

И. В. Юркевич, И. А. Карпов, Д. Е. Данилов, Д. В. Литвинчук

РОЛЬ ФУКОЗЫ КРОВИ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРЕДИКТОРА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС ИНФЕКЦИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Введение. Хронический гепатит С широко распространен в популяции и обуславливает большое количество смертей в исходе заболевания. С учетом сохраняющейся актуальности диагностики и лечения хронического гепатита С, поиск дополнительных маркеров прогрессирования фиброза печени является актуальным направлением исследований.

Цель. Оценить клиническую значимость определения фукозы крови у пациентов с хронической ВГС инфекцией при различных стадиях фиброза печени.

Материал и методы. В исследование включено 77 пациентов с хронической ВГС инфекцией (хронический гепатит с различными стадиями фиброза печени, цирроз печени). В исследовании оценивались значения показателей общего анализа крови, коагулограммы, биохимического анализа крови, в том числе фукозы крови в группах по стадиям фиброза (наличию цирроза) печени. Статистический анализ выполнен в R 4.3.2. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Уровень фукозы крови у пациентов с выраженными стадиями фиброза (циррозом) печени составил 18,3 (14,7; 20,7) мг/дл (по сравнению с F0-F2 – 7,5 (6,7; 10,3) мг/дл, $p < 0,00001$). Выявлена корреляция уровня фукозы с рядом других лабораторных показателей, в том числе эритроцитами ($p < 0,001$), гемоглобином ($p < 0,01$), тромбоцитами ($p < 0,001$), средней концентрацией гемоглобина в эритроците ($p < 0,01$), щелочной фосфатазой ($p < 0,05$), альбумином ($p < 0,001$), ЛДГ ($p < 0,05$), однако корреляция с уровнем АЛТ и АСТ отсутствовала ($p > 0,05$).

Заключение. Уровень фукозы крови был существенно выше у пациентов с выраженными стадиями фиброза или циррозом печени. Отсутствие корреляции фукозы крови и выраженности цитолитического синдрома позволяет использовать фукозу как потенциальный дополнительный предиктор фиброза печени, особенно когда результаты эластографии печени могут подвергаться сомнению.

Ключевые слова: фукоза, гепатит С, цирроз печени, фиброз печени.

I. V. Yurkevich, I. A. Karpov, D. E. Danilov, D. V. Litvinchuk

THE ROLE OF BLOOD FUCOSE AS AN ADDITIONAL PREDICTOR OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV INFECTION

Introduction. Chronic hepatitis C is a widespread condition and poses severe burden on public health. Given the high relevance of chronic hepatitis C, the search for new prognostic markers of liver fibrosis progression is an important area of research.

Aim. To evaluate the clinical significance of fucose in patients with chronic HCV infection with various stages of liver fibrosis.

Methods. The study included 77 patients with chronic HCV infection (chronic hepatitis with various stages of liver fibrosis, cirrhosis of the liver). The study evaluated parameters of complete blood count, coagulation tests, biochemical blood analysis (including fucose) according to the stages of fibrosis (or cirrhosis). The statistical analysis was performed in R 4.3.2. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results. Blood fucose in patients with severe stages of liver fibrosis (or cirrhosis) – 18.3 (14.7; 20.7) mg/dl (compared to stages F0-F2 – 7.5 (6.7; 10.3) mg/dl, $p < 0.00001$). The fucose concentration correlated with a number of laboratory parameters: erythrocytes ($p < 0.001$), hemoglobin ($p < 0.01$), platelets ($p < 0.001$), average hemoglobin concentration in erythrocyte ($p < 0.01$), alkaline phosphatase ($p < 0.05$), albumin ($p < 0.001$), LDH ($p < 0.05$), but not with ALT and AST levels ($p > 0.05$).

Conclusion. Fucose concentration in blood was significantly higher in patients with severe stages of fibrosis or liver cirrhosis. Absence of correlation between blood fucose and cytolytic syndrome allows to use it as a potential additional predictor of liver fibrosis, especially in cases where the results of liver elastography may be questioned.

Key words: fucose, hepatitis C, liver cirrhosis, liver fibrosis.

