

# Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки

П.В. Селиверстов, В.Г. Радченко, И.Г. Сафроненкова, С.И. Ситкин

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

*У всех пациентов хроническими заболеваниями печени имеются дисбиотические нарушения разной степени тяжести, которые сочетаются с изменением цитокинового статуса. Использование пробиотика Линекс в комплексной терапии пациентов хроническими заболеваниями печени приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей, иммунологического статуса, что в свою очередь благотворно влияет на терапию, качество жизни и прогноз.*

**Ключевые слова:** дисбиоз, Линекс, интерлейкины, гепатит.

Организм имеет два основных детоксицирующих органа – печень, осуществляющую защиту организма посредством окислительных реакций, и пищеварительный тракт, микрофлора которого использует для целей детоксикации гидролитические восстановительные процессы [3, 16]. Нарушение взаимодействия этих систем приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и организме в целом. Поэтому гепатоэнтеральную циркуляцию различных органических и неорганических соединений можно без преувеличения причислить к кардинальным гомеостатическим механизмам. Снижение детоксикационной функции микрофлоры при дисбиозе, обусловленном различными патогенами, увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [9].

Дисбаланс микробиоты пищеварительного тракта при увеличении пропорции потенциально патогенных грамотрицательных бактерий ведет к значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксинов. Последние, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, воздействуя на мононуклеары синусоидов и гепатоциты, потенцируют неблагоприятные действия других токсикантов. До 90% всех эндотоксинов высвобождается факультативно анаэробными грамотрицательными бактериями. Эндотоксины в избыточном количестве повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободного радикального окисления, инициируют апоптоз и др. Нарушения кишечной микрофлоры встречаются у большинства больных с хроническими заболеваниями печени и воспалительными заболеваниями кишечника, причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко связывают с выраженностью изменений микроэкологии кишечника [1, 2]. Контаминация кишечника условно-патогенной и патогенной микрофлорой у таких пациентов способствует расстройству пристеночного пищеварения и всасывания микронутриентов, недостаточному синтезу витаминов К и группы В, нарушению белково-жирового, холестерина и билирубинового обмена, гепатоэнтеральной циркуляции с образованием токсичных веществ, повышению проницаемости стенок кишечника для бактерий и их токсинов, аллергенов, микро- и макромолекул; развивается интоксикация, снижаются барьерные функции печени, что в целом реализуется во взаимоотношающее поражение как кишечника, так и печени [10].

Дисбиоз развивается вследствие изменения количества микроорганизмов, постоянно присутствующих в кишечнике (бифидо-, лактобактерии, кишечной палочки), на фоне различных воздействий (психогенные, химические, механические, лекарственные – антибиотики и др.), нарушения соотношения бактерий в разных отделах кишечника, усиления размножения условно-патогенной и появления патогенной флоры. В патологический процесс вовлекается нервный аппарат кишечника, что приводит к нарушению двигательной и секреторной функции кишки, а это, в свою очередь, ведет к повреждению ее слизистой оболочки в результате длительного воздействия механических, токсических, аллергических факторов. Вследствие снижения двигательной активности кишечника нарастает количество токсичных веществ, которые всасываются в кровь и лимфу. Попадая в печень, они отрицательно воздействуют на ее функцию, нарушают процесс всасывания жиров. При этом жирные и желчные кислоты стимулируют секреторную функцию толстой кишки путем активации кишечной аденилатциклазы и увеличения проницаемости слизистой оболочки, что ведет к формированию дисбиоза.

