

Магниево-цинковый статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Профессор Е.Ю. Плотникова¹, М.С. Карягина², М.А. Шамрай², к.м.н. С.Ф. Зинчук¹, к.м.н. Е.Н. Баранова¹, к.м.н. С.А. Максимов³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский ГМУ» Минздрава России

²ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово

³ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

РЕЗЮМЕ

Вирусный гепатит – это заболевание, которое по широте и интенсивности распространения занимает второе место в мире после гриппа и острых респираторных инфекций. Изучение особенностей нарушения звеньев минерального обмена при вирусных гепатитах позволяет детализировать общую картину этого заболевания, а значит, и оптимизировать подходы к его лечению. В статье представлена роль магния и цинка в организме человека в норме и при хронических вирусных гепатитах. Описана проблема их дефицита в организме при хронических вирусных гепатитах С и В.

Цели исследования: оценить уровень тканевых магния и цинка у пациентов с хроническими гепатитами В и С, сравнить полученные результаты с уровнем тканевых магния и цинка у здоровых людей в группе контроля.

Материал и методы: исследован магниево-цинковый статус в тканях у 119 человек с хроническими гепатитами В и С методом масс-спектрометрии. Контрольную группу составили 30 здоровых человек. Референсные значения магния в ногтях у мужчин – 45–105 мкг/г, у женщин – 90–300 мкг/г. Референсные значения цинка в ногтях у мужчин – 180–240 мкг/г, у женщин – 216–276 мкг/г. Так как референсные значения тканевого магния и цинка различались у мужчин и женщин, пациентов разделили в каждой группе по полу.

Результаты: выявлено, что хронические гепатиты В и С сопровождаются магниевой и цинковой тканевой недостаточностью. Показатели тканевого уровня магния и цинка у этих пациентов коррелировали с некоторыми биохимическими печеночными маркерами, а также с результатами оценки моторики билиарного тракта.

Выводы: полученные данные обосновывают необходимость включения в комплексное обследование пациентов, страдающих заболеваниями печени, исследование уровня тканевых магния и цинка, а применение в схемах комплексной терапии магниевых- и цинксодержащих препаратов способствует оптимизации лечения.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, хронический гепатит В, хронический гепатит С, магний, цинк, дефицит магния, дефицит цинка.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Карягина М.С., Шамрай М.А. и др. Магниево-цинковый статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 60–64.

ABSTRACT

The magnesium-zinc status at patients with chronic hepatitis B and C

Plotnikova E.Yu.¹, Karyagina M.S.², Shamray M.A.², Zinchuk S.F.¹, Baranova E.N.¹, Maximov S.A.⁴

¹Kemerovo State Medical University

²Regional clinical hospital of emergency medical service named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo

³Scientific research institute of Complex problems of cardiovascular diseases, Kemerovo

Viral hepatitis takes the second place in the world after the flu and acute respiratory infections in terms of the prevalence and incidence rate. The study of the peculiarities of the violation of the links of the mineral metabolism in viral hepatitis makes it possible to detail the general picture of this disease, and, therefore, to optimize the approaches to its treatment. The article presents the role of magnesium and zinc in the human body in normal and chronic viral hepatitis. The problem of their deficiency in the body with chronic viral hepatitis C and B is described.

Aim: to assess the level of tissue magnesium and zinc in patients with chronic hepatitis B and C. Compare the results with the level of tissue magnesium and zinc in healthy people in the control group.

Patients and methods: magnesium-zinc status in tissues in 119 people with chronic hepatitis B and C was studied by mass spectrometry. The control group consisted of 30 healthy people. The reference magnesium values in nails in men are 45-105 µg / g, in women 90-300 µg / g. The reference values of zinc in the nails in men are 180-240 µg / g, in women 216-276 µg / g. Since the reference values of tissue magnesium and zinc differed in men and women, in each group the patients were divided by gender.

