

УДК:616.36-002:572.7

© Гаврилюк А.О., Туманський В.О., Пентюк Н.О., 2012

БІОХІМІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

Гаврилюк А.О., Туманський В.О., Пентюк Н.О.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Гаврилюк А.О., Туманський В.О., Пентюк Н.О. Біохімічні та морфологічні показники активності запального процесу у хворих на хронічні вірусні гепатити // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 2. – С. 95-99.

Обстежено 255 хворих на ХВГ. Встановлено, що активність трансаміназ сироватки крові при хворих на ХВГ С та ХВГ В слабо корелює із сумарним індексом гістологічної активності (ІГА) ($r=0,42-0,36$, $p<0,05$) та важкістю перипортальних / мостовидних некрозів ($r=0,51-0,39$, $p<0,05$), однак не корелює з ІГА у хворих на міст гепатит В+С. У 25% хворих на ХВГ С, 29% хворих на ХВГ В та 50% хворих на ХВГ В+С з нормальними рівнями трансаміназ ІГА перевищує 9 балів. Рівні ІЛ-6 та ФНП- α у хворих на ХВГ помірно корелюють із сумарним ІГА ($r=0,43-0,54$, $p<0,05$). Вміст ІЛ-6 виявляв найбільші зв'язки із активністю портального запалення ($r=0,57-0,60$, $p<0,05$), вміст ФНП- α – із важкістю перипортальних / мостовидних некрозів ($r=0,50-0,57$, $p<0,05$).

Ключові слова: запалення, вірус, гепатит

Гаврилюк А.А., Туманський В.А., Пентюк Н.А. Биохимические и морфологические показатели активности воспалительного процесса у больных с хроническими вирусными гепатитами // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 2. – С. 95-99.

Обследовано 255 пациентов с ХВГ. Установлено, что уровень трансаміназ сыворотки крови у больных с ХВГ В, ХВГ С слабо коррелирует с суммарным индексом гистологической активности (ИГА) и тяжестью перипортальных / мостовидных некрозов ($r=0,42-0,36$; $r=0,51-0,39$, $p<0,05$). У 25% больных с ХВГ С, 29% больных с ХВГ В и 50% больных с ХВГ В+С и нормальными уровнями трансаміназ ИГА превышал 9 баллов. Уровни ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови умеренно коррелировали с суммарным ИГА ($r=0,43-0,54$, $p<0,05$). ИЛ-6 имел большие по модулю связи с тяжестью портального воспаления ($r=0,57-0,60$, $p<0,05$), ФНО- α - с перипортальными / мостовидными некрозами ($r=0,50-0,57$, $p<0,05$).

Ключевые слова: воспаление, вирус, гепатит

Gavrilyuk A.O., Tumanskiy V.A., Pentjuk N.O. Biochemical and morphological indices of inflammatory process in patients with chronic viral hepatitis // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 2. – С. 95-99.

The study involved 255 patients with chronic viral hepatitis. It was found that serum transaminases in patients with CHC and CHB are weakly correlated with total histological activity index (HAI) ($r=0,42-0,36$, $p<0,05$) and periportal / bridging necrosis ($r=0,51-0,39$, $p<0,05$), but does not correlate with HAI in HBV/HCV coinfecting patients. In 25% of CHC patients, 29% of CHB patients and 50% of HBV/HCV coinfecting patients with normal transaminases levels HAI was ≥ 9 points. Serum IL-6 and TNF- α levels was moderately correlated with total HAI ($r=0,43 - 0,54$, $p<0,05$). IL-6 showed the greatest relationships with portal inflammation ($r=0,57 - 0,60$, $p<0,05$), TNF- α – with periportal / bridging necrosis ($r=0,50 - 0,57$, $p<0,05$).

Key words: inflammation, virus, hepatitis

Вступ. Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) є актуальною проблемою сучасної клінічної медицини як в Україні, так і в світі завдяки їх широкій поширеності та прогресивному перебігу з розвитком важких ускладнень. За оцінками експертів ВООЗ, у світі біля 180 млн. осіб страждають на хронічну HCV-інфекцію, а 350 тис. щорічно помирають від її наслідків. На ХВГ В страждає біля 400 млн. громадян планети і щорічно 500-700 тис. осіб помирають внаслідок цієї інфекції [11]. Значна медична і соціальна небезпека широкого розповсюдження хронічних гепатитів обумовлена також і тим, що у 25-30% хворих захворювання прогресує з розвитком фіброзу, цирозу та раку печінки [5, 11, 12].