При нарушении функции печени, в первую очередь – желчеобразующей, происходит повреждение кишечника. Так, дефицит желчных кислот способствует снижению бактерицидности желчи и избыточному бактериальному росту в кишечнике, нарушению гидролиза липидов, замедлению моторики билиарной системы и кишечника. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры сопровождается избыточной продукцией органических кислот, кишечного газа и этанола в результате микробного гидролиза компонентов пищи, что влечет за собой повышение осмолярности и снижение pH содержимого кишечника, а также бактериальную деконъюгацию желчных кислот и гидроксигирование жирных кислот с активацией секреторной функции кишечного эпителия. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке приводит к снижению содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов, нарушению процессов пищеварения и всасывания в результате падения внутрикишечного уровня pH и разрушения ферментов микрофлорой, развития структурных нарушений щеточной каймы энтероцитов при адгезии к слизистой оболочке кишки условно-патогенных бактерий. В ряде случаев это сопровождается развитием воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника из-за прямого цитотоксического воздействия бактериальных эндо- и экзотоксинов, ферментов, компонентов бактериальных клеток или антигенной стимуляции слизистой оболочки с формированием патологических иммунных механизмов.

На этом фоне повышается концентрация гидрофобных желчных кислот, которые являются коканцерогенами – стимулируют активацию апоптоза, влияют на индукцию некроза гепатоцитов, оказывают прямое цитотоксическое действие на мембраны, что повышает риск развития карциномы и рака толстой кишки [9, 10, 12].

Стенка кишечника служит барьером между внешней и внутренними средами организма. Она имеет свою иммунную систему, связанную со слизистой оболочкой (GALT). Эта иммунная система должна вырабатывать иммунный ответ против токсически действующих антигенов и в то же время оставаться иммунотолерантной к безопасным антигенам, содержащимся в продуктах питания и кишечной флоре. Для этого существуют механизмы, включающие экспрессию супрессорных цитокинов и активирование В-клеточных лимфоцитов с образованием нейтрализующих антител. В слое эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника имеются М-клетки, воспринимающие с помощью эндоцитоза потенциальные антигены, которые передаются специализированным Т-клеткам. Активированные Т-лимфоциты стимулируют выработку IgA В-лимфоцитами, в то время как другая часть Т-лимфоцитов попадает в системный кровоток. Оттуда после связывания с так называемыми адресинами слизистой оболочки они возвращаются обратно в собственную пластинку (хоминг) и становятся элементами иммунной защиты [6, 11, 15].

Слизистая оболочка имеет 2 вида Т-лимфоцитов: внутриэпителиальные (70–80% из них – CD8-положительные), которые, вероятно, осуществляют только первую линию иммунной защиты против антигенов просвета кишечника, а также лимфоциты собственной пластинки, выполняющие важнейшие регуляторные и эффекторные функции и потенцирующие возвращающимися Т-лимфоцитами. Антигены, резорбированные из просвета кишечника, расщепляются и встраиваются в молекулы HLA-I или HLA-II на поверхности клеток и представляются клеточной иммунной системе. Они распознаются CD-4-лимфоцитами (HLA-II) или CD-8-лимфоцитами (HLA-I) и контактируют с ними. Этот процесс стимулируется экспрессией ИЛ (ИЛ 1-β, ФНО α). Активация Т-лимфоцитов ведет к экспрессии цитокинов, из которых ИЛ 2, ИЛ 12 оказывают провоспалительное действие (Тх1-цитокины) и представляют клеточную цитотоксичность, а ИЛ 4, ИЛ 5 и ИЛ 10 – противовоспалительное, регуляторное действие (Тх2-цитокины). Под воздействием ИЛ 4, ИЛ 5 и ИЛ 10 происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, ответственные за выработку IgG, IgM, IgA [6, 11, 13, 14].

Таким образом, иммунологическая защита печени и кишечника от проникновения токсинов представлена сходными механизмами, что объясняет частоту сочетанной патологии гепатобилиарной системы и кишечника.

Бактерии, населяющие кишечник человека, непосредственно вовлечены в иммунный ответ. У здоровых людей иммунный ответ и иммунотолерантность регулируются клетками иммунной системы, например регуляторными Т-лимфоцитами, дендритными и эпителиальными клетками. Именно они отвечают за отсутствие иммунного ответа на антигены бактерий-комменсалов, а также на пищевые антигены. У генетически предрасположенных людей любое ослабление этих защитных механизмов вызывает усиленный иммунный ответ и как следствие – воспаление.

