

© Е.В. Колесникова

УДК 616.36-004.2-085

Е.В. Колесникова

ВЛИЯНИЕ РЕЗИСТИНА НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» (г. Харьков)

Работа выполнена в рамках НИР отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта «Разработать способы выявления и профилактики неалкогольной жировой болезни печени на основе изучения клинических, фено- и генотипических особенностей у пациентов с метаболическим синдромом», номер государственной регистрации 0110U002879.

Вступление. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), распространенная повсеместно, представляет собой потенциально серьезное заболевание с прогрессирующим течением, которое может приводить к формированию циррозу печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме. Молекулярные механизмы прогрессирования заболевания остаются предметом дискуссий, поэтому чрезвычайно актуальным остается поиск патофизиологических особенностей естественного течения НАЖБП, для выработки правильной терапевтической стратегии.

Высказываются предположения о том, что в развитии и прогрессировании НАЖБП в значительной степени играют роль не собственно «печеночные» механизмы ответственные за развитие инсулинорезистентности, которая является ведущей причиной развития стеатоза печени. Несомненно, инсулинорезистентность (ИР) остается ключевым фактором развития «жирной» печени. При этом, в условиях ИР отмечена повышенная экспрессия и продукция некоторых цитокинов – адипонектина, лептина, резистина. Резистин – не так давно обнаруженная сигнальная молекула, открытие которой способствовало пониманию патофизиологии ИР и ее связи с ожирением [7]. Тем не менее, несмотря на более изученную роль адипонектина и лептина в патогенезе НАЖБП, влияние резистина на естественное течение болезни не до конца понятно.

В этой связи, **целью работы** стала оценка уровня циркулирующей резистина у пациентов НАЖБП и его связь с ИР, функциональным состоянием печени и маркерами прогрессирования заболевания.

Объект и методы исследования. Объектом исследования были 112 человек, которые были распределены на следующие три группы. Группу 1 составили 57 больных НАЖБП с повышенным уровнем трансаминаз в течение последних 3-х месяцев, с индексом массы тела (ИМТ) в пределах 28-35 кг/м². В группу обследованных не были включены пациенты, злоупотребляющие алкоголем (потребление <50 г этанола/неделю для мужчин, <30 г этанола/неделю для женщин в течение последнего года); имеющие признаки хронического вирусного В, С, Д

гепатита; аутоиммунного и лекарственного гепатита, болезни Коновалова-Вильсона, идиопатического гемохроматоза, врожденной недостаточностью α 1-антитрипсина. Наличие НАЖБП верифицировано на основании ультрасонографического обследования с вычислением индекса H/R и данных компьютерной томографии. Группа 2 (n=35) состояла из пациентов с ИМТ более 30 кг/м² с нормальным уровнем трансаминаз, не имеющих достоверных признаков стеатоза печени при инструментальном обследовании. 20 здоровых добровольцев составили контрольную группу с ИМТ 20-25 кг/м². Ни один из пациентов, включенных в исследование, в т.ч. и контрольной группы, не получал липидснижающую терапию, гипогликемические средства – метформин, тиазолидиндионы.

Для оценки функционального состояния печени проводилось исследование белкового, пигментного, ферментативного обменов по стандартным общепринятым методикам. У всех пациентов ферментативным методом на автоанализаторе «Humalyser» (фирмы «Human» - Германия) определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W. T. с учетом измерения показателя в ммоль/л: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$.

Для оценки углеводного обмена исследовали уровень глюкозы натощак глюкозооксидазным методом, на анализаторе «Humalizer». Определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) осуществлялось при помощи набора «Реагент» (Украина) по реакции с тиобарбитуровой кислотой и общего гемоглобина на спектрофотометре „Specol-11” (Германия). Концентрацию инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, при помощи набора-реактивов «DRG», США. Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле: $НОМА-IR = \text{Инсулин} \times \text{глюкоза} / 22,5$.

Количественное определение С-реактивного белка (СРБ) осуществлялось при помощи набора реактивов DRG (США), ФНО- α – тест-системы «Вектор-Бест» (Россия).

Методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном фотометре-анализаторе „Humanreader” определяли уровень резистина в сыворотке крови, используя набор реагентов – Bio Vendor (Чехия), а также определение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) посредством набора реактивов BoiSource International

(США). Определение уровня гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови осуществлялось методом твердофазного ферментного анализа с использованием набора Corgenix (США).