«Золотим стандартом» оцінки важкості некрозапальних та фібротичних процесів при ХВГ є черезшкірна пункційна біопсія печінки [2, 7, 8]. В той же час з огляду на окремі діагностичні обмеження цього методу, а саме так звані «помилки попадання», малий розмір біоптату, суб'єктивний фактор трактування змін, ризик ускладнень тощо, сьогодні широко дискутується питання про можливість неінвазивного моніторингу за активністю

печінкового запалення та темпами прогресування хронічних гепатитів. В той же час достеменно не відомо, в якій мірі традиційні (активність трансаміназ) та нові (рівень прозапальних цитокінів) клініко-біохімічні показники активності вірусних гепатитів відображають важкість некрозапальних змін в печінці за даними біопсії. Не з'ясованим також залишається питання щодо оцінки активності печінкового запалення у пацієнтів з постійно нормальними рівнями трансаміназ, які складають вагомую частку хворих на ХВГ.

Тому метою дослідження стало вивчення зв'язку між морфологічними та біохімічними показниками активності запалення у хворих на ХВГ В, С та В+С.

Матеріали і методи. Було обстежено 255 хворих на ХВГ В, С та В+С, які перебували на амбулаторному або стаціонарному лікуванні у гепатологічному центрі Запорізької області та Вінницькому міському гепатологічному центрі. Усім хворим була проведена черезшкірна трепанобіопсія печінки (голки Uni-Cut і BioCut 14-16G) з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів та

визначенням індексу гістологічної активності (ІГА) за Knodell R.G., Desmet V. C. та стадії фіброзу печінки за METAVIR [86, 201]. Активність трансаминаз сироватки крові визначали загальноприйнятим фотометричним методом, вміст прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактора некрозу пухлинні-альфа (ФНП-α) - імуноферментним методом з використанням тест-систем BSM Diagnostics. Статистичну обробку даних проводили в "MS Excel XP".

Клініко-епідеміологічна характеристика хворих наведена в табл. 1. Більшість обстежених нами хворих склали пацієнти з ХВГ С (136 осіб). Серед них найчастіше виявлявся 1б генотип HCV (69,8%), рідше – 3 та 3а генотип (22,1%). Вірусне навантаження було визначене у 77 пацієнтів. У 45% із них визначалась висока реплікативна активність HCV, у 55% - низька реплікативна активність. У 76% хворих на ХВГ С виявлявся виразний цитолітичний синдром, у 24% хворих реєструвались постійно

нормальні (щонайменше тричі за останніх 6 місяців) рівні трансаминаз. Помірна або висока активність некрозапальних змін в печінці мала місце у 45% пацієнтів та у 76% діагностований виразний фіброз печінки (≥2 балів). Другу групу склали хворі на ХВГ В (68 осіб), переважну більшість яких (76%) становили пацієнти з HBeAg «+» гепатитом В. Вірусне навантаження було визначене у 52 хворих і висока активність вірусної реплікації мала місце у 59% випадків. Підвищений рівень трансаминаз визначався у 75% хворих, а помірна і висока гістологічна активність гепатиту та виразний фіброз печінки мали місце у 38 та 35% пацієнтів, відповідно. До третьої групи увійшли 51 хворий на хронічний вірусний мікст-гепатит В+С, при цьому у більшості із них домінувала реплікація HCV (72%). У 73% хворих на ХВГ В+С реєструвались підвищені рівні трансаминаз сироватки крові, у 63% - помірна або висока активність некрозапальних змін в печінці, 49% - виразний фіброз печінки.

Таблиця 1. Клініко-епідеміологічна характеристика обстежених пацієнтів (n=255).

Характеристика хворих	Кількість хворих		
	ХВГ С	ХВГ В	ХВГ В +С
Загальна кількість хворих	136	68	51
Вірусологічні характеристики	генотип 1б - 95 генотип 2 - 6 генотип 3, 3а - 24	HBe «+» - 52 HBe «-» - 16	реплікація HCV - 37 реплікація HBV - 14
Вірусне навантаження (IU/мл)	>600*10 ³ - 35 ≤600*10 ³ - 42	>20*10 ³ - 31 ≤20*10 ³ - 21	-
Активність трансаминаз:			
нормальна	32	17	14
підвищена	104	51	37
Гістологічна активність гепатиту:			
мінімальна	17	16	12
низька	58	26	7
помірна	44	24	18
висока	17	2	14
Гістологічна стадія фіброзу:			
0 балів	12	4	5
1 бал	21	15	10
2 бали	48	25	21
3 бали	35	18	14
4 бали	20	6	11

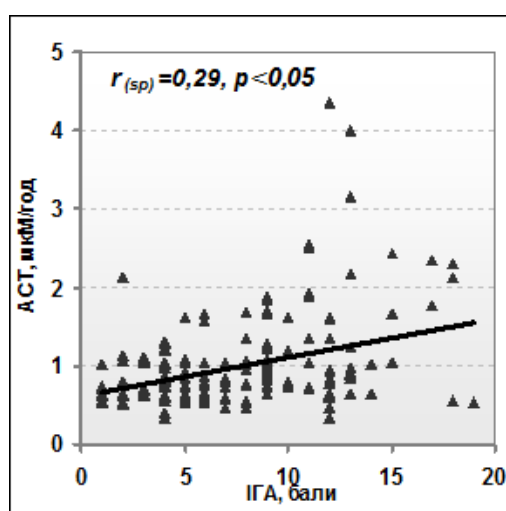
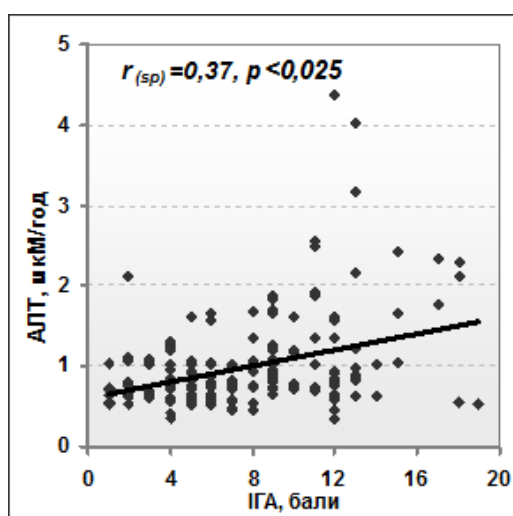


Рис. 1. Активність трансаминаз та ІГА у обстежених хворих на ХВГ різної етіології (n=255).

Результати. Обговорення. Провідним клінічним критерієм оцінки активності запального процесу в печінці при ХВГ є активність транса-

наз сироватки крові. На рис. 4.1 наведені парні дані щодо ІГА та активності АЛТ, АСТ в сироватці крові усіх обстежених нами хворих. Встановле-

но, що загалом у хворих на ХВГ ІА виявляє досить слабкі, однак вірогідні прямі кореляційні зв'язки з рівнями АЛТ та АСТ ($r=0,37, 0,29$, відповідно).

Аналіз рівнів трансаміназ у хворих на ХВГ різної етіології виявив певні закономірності (табл. 2). Так у хворих на ХВГ С з мінімальною та низькою гістологічною активністю гепатиту рівні АЛТ та АСТ в сироватці крові практично не відрізнялись і вірогідно зростали лише у пацієнтів з помірною гістологічною активністю. У хворих на ХВГ С з високою активністю некрозапальних змін рівень АЛТ сироватки крові був практично вдвічі вищим від такого у пацієнтів з мінімальною та низькою активністю та вірогідно (на 48%) вищим від такого у пацієнтів з помірною активністю. При ХВГ В вірогідне зростання рівнів трансаміназ також виявлялось у хворих з ІА 9-12 балів. В той же час при

мікст-гепатиті В+С істотне зростання рівнів АЛТ та АСТ мало місце лише у пацієнтів з ІА 13-18 балів, тоді як у пацієнтів з мінімально, низькою та помірною гістологічною активністю рівні трансаміназ були практично співставними.

Отримані нами дані щодо зв'язку між рівнями трансаміназ сироватки крові та виразністю некрозапальних змін при біопсії підтверджують результати кореляційного аналізу (табл. 3). Так при ХВГ С активність АЛТ та АСТ виявляла помірної сили вірогідний кореляційний зв'язок із сумарним ІА ($r=0,42 - 0,40$). При цьому з'ясувалось, що найбільші по модулю зв'язки рівнів трансаміназ виявлялись щодо виразності перипортальних / мостовидних некрозів ($r=0,51 - 0,47$), менші - щодо важкості портального запалення ($r=0,43 - 0,41$) і найменші – щодо важкості внутрішньочасточкових фокальних некрозів та дистрофії гепатоцитів ($r=0,32 - 0,30$).

Таблиця 2. Активність трансаміназ сироватки крові (мкМ/год) у хворих на ХВГ з різною активністю запального процесу за даними біопсії ($M \pm m$).

ІА	ХВГ С, n=136		ХВГ В, n=68		ХВГ В+С, n=51	
	АЛТ	АСТ	АЛТ	АСТ	АЛТ	АСТ
Мінімальна (1-3 бали)	0,74±0,04	0,53±0,05	0,73±0,05	0,60±0,10	0,90±0,12	0,70±0,13
Низька (4-8 балів)	0,85±0,04	0,64±0,04	0,79±0,04	0,57±0,05	0,75±0,15	0,61±0,16
Помірна (9-12 балів)	1,12±0,10*#	0,95±0,09*#	1,11±0,10*#	0,98±0,10*#	1,07±0,21	0,93±0,20
Висока (13-18 балів)	1,66±0,24*#§	1,340,22*#	0,97±0,08	1,10±0,38	1,34±0,17*#	1,08±0,14*#

Примітки: Знаком * позначена вірогідна різниця ($p<0,05$) порівняно з ІА 1-3 бали; Знаком # позначена вірогідна різниця ($p<0,05$) порівняно з ІА 4-8 балів; Знаком § позначена вірогідна різниця ($p<0,05$) порівняно з ІА 9-12 балів.

Таблиця 3. Коефіцієнти кореляції між активністю трансаміназ сироватки крові та активністю запалення за даними біопсії у хворих на ХВГ ($M \pm m$).

Активність запалення за даними біопсії	Активність трансаміназ сироватки крові		
	АЛТ	АСТ	
ІА (сумарний)	ХВГ С, n=136	$r_{(sp)}=0,42; p<0,005$	$r_{(sp)}=0,40; p<0,005$
	ХВГ В, n=68	$r_{(sp)}=0,36; p<0,01$	$r_{(sp)}=0,36; p<0,01$
	ХВГ В+С, n=51	$r_{(sp)}=0,20; p>0,05$	$r_{(sp)}=0,19; p>0,05$
Перипортальні некрози + / - мостоподібні некрози	ХВГ С, n=136	$r_{(sp)}=0,51; p<0,001$	$r_{(sp)}=0,47; p<0,001$
	ХВГ В, n=68	$r_{(sp)}=0,44; p<0,01$	$r_{(sp)}=0,39; p<0,01$
	ХВГ В+С, n=51	$r_{(sp)}=0,22; p>0,05$	$r_{(sp)}=0,18; p>0,05$
Внутрішньочасточкові фокальні некрози та дистрофія гепатоцитів	ХВГ С, n=136	$r_{(sp)}=0,32; p<0,01$	$r_{(sp)}=0,30; p<0,01$
	ХВГ В, n=68	$r_{(sp)}=0,19; p>0,05$	$r_{(sp)}=0,18; p>0,05$
	ХВГ В+С, n=51	$r_{(sp)}=0,18; p>0,05$	$r_{(sp)}=0,17; p>0,05$
Портальне запалення	ХВГ С, n=136	$r_{(sp)}=0,43; p<0,005$	$r_{(sp)}=0,41; p<0,005$
	ХВГ В, n=68	$r_{(sp)}=0,33; p<0,05$	$r_{(sp)}=0,30; p<0,05$
	ХВГ В+С, n=51	$r_{(sp)}=0,14; p>0,05$	$r_{(sp)}=0,18; p>0,05$

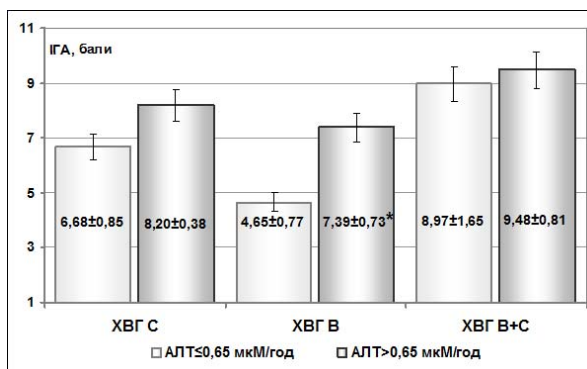


Рис. 2. ІА у хворих на ХВГ С, В та В+С з постійно нормальними та високими рівнями трансаміназ сироватки крові ($M \pm m$). Знаком * позначена вірогідна різниця ($p<0,05$).

У пацієнтів з ХВГ В активність трансаміназ слабо вірогідно корелювала з ІА при біопсії ($r=0,36$). Як і при ХВГ С, найбільші по модулю зв'язки реєструвались між рівнями трансаміназ та виразністю перипортальних / мостовидних некрозів ($r=0,44 - 0,39$), менші – між рівнями трансаміназ та активністю портального запалення ($r=0,33 - 0,30$). В той же час у хворих на ХВГ В не було виявлено вірогідних кореляційних зв'язків між активністю АЛТ, АСТ сироватки крові та важкістю внутрішньочасточкових фокальних некрозів та дистрофії гепатоцитів. При мікст-гепатиті В+С рівень трансаміназ вірогідно не корелював ні з сумарним ІА, ні з окремими його компонентами.

Більше ніж у чверті обстежених нами хворих реєструвались постійно нормальні рівні трансаміназ сироватки крові. Як видно з рис. 2, лише у

хворих на ХВГ В з постійно нормальними рівнями трансаміназ ІГА гепатиту при біопсії був вірогідно меншим від такого у пацієнтів з підвищеними рівнями АЛТ, АСТ. При ХВГ С ІГА у пацієнтів з виразним цитолізмом мав лише тенденцію до зростання, а при ХВГ В+С був співставним з таким у пацієнтів нормальними рівнями трансаміназ. Також з'ясувалось, що у 25% хворих на ХВГ С, 29% хворих на ХВГ В та 50% хворих на ХВГ В+С з нормальними рівнями трансаміназ ІГА при біопсії перевищував 9 балів, що свідчить про значні зміни паренхіми печінки.

Таблиця 4. Вміст ІЛ-6 та ФНП- α (пг/мл) у хворих на ХВГ з різною активністю запального процесу за даними біопсії (M \pm m).

ІГА	ХВГС, n=72		ХВГВ, n=58		ХВГВ+С, n=50	
	ІЛ-6	ФНП- α	ІЛ-6	ФНП- α	ІЛ-6	ФНП- α
Мінімальна (1-3 бали)	6,12 \pm 0,85	69,9 \pm 3,12	6,91 \pm 0,96	60,8 \pm 3,15	6,55 \pm 0,88	70,1 \pm 3,98
Низька (4-8 балів)	n=15		n=13		n=12	
	12,1 \pm 0,63*	82,1 \pm 2,47*	6,91 \pm 0,96	77,7 \pm 3,48*	17,6 \pm 4,89*	84,9 \pm 10,8
Помірна (9-12 балів)	n=25		n=20		n=7	
	14,7 \pm 0,82*#	88,1 \pm 3,05*#	16,5 \pm 0,98*#	93,5 \pm 6,31*#	18,6 \pm 2,40*	91,8 \pm 4,93*
Висока (13-18 балів)	n=15		n=23		n=17	
	22,2 \pm 1,74*#§	112 \pm 5,84*#§	34,2 \pm 9,02	113,8 \pm 12,9	27,9 \pm 2,77*§	113,5 \pm 9,19*#§
	n=17		n=2		n=14	

Примітки: Знаком * позначена вірогідна різниця (p<0,05) порівняно з ІГА 1-3 бали; Знаком # позначена вірогідна різниця (p<0,05) порівняно з ІГА 4-8 балів; Знаком § позначена вірогідна різниця (p<0,05) порівняно з ІГА 9-12 балів.