Таким образом, неоспорима тесная взаимосвязь печени и кишечника. Множество наблюдений доказывают большую частоту их сочетанной патологии, изменяющей течение заболеваний и печени, и кишечника и определяющей особенности обследования терапии и прогноз. От наличия дисбиотических нарушений во многом зависит тяжесть течения забо-

леваний, а адекватная коррекция таких состояний улучшает качество терапии [2, 4, 5].

Нами на кафедре внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии ФПК Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, изучена эффективность препарата Линекс в комплексной терапии пациентов хроническими заболеваниями печени и явлениями кишечной диспепсии.

Линекс относится к группе комбинированных пробиотических препаратов, так как состоит из 3 компонентов естественной микрофлоры. Одна капсула Линекса содержит не менее  $1,2 \times 10^7$  живых лиофилизированных молочнокислых бактерий: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*.

Пробиотиками называют средства, содержащие живые микроорганизмы и вещества микробного и другого происхождения, оптимизирующие микробиологический статус организма и оказывающие поэтому благоприятное действие на его физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции [8].

Основными требованиями к таким средствам, кроме безвредности при длительном применении пробиотического штамма, являются способность нормализовать функцию кишечника, синтезировать витамины, подавлять патогенные микроорганизмы, снижать уровень холестерина в крови, повышать устойчивость к инфекционным заболеваниям; они также должны быть устойчивыми к воздействию температуры, солей, желудочного сока и желчи двенадцатиперстной кишки, содержать живые микроорганизмы, адекватные микрофлоре здорового человека [7].

Мы изучали эффективность Линекса в лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени и явлениями кишечной диспепсии. Для достижения данной цели были сформулированы следующие задачи:

- оценить частоту дисбиоза толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени;
- определить выраженность клинических симптомов у пациентов хроническими заболеваниями печени и дисбиозом толстой кишки до и после лечения;
- оценить качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени до и после лечения;
- определить показатели ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО α до и после лечения;
- оценить качество жизни, изменение психического и эмоционального статуса у пациентов с хроническими заболеваниями печени и дисбиозом толстой кишки до и после лечения.

Отбор пациентов проводился на базе кафедры внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии ФПК СПбГМА им. И.И. Мечникова. Обследовано 30 больных хроническими заболеваниями печени с преобладанием абдоминальных болей и вздутия живота, расстройствами стула. Из них 20 составили основную группу (ОГ), 10 – группу сравнения (ГС). По нозологии заболеваний печени все пациенты распределились следующим образом: хронический криптогенный гепатит умеренной активности без признаков портальной гипертензии – у 7 человек, хронический вирусный гепатит В умеренной активности без признаков портальной гипертензии – у 7, хронический вирусный гепатит С умеренной активности без признаков портальной гипертензии – у 6, неалкогольный жировой гепатоз – у 10. Распределение по полу: 18 женщин и 12 мужчин (14 женщин и 6 мужчин – ОГ, 4 женщины и 6 мужчин – ГС). Средний возраст больных –  $45 \pm 11$  лет.

Линекс назначали по 2 капсулы 3 раза в день после еды на 1 мес.

Все пациенты прошли следующие клинические исследования:

- подробный стандартизированный респонс перед началом лечения и после него (оценивали жалобы, особенности анамнеза болезни и жизни, данные объективного осмотра);
- исключение органической патологии кишечника (эндоскопическое либо рентгенографическое исследование);
- бактериологическое исследование качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки (перед началом лечения и после него);
- исследование иммунологического статуса: ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО $\alpha$  – спонтанная и индуцированная продукция; содержание в сыворотке крови (перед началом лечения и после него);
- исследование психосоциального статуса (по опроснику депрессии Цунга, опроснику Спилберга–Ханина, опроснику качества жизни SF-36).