Исследование гепатобилиарной системы проводили на ультразвуковом сканере „Phiips-IU” (США), конвексным мультислотным датчиком 2-5 МГц. Особое внимание обращалось на оценку размеров и эхогенности паренхимы печени и селезенки, визуализации сосудистого рисунка. Кроме визуальной интерпретации эхогенности селезенки, коркового вещества правой почки и сравнении полученных данных с эхогенностью печени, проводилась вычисление индекса H/R для определения стеатоза печени. Для анализа гемодинамических особенностей спланхического кровотока у пациентов НАЖБП проводили доплерографию общей и собственной печеночной (ОПА и СПА), и селезеночной (СА) артерий.

Верификация НАЖБП осуществлялась на анализе результатов сканограмм, которые были получены при проведении компьютерной томографии при помощи компьютерного томографа HiSpeed CT/e Dual General Electric, США.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ “STATISTIKA - 6.0”, “SPSS 13.0”. Вычисление средней величины M , средней погрешности средней величины m , критерии достоверности t , значения

достоверности p для независимых выборок при сравнении выходных данных, при анализе динамики исследуемых показателей - с использованием t -критерия для связанных выборок.

Расхождения между сравниваемыми показателями были достоверны, если значения были больше или равны 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследований и их обсуждение.

При сравнительной характеристике возрастных и антропометрических особенностей исследуемых пациентов, было отмечено, что пациенты 1 группы с НАЖБП имели ИМТ $28,9 \pm 4,8$ кг/м², средний возраст которых составил $41 \pm 10,5$ года; у пациентов 2 группы, имеющих признаки ожирения, среднее значение ИМТ соответствовало $33,2 \pm 1,8$ кг/м², а средний возраст - 38 ± 11 лет. Пациенты контрольной группы имели среднее значение ИМТ - $25,0 \pm 2,8$ кг/м², их средний возраст составил $38,5 \pm 8$ лет.

При оценке, показателей, отражающих состояние ИР, у пациентов 1 и 2 групп отмечались достоверно более высокие значения уровня глюкозы натощак, Hb A1c, инсулина, HOMA-IR, в сравнении с группой контроля (**табл. 1**). Уровень резистина у пациентов НАЖБП достоверно превышал не только контрольные значения ($7,26 \pm 1,67$ нг/мл, в сравнении с $3,60 \pm 1,0$ нг/мл, $p < 0,05$), но и соответствующий показатель пациентов, имеющих ожирение ($5,24 \pm 1,80$ нг/мл, $p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели, отражающие состояние ИР, и уровень резистина у обследуемых пациентов (M + m)

Показатель	Контрольная группа, n=20	Группа 1, n=57	Группа 2, n=35
Глюкоза натощак, ммоль/л	$4,35 \pm 0,18$	$6,0 \pm 0,12$ К)	$5,40 \pm 0,18$ К)
Hb A1c (%)	$4,72 \pm 0,04$	$6,20 \pm 0,48$ К)	$5,86 \pm 0,23$ К)
Инсулин, мкЕд/мл	$5,1 \pm 0,5$	$10,40 \pm 5,20$ К)	$15,6 \pm 4,12$ К); 2-1)
HOMA-IR	$1,4 \pm 1,2$	$4,0 \pm 0,9$ К)	$5,2 \pm 1,5$ К); 2-1)
Резистин, нг/мл	$3,60 \pm 1,0$	$7,26 \pm 1,67$ К)	$5,24 \pm 1,80$ К); 2-1)

Примечание: К) - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы; 2-1) - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении показателей 2 и 1 групп.

С целью уточнения роли резистина в развитии инсулинорезистентности либо прогрессировании НАЖБП, нами проанализирована группа пациентов НАЖБП в зависимости от особенностей печеночной гемодинамики. У 57 пациентов НАЖБП проведена оценка состояния общей (ОПА) и собственной печеночной артерии (СПА), а также селезеночной артерии (СА).

Сравнение показателей пациентов НАЖБП выявило статистически значимые изменения исследуемых показателей. Так V_{max} у пациентов 1а подгруппы составил ($109,2 \pm 1,22$) см/с, что было достоверно ниже, чем в подгруппе 1в - ($119,4 \pm 1,18$) см/с ($p < 0,05$) и выше контрольного значения ($103,76 \pm 3,14$) см/с. В ОПА показатель V_{min} в 1а подгруппе соответствовал - ($25,5 \pm 1,53$) см/с, в свою очередь достоверно отличаясь от группы 1в - ($31,3 \pm 1,87$) см/с, и был достоверно выше в сравнении с контрольным

значением ($21,1 \pm 4,1$) см/с ($p < 0,05$). Аналогичные изменения показателей линейного кровотока были выявлены также для СА ($p < 0,05$). Соответствующие тенденции отмечались и в показателях пульсационного индекса и индекса резистентности. Известно, что изменения показателей доплерограммы коррелируют с развитием шунтирующих коллатералей внутрипеченочных сосудов, что является следствием развития фибротических изменений в ткани печени, наличие которых прямо коррелирует со степенью воспалительной активности печеночной паренхимы [5].