Кореляційний аналіз засвідчив, що рівні прозапальних цитокінів у хворих на ХВГ виявляють більші по модулю кореляційні зв'язки із сумарним ІГА, ніж рівні трансаміназ сироватки крові (табл. 5), r=0,43 - 0,54. Що стосується зв'язку між рівнями цитокінів та окремими компонентами ІГА, то вміст ІЛ-6 найтісніше корелював із активністю портального запалення (r=0,57 - 0,60), в той час як вміст ФНП- α – із важкістю перипортальних / мостовидних некрозів (r=0,50 - 0,57).

Таблиця 5. Коефіцієнти кореляції між вмістом ІЛ-6 та ФНП- α в сироватці крові та активністю запалення за даними біопсії у хворих на ХВГ (M \pm m).

Активність запалення за даними біопсії		Вміст цитокінів в сироватці крові	
		ІЛ-6	ФНП- α
ІГА (сумарний)	ХВГС, n=72	r _(sp) =0,54; p<0,001	r _(sp) =0,49; p<0,001
	ХВГВ, n=58	r _(sp) =0,51; p<0,001	r _(sp) =0,53; p<0,001
	ХВГВ+С, n=50	r _(sp) =0,48; p<0,002	r _(sp) =0,43; p<0,002
Перипортальні некрози + / - мостоподібні некрози	ХВГС, n=72	r _(sp) =0,41; p<0,002	r _(sp) =0,53; p<0,001
	ХВГВ, n=58	r _(sp) =0,44; p<0,002	r _(sp) =0,57; p<0,001
	ХВГВ+С, n=50	r _(sp) =0,39; p<0,01	r _(sp) =0,50; p<0,001
Внутрішньочасточкові фокальні некрози та дистрофія гепатоцитів	ХВГС, n=72	r _(sp) =0,34; p<0,01	r _(sp) =0,29; p<0,05
	ХВГВ, n=58	r _(sp) =0,36; p<0,01	r _(sp) =0,31; p<0,02
	ХВГВ+С, n=50	r _(sp) =0,30; p<0,05	r _(sp) =0,18; p>0,05
Портальне запалення	ХВГС, n=72	r _(sp) =0,60; p<0,001	r _(sp) =0,46; p<0,002
	ХВГВ, n=58	r _(sp) =0,63; p<0,001	r _(sp) =0,40; p<0,002
	ХВГВ+С, n=50	r _(sp) =0,57; p<0,001	r _(sp) =0,45; p<0,002

Отримані нами дані засвідчують, що мінімальна клінічна симптоматика хвороби та відсутність гіперферментемії, яка традиційно асоціюється із ступенем активності гепатиту, не дозволяють оцінити дійсний характер ураження печінки. Ми показали, що рівень трансаміназ в сироватці крові досить слабо корелює з ІГА при ХВГ С та ХВГ В та не корелює з ІГА при микст

гепатиті В+С. Це ставить під сумнів існуючі до недавна уявлення про ХВГ з постійно нормальними трансаміназами, як про легкий і «доброякісний» перебіг хвороби та не виправдовує очікувальну тактику ведення таких хворих.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами нещодавніх досліджень. Так Alam S. та співавт. [6] показали, що у 53% хворих на

HBeAg «+» та 23% хворих на HBeAg «-» ХВГ В ІГА при біопсії перевищує 4 бали. За даними Al-Mahtab M. та співавт. [1] частота виявлення помірної та високої активності запалення при біопсії є практично однаковою у хворих на ХВГ В з нормальними, високими нормальними та підвищеними рівнями трансаміназ. Наявність слабого кореляційного зв'язку між ІГА та активністю АЛТ сироватки крові у хворих на ХВГ С продемонстрована і в інших дослідженнях [3, 14]

Ми показали, що більш тісна залежність від важкості запалення в печінці демонструють циркулюючі рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП-альфа, які, як відомо, відіграють ключову роль у процесах імунної відповіді, вірусного кліренсу та елімінації інфікованих гепатоцитів шляхом некрозу та апоптозу. У кількох роботах було показано, що експресія ІЛ-6 та ФНП-альфа в печінці хворих на ХВГ зростає, а сироваткові рівні цих медіаторів вірогідно корелюють з важкістю печінкового запалення при біопсії у хворих на ХВГ В [3, 9, 10, 13]. В той же час клінічне застосування прозапальних цитокінів у якості маркерів активності запального процесу сьогодні є обмеженим, оскільки референтні величини цих показників залишають не уніфікованими.