Проблема диагностики и лечения хронического гепатита С является одним из приоритетных направлений мирового здравоохранения. Глобальная распространенность гепатита С в мире составляет 0,7 %, что соответствует 56,8 млн человек [1]. Частота хронизации ВГС инфекции достигает 80–85 % после первичного инфицирования [2]. У 18 % пациентов с хронической ВГС инфекцией в течение 20 лет развивается цирроз печени с риском последующей декомпенсации и формирования гепатоцеллюлярной карциномы, которые обуславливают большую часть летальных исходов, ассоциированных с вирусом гепатита С [3]. По данным ВОЗ за 2016 год, количество летальных исходов, ассоциированных с ВГС инфекцией, составило 399 тысяч человек [4].

Определение стадии фиброза печени является важным фактором оценки тяжести течения заболевания, рисков печеночной декомпенсации и развития гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, оценка стадии фиброза у пациентов с хронической ВГС инфекцией позволяет определить приоритетность начала противовирусного лечения, а в ряде случаев – схему, ее продолжительность и тактику наблюдения после достижения устойчивого вирусологического ответа [5]. Поэтому одним из приоритетных направлений исследований является поиск новых независимых биомаркеров выраженных стадий фиброза печени и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Имеются научные публикации, указывающие на более высокие уровни белок-связанной и свободной фукозы крови у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита В по сравнению с пациентами контрольной группы и пациентами с острыми вирусными гепатитами [6]. В тоже время роль фукозы как потенциального предиктора фиброза у пациентов с различными формами ВГС-инфекции в настоящее время недостаточно изучена.

Цель. Оценить клиническую значимость определения фукозы крови у пациентов с хронической ВГС инфекцией при различных стадиях фиброза печени.

Материал и методы

В исследование включено 77 пациентов с хронической ВГС инфекцией (хронический гепатит с различными стадиями фиброза печени, цирроз печени). Частота встречаемости различных стадий фиброза печени и цирроза печени у пациентов в исследовании представлена в таблице 1.

Таблица 1. Частота встречаемости различных стадий фиброза печени и цирроза печени у пациентов с ВГС инфекцией, включенных в исследование

Стадия фиброза	Количество пациентов (%)
F0	4 (5,2)
F0-F1	2 (2,6)
F1	1 (1,3)
F1-F2	3 (3,9)
F2	3 (3,9)
F2-F3	3 (3,9)
F3	4 (5,2)
F3-F4	15 (19,5)
F4 и (или) цирроз печени (в т. ч. клинически)	42 (54,5)
Всего	77 (100)

Анализ клинико-лабораторных показателей осуществлялся в укрупненных группах в зависимости от стадии фиброза печени: F0-F2 (13/77, 16,9 %) и F3-F4 (64/77, 83,1 %). Пациенты со стадией фиброза печени F2-F3 были включены в группу F3-F4. Все пациенты с клиническими признаками цирроза печени также были включены в группу F3-F4.

У пациентов, включенных в данную работу, тщательно собирался анамнез заболевания, выполнялся скрининг наиболее частых клинических проявлений хронических заболеваний печени, в т. ч. признаков цирроза печени. Оценка

сопутствующих заболеваний осуществлялась с применением шкалы Чарлсон.

В исследовании оценивались значения показателей общего анализа крови, коагулограммы, биохимического анализа крови, в том числе фукозы крови. Определение концентрации фукозы в сыворотке крови проводилось по методу Winzler и Dische [7, 8].

В исследовании применялись методы описательной статистики и корреляционный анализ по методу Спирмена. Количественные показатели представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения или медианы и межквартильного диапазона, категориальные (наличие или отсутствие признака) – в виде частот и процентов в группах. Сравнение количественных показателей осуществлялось с применением критерия Краскела-Уоллиса, категориальных показателей – с применением критерия хи-квадрат. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен в R 4.3.2. с пакетами dplyr, gtsummary, GGally.

Результаты и обсуждение

Количество мужчин составило 34/77 (44,2 %), женщин – 43/77 (55,8 %) пациента. Средний возраст составил 56 ± 14 лет. Средний вес пациентов – 85 ± 17 кг. Противовирусное лечение ВГС инфекции в анамнезе отмечено у 14/77 (18,2 %) пациентов, в том числе у 10/77 (13,0 %) проводилась интерферонотерапия, у 5/77 (6,5 %) применялись препараты прямого противовирусного действия.

Синдром желтухи в анамнезе имелся у 11/77 (14,3 %) пациентов. Телеангиоэктазии выявлены у 42/77 (54,5 %), пальмарная эритема у – 13/77 (16,9 %), гинекомастия – у 3/77 (3,9 %), печеночная энцефалопатия – 19/77 (24,7 %), варикозное расширение вен пищевода – у 25/77 (32,5 %).

