми выборками – критерий Вилкоксона, между двумя независимыми выборками – U-критерий Манна-Уитни. Статистические гипотезы о существовании различий между группами качественных данных проверялись с помощью биномиального теста и таблиц сопряженности с расчетом критерия хи-квадрат Пирсона; если частота хотя бы в одной клетке таблицы была меньше 5, рассчитывался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Числа округлялись до десятых. С использованием программы WHO AnthroPlus 1.0.4 рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (m/h , где m – масса тела (кг), h – рост (m^2)).

Таблица 1 - Сравнительная характеристика пациентов

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.32.1>

Показатели		Пациенты со стеатозом печени (n=22)	Пациенты без стеатоза печени (n=13)	p*
Возраст (M (SD)), лет		60 (10,0)	59 (14,9)	p>0,05
Пол	м	абс.ч.	13	p>0,05
		%	59,1	
	ж	абс.ч.	9	
		%	40,9	
ХГС	абс.ч.	6	p>0,05	
	%	27,3		
СД2	абс.ч.	18	p>0,05	
	%	81,8		
ИМТ (M (SD)), кг/м ²		29,4 (5,0)	25,7 (4,9)	p=0,04

ИМТ < 25, кг/ м ²	абс.ч.	3	7	p<0,05
	%	13,6	53,8	
ИМТ ≥ 25, кг/ м ²	абс.ч.	19	6	p<0,05
	%	86,4	46,2	
АЛТ (Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)), Ед/л		19,8 (14,5; 44,3)	26,1 (21,1; 28,0)	p>0,05
АСТ (Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)), Ед/л		24 (18,3; 28,7)	27,3 (20,9; 28,2)	p>0,05
FIB 4** (Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅))		1,7 (1,4; 1,19)	1,6 (1,1; 2,8)	p>0,05
Результаты фиброэластометрии (Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)), кПа		6,2 (4,7; 11,1)	6,3 (3,8; 8,7)	p>0,05
Результаты стеатометрии (Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)), дБ/м		270,5 (251,3; 316,8)	144 (115; 172)	p<0,001

Примечание: p – критический уровень статистической значимости; FIB-4 – непатентованный индекс для определения наличия/отсутствия значимого фиброза печени

Основные результаты

После проведенной стеатометрии пациенты (мужчины – 20/57%, женщины – 15/43%, возраст от 40 до 79 (60 (11,8)) лет) были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия СП (таблица 1). СД 2 типа был диагностирован у 18/81,8% пациентов со СП (n=22), без СП (n=13) – у 9/69,2%. Избыточная масса тела чаще встречалась среди пациентов со СП (19 (86,4%) и 6 (46,2%) соответственно), p < 0,05. При 2 степени ожирения (ИМТ более 35 кг/ м²) СП был выявлен в 100%. У пациентов со СП показатели стеатометрии составили 270,5 (251,3; 316,8) дБ/м, у пациентов без СП – 144,0 (115,0; 172,0) дБ/м, p < 0,001.

HCV представляет собой самостоятельный фактор риска формирования СП. Некоторые белки вируса, в частности его соге-белок, являются факторами, обуславливающими внутриклеточное накопление триглицеридов [10]. Накопление липидов в ткани печени наблюдается при HCV всех генотипов, наиболее выраженное влияние на жировой обмен оказывает HCV 3-го генотипа. При этом у пациентов с 3 генотипом HCV вероятность возникновения стеатоза от умеренного до тяжелого в 5 раз выше, чем у пациентов с другими генотипами [10], [11]. Возможно, это связано с отличиями нуклеотидных последовательностей в регионе генома HCV, отвечающем за силу связывания белка нуклеокапсида с липидными комплексами цитоплазмы гепатоцита в процессе сборки вирусной РНК, что, с одной стороны, приводит к большему накоплению жира внутри клетки, а с другой – способствует активной репликации при 3 генотипе вируса [10].