Results: it was revealed that chronic hepatitis B and C were accompanied by tissue magnesium and zinc deficiency. The tissue levels of magnesium and zinc in these patients correlated with some biochemical hepatic markers, as well as with the results of the assessment of the motor function of the biliary tract.

Conclusions: the obtained data justify the need to include a study of the level of tissue magnesium and zinc into a complex examination of patients suffering from liver diseases, and the use of complex therapies of magnesium and zinc-containing drugs in the treatment schemes helps to optimize the treatment.

Key words: chronic viral hepatitis, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, magnesium, zinc, magnesium deficiency, zinc deficiency.

For citation: Plotnikova E.Yu., Karyagina M.S., Shamray M.A. et al. The magnesium-zinc status at patients with chronic hepatitis B and C // RМJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 60–64.

Введение

Вирусный гепатит – это заболевание, которое по широте и интенсивности распространения занимает второе место в мире после гриппа и острых респираторных инфекций. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн заболевших вирусными гепатитами, а инфицированных вирусными гепатитами – более 1 млрд человек. Поэтому любая аналитическая работа по исследованию взаимосвязи нарушений обменных процессов организма со степенью выраженности патологических процессов у больных гепатитом всегда приветствуется специалистами различного профиля, т. к. это, несомненно, имеет широкое теоретическое и прикладное значение. Изучение особенностей нарушения звеньев минерального обмена при вирусных гепатитах позволяет детализировать общую картину этого заболевания, а значит, и оптимизировать подходы к его лечению.

Нормальный уровень магния в организме человека признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. Среди катионов, присутствующих в организме человека, магний (Mg^{2+}) по концентрации занимает четвертое место, а внутри клетки – второе после калия среди других катионов (калий, натрий, кальций). В настоящее время установлено наличие более 290 генов и белковых соединений в последовательности генома человека, которые способны связывать Mg^{2+} как кофактор множества ферментов, участвующих более чем в 300 внутриклеточных биохимических реакциях. Mg^{2+} – естественный физиологический антагонист кальция (Ca^{2+}); универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, обеспечивает гидролиз АТФ, ингибируя разобщение окисления и фосфорилирование; регулирует гликолиз, накопление лактата; способствует фиксации калия (K^+) в клетках, поляризации клеточных мембран. Магний необходим для нормального протекания множества биохимических реакций и физиологических процессов, которые обеспечивают энергетику и функции различных органов, что определяет его ведущую роль в системном функционировании и позволяет рассматривать его как важнейший регулирующий фактор жизнедеятельности организма человека [1].

Дефицит магния

При дефиците магния происходит дестабилизация транспортных – некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК) (увеличивается число дисфункциональных молекул РНК), что сопровождается снижением и замедлением скорости синтеза белковых структур клеток с относительным преобладанием процессов апоптоза (один из механизмов старения). «Дефицит магния» – синдром, обусловленный снижением внутриклеточного содержания магния в различных органах и системах, множество симптомов которого свидетельствуют о мультиорганных нарушениях функционального состояния целостного организма в различных возрастных группах населения. В числе основных клинических состояний, патогенетически связанных с дефицитом магния, выделяют: метаболический синдром (МС), синдром хронической усталости, заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), дилатационная кардиомиопатия), синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ), синдром удлиненного интервала QT, «синдром реперфузии», пролапс митрального клапана); бронхиальная астма,

осложнения беременности и родов. Усугубление дефицита магния ассоциируется с рецидивами и ухудшением протекания этих заболеваний с развитием осложнений [2].

Гепатит и дефицит магния

Развитие цитолиза гепатоцитов при гепатитах связано с нарушением внутриклеточных метаболических процессов. В свою очередь, воспалительные, дистрофические и атрофические изменения со стороны гепатоцитов неизбежно сопровождаются нарушением депонирования магния в клетках и высвобождением его во внеклеточное пространство. В литературных источниках описывается незначительное выделение ионизированного магния с мочой при вирусных гепатитах, имеются отдельные данные об увеличении его ренальной экскреции в период клинического выздоровления. В результате цитолиза содержание натрия и кальция во внутриклеточном пространстве повышается, в то время как калия и магния – снижается. Это удлиняет сроки регенерации клеток вследствие дестабилизации клеточных мембран и ведет к развитию осложнений основного заболевания. Магниева недостаточность при вирусных гепатитах связана не только с нарушениями интермедиарного обмена веществ, но и с изменением процессов синтеза витаминных коферментов, в которых принимают участие ионы магния [3, 4].

Примерно 85% случаев вирусных гепатитов протекают на фоне дефицита магния. Поэтому необходимо контролировать магниевый баланс при этом заболевании [5]. Суточная потребность в магнии повышается не только в период болезни, но и в период выздоровления минимум на 1/3. Поскольку эта повышенная потребность редко удовлетворяется за счет пищи, то содержание магния в организме снижается, и отмечается, как правило, состояние умеренной гипомagneзиемии [6].

Гепатит и дефицит цинка

Цинк является важным микроэлементом в организме человека. Примерно 2 г этого металла распределено по всему телу здорового взрослого, обнаружено во многих органах и тканях. Установлено, что этот элемент стимулирует активность приблизительно 300 металлоферментов, имеет решающее значение для синтеза и распада нуклеиновых кислот и белкового обмена, азотистого обмена, а также участвует в антиоксидантной защите [7]. Начиная с середины XX в. активно велись работы по изучению микроэлементного состава организма человека при хронических болезнях печени. Еще в 1950 г. Vikbladh отметил, что содержание цинка в крови было низким при различных заболеваниях печени [8], и предположил, что в сыворотке крови содержится альбумин, свободно связанный с цинком, и глобулин, прочно связанный с цинком, и что при хронических заболеваниях печени более низкое содержание сывороточного цинка, возможно, объяснялось снижением уровня альбумина. При дальнейших исследованиях установлено, что истинный недостаток цинка не может быть точно выявлен только на основании снижения концентрации в сыворотке связанного с альбумином цинка, т. к. гипоальбуминемия является признаком печеночно-клеточной недостаточности, которая характерна для больших циррозов печени [9].

Среди механизмов, способствующих дефициту цинка у больных с хроническими заболеваниями печени, следует отметить недостаточный прием пищи, снижение кишечной

абсорбции и печеночно-кишечной экстракции цинка у больных с циррозом печени, наличие портосистемных шунтов, измененный метаболизм белка и аминокислот, а также потери в виде повышенной экскреции цинка с мочой, причем уровень цинкурии коррелировал с тяжестью цирроза печени, но не с количеством потребления алкоголя и приемом мочегонных препаратов [10].

Дефицит цинка нарастал в зависимости от стадии хронического гепатита, прогрессировал при компенсированном циррозе, усугублялся при декомпенсированном циррозе, гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Сывороточная и тканевая (в печени, по данным аутопсий пациентов с циррозом печени) концентрация цинка снижалась при хронических заболеваниях печени, и «цинковое истощение» было предложено считать возможной причиной фиброза печени [11]. При острой фульминантной печеночной недостаточности [12], циррозе печени, ГЦК, а также при алкогольных и вирусных гепатитах [13] подтверждено снижение всасывания цинка; назначение препаратов цинка улучшало течение заболеваний печени.

Роль цинка в патогенезе гепатита С

После идентификации нового вируса в 1989 г., названного вирусом гепатита С, который оказался основной причиной заболевания среди пациентов с хроническим гепатитом, и разработки тест-систем его обнаружения продолжалось изучение уровня содержания цинка у данной группы больных [14]. Интерес к изучению уровня цинка вновь возрос в последние 10 лет, по мере накопления сведений о роли цинка в репликации вируса гепатита С (HCV), о влиянии назначения препаратов цинка на исход противовирусной терапии, особенно у пациентов с 1 генотипом, о процессах формирования фиброза и цирроза печени и новых аспектах антифибротической терапии у пациентов с хронической болезнью печени любой этиологии. В 2012 г. был опубликован подробный обзор, посвященный этой теме [15].

Данные по изучению связи между генотипом HCV, вирусной нагрузкой и уровнем цинка в сыворотке крови несколько разноречивы. По данным K. Wang-Sheng et al. (2005) [16], имелись отрицательные корреляционные связи средней силы между количеством HCV-РНК и уровнем цинка в эритроцитах. M. Moriyama et al. определили, что концентрация цинка в сыворотке крови не была связана с генотипами HCV или количеством HCV-РНК, и, таким образом существование HCV не влияло на его концентрацию. Стало известно, что концентрация цинка в сыворотке крови у нелеченных пациентов с бессимптомным течением HCV была значительно ниже, чем у здоровых людей [17]. При исследовании механизмов репликации HCV установлено, что неструктурные 2, 3 протеиназы, а также неструктурный белок 5А являются цинксодержащими белками. Высказано предположение, что добавление препаратов цинка может улучшить вирусологический ответ при лечении 1 генотипа ВГС [18].

Установлена роль цинка в процессах фиброобразования печени. S. Loguercio et al. (1997) сделали вывод, что уровень цинка в крови тесно связан с фиброзом печени в случаях хронических болезней печени, а лекарственная терапия, направленная на увеличение концентрации сывороточного цинка, может ингибировать ход фиброза печени [19]. Многие исследования, в т. ч. упомянутые выше, показывали, что патологические состояния печени тесно связа-

ны с уровнем цинка в крови. Himoto et al. [20] выявили обратную корреляцию между стадиями фиброза печени и уровнем цинка в сыворотке при хроническом гепатите С (HCV), а также взаимосвязь дефицита цинка с резистентностью к инсулину у этих больных. Также данные авторы установили, что дефицит цинка в сыворотке крови у пациентов с циррозом печени был обусловлен снижением поглощения цинка, повышением его потери с мочой и гипоальбуминемией. Пероральное введение цинка в виде карнозина цинка сопровождалось снижением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови у пациентов с хроническим гепатитом С, прослеживалась тенденция к уменьшению уровня коллагена IV типа в сыворотке после лечения в течение 4 нед. Влияния на показатели периферической крови, другие функциональные пробы, уровень вирусной нагрузки выявлено не было. Кроме того, S. Matsuoka et al. [21] сообщили, что добавление препаратов цинка улучшало исход хронического гепатита С и цирроза печени.

Существует ряд причин, почему препараты цинка могут быть полезны в лечении гепатита С:

- антиоксидантная функция;
- регулирование дисбаланса между Th1 и Th2 клетками;
- усиление противовирусного эффекта интерферона;
- ингибирующее влияние на репликацию вируса гепатита С;
- гепатопротекторный эффект металлотионеина [22, 23].

Несколько исследований оценили роль цинка в качестве дополнительной терапии в лечении HCV. Первоначальные исследования показали, что применение цинка в комбинации с интерфероном было более эффективным, чем применение интерферона. Тем не менее в последующих исследованиях, когда начали использовать комбинацию пегилированного интерферона и рибавирина, добавление цинка к терапии не подтвердило своей эффективности [21].

Цели исследования: оценить уровень тканевых магния и цинка у пациентов с хроническими гепатитами В и С; сравнить полученные результаты между собой и с уровнем тканевых магния и цинка у здоровых людей в группе контроля.

Материал и методы

С 2008 по 2013 г. на базе Кузбасского гепатологического центра под наблюдением находились 119 человек с хроническими гепатитами В и С. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее Всемирной медицинской организации, Токио, 2004), с правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в директиве Европейского союза 2001/20/ЕС, и требованиями российского законодательства. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ГБОУ ВПО «КемГМА» МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствуют требованиям национального законодательства. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследованиях.