Наличие сопутствующих заболеваний выявлено у 56/77 (72,7 %) пациентов, в том числе у 22/77 (28,6 %) присутствовало два сопутствующих заболевания, а у 10/77 (13,0 %) – три и более. Средний индекс коморбидности по шкале Чарлсон составил $4,64 \pm 2,54$ баллов. Встречаемость различных сопутствующих заболеваний отражено в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, в группе пациентов, включенных в исследование, наблюдалась высокая частота сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее распространенными были сахарный диабет, онкопатология, артериальная гипертензия.

Таблица 2. Встречаемость сопутствующих заболеваний

Сопутствующее заболевание	Количество пациентов (%)
Сахарный диабет	16/77 (20,8 %)
Онкологические заболевания	19/77 (24,7 %)
ХБП	6/77 (7,8 %)
Инфаркт миокарда	1/77 (1,3 %)
Лекарственная иммуносупрессия	1/77 (1,3 %)
ХОБЛ и (или) бронхиальная астма	8/77 (10,4 %)
Артериальная гипертензия	46/77 (59,7 %)
Острое нарушение мозгового кровообращения	2/77 (2,6 %)

В таблице 3 представлено распределение по генотипам ВГС у пациентов, включенных в исследование ($n = 77$).

Таблица 3. Распределение пациентов по генотипам ВГС

Генотип	Количество пациентов (%)
Генотип 1*	57/77 (74,0 %)
Генотип 2	2/77 (2,6 %)
Генотип 3	18/77 (23,4 %)

* В том числе у 8 пациентов определен субгенотип – у всех 1b.

Как следует из таблицы 3, преобладающим генотипом в исследовании являлся 1 генотип, что соответствует известному распределению генотипов ВГС в европейской популяции пациентов.

В таблице 4 представлено сравнение базовых показателей в группах по выраженности фиброза печени (наличию цирроза печени).

Как следует из таблицы 4, пациенты со стадиями фиброза F3-F4 и (или) с циррозом печени характеризовались большим возрастом, преобладанием женского пола, большей встречаемостью 1 генотипа вируса и большей массой тела. Преобладание пациентов с 1 генотипом в группе с F3-F4 и (или) с циррозом печени может быть обусловлено несколькими причинами. У пациентов с 1 генотипом отмечалась меньшая частота достижения устойчивого вирусологического ответа при использовании интерферонсодержащих схем. С позиции эпидемиологического процесса, преобладание 3 генотипа ВГС характерно для потребителей инъекционных наркотиков, пик использования которых наблюдался позднее, чем распространение ВГС 1 генотипа другими путями инфицирования, что косвенно находит подтверждение в более старшем возрасте пациентов с F3-F4 и (или) с циррозом печени.

Данная тенденция прослеживалась и при внутригрупповом анализе у пациентов с F3-F4

Таблица 4. Базовые показатели в укрупненных группах в зависимости от выраженности фиброза печени

Признаки	F0-F2	F3-F4 + ЦП	p
Возраст, лет	48 (±13)	58 (± 14)	0,015
Пол:			<0,01
женский	2/13 (15,4 %)	41/64 (64,1 %)	
мужской	11/13 (84,6 %)	23/64 (35,9 %)	
Генотип ВГС:			<0,01
генотип 1	4/13 (30,8 %)	53/64 (82,8 %)	
генотип 2	2/13 (15,4 %)	0/64 (0,0 %)	
генотип 3	7/13 (53,8 %)	11/64 (17,2 %)	
Вирусная нагрузка, ×10 ⁶ МЕ/мл	3,8 (2,3; 4,56)	1,42 (3,2; 2,8)	0,07
Вес, кг	77 (±11)	86 (± 17)	0,033
Лечение в анамнезе:			
Интерферон-содержание схемы	2/13 (15,4 %)	8/64 (12,5 %)	0,674
Препараты прямого действия	0/13 (0,0 %)	5/64 (7,8 %)	0,582

и (или) циррозом печени, представленном таблице 5, из которого следует, что пациенты с 3 генотипом были значительно моложе и среди них преобладали мужчины.