Учитывая стеатогенный потенциал HCV, особый интерес вызывали пациенты с ХГС (n=10; 6 мужчин и 4 женщины, возраст 49,7 (5,5) лет). Стаж инфицирования HCV составил 27,8±2,13 лет. До проведения ПВТ высокую вирусную нагрузку (РНК HCV более 800 000 МЕ/мл) выявили у 30% (n=3), генотип 3 – у 60% (n=6), фиброз тяжелой стадии (F3-F4) – у 100% (n=10), из них у 6/60% диагностирован ХГС с исходом в цирроз печени. Все пациенты с ХГС имели сочетанную коморбидную патологию: ИБС (n=3), гипертоническая болезнь (n=3), СД 2 типа (n=2), избыточная масса тела (n=5), хроническая почечная болезнь (n=1), заболевания ЖКТ (n=9). Коморбидные заболевания могут оказывать неблагоприятное влияние на прогноз жизни пациента с ХГС не только за счет ускорения развития заболевания печени, но и за счет осложнений со стороны других органов и систем, ограничивая возможности ПВТ [3], [7].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями пациентам была проведена ПВТ препаратами прямого противовирусного действия в суточной дозе: велпатасвир (100 мг) + софосбувир (400 мг), курс 12 недель (n=9), глекапревир (120 мг) + пибрентасвир (300 мг), курс 8 недель (n=1). После завершения курса лечения у 100% пациентов был достигнут НВО. Число пациентов с тяжелым фиброзом уменьшилось со 100% (n=10) до 70% (n=7). До ПВТ показатели фиброэластометрии составили 16,1 (11,1; 20,5) кПа, после ПВТ 11,8 (9; 12,4) кПа, p>0,05; показатели индекса FIB-4 до лечения 2,8 (1,9; 7,1), после лечения 1,8 (1,4; 2,9), p=0,002.

Стеатометрия пациентам была выполнена в рамках пилотного исследования, в связи с этим оценка СП проводилась однократно - на стадии определения НВО (после окончания ПВТ). У 60% (n=6) пациентов с ХГС выявили СП 1–3 степени (242,5 (28,1) дБ/м), из них у 33,3% (n=2) был нормальный ИМТ, 33,3% (n=2) имели избыточную массу тела, 33,3% (n=2) – 1 степень ожирения, 33,3% (n=2) - СД 2 типа. Среди пациентов с ХГС и СП высокую вирусную нагрузку в анамнезе имели 50% (n=3), 3 генотип HCV - 66,7% (n=4). После курса ПВТ у 83,3% (n=5) пациентов отмечали снижение стадии фиброза с 4 до 3. Показатели фиброэластометрии составили до ПВТ 17,5 (4,0) кПа, после ПВТ 12,2 (1,7) кПа, p=0,045; индекс FIB-4 до лечения был 4,2 (3,1), после лечения 2,0 (1,0), p=0,059. Можно предположить, что снижение показателей фиброэластометрии на момент завершения ПВТ в большей мере является следствием уменьшения воспаления в печени.

В связи с дизайном исследования не было возможности оценить частоту и выраженность СП у пациентов с ХГС в динамике заболевания, поэтому можно говорить лишь о наблюдаемых тенденциях. Исследование следует продолжить для получения более однозначных результатов.

Заключение

По результатам исследования у пациентов со СП (n=22) показатели стеатометрии составили 270,5 (251,3; 316,8) дБ/м, у пациентов без СП (n=13) – 144,0 (115,0; 172,0) дБ/м, $p < 0,001$. С ростом ИМТ увеличивалась частота выявления СП: избыточная масса тела чаще встречалась среди пациентов со СП ($p < 0,05$), при 2 степени ожирения СП был выявлен в 100%.

Фактором риска формирования и прогрессирования СП является HCV. СП 1-3 степени (242,5 (28,1) дБ/м) был установлен у 60% пациентов с ХГС, 50% из которых имели высокую вирусную нагрузку, 66,7% – 3 генотип HCV, 33,3% – нормальную массу тела.

Для определения приоритетности проведения ПВТ ХГС целесообразно включение стеатометрии печени в алгоритм обследования, особенно у пациентов с 3 генотипом HCV.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Белый П.А. Значение стеатоза печени и метаболических нарушений в формировании тяжелого поражения печени у больных хроническим гепатитом С / П.А. Белый, К.Р. Дудина, Е.А. Климова и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2021. — Т. 10. — № 2. — С. 8–15.
2. Lim T.R. Metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection: does it still matter in the era of directly acting antiviral therapy? / T.R. Lim // *Hepat Med.* — 2014. — № 6. — P. 113-118. — DOI: 10.2147/HMER.S60083
3. Дуболазова Ю.В. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: две причины — два решения / Ю.В. Дуболазова, А.О. Буеверов // Российские Медицинские Вести. — 2008. — Том XIII, №3. — С. 3-10.
4. Приказ МЗ РФ № 70н от 27.02.2023 «Об утверждении критериев оказания медицинской помощи больным с гепатитом С в условиях дневного стационара и стационарных условиях в соответствии с клиническими рекомендациями, оплата которой осуществляется за счет средств обязательного медицинского страхования». — URL: <https://rulaws.ru/amp/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-27.02.2023-N-70n/> (дата обращения: 19.12. 2023).
5. Хронический вирусный гепатит С. Клинические рекомендации. — 2021. — URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskij-virusnyj-gepatit-s-khvgs-u-vzroslykh_14028/ (дата обращения: 15.01.2024)
6. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации. — 2022. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1 (дата обращения: 22.12.23)
7. Жданов К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев и др. // Журнал инфектологии. — 2018. — № 16(2). — С. 98-103.
8. Дудина К.Р. Долгосрочный мониторинг фиброза и стеатоза печени у больных хроническим гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию / К.Р. Дудина, П.А. Белый, И.В. Маев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2022. — 32(5). — С. 31-42. — DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-5-31-42
9. Бакулин И.Г. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, В.А. Кейян и др. // Терапевтический архив. — 2016. — №2. — С. 51-52.
10. Бацких С.Н. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный» / С.Н. Бацких, С.В. Морозов, В.П. Чуланов и др. // Терапевтический архив. — 2012. — №11. — С. 1-7.
11. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases / F. Negro // *J. Hepatol.* — 2014. — №61 (1 Suppl). — P. 69-78. — DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.003.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Belyj P.A. Znachenie steatoza pecheni i metabolicheskikh narushenij v formirovanii tyazhelogo porazheniya pecheni u bol'nyh hronicheskim gepatitom S [The importance of liver steatosis and metabolic disorders in the formation of severe liver lesions in patients with chronic hepatitis C has been shown] / P.A. Belyj, K.R. Dudina, E.A. Klimova et al. // *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious diseases: news, opinions, education]. — 2021. — V. 10. — № 2. — P. 8-15 [in Russian].
2. Lim T.R. Metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection: does it still matter in the era of directly acting antiviral therapy? / T.R. Lim // *Hepat Med.* — 2014. — № 6. — P. 113-118. — DOI: 10.2147/HMER.S60083
3. Dubolazova YU.V. Steatoz pecheni pri hronicheskom gepatite S: dve prichiny — dva resheniya [Liver steatosis in chronic hepatitis C: two causes — two solutions] / YU.V. Dubolazova, A.O. Bueverov // *Rossijskie Medicinskie Vesti* [Russian Medical News]. — 2008. — V. XIII, №3. — P. 3-10 [in Russian].
4. Prikaz MZ RF № 70n ot 27.02.2023 «Ob utverzhdenii kriteriev okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nym s gepatitom S v usloviyah dnevnogo stacionara i stacionarnyh usloviyah v sootvetstvii s klinicheskimi rekomendacijami, oplata kotoroj osushchestvlyaetsya za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 70n dated 02/27/2023 "On approval of criteria for the provision of medical care to patients with

hepatitis C in a day hospital and inpatient conditions in accordance with clinical recommendations, the payment of which is carried out at the expense of compulsory medical insurance."]. — URL: <https://rulaws.ru/amp/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-27.02.2023-N-70n/> (accessed: 19.12. 2023) [in Russian].

5. Hronicheskij virusnyj gepatit C. Klinicheskie rekomendacii [Chronic viral hepatitis C. Clinical recommendations]. — 2021. — URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskij-virusnyj-gepatit-s-khvgs-u-vzroslykh_14028/ (accessed: 15.01.2024) [in Russian]

6. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii [Non-alcoholic fatty liver disease in adults. Clinical recommendations]. — 2022. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1 (accessed: 22.12.23) [in Russian]

7. ZHDanov K.V. Eliminaciya HCV-infekcii: istoriya s prodolzheniem [Elimination of HCV infection: a story with a sequel] / K.V. ZHDanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev et al. // ZHurnal infektologii [Journal of Infectology]. — 2018. — № 16(2). — P. 98-103 [in Russian].

8. Dudina K.R. Dolgosrochnyj monitoring fibroza i steatoza pecheni u bol'nyh hronicheskim gepatitom S posle dostizheniya ustojchivogo virusologicheskogo otveta na protivovirusnyu terapiyu [Long-term monitoring of liver fibrosis and steatosis in patients with chronic hepatitis c after achieving a sustained virological response to antiviral therapy] / K.R. Dudina, P.A. Belyj, I.V. Maev et al. // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. — 2022. — 32(5). — P. 31-42. — DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-5-31-42 [in Russian]

9. Bakulin I.G. Novyj neinvazivnyj metod ocenki steatoza pri hronicheskix zabolevaniyah pecheni [A new non-invasive method for assessing steatosis in chronic liver diseases] / I.G. Bakulin, YU.G. Sandler, V.A. Kejyan et al. // Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]. — 2016. — №2. — P. 51-52 [in Russian].

10. Backih S.N. Virus gepatita S 3-go genotipa: takoj «prostoj», takoj «slozhnyj» [Hepatitis C virus of the 3rd genotype: so "simple", so "complex"] / S.N. Backih, S.V. Morozov, V.P. CHulanov et al. // Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]. — 2012. — №11. — P. 1-7 [in Russian].

11. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases / F. Negro // J. Hepatol. — 2014. — №61 (1 Suppl). — P. 69-78. — DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.003.