Полученные данные позволили для дальнейшего анализа разделить группу пациентов НАЖБП на две подгруппы: 1а - с минимальными изменениями печеночной паренхимы; 1в - с умеренно-выраженными изменениями печеночной паренхимы. Выявленные гемодинамические изменения, вероятно, связаны

с тем, что у пациентов 1в группы отмечались более выраженные воспалительные изменения в печеночной паренхиме, а усиление артериальной перфузии – косвенное доказательство развития фиброза печени.

У пациентов 1в подгруппы при анализе антропометрических показателей и показателей, отражающих функциональное состояние печени, наблюдались достоверно более высокие показатели в сравнении с аналогичными пациентами 1а подгруппы (**табл.2**). Так, ИМТ в 1в подгруппе составил - $33,9 \pm 1,8$ кг/м² против $27,0 \pm 3,1$ кг/м² в 1а

подгруппе, $p < 0,05$; уровень АЛТ - $72 \pm 8,9$ Е/л против $38,5 \pm 7,8$ Е/л, соответственно, $p < 0,05$. При этом достоверных изменений в уровнях глюкозы натощак, Hb A1c между подгруппами выявлено не было. Обращали внимание существенные различия в уровнях резистина у пациентов обеих подгрупп. Уровень резистина у пациентов с умеренно-выраженными изменениями печеночной паренхимы в 1,7 раз превосходил его уровень пациентов с минимальными изменениями печеночной паренхимы, а также был выше в 2,75 раза пациентов контрольной группы.

Таблица 2

Сравнительная характеристика антропометрических, биохимических показателей, неинвазивных маркеров фиброза печени и уровня резистина у пациентов НАЖБП различных групп (M±m)

Показатель	Подгруппа 1а, n=30	Подгруппа 1в, n=27
ИМТ, кг/м ²	$27,0 \pm 3,1$	$33,9 \pm 1,8^{2-1}$
АЛТ, Е/л	$38,5 \pm 7,8$	$72 \pm 8,9^{2-1}$
АСТ, Е/л	$31 \pm 4,8$	$44 \pm 5,0^{2-1}$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$5,9 \pm 0,14$	$6,6 \pm 0,18$
Hb A1c (%)	$5,4 \pm 0,22$	$6,2 \pm 0,56$
TNF-α, пг/мл	$10,2 \pm 2,90$	$21,1 \pm 2,0^{2-1}$
СРП, мг/л	$2,5 \pm 0,8$	$4,23 \pm 0,42^{2-1}$
Гиалуроновая кислота, нг/мл	$32,5 \pm 6,8$	$45,3 \pm 12,3^{2-1}$
ТИМР-1, нг/мл	$132,15 \pm 10,5$	$120,17 \pm 9,35^{2-1}$
Резистин, нг/мл	$5,38 \pm 2,6$	$9,9 \pm 1,8^{2-1}$

Примечание: 2-1) - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении показателей 1в и 1а подгруппы.

Наряду с этим, нами проанализирована активность маркеров воспаления и неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов различных подгрупп НАЖБП. Оказалось, что уровни СРБ, TNF-α, гиалуроновой кислоты были достоверно выше у пациентов 1в подгруппы в сравнении с подгруппой 1а и составили соответственно - $4,23 \pm 0,42$ мг/мл против $2,5 \pm 0,8$ мг/мл, $p < 0,05$; $21,1 \pm 2,0$ пг/мл против

$10,2 \pm 2,90$ пг/мл, $p < 0,05$; $45,3 \pm 12,3$ нг/мл против $32,5 \pm 6,8$ нг/мл, $p < 0,05$.

Корреляционный анализ показал наличие высокого уровня положительных взаимосвязей уровня резистина с АЛТ ($r=+0,9$; $p < 0,001$), СРП ($r=+0,78$; $p < 0,001$), гиалуроновой кислотой ($r=+0,74$; $p < 0,001$), ХС ЛПНП ($r=+0,74$; $p < 0,01$), ТГ ($r=+0,72$; $p < 0,01$), НОМА-IR ($r=+0,72$; $p < 0,05$), **табл.3**.