До лечения все пациенты предъявляли жалобы на явления кишечной диспепсии: боли в животе с локализацией в околопупочной области или по ходу толстой кишки, нарушения стула, метеоризм. Боли были у всех пациентов – преимущественно монотонные и ноющие, реже – схваткообразные, несколько ослабевающие после дефекации. Все пациенты жаловались на расстройство стула, из них у 6 (30%) до лечения отмечалась склонность к запорам: стул 4–5 раз в неделю 1–2-го типа по Бристольской шкале; у 9 (45%) наблюдались эпизоды непоследовательной диареи – стул 1–2 раза в сутки, не более 10 раз в неделю, 5–6-го типа по Бристольской шкале; у 5 (25%) чередовались поносы и запоры. На отрыжку воздухом жаловались 17 (85%) пациентов, на тошноту – 14 (70%), на чувство переполнения желудка – 16 (80%), на урчание в животе – 11 (55%); метеоризм беспокоил 13 (65%) пациентов.

При бактериологическом исследовании испражнений всех 30 пациентов с хроническими заболеваниями печени дисбиоз толстой кишки был установлен у всех (у 37% – I стадии, у 50% – II, у 10% – III, у 3% – IV).

У 2 пациентов ОГ и 1 пациента ГС по результатам эндоскопического обследования имелись катаральные изменения слизистой оболочки прямой кишки, что сочеталось с III и IV стадиями дисбиоза.

После окончания курса лечения Линексом выявлена выраженная регрессия клинических признаков: значительно уменьшились выраженность отрыжки, частота и интенсивность болей, метеоризм и урчание в животе, тошнота и чувство переполнения в желудке. У пациентов ГС также отмечалась регрессия жалоб, но их чаще беспокоили абдоминальные боли, расстройство стула, тошнота и чувство переполнения желудка; интенсивность вздутия и урчания в животе снижалась, но меньше, чем в ОГ.

Таким образом, у всех пациентов на фоне лечения наблюдалась достоверная регрессия основных клинических проявлений дисбиоза толстой кишки. В ОГ на фоне приема Линекса боли сохранялись лишь у 3 (15%) пациентов; у остальных значительно уменьшились их интенсивность и частота. Ощущение вздутия живота к концу исследования сохранялось лишь у 2 (10%) пациентов, при этом интенсивность метеоризма уменьшилась. Пациенты отмечали также улучшение процесса дефекации – появление более мягкого стула, уменьшение натуживания при дефекации у лиц со склонностью к констипации и снижение частоты эпизодов диареи у пациентов со склонностью к послаблению стула.

В ГС у 2 (20%) больных сохранялись боли и вздутие живота, интенсивность их снижалась в процессе лечения, но у 5 (50%) к концу терапии сохранилось вздутие живота, причем у 1 оно было практически постоянным; нормализации стула не отмечалось.

До лечения в ОГ было снижено количество нормальной микрофлоры кишечника (бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды), и увеличено – условно-патогенной (условно-патогенные микроорганизмы, стафилококки, грибы рода *Candida*); после лечения это соотношение изменилось – отмечалась положительная динамика.

В ГС картина была несколько иной – как и в ОГ до лечения, было снижено количество нормальной микрофлоры толстой кишки и увеличено – условно-патогенной, но после лечения показатели количественного и качественного состава микрофлоры толстой кишки практически не изменились.

Контрольное эндоскопическое исследование прямой кишки проведено 3 пациентам (2 – из ОГ и 1 – из ГС). У пациента из ГС динамики в сравнении с предыдущими результатами не зафиксировано, зато в основной группе у 1 пациента полностью исчезли изменения слизистой на фоне значительной положительной динамики общего самочувствия, а у другого уменьшилась степень воспалительных изменений в кишке.

На фоне терапии у всех больных ОГ отмечены: снижение уровня лейкоцитов; СОЭ; активности АсАТ, АлАТ; щелочной фосфатазы; содержания билирубина, холестерина; рост уровня эритроцитов, тромбоцитов (что особенно важно для пациентов с хроническими заболеваниями печени), гемоглобина. В группе сравнения достоверных различий не получено ни по одному показателю.

Отмечается снижение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО  $\alpha$  и в их содержания в сыворотке крови, т.е. пробиотик Линекс существенно влияет на их выработку, что обуславливает иммуномодулирующий эффект.

Таким образом, воспалительный процесс в кишечнике, обусловленный дисбалансом в микрофлоре кишечника из-за преобладания «агрессивных» бактерий и недостатка «протективных», может быть подавлен путем перорального применения пробиотика Линекс, который восстанавливает микробиотический баланс. Пробиотик Линекс оказывает не только местное, но и общее, системное противовоспалительное действие. Системная природа его противовоспалительной активности проявляется уменьшением концентрации провоспалительных цитокинов и ФНО  $\alpha$ . Этот универсальный механизм действия пробиотика Линекс позволяет использовать его для лечения как локальных, так и системных воспалительных процессов.

При хронических заболеваниях печени, сочетающихся с дисбиозом толстой кишки, депрессивные состояния в ОГ выявлены у 6 (30%) пациентов на уровне легкой депрессии (50–58 баллов по шкале Цунга). На фоне терапии уровень депрессии незначительно снижался, но достоверных различий не получено. В ГС легкая степень депрессии выявлена у 4 (40%) пациентов, динамики после лечения не отмечалось.

Уровни реактивной тревожности были низкими до и после терапии. Показатели личностной тревожности были несколько выше и соответствовали умеренным, но достоверно не изменились на фоне терапии. Только у 4 (20%) пациентов из ОГ личностная тревожность была высокой до начала терапии и после. Данные о динамике показателей личностной тревожности у пациентов ГС до и после лечения подобны таковым в ОГ: до лечения у 3 (30%) пациентов отмечалась высокая личностная тревожность, сохраняющаяся и после терапии.

Показатели качества жизни были значительно снижены по всем шкалам, но больше всего – по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (43 балла), по шкалам интенсивности боли (44 балла) и жизненной активности (48 баллов).

В разной степени повышение суммарных баллов на фоне терапии отмечено по большинству шкал, максимальное – по шкалам ролевого функционирования, жизненной активности.

За время наблюдения побочных эффектов, явлений переносимости препарата или нежелательных явлений не выявлено. Все пациенты отмечали хороший клинический эффект.

Лечение пациентов с хроническими заболеваниями печени остается сложной задачей. Результаты исследования позволяют констатировать высокую эффективность препарата Линекс в лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени, в клинической картине которых преобладают диспепсические явления, болевой синдром, вздутие живота. Препарат может быть рекомендован для приема больными в комплексной терапии хронических заболеваний печени с явлениями кишечной диспепсии, с различной степенью выраженности дисбиотических нарушений, как с конституцией, так и с синдромом диареи ввиду его положительного влияния на регулярность стула.

Данные исследования дают основания для следующих выводов:

- Частота встречаемости дисбиоза толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени – 100%.

- У пациентов с хроническими заболеваниями печени и дисбиозом толстой кишки заболевание характеризуется диспепсическими проявлениями, метеоризмом, болевым синдромом, расстройствами стула.

- Препарат Линекс нормализует микрофлору толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени (снижается количество условно-патогенной флоры: условно-патогенные микроорганизмы, стафилококки, грибы рода *Candida*), возрастает количество нормальной микрофлоры кишечника (бифидобактерии, лактобактерии, бактероид). После лечения отмечена положительная клиническая и эндоскопическая динамика: уменьшились интенсивность и частота болей, интенсивность вздутия живота; нормализовался стул, снизилась выраженность воспалительных явлений в кишке. Улучшая микрофлору кишечника, Линекс положительно влияет на течение хронических заболеваний печени, являясь не симптоматическим, а патогенетическим средством лечения при хронических заболеваниях печени с дисбиозом кишечника, когда в клинической картине преобладают боли, метеоризм, диспепсические проявления.

- На фоне приема препарата Линекс нормализуются биохимические показатели крови: снижаются уровень лейкоцитов, СОЭ, активность АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, содержание билирубина, холестерина; возрастают уровни эритроцитов, тромбоцитов. Нормализуются и иммунологические показатели крови, снижается продукция провоспалительных цитокинов: ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО  $\alpha$ , что обуславливает иммуномодулирующий эффект и положительно влияет на нормализацию функций печени и толстой кишки.

Таким образом, терапевтический потенциал пробиотика Линекс связан с комплексным воздействием на макроорганизм: повышается колонизационная резистентность кишечника, снижается выраженность воспалительных процессов, улучшается состояние общего и местного иммунитета, что обосновывает расширение клинического применения пробиотика Линекс для лечения больных с различными воспалительными заболеваниями как печени, так и кишечника.

Препарат Линекс хорошо переносится, может назначаться длительно – на месяц – без опасности развития побочных явлений у пациентов без органической патологии толстой кишки с синдромом абдоминальных болей, метеоризмом и диспепсическими проявлениями. Препарат способствует улучшению качества жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М., Захарченко М.М., Богданов И.В.* Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. – СПб., 2003. – 36 с.
2. *Закиров И.Г.* Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. – Казань, 2003. – 86 с.
3. *Корвякова Е.Р.* Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции: Автореф. дис... докт. мед. наук. – СПб., 2000. – 44 с.
4. *Кортев А.И., Власова Э.В., Доцков Г.И. и др.* Влияние вирусного гепатита В на состояние микробного пейзажа толстой кишки // Эпидемиология, диагностика и профилактика вирусных инфекций. – Сб. науч. тр. – Свердловск, 1988. – С. 83–86.
5. *Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е.* Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // Consilium medicum. – 2004. – Т.6, №6. – С.406–409.
6. *Ульрих Лейшнер/ Пер. с нем. А. Шептулин.* Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром – М. «Анахарсис», 2005. – с.176.
7. *Шевелева С.А.* Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса // Вопр. питания. – 1999. – № 2. – С. 32–39.
8. *Шендеров Б.А., Манвелова М.А., Степанчук Ю.Б., Скиба Н.Э.* Пробиотики и функциональное питание // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. – № 7. – С. 30–34.
9. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей / Пер. санг. – М., 1999. – С. 859.
10. *Эсель А.Е., Склярченко Г.Г., Васильева Л.И., Соболева Е.М.* Общие вопросы кишечного дисбиоза у взрослых. – Тбилиси: «Сабчота Сакартвелло», 1985. – 68 с.
11. *Angulo P., Lindor K.* Primary sclerosing cholangitis // Hepatology. – 1999; 30: 325–332.
12. *Beloborodov S., Ivanov A., Mitrochin S.* The strong vegetarian diet as a risk factor for the digestive tract microflora dysbiosis: Abstr. Int. Symp. – 2nd World Congr. «Anaerob. Bact. And Infec.», Nice, Oct. 3–6, 1998 // Microb. Ecol. Health and Disease. – 1998. – Vol. 10, № 3–4. – P. 198–199.
13. *Cacoub P., Poynard T., Ghillani P. et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C // Arthr. Rheum. – 1999; 42: 2204–2212.
14. *Ferri C., Giuggioli D., Cassato M. et al.* HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies // Clin. Exp. Rheum. – 2003; 21 (31): 78–84.
15. *Kim J., Sherker A.* Antiviral therapy: role in the management of extrahepatic diseases // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 2004; 33: 693–708.
16. *Marcean P., Biron S., Mould F.S. et al.* Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol.84. – P.1513–1517.