Таблица 5. Внутригрупповое сравнение возраста и пола у пациентов с F3-F4 и (или) циррозом печени

Признак	Пациенты с генотипом 1, n = 53	Пациенты с генотипом 3, n = 11	p
Возраст, лет	60 (53; 70)	47 (44; 54)	0,02
Пол:			0,046
женский	37/53 (69,8 %)	4/11 (36,4 %)	
мужской	16/53 (30,2 %)	7/11 (63,6 %)	

Анамнез лечения препаратами прямого противовирусного действия имелся только у пациентов с F3-F4 и (или) циррозом печени, поскольку на момент проведения исследования данные пациенты были более мотивированы к лечению новыми схемами лечения.

Частота встречаемости клинических признаков выраженных стадий фиброза печени у пациентов в группе F3-F4/цирроз печени представлена в таблице 6.

Таким образом, у значительного количества пациентов данной группы наблюдались клинические признаки выраженных стадий фиброза печени. Полученные результаты дополнительно подтверждают правильность включения пациентов в рассматриваемую группу.

Таблица 6. Частота встречаемости клинических признаков выраженных стадий фиброза печени у пациентов в группе F3-F4/цирроз печени (64 пациента)

Клинический признак	Пациентов, %
Желтушность кожных покровов/слизистых	11/64 (1,2 %)
Телеангиоэктазии	39/64 (60,9 %)
Пальмарная эритема	13/64 (20,3 %)
Гинекомастия	3/64 (4,7 %)
ВРВП	25/64 (39,1 %)
Гепатомегалия	43/64 (67,2 %)
Спленомегалия	42/64 (65,6 %)
Печеночная энцефалопатия	19/64 (29,7 %)
Асцит	10/64 (15,6 %)

Сравнение показателей общего анализа крови в группах по стадиям фиброза печени (или наличию цирроза) представлено в таблице 7.

Согласно результатам, представленным в таблице 7, у пациентов с выраженным фиброзом (циррозом) печени выявлены более низкие уровни гемоглобина, эритроцитов, и тромбоцитов, более высокие – тромбоцита. При сравнении других гематологических показателей (лейкоциты, MCV, MCH, MCHC, MPV, PDW, показатели лейкоцитарной формулы, СОЭ) статистически значимые различия отсутствовали ($p > 0,05$).

В таблице 8 представлено сравнение биохимических показателей (в т. ч. фукозы) крови

Таблица 7. Показатели общего анализа крови с наличием статистически значимых различий в зависимости от стадий фиброза печени

Показатель	F0-F2, N = 13	F3-F4 + ЦП, N = 64	p
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,98 (4,65; 5,02)	4,28 (3,86; 4,88)	0,00801
Гемоглобин, г/л	153 (138; 161)	134 (126; 152)	0,0248
PLT, ×10 ⁹ /л	171 (159; 206)	116 (75; 167)	0,00467
PCT, %	0,12 (0,11; 0,14)	0,09 (0,06; 0,13)	0,02797

Таблица 8. Показатели биохимического анализа крови и коагулограммы с наличием статистически значимых различий в зависимости от стадий фиброза печени

Показатель	F0-F2, N = 13	F3-F4 + ЦП, N = 64	p
Общий билирубин, мкмоль/л	13 (12; 19)	20 (16; 27)	0,00143
Прямой билирубин, мкмоль/л	4 (3; 6)	9 (4; 13)	0,00439
Альбумин, г/л	45 (42; 48)	40 (35; 44)	0,00577
ЛДГ, Ед/л	311 (300; 333)	357 (316; 474)	0,00825
Фукоза, мг/дл	7,5 (6,7; 10,3)	18,3 (14,7; 20,7)	<0,00001
ПТИ	0.99 (0.94; 1.00)	0.87 (0.79; 0.94)	0.00038

в зависимости от стадий фиброза печени (или наличия цирроза).

Согласно анализу, представленному в таблице 8, у пациентов с выраженным фиброзом (или циррозом) печени установлены более высокие уровни общего и прямого билирубина, ЛДГ и фукозы, а также более низкие уровни альбумина и ПТИ. По другим показателям (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий белок, глюкоза, амилаза, холестерин, мочевины, креатинин, Na, K, Cl) биохимического анализа крови статистически значимые различия не выявлены ($p > 0,05$).

Согласно результатам корреляционного анализа (метод Спирмена), выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи

между содержанием фукозы и показателями гемограммы: эритроцитов ($\rho = -0,443, p < 0,001$), гемоглобина ($\rho = -0,365, p < 0,01$), тромбоцитов ($\rho = -0,394, p < 0,001$) и средней концентрацией гемоглобина (МСНС) в эритроците ($\rho = -0,32, p < 0,01$). Необходимо отметить, что статистически значимые корреляции наблюдались только в группе пациентов с выраженным фиброзом печени ($\rho = -0,364, p < 0,01$; $\rho = -0,298, p < 0,05$; $\rho = -0,268, p < 0,05$; $\rho = -0,287, p < 0,05$ соответственно).

Согласно результатам корреляционного анализа (метод Спирмена), выявлены статистически значимые корреляционные связи между содержанием фукозы и показателями биохимического

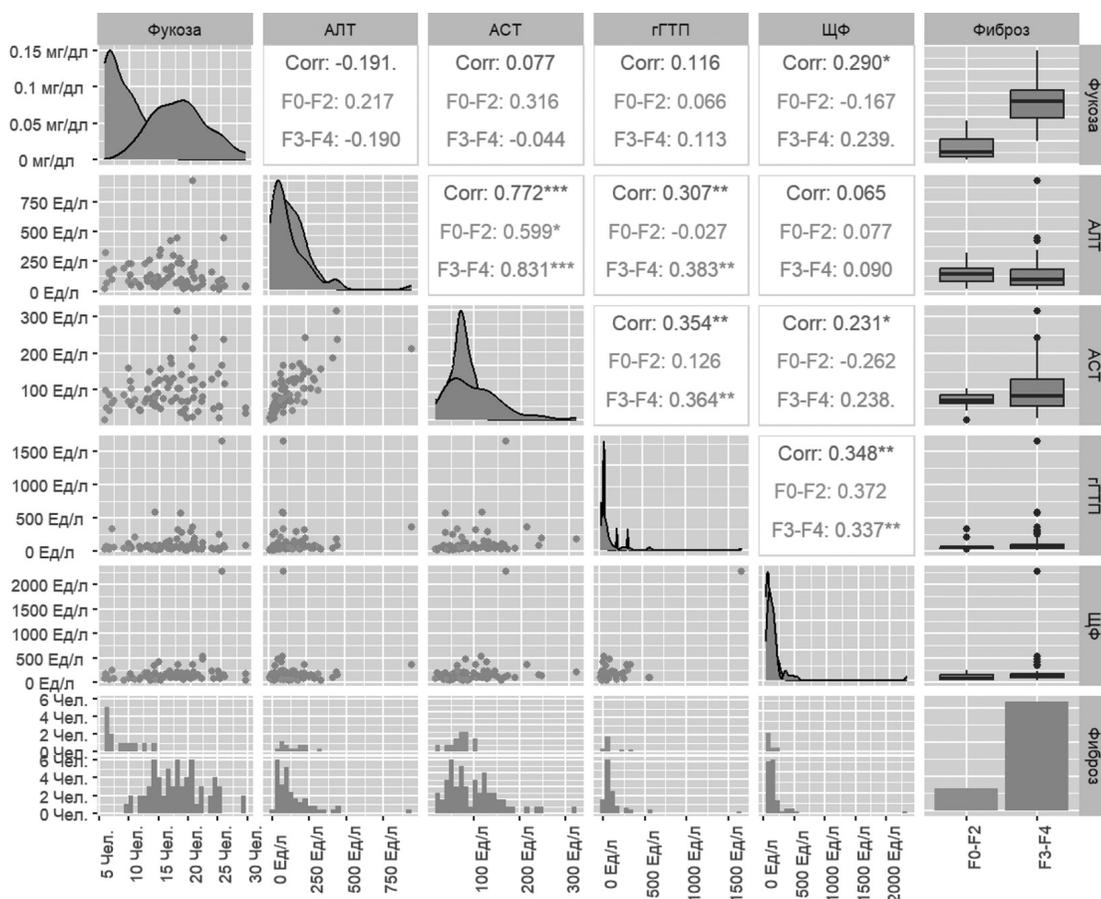


Рисунок 1. Результаты корреляционного анализа уровня фукозы и печеночных ферментов в группах по стадиям фиброза печени

анализа крови: щелочной фосфатазы ($p = 0,29$, $p < 0,05$), альбумина ($p = -0,415$, $p < 0,001$), ЛДГ ($p = 0,271$, $p < 0,05$), причем наблюдаемые корреляции при оценке в группе с выраженным фиброзом печени наблюдались только для альбумина ($p = -0,327$, $p < 0,01$).