Висновки:

1. Активність трансаміназ сироватки крові хворих на ХВГ С та ХВГ В слабо корелює із сумарним індексом гістологічної активності ($r=0,42 - 0,36$) та важкістю перипортальних / мостовидних некрозів ($r=0,51 - 0,39$). Активність трансаміназ у хворих на мікст гепатит В+С вірогідно не корелює із сумарним індексом гістологічної активності та його компонентами.

2. Більше ніж у чверті хворих на ХВГ реєструються постійно нормальні рівні трансаміназ сироватки крові. У 25% хворих на ХВГ С, 29% хворих на ХВГ В та 50% хворих на ХВГ В+С з нормальними рівнями трансаміназ ІГА при біопсії виявляється помірна та висока активність запального процесу (більше 9 балів).

3. Рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α у хворих на ХВГ В, С та В+С більш тісно корелюють із сумарним індексом гістологічної активності ($r=0,43 - 0,54$), ніж рівні трансаміназ сироватки крові. Вміст ІЛ-6 виявляв більші за модулем зв'язки із активністю портального запалення ($r=0,57 - 0,60$), вміст ФНП- α – із важкістю перипортальних / мостовидних некрозів ($r=0,50 - 0,57$).

Перспективи подальших розробок є, з одного боку, пошук неінвазивних методів оцінки активності печінкового запалення, з іншого боку, - створення нових підходів до аналізу біоптатів та визначення основних напрямків прогресування хронічних гепатитів, що дозволить в майбутньому оптимізувати існуючі підходи до прогнозування перебігу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Assessment of clinical utility of low and high normal alanine aminotransferase values in patients

with chronic hepatitis B virus infection / Al-M. Mahtab, S. Rahman, S.M. Akbar [et al.] // Digestion. – 2011. - №83. – P. 60 - 64.

2. Bedossa P. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // Hepatol. – 1996. – № 24. – P. 289 – 293;

3. Clinical significance of activity of ALT enzyme in patients with hepatitis C virus / O. Akkaya, M. Kiyici, Y. Yilmaz [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2007. - №7. – P. 5481 - 5485.

4. Cytokine-chemokine and apoptotic signatures in patients with hepatitis C / M.G. Neuman, J.P. Benhamou, P. Marcellin, [et al.] // Transl. Res. – 2007. - №149. – P. 126 - 136.

5. Cabibbo G. Epidemiology, risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma / G. Cabibbo, A. Craxi // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2010. – Vol. 14 (4). – P. 352–365.

6. Evaluation of normal or minimally elevated alanine transaminase, age and DNA level in predicting liver histological changes in chronic hepatitis B / S. Alam, N. Ahmad, G. Mustafa [et al.] // Liver Int. – 2011. - №31. – P.824 - 830.

7. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.] // Hepatol. – 1981. – №1. – P.431–435.

8. Histological grading and staging of chronic hepatitis / K. Ishak, A. Baptista, L. Bianchi. [et al.] // J. Hepatol. – 1995. – № 22. – P. 696 – 699.

9. Interaction of adipokines and hepatitis B virus on histological liver injury in the Chinese / V.W. Wong, G.L. Wong, J. Yu [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. - №105. – P. 132 - 138.

10. Obesity and steatosis influence serum and hepatic inflammatory markers in chronic hepatitis C / J.R. Jonsson, H.D. Barrie, P. O'Rourke [et al.] // Liver. – 1999.- №19.- P. 464 - 72.

11. Parola M. Hepatic wound repair / M. Parola, M. Pinzani // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2009. – № 25;2 (1). – P. 4 – 11.

12. Pinzani M. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management / M. Pinzani, K. Rombouts, S. Colagrande // J. Hepatol. – 2005. – № 42. – P. 22–36.

13. Tissue and serum immune response in chronic hepatitis C with mild histological lesions / A.T. R-Viso, M.I. Duarte, C. Pagliari [et al.] // Hepatology. – 2008. - №48. – P. 80-87.

14. Zechini B. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patients with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression / B. Zechini, C. Pasquazzi, A. Aceti // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004.- №16.- P. 891-896.

Надійшла 25.02.2012 р.

Рецензент: проф. В.І.Лузін