Таблица 3

Показатели корреляционного анализа между уровнем резистина, биохимическими, антропометрическими показателями, неинвазивными маркерами фиброза печени у больных НАЖБП

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	Уровень значимости (p)
ИМТ	0,62	0,05
Глюкоза натощак	0,64	0,05
Hb A1c	0,66	0,05
Инсулин	0,68	0,05
НОМА-IR	0,72	0,05
АСТ	0,68	0,01
АЛТ	0,9	0,001
Общий ХС	0,70	0,01
ХС ЛПНП	0,74	0,01
ТГ	0,72	0,01
СРП	0,78	0,001
Гиалуроновая кислота	0,74	0,001

Следует также отметить, что между повышенными гемодинамическими показателями ОПА, СА и уровнем гиалуроновой кислоты получена прямая корреляционная взаимосвязь у пациентов НАЖБП ($r=+0,48$, $p<0,05$), что является свидетельством активности процессов фиброобразования у обследуемых пациентов. При этом, значения TIMP-1 обратно коррелировали с гемодинамическими показателями ($r=-0,42$, $p<0,05$), что является также косвенными доказательством фиброобразования.

Обсуждение. Результаты исследования показали, что пациенты НАЖБП имеют наибольшие показатели уровня резистина в сыворотке крови в сравнении с пациентами, страдающими ожирением и контролем, а также положительную корреляцию с ИМТ, глюкозой натощак и ИР. Наличие связи НАЖБП с ИР неоднократно обсуждалось [5,7], демонстрируя, что ИР способствует накоплению жира в печени, за счет увеличения высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани, увеличения пула жирных кислот и триглицеридов, синтезируемых в печени, снижения окисления жирных кислот (ЖК) и синтеза липопротеинов низкой плотности. Учитывая, что рецепторы адипонектина стимулируют фосфорилирование PPAR-активности и окисления ЖК в печени, сдерживают синтез ЖК через ингибирование асuл-CoA-карбоксилазы и экспрессию ЖК-синтазы, то, вероятно, этот механизм мог бы приводить к снижению резистина. Поэтому, увеличение уровня резистина при НАЖБП может приводить к увеличению синтеза ЖК, аккумуляции триглицеридов и редукции окисления ЖК в условиях ИР и снижении активности адипонектина. В исследовании Ваганова и другие [2], показано, что уровень резистина был выше у пациентов с ИР, чем у больных без ИР, при этом у пациентов с ожирением и ИР отмечалось снижение уровня адипонектина и увеличение резистина.

Наше исследование продемонстрировало, что по мере усиления тяжести НАЖБП нарастает уровень резистина сыворотки крови. В предыдущих работах в отношении взаимосвязи между резистином и НАЖБП были противоречия. Так, Aller et al. [1], показали, что уровень резистина увеличивается по мере нарастания степени стеатоза печени, с другой стороны, в исследовании Cho et al. [3], отмечались незначительные изменения уровня резистина, по сравнению с уровнем лептина у пациентов разных стадий НАЖБП. К тому же, Tsochatzis et al. [8], не нашел никакой существенной ассоциации между стеатозом, воспалительно-некротическими изменениями в печени и уровнями адипокинов, в то время как наличие умеренного/тяжелого фиброза

было, напротив, связано с пониженным уровнем резистина.

Наличие найденных корреляционных взаимосвязей между уровнем резистина и АЛТ, АСТ, СРП, гиалуроновой кислотой, может объяснить повышение уровня резистина по мере прогрессирования течения НАЖБП. Прежде всего, известно, что воспаление - ключевой механизм прогрессирования «жирной» печени в стеатогепатит и цирроз печени. Адипоцитокينات реализуют свои эффекты при ИР. ИР и гиперинсулинемия также связаны с реакцией воспаления и фиброзом, поэтому «утяжеляют» болезнь, т.е. способствует ее более быстрому прогрессированию. При этом, вероятно, существует еще один механизм, который ответственен за стимуляцию или ингибирование воспалительного. Mojiminiyi [6] предположил, что резистин связан с ожирением и ИР посредством провоспалительных путей. В исследовании Paqano [7] наряду с положительной корреляцией между резистином и гистологической активностью в ткани печени, не найдено взаимосвязи с СРП. При этом, Gambino R. [4] демонстрирует существенную прямую ассоциацию между СРП и уровнем резистина, подтверждая возможную патогенетическую роль резистина в развитие воспаления, а также прогрессирования заболевания вплоть до тяжелых стадий НАЖБП.

Выводы.

1. Пациенты с НАЖБП имеют достоверно более высокие уровни резистина в сыворотке крови, в сравнении с пациентами, имеющими ожирение.

2. У пациентов НАЖБП наблюдаются специфические изменения печеночной гемодинамики, которые свидетельствуют о прогрессировании заболевания и коррелируют с неинвазивными маркерами фиброза печени.

3. По мере прогрессирования НАЖБП достоверно увеличивается уровень сывороточного резистина.

4. Степень выраженности инсулинорезистентности зависит от изменений уровня резистина сыворотки крови у больных НАЖБП.

5. Наличие связи адипоцитокина – резистина с активностью медиаторов воспаления, неинвазивными маркерами фиброза печени, свидетельствует о патогенетической роли в развитие и прогрессировании НАЖБП, а его уровень имеет предикторную ценность и может быть рекомендован как простой биомаркер в диагностике НАЖБП.

Перспективы дальнейших исследований в этом направлении будут базироваться на изучение роли резистина в формировании разных стадий НАЖБП у пациентов сахарным диабетом, дислипдемией, атеросклерозом.

Список литературы

1. Aller R. Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of nonalcoholic fatty liver disease / R. Aller, D.A. de Luis, L. Fernandez [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2008. – V.53(4). – P.1088-92.
2. Baranova A. Gene expression of leptin, resistin, and adiponectin in the white adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance / A. Baranova, S.J. Gowder, K. Schlauch [et al.] // Obes. Surg. – 2006. – Sep.16(9). – P. 1118-25.
3. Cho Y.K. Factors affecting the serum levels of adipokines in Korean male patients with nonalcoholic fatty liver disease / Cho Y.K., Lee W.Y., Oh S.Y. [et al.] // Hepatogastroenterology. - 2007. - Jul-Aug. -54(77). – P.1512-6.

- Gambino R. .Microsomal triglyceride transfer protein 493-T variant is associated with resistin levels and Creactive protein / Gambino R., Bo S., Musso G. [et al.] // Clin. Biochem. – 2007. - Aug 10. – P.17825806 .
- Koutsogiannis D. Identification of Serum Biomarkers in End Stage Liver Disease / D. Koutsogiannis, K. Summers, B. George [et al.] // The Open. Biomarkers Journal. – 2010. - V. 3. – P.1-6.
- Mojiminiyi O.A. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus / Mojiminiyi O.A., Abdella N.A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2007. - №67(2). –P.215-25.
- Pagano C. Increased Serum Resistin in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Related to Liver Disease Severity and Not to Insulin Resistance / C. Pagano, G. Soardo, C. Pilon [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. -№ 91. – P.1081–1086.
- Tsochatzis E. Serum adipokine levels in chronic liver diseases: Association of resistin levels with fibrosis severity / Tsochatzis E., Papatheodoridis G.V., Hadziyannis E. [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2008. – Apr. 30. – P.1-9.

УДК 616.36-004.2-085

ВЛИЯНИЕ РЕЗИСТИНА НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Колесникова Е.В.

Резюме. В статье представлены результаты, которые подтверждают участие адипоцитокина – резистина в развитии инсулинорезистентности и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Показано, наличие взаимосвязей между уровнем резистина и медиаторами воспаления, неинвазивными маркерами фиброза печени, инсулинорезистентностью. Анализ полученных данных позволяет думать о том, что резистин играет патогенетическую роль в развитие и прогрессировании НАЖБП, его уровень имеет предикторную ценность и может быть рекомендован как простой биомаркер в диагностике НАЖБП.

Ключевые слова: резистин, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатоз, неалкогольный стеатогепатит

УДК 616.36-004.2-085

ВПЛИВ РЕЗИСТИНУ НА ПЕРЕБІГ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Колеснікова О.В.

Резюме. У статті представлені результати, які підтверджують участь адипоцитокіна – резистину у розвитку інсулінорезистентності та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Показано наявність взаємозв'язків між рівнем резистину та медіаторами запалення, неінвазивними маркерами фіброзу печінки, інсулінорезистентністю. Аналіз отриманих даних дозволяє думати про те, що резистин відіграє патогенетичну роль у розвитку та прогресуванні НАЖХП, його рівень має предикторну цінність та може бути рекомендовано як простий біомаркер у діагностиці НАЖХП.

Ключові слова: резистин, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатоз, неалкогольний стеатогепатит.

УДК 616.36-004.2-085

Influence Of Resistins On The Development Of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Kolesnikova O.V.

Summary. This article is presented the results which confirmed participation of adipocytokines –resistin in the development of insulinresistance and progressing of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). It is shown, presence of correlations between the level of resistin and inflammatory mediators, noninvasive fibrosis markers and insulinresistance. These data suggest that the level of resistin has a role in pathogenesis of NAFLD, resistin level is a predictive value, so the use of serum resistin assay as a simple diagnostic biomarker for NAFLD is recommended.

Key words: resistin, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis.

Стаття надійшла 3.10.2011 р.