Существенным является факт того, что уровень фукозы крови не коррелировал с показателями АЛТ или АСТ (рисунок 1), повышение которых является известной причиной недостоверности результатов эластографии печени в случаях выраженности цитолитического синдрома [9].

Пациенты с хронической ВГС инфекцией, включенные в данное исследование, характеризовались большой частотой сопутствующих заболеваний и наличием клинических признаков выраженных стадий фиброза печени.

Уровень фукозы крови был существенно выше у пациентов с выраженными стадиями фиброза (F3-F4) или циррозом печени ($p < 0,00001$).

Уровень фукозы крови коррелировал с показателями общего анализа крови (эритроциты, $p < 0,001$; гемоглобин, $p < 0,01$; тромбоциты, $p < 0,001$; МСНС, $p < 0,01$), показателями биохимического анализа крови (щелочная фосфатаза, $p < 0,05$; альбумин, $p < 0,001$; ЛДГ, $p < 0,05$).

Уровень фукозы крови не коррелировал с АЛТ и АСТ, что позволяет выделить фукозу крови как дополнительный предиктор стадии фиброза печени (наличия цирроза печени) у пациентов с хронической ВГС инфекцией и выраженным цитолитическим синдромом, при наличии которого результаты эластографии печени могут иметь существенные погрешности.

Литература

1. *Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study* / Polaris Observatory HCV Collaborators // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 7, № 5. – P. 396–415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6. PMID: 35180382.
2. *The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes* / R. Loomba [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 559–565.
3. *Webster, D. P. Hepatitis C* / D. P. Webster, P. Klenerman, G. M. Dusheiko // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, № 9973. – С. 1124–1135.
4. *Brunner, N. Trends of the Global Hepatitis C Disease Burden: Strategies to Achieve Elimination* / N. Brunner, P. Bruggmann // *J Prev Med Public Health.* – 2021. – Vol. 54(4). – P. 251–258. doi: 10.3961/jpmph.21.151. PMID: 34370938.
5. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series* / European Association for

the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018. PMID: 32956768.

6. *Serum and urinary fucose concentrations in hepatitis B-related cirrhosis and acute liver diseases* / N. Sathish Kumar [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 342, № 1–2. – P. 233–235.

7. *Dische, Z. A specific color reaction of methylpentoses and a spectrophotometric micromethod for their determination* / Z. Dische, L. B. Shettles // *J Biol Chem.* – 1948. – Vol. 175, № 2. – P. 595–603. PMID: 18880756.

8. *Winzler, R. J. Determination of serum glycoproteins* / R. J. Winzler // *Methods Biochem Anal.* – 1955. – Vol. 2. – С. 279–311. doi: 10.1002/9780470110188.ch10. PMID: 14393571.

9. *Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection* / T. E. Bapper [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Vol. 10, № 8. – С. 932–937. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.015. PMID: 22289876.

References

1. *Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study* / Polaris Observatory HCV Collaborators // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 7, № 5. – S. 396–415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6. PMID: 35180382.
2. *The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes* / R. Loomba [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33, № 5. – S. 559–565.
3. *Webster, D. P. Hepatitis C* / D. P. Webster, P. Klenerman, G. M. Dusheiko // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, № 9973. – S. 1124–1135.
4. *Brunner, N. Trends of the Global Hepatitis C Disease Burden: Strategies to Achieve Elimination* / N. Brunner, P. Bruggmann // *J Prev Med Public Health.* – 2021. – Vol. 54(4). – P. 251–258. doi: 10.3961/jpmph.21.151. PMID: 34370938.
5. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series* / European Association for the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, № 5. – S. 1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018. PMID: 32956768.
6. *Serum and urinary fucose concentrations in hepatitis B-related cirrhosis and acute liver diseases* / N. Sathish Kumar [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 342, № 1–2. – S. 233–235.
7. *Dische, Z. A specific color reaction of methylpentoses and a spectrophotometric micromethod for their determination* / Z. Dische, L. B. Shettles // *J Biol Chem.* – 1948. – Vol. 175, № 2. – S. 595–603. PMID: 18880756.
8. *Winzler, R. J. Determination of serum glycoproteins* / R. J. Winzler // *Methods Biochem Anal.* – 1955. – Vol. 2. – P. 279–311. doi: 10.1002/9780470110188.ch10. PMID: 14393571.
9. *Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection* / E. B. Tapper [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Vol. 10, № 8. – S. 932–937. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.015. PMID: 22289876.

Поступила 19.02.2024 г.