Помимо общеклинических методов исследования у всех пациентов определяли уровень магния и цинка, вычисляли уровень тканевого магния и цинка в ногтях мето-

дом масс-спектрометрии. Референсные значения магния в ногтях у мужчин составили 45–105 мкг/г, у женщин – 90–300 мкг/г, референсные значения цинка в ногтях у мужчин – 180–240 мкг/г, у женщин – 216–276 мкг/г. Так как референсные значения тканевого магния и цинка различались у мужчин и женщин, мы разделили пациентов в каждой группе по полу: в группе HCV – 42 мужчины и 21 женщина; в группе с хроническим гепатитом В (HBV) – 32 и 24 соответственно, в группе контроля – 13 и 17 соответственно.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала проводилась при помощи стандартной программы офиса Excel в системе Windows' XP, с использованием автоматизированной системы Statistica. Различия между параметрами сравнения считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для решения задач использованы методы рангового корреляционного анализа по Спирмену, линейного регрессионного анализа. Достоверность различий абсолютных и относительных показателей оценивалась с использованием критериев Манна – Уитни, Крускалла – Уоллеса, «Т» и «Z» Стьюдента. При оценке различий качественных показателей использовался хи-квадрат Пирсона.

Таблица 1. Показатели уровня тканевого магния и цинка у пациентов с ХВГ В и С

| Пол | HCV | | HBV | | Группа контроля | | p |
|-----------------------------|-------------|----|-------------|----|-----------------|----|---------|
| | M±SD | n | M±SD | n | M±SD | n | |
| <i>Магний ногтей, мкг/г</i> | | | | | | | |
| Мужчины | 62,9±18,8* | 42 | 57,7±13,8* | 32 | 88,8±14,7 | 13 | 0,00001 |
| Женщины | 70,8±16,0* | 21 | ** | 24 | 131,4±23,3 | 17 | 0,00001 |
| <i>Цинк ногтей, мкг/г</i> | | | | | | | |
| Мужчины | 181,4±22,0* | 42 | 186,2±16,3* | 32 | 215,2±19,5 | 13 | 0,00001 |
| Женщины | 209,0±21,4* | 21 | 211,5±26,7* | 24 | 244,5±21 | 17 | 0,00001 |

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля;
 ** - $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС.

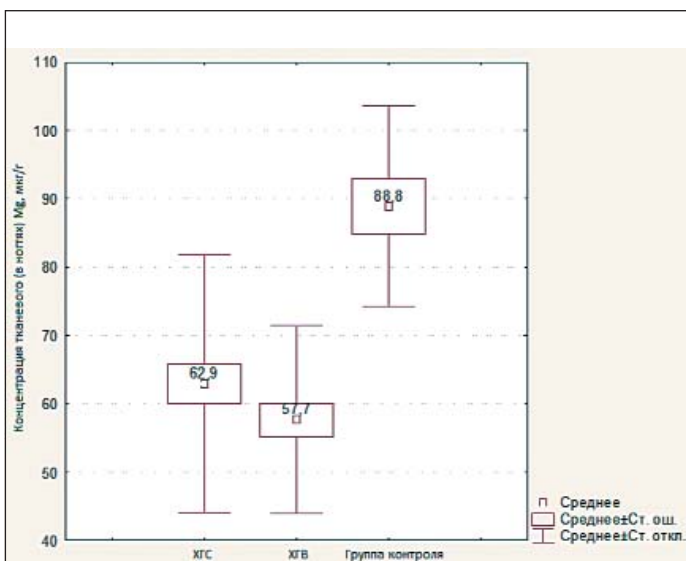


Рис. 1. Уровень тканевого магния у мужчин с ХВГ и в контрольной группе

Примечание (здесь и дальше в рисунках): ХГС – хронический гепатит С, ХГВ – хронический гепатит В.

Результаты и обсуждение

Показатели уровня тканевого магния и цинка у пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) отражены в таблице 1.

Анализ данных, представленных в таблице 1, показал, что уровень тканевого магния у мужчин и женщин в обеих группах с ХВГ статистически значимо ($p=0,00001$) ниже уровня магния в ногтях у пациентов группы контроля, причем у женщин в группе HCV дефицит магния статистически значимо ($p=0,00001$) более выражен, чем в группе HBV.

Уровень тканевого магния (в ногтях, мкг/г) у мужчин и женщин с хроническими гепатитами В и С, а также здоровых лиц представлен на рисунках 1, 2.

Таким образом, в группе HCV тканевый дефицит магния подтвержден у 28 человек (44,4%), в группе HBV – у 16 человек (28,6%). Показатели дефицита магния статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировали с повышением уровня билирубина в сыворотке крови, удлинением времени открытия сфинктера Одди (СО) и увеличением объема и удлинением времени порции А при дуоденальном зондировании у пациентов обеих групп.

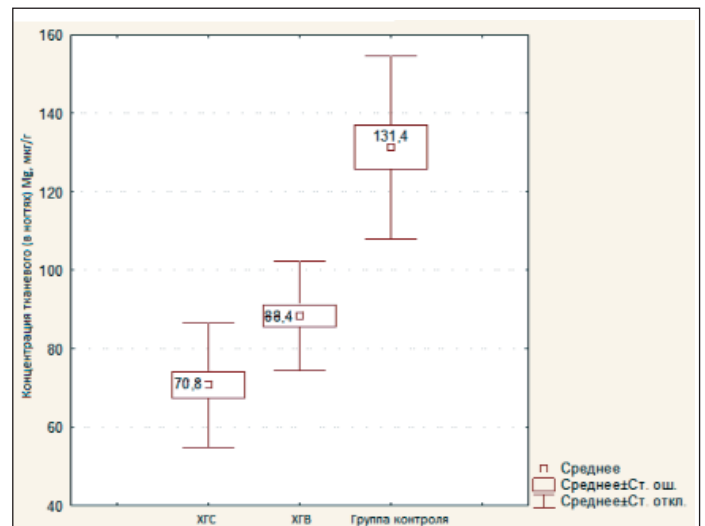


Рис. 2. Уровень тканевого магния у женщин с ХВГ и в контрольной группе

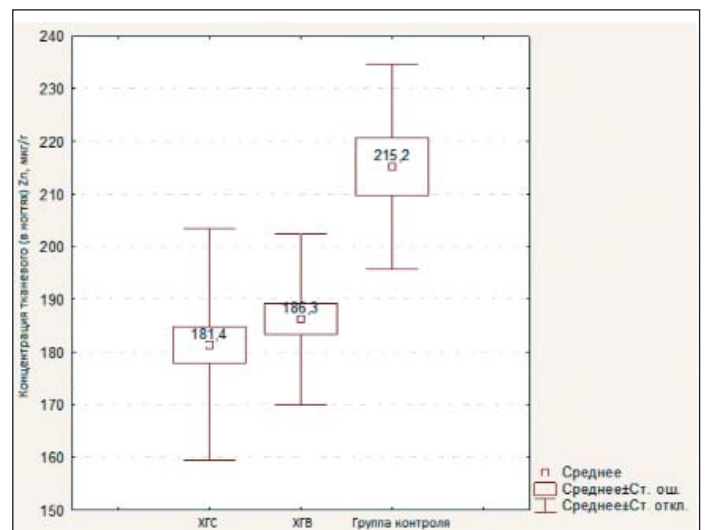


Рис. 3. Уровень тканевого цинка у мужчин с ХВГ и в контрольной группе

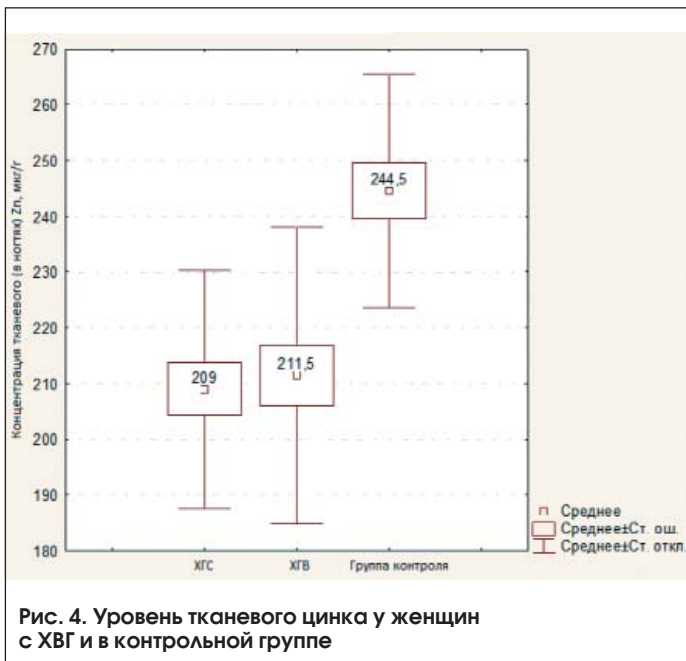


Рис. 4. Уровень тканевого цинка у женщин с ХВГ и в контрольной группе

Концентрация тканевого цинка (в ногтях, мкг/г) у мужчин и женщин группы контроля, больных HBV и HCV представлена на рисунках 3 и 4.

Анализируя данные таблицы 1 и рисунков 3, 4, мы видим, что уровень тканевого цинка у мужчин и женщин в обеих группах с ХВГ статистически значимо ($p=0,00001$) ниже уровня тканевого цинка группы контроля.

Уровень тканевого цинка в группе HBV слабо отрицательно коррелировал с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r = -0,34, p < 0,05$), АСТ ($r = -0,30, p < 0,05$) и объемом порции А дуоденального зондирования ($r = -0,28, p < 0,05$). Данная корреляция подтверждает, что чем выше активность воспалительного процесса в клетках печени (степень цитолиза), тем сильнее дефицит цинка в организме. В группе HCV корреляционных связей с биохимическими показателями и показателями дуоденального зондирования выявлено не было.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что хронические заболевания печени, в частности хронические гепатиты В и С, сопровождаются магниевой и цинковой тканевой недостаточностью. Полученные нами данные обосновывают необходимость включения в комплексное обследование пациентов, страдающих заболеваниями печени, исследования уровня тканевых магния и цинка, а применение в схемах комплексной терапии магний- и цинксодержащих препаратов способствует оптимизации лечения.

Литература

- Хабаров А.А., Новиков Д.А. Магний. Биологическая роль и применение в медицине. Курск: КГМУ, 2005. 152 с. [Habarov A.A., Novikov D.A. Magnij. Biologicheskaya rol i primeneniye v medicine. Kursk: KGMU, 2005. 152 s. (in Russian)].
- Громова О.А., Кудрин А. В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: Алев-В, 2001. 272 с. [Gromova O.A., Kudrin A.V. Nejrohimiya makro- i mikroelementov. Novye podhody k farmakoterapii. M.: Alev-V, 2001. 272 s. (in Russian)].
- Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика, 2008. 43 с. [Gorodeckij V.V., Talibov O.B. Preparaty magniya v medicinskoj praktike. Malaya ehnciklopediya magniya. M.: Medpraktika, 2008. 43 s. (in Russian)].
- Rocchi E., Borella P., Borghi A. et al. Zinc and magnesium in liver cirrhosis // European Journal of Clinical Investigation. 1994. Vol. 24(3). P. 149–155.
- Ильина Е.Н., Роворун В.М., Иваников И.О. Некоторые аспекты лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С // Терапевт. арх. 2003. Т. 75(4). С. 84–86 [Il'ina E.N., Rovorun V.M., Ivanikov I.O. Nekotorye aspekty laboratornoj diagnostiki virusnyh gepatitov V i S // Terapevt. arh. 2003. T. 75(4). S. 84–86 (in Russian)].
- Пузанов В.А. Изменение магниевого статуса человека в норме и при гепатитах и возможные пути его коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. 2003. 65 с. [Puzanov V.A. Izmeneniye magnievogo statusa cheloveka v norme i pri gepatitah i vozmozhnye puti ego korrekcii: Dis. ... kand. med. nauk. 2003. 65 s. (in Russian)].
- Fredricks R.E., Tanaka K.R., Valentine W.N. Zinc in human blood cells: normal values and abnormalities associated with liver disease // J. Clin. Invest. 1960. Vol. 39. P. 1651–1656.
- Vikbladh I. Studies on zinc in blood II // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1950. Vol. 3(2). № 2. P. 143–148.
- Kisters K., Spieker C., Nguyen S. Q. et al. Zinc concentrations in human liver tissue and in blood plasma in cirrhosis of the liver due to alcoholism // Trace Elements and Electrocites. 1994. Vol. 11(3). P. 101–103.
- Rocchi E., Borella P., Borghi A. et al. Zinc and magnesium in liver cirrhosis. // European Journal of Clinical Investigation. 1994. Vol. 24(3). P. 149–155.
- Bode J.C., Hanisch P., Henning H. et al. Hepatic zinc content in patients with various stages of alcoholic liver disease and in patients with chronic active and chronic persistent hepatitis // Hepatology. 1988. Vol. 8. P. 1605–1609.
- Nandi S.S., Chawla Y.K., Nath R. et al. Serum and urinary zinc in fulminant hepatic failure. // J. Gastroenterol. Hepatol. 1989. Vol. 4. P. 209–213.
- Ebara M., Fukuda H., Hatano R. et al. Metal contents in the liver of patients with chronic liver disease caused by hepatitis C virus. Reference to hepatocellular carcinoma // Oncology. 2003. Vol. 65. P. 323–330.
- Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // Science. 1989. Vol. 244. P. 359–362.
- Ishikawa T. Can zinc enhance response interferon therapy for patients with HCV-related liver disease? // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18(25). P. 3196–3200.
- Wang-Sheng K., Chih-Hung G., Maw-Sheng Y. et al. Blood micronutrient, oxidative stress, and viral load in patients with chronic hepatitis C // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11(30). P. 4697–4700.
- Moriyama M., Matsumura H., Fukushima A. et al. Clinical significance of evaluation of serum zinc concentrations in C-viral chronic liver disease // Dig. Dis. Sci. 2006. Vol. 51. P. 1967–1977.
- Schregel V., Jacobi S., Penin F. et al. Hepatitis C virus NS2 is a protease stimulated by cofactor domains in NS3 // Proc Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. P. 5342–5347.
- Loguercio C., De Girolamo V., Federico A. et al. Trace elements and chronic liver diseases // J Trace Elem Med Biol. 1997. Vol. 11. P. 158–161.
- Himoto T., Hosomi N., Nakai S. et al. Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease // Scand. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42(9). P. 1078–1087.
- Matsuoka S., Matsumura H., Nakamura H. et al. Zinc supplementation improves the outcome of chronic hepatitis C and liver cirrhosis // J Clin. Biochem. Nutr. 2009. Vol. 45. P. 292–303.
- Prasad A.S. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts // Journal of Infectious Disease. 2000. Vol. 182(3). P. 62–68.
- Дегоева Б.А. Нарушения элементного статуса и его коррекция у больных с хроническими заболеваниями печени: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 118 с. [Degoeva B.A. Narusheniya ehlementnogo statusa i ego korrekciya u bol'nyh s hronicheskimi zabolevaniyami pecheni: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2005. 118 s. (in Russian)].