

Сравнительная морