

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗМОЖНОЙ ХРОНИЗАЦИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА НА ОСНОВЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ЖЕЛЕЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

БЕЛОКОНОВА ЛЮДМИЛА ВЛАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Россия, 305007, Курск, ул. Сумская, 45г, e-mail: Ludmila2611@yandex.ru

ЗАЙЦЕВА ЛЮДМИЛА ЮРЬЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Россия, 305035, Курск, ул. Кольцова, 11

ТИТАРЕВА ЛЮДМИЛА ВИКТОРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Россия, 305007, Курск, ул. Сумская, 45г

Реферат. Цель исследования — повышение эффективности прогнозирования риска хронизации острых вирусных гепатитов на основе изучения уровня сывороточного железа. **Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 77 пациентов с вирусными гепатитами В и С. В соответствии с основными клинико-лабораторными критериями оценки все больные имели среднетяжелое течение заболевания. Содержание железа в сыворотке крови у больных изучалось в динамике: при поступлении, в процессе лечения и при выписке. В ходе диспансерного наблюдения за реконвалесцентами уровень сывороточного железа контролировался через 1, 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара. **Результаты и их обсуждение.** По результатам исследования нами установлено, что повышение уровня сывороточного железа у больных, перенесших острый вирусный гепатит, является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении риска хронизации заболевания. **Заключение.** Полученные нами данные дают основание использовать стойкую гиперферремию в качестве критерия хронизации острых вирусных гепатитов В и С и включить исследование сывороточного железа в схемы диспансеризации реконвалесцентов вирусного гепатита.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, сывороточное железо, риск хронизации.

Для ссылки: Белоконова, Л.В. Прогнозирование возможной хронизации вирусного гепатита на основе динамической оценки уровня железа в сыворотке крови / Л.В. Белоконова, Л.Ю. Зайцева, Л.В. Титарева // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 3. — С.7—11.

PREDICTION OF VIRAL HEPATITIS CHRONICITY BASED ON A DYNAMIC ASSESSMENT OF SERUM IRON LEVEL

BELOKONOVA LYUDMILA V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of infectious diseases and epidemiology of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, Sumschaya str., 45g, e-mail: Ludmila2611@yandex.ru

ZAYTSEVA LYUDMILA YU., C. Med. Sci. associate professor of the Department pediatrics of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, Koltsov str., 11

TITAREVA LYUDMILA V., C. Med. Sci. associate professor of the Department infectious diseases and epidemiology of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, Sumschaya str., 45g

Abstract. Aim of our study was to improve the efficiency of predicting the risk of chronisation of acute viral hepatitis based on the study of serum iron level. **Material and methods.** There were 77 patients with viral hepatitis B and C under our observation. According to the basic clinical and laboratory criteria all patients had moderate disease. The serum iron concentration was studied in dynamics: at admission, during treatment and at discharge. During the dispensary observation, convalescent's serum iron level was monitored after 1, 3, 6 and 12 months after discharge from the hospital. **Results and discussion.** It was established that increased levels of serum iron in patients with acute viral hepatitis is a poor prognostic factor in the risk of chronisation. **Conclusion.** Our data allow us to suspect that persistent hyperferremia is a criterion of chronicity of acute viral hepatitis B and C and include a serum iron test in the scheme of clinical examination of viral hepatitis convalescents.

Key words: viral hepatitis, serum iron, risk of chronisation.

For reference: Belokonova LV, Zaytceva LYu, Titareva LV. Prediction of viral hepatitis chronicity based on a dynamic assessment of serum iron level. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (3): 7—11.

Непременным условием успеха диспансерного наблюдения за реконвалесцентами вирусных гепатитов является его целенаправленность — решение задачи прогнозирования угрозы хронизации и контроля за выполнением предпи-

санных лечебно-профилактических рекомендаций. Только на такой основе становится возможной попытка заблаговременного проведения превентивной терапии, направленной на предупреждение хронизации [3]. К сожалению, в клинической практике не-

обходимая целенаправленность часто утрачивается, и диспансерное наблюдение за реконвалесцентами превращается в формальные осмотры. Выписка реконвалесцентов острого вирусного гепатита из стационара осуществляется без учета возможного формирования хронических поражений печени.

Цель исследования — повысить эффективность прогнозирования хронизации гепатитов на основе изучения динамики уровня железа в сыворотке крови.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 77 больных с острым вирусным гепатитом В (48 пациентов) и С (29 пациентов), получавших стационарное лечение в ОБУЗ ОКИБ им. Н.А. Семашко.

Все пациенты обследованы в соответствии со стандартами оказания специализированной помощи больным вирусными гепатитами. Показатели билирубина, трансаминаз и протромбинового индекса в крови являются лабораторными критериями тяжести клинического течения острого вирусного гепатита [5]. По степени выраженности интоксикации, показателям билирубина крови, активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), протромбиновому индексу (ПТИ) и другим лабораторным показателям отобранные больные имели среднетяжелое течение инфекции с индикацией маркеров вирусных гепатитов методами иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР) и были сопоставимы. По имеющимся анамнестическим данным больные направлялись в инфекционную больницу на 5—10-й день от начала заболевания.

Все больные получали только базисную терапию, входящую в стандарты оказания специализированной медицинской помощи, которая включала полупостельный режим, стол № 5, симптоматическую и патогенетическую терапию, внутривенную инфузионную терапию (5% раствор глюкозы, раствор Рингера).

Уровень железа у больных вирусными гепатитами изучался в динамике: при поступлении больных в клинику, в динамике заболевания (чаще на 14-й день пребывания в стационаре) и перед выпиской (на 21—28-й день пребывания в стационаре). Содержание железа в сыворотке крови реконвалесцентов определялось через 1, 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара, в сроки, зависящие от состояния обследуемого и результатов последнего лабораторного исследования. Забор венозной крови для определения уровня железа проводился утром натощак из локтевой вены параллельно с забором крови для проведения рутинных биохимических тестов.

В ходе эксперимента нами использовался стандартный набор реагентов «Железо» для фотометрического определения концентрации ионов железа, относящийся к серии «Био-Ла-Тест».

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления средней арифметической (M) и ошибки средней (m). Для установления статистической достоверности различий в сравниваемых величинах мы использовали математический метод построения динамических рядов и параметрический критерий Стьюдента. За

уровень достоверности принималась вероятность различия, равная 95% ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции сравниваемых величин определяли по Пирсону. Информативность признака вычисляли по формуле Кульбака. Математическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ «Microsoft Excel-2003» и «Statistica 6.0».

Все больные после выписки из стационара находились под диспансерным наблюдением. С повышенным содержанием железа в сыворотке крови было выписано 64 пациента, из них вирусный гепатит В перенесли 37 человек, гепатит С — 27 человек. Все реконвалесценты после выписки из стационара соблюдали в течение полугода рекомендуемый нами режим.

Программа диспансерного обследования включает повторные клинические осмотры (анализ жалоб, оценка толерантности к пищевым нагрузкам, определение размеров печени, размеров селезенки, цвета мочи, кала и др.), биохимические исследования (АлАТ, АсАТ, содержание билирубина в крови, при необходимости белковые пробы, уробилин в моче), индикация маркеров вирусных гепатитов методами ИФА, ПЦР, на фоне которых мы исследовали уровень железа в сыворотке крови [3].

Первичное диспансерное обследование реконвалесцентов было проведено в течение 30 дней после выписки, в сроки, зависящие от состояния больного и результатов контрольного лабораторного исследования при выписке.

Через месяц после перенесенной болезни 31 из 52 реконвалесцентов, перенесших вирусный гепатит В, никаких жалоб не предъявляли. При объективном осмотре изменений со стороны внутренних органов у этой группы обследованных не обнаружено. Остальные 21 человек отмечали слабость, недомогание, быструю утомляемость, периодические боли в правом подреберье. Печень пальпировалась у края реберной дуги у 10 человек, выступала из-под края реберной дуги на 1—1,5 см у 7 человек.

Содержание билирубина через месяц после выписки колебалось от 8,46 до 36,66 мкмоль/л и составляло в среднем $(16,52 \pm 0,90)$ мкмоль/л, АлАТ — от 27 до 59 ЕД/л [в среднем $(29,0 \pm 1,2)$ ЕД/л]. Уровень ионов железа в сыворотке крови находился в пределах от 15 до 51 мкмоль/л, в среднем составляя $(29,8 \pm 1,6)$ мкмоль/л [норма $(21,6 \pm 0,9)$ мкмоль/л] (табл. 1).

Через 3 мес после выписки из стационара содержание ионов железа в сыворотке крови было повышенным у 9 из 32 обследованных [в среднем $(32,9 \pm 1,9)$ мкмоль/л], у 8 из них уровень АлАТ также был повышенным [$(56,0 \pm 1,2)$ ЕД/л]. Показатели пигментного обмена нормализовались к этому периоду у всех реконвалесцентов.

Через 6 мес обследовано 28 реконвалесцентов. Из них у 8 человек содержание железа в сыворотке крови было повышенным [$(30,2 \pm 0,7)$ мкмоль/л], у остальных — в норме. У 5 из 28 реконвалесцентов уровень АлАТ был повышенным [$(53,0 \pm 1,2)$ ЕД/л].

Через 12 мес после выписки из стационара обследовано 24 человека. Из них у 5 реконвалесцентов

Таблица 1

Показатели биохимического анализа крови реконвалесцентов вирусного гепатита В после выписки, $M \pm m$

Сроки обследования, мес	Общий билирубин, мкмоль/л	АлАТ, ЕД/л	Тимоловая проба, ед	Fe ²⁺ , мкмоль/л
1	16,52±0,9	29,0±1,8	6,1±0,06	29,8±1,6*
3	14,45±1,08	27,0±1,6	3,4±0,04	21,72±1,7
6	10,53±1,18	26,0±1,2	2,2±0,01	17,0±2,0
12	9,27±2,31	26,0±0,9	1,8±0,02	14,4±2,4
Контрольная группа	9,1±2,0	26,0±1,7	1,3±0,2	21,6±0,9

Примечание: *различия со средними показателями контрольной группы [(21,6±0,90 мкмоль/л) достоверны, $p < 0,001$].

концентрация железа в сыворотке крови оставалась повышенной [(29,6±0,4) мкмоль/л], у 5 обследованных уровень АлАТ был выше нормы [(44,0±0,9) ЕД/л].

Через месяц после перенесенного вирусного гепатита С обследовано 25 человек, из них у 20 содержание железа в сыворотке крови оставалось на повышенном уровне [(35,5±1,4) мкмоль/л]. У 18 реконвалесцентов уровень АлАТ оставался повышенным и составлял в среднем (53,0±1,2) ЕД/л, уровень билирубина находился в пределах нормальных величин (табл. 2).

При обследовании реконвалесцентов через 3 мес после выписки из стационара повышенный уровень железа был обнаружен у 17 человек [(32,5±1,3) мкмоль/л], повышенный уровень АлАТ — у 15 человек [(48,0±0,8) ЕД/л].

Через 6 мес содержание железа оставалось на повышенном уровне у 17 обследованных, составляя при этом (31,3±1,1) мкмоль/л, уровень АлАТ был выше нормы у 15 обследованных и составлял в среднем (45,0±1,2) ЕД/л.

Через 12 мес после выписки концентрация ионов железа в сыворотке крови была выше нормы у 17 обследованных [(30,7±1,2) мкмоль/л] и у них же уровень АлАТ был выше нормы [(44,0±0,8) ЕД/л].

Свободное железо инициирует цепные реакции образования свободных радикалов, которые, в свою очередь, приводят к перекисному окислению липи-

дов биомембран, повреждению белков и клеточного генома [2, 7].

Исследованиями последних лет доказано, что перегрузка организма железом приводит к неблагоприятному течению хронических вирусных гепатитов, увеличению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [8]. В литературе имеются противоречивые данные о наличии причинно-следственной связи между увеличением содержания железа и разрастанием фиброзной ткани в органах. Повышенная концентрация железа в печени может привести к повреждению ее клеток, развитию фиброза и цирроза [4].

Можно предположить, что длительно сохраняющаяся повышенная концентрация железа в сыворотке крови у реконвалесцентов вирусного гепатита является неблагоприятной для больного, так как ведет к избыточному отложению железа в печени, что усугубляет патологический процесс и усиливает функциональную недостаточность печени. Определение железа в комплексе с другими клинико-лабораторными методами обследования может быть рекомендовано перед окончательным снятием реконвалесцентов с диспансерного учета.

У 5 из 52 обследованных нами больных с острым вирусным гепатитом В и у 17 из 25 больных с острым вирусным гепатитом С процесс перешел в хроническую форму (табл. 3).

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови реконвалесцентов вирусного гепатита С после выписки, $M \pm m$

Сроки обследования, мес	Общий билирубин, мкмоль/л	АлАТ, ЕД/л	Тимоловая проба, ед	Fe ²⁺ , мкмоль/л
1	16,92±1,1	46,0±1,6	6,6±0,12	33,4±1,7*
3	14,38±0,9	42,0±1,2	5,4±0,04	28,9±1,4*
6	15,23±1,3	39,0±0,9	3,6±0,01	27,3±1,2*
12	20,16±2,4	36,0±1,3	2,4±0,04	26,9±1,2*
Контрольная группа	9,1±2,0	26,0±1,7	1,3±0,2	21,6±0,9

Примечание: *различия со средними показателями контрольной группы [(21,6±0,9) мкмоль/л] достоверны, $p \leq 0,001$.

Таблица 3

Исходы вирусных гепатитов

Исход вирусного гепатита	HBV+, n=52		HCV+, n=25	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Выздоровление	44	85	8	32
Затяжная и хроническая форма	8	15	17	68

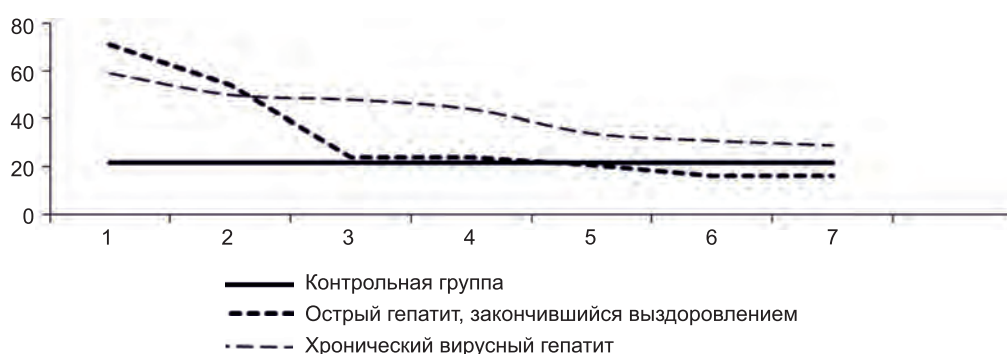
Диагноз хронического вирусного гепатита был поставлен на основании комплексного клинико-лабораторного исследования: давности процесса (более 6 мес), клинических проявлений (астенический синдром, умеренная гепатомегалия, повышение температуры тела до субфебрильных цифр), умеренного стабильного повышения уровня сывороточных трансаминаз (в 1,5—3 раза выше нормы), данных УЗИ печени и селезенки. У всех больных хроническим вирусным гепатитом В в течение 6 мес сохранялся высокий уровень HBs-антигемии.

Как следует из наших исследований, в группе лиц, у которых развился хронический гепатит, уровень железа в сыворотке крови длительно сохранялся на повышенном уровне.

Так, у реконвалесцентов вирусного гепатита В, закончившегося выздоровлением, средние показатели концентрации железа в сыворотке крови уже через 1 мес после выписки достигли верхних границ нормы, составляя при этом $(26,40 \pm 1,30)$ мкмоль/л. Через 3 мес после выписки из стационара уровень железа в сыворотке крови реконвалесцентов достиг средних показателей контрольной группы — $(21,14 \pm 0,79)$ мкмоль/л. У реконвалесцентов острого вирусного гепатита В, перешедшего в затяжные и хронические формы, уровень железа в сыворотке крови даже через 3 мес после выписки из стационара достоверно превышал средние показатели контрольной группы [$(33,11 \pm 0,79)$ мкмоль/л].

У реконвалесцентов вирусного гепатита С с нормальными показателями билирубина и АлАТ концентрация железа в сыворотке крови достигла нормы через 3 мес после перенесенного заболевания, составляя при этом $(24,22 \pm 1,23)$ мкмоль/л. У реконвалесцентов острого вирусного гепатита С с сохраняющимися повышенными биохимическими показателями уровень железа в сыворотке крови даже через 12 мес после выписки из стационара достоверно превышал средние показатели контрольной группы [$(29,25 \pm 1,70)$ мкмоль/л].

Анализируя рисунок, можно заметить, что у больных, у которых впоследствии развился хронический гепатит, уровень железа в сыворотке крови при поступлении был даже ниже, чем у больных, острый процесс у которых закончился выздоровлением.



Динамика концентрации железа в сыворотке крови при вирусных гепатитах: по оси абсцисс: 1 — при поступлении в стационар, 2 — в динамике заболевания, 3 — перед выпиской из стационара, 4 — через месяц после выписки, 5 — через 3 мес после выписки, 6 — через 6 мес после выписки, 7 — через 12 мес после выписки; по оси ординат: ионы железа, мкмоль/л

Однако длительность нормализации повышенной концентрации железа в сыворотке крови в группе лиц, патологический процесс у которых перешел в хроническую форму, была выше, чем у лиц с благоприятным прогнозом.

Возможно, длительность нормализации уровня железа в сыворотке крови может быть использована в качестве прогноза высокой вероятности хронизации вирусных гепатитов. Мы вычисляли показатель информативности уровня железа в сыворотке крови реконвалесцентов перед выпиской из стационара и через месяц после выписки с целью выявления групп риска вероятной хронизации вирусных гепатитов. Учитывая тот факт, что при $p < 0,05$ у 95% больных уровень железа находится в пределах $M \pm 2\sigma$, в качестве прогностического теста можно использовать определение сохраняющейся повышенной концентрации железа в сыворотке крови выше 26,2 мкмоль/л (табл. 4).

Таблица 4

Информативность повышенного уровня железа в сыворотке крови реконвалесцентов для прогноза вероятной хронизации вирусных гепатитов

		p_1	p_2	I
Железо сыворотки крови >26,2 мкмоль/л	Перед выпиской из стационара	1	0,78	0,2
	Через месяц после выписки из стационара	1	0,37	2,7

Примечание: p_1, p_2 — относительная частота признака соответственно в группах больных с острым вирусным гепатитом, закончившимся переходом в затяжные и хронические формы и выздоровлением (выраженная в долях единицы); I — информативность.

Из табл. 4 видно, что при прогнозе вероятной хронизации вирусного гепатита повышенная концентрация железа в сыворотке крови наиболее информативна при определении ее через месяц после выписки реконвалесцентов из стационара. Поскольку информативность определения повышенной концентрации железа в сыворотке крови перед выпиской из стационара меньше 0,5, в этот период нельзя рекомендовать использование определения катиона для прогноза хронизации острого вирусного гепатита.

Мы выяснили, что нарушение обмена железа является наиболее стойким по сравнению с другими видами обмена, и пока держится гиперферремия, патологические процессы в печени нельзя считать законченными, несмотря на нормализацию других функциональных проб. В связи с этим возникает необходимость проведения диспансерного наблюдения за всеми лицами, перенесшими вирусный гепатит. Наиболее строгий контроль должен быть установлен за лицами с явлениями гиперферремии до полного восстановления нормального уровня железа.

Определение железа в отдаленные сроки после перенесенного вирусного гепатита необходимо для суждения о степени восстановления функциональной способности печени и решения вопросов трудоустройства реконвалесцентов. Можно рекомендовать введение в число обычных биохимических исследований определение количества железа при поступлении, в период угасания основных симптомов заболевания и в фазу реконвалесценции. Простота и доступность методики позволяет рекомендовать ее не только в условиях стационара, но и в поликлинике.

Изучение в динамике количественного содержания железа в крови дает возможность наряду с клиническими данными в определенной степени судить о функциональном состоянии печени, о тяжести патологического процесса в организме больных. Генез стойкой гиперсидеремии у больных ХВГ, возможно, объясняется нарушением функции печени по депонированию железа. В результате биохимических нарушений ослабляются устойчивость и прочность металлоорганических соединений, они легче и быстрее отдают элемент [1]. Вместе с тем из-за утраты гепатоцитами способности ассимилировать железо разрушающихся эритроцитов происходит его накопление в сыворотке крови [6].

Материалы наших исследований дают основание использовать в качестве прогностического маркера стойко выраженную гиперсидеремию, проявляющуюся длительным сохранением высокого уровня железа в сыворотке крови.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биологическое действие химических элементов. Железо. Физиологические, фармакодинамические и токсические признаки / А.А. Хабаров, Д.А. Новиков, Е.В. Будко, Л.В. Одинченко. — Курск: КГМУ, 2004. — 114 с.
2. Богуш, Л.С. Роль железа в патогенезе алкогольной болезни печени / Л.С. Богуш // Рецепт. — 2007. — № 1 (51) — С.138—142.

3. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н.Д. Ющук [и др.] — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 160 с.
4. *Ивашкин, В.Т.* Фиброз печени: монография / В.Т. Ивашкин, Ч.С. Павлов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 168 с.
5. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — № 3. — С.58—88.
6. *Козлов, К.В.* Патогенетическая характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С: дис. ... канд. мед. наук / Козлов Константин Вадимович; ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. — СПб., 2009. — 125 с.
7. Нарушения обмена железа в патогенезе критических состояний (экспериментальное исследование) / Ю.П. Орлов [и др.] // Токсикологический вестник. — 2011. — № 2. — С.34—41.
8. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С / К.Р. Дудина [и др.] // Лечащий врач. — 2013. — № 10. — С.36—39.

REFERENCES

1. Habarov AA, Novikov DA, Budko EV, Odinchenko LV. Biologicheskoe dejstvie himicheskikh jelementov; zhelezo; fiziologicheskie, farmakodinamicheskie i toksicheskie priznaki [Biological effects of chemical elements; iron; physiological, pharmacodynamic and toxic signs]. Kursk: KGMU [KSMU]. 2014; 114 p.
2. Bogush LS. Rol' zheleza v patogeneze alkohol'noj bolezni pecheni [The role of iron in the pathogenesis of alcoholic liver disease]. Recept [Recipe]. 2007; 1 (51): 138-142.
3. Jushhuk ND, Klimova EA, Znojko OO, Karetkina GN, Maksimov SL, Maev IV. Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie [Viral hepatitis: clinic, diagnostics, treatment]. M : GJeOTAR-Media. 2014; 160 p.
4. Ivashkin VT, Pavlov ChS. Fibroz pecheni: monografija [Liver fibrosis: a monograph]. M:GJeOTAR-Media. 2011; 168 p.
5. Ivashkin VT, Jushhuk ND, Maevskaja MV, Znojko OO, Dudina KR, Karetkina GN et al. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastrojenterologicheskoj asociacii i Rossijskogo obshhestva po izucheniju pecheni po diagnostike i lecheniju vzroslyh bol'nyh gepatitom B [Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B]. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian magazine of gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2014; 3: 58-88.
6. Kozlov KV. Patogeneticheskaja harakteristika metabolizma zheleza u bol'nyh hronicheskim gepatitom S : dis. ... kand. med. nauk : 14.00.10 [Pathogenetic characterization of iron metabolism in patients with chronic hepatitis C : dissertation]. SPb. 2009; 125 p.
7. Orlov JuP, Ivanov AV, Dolgih VT, Lukach VN, Chesnokova MV, Pritykina TV et al. Narusheniya obmena zheleza v patogeneze kriticheskikh sostojanij (jeksperimental'noe issledovanie) [A disorder of iron metabolism in the pathogenesis of critical conditions (experimental study)]. Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Bulletin]. 2011; 2: 34—41.
8. Dudina KR, Caruk KA, Shut'ko SA, Bokova NO, Jushhuk ND. Faktory progressirujushhego techenija hronicheskogo gepatita S [Factors of progressive course of chronic hepatitis C]. Lechashhij vrach [Doctor]. 2013; 10: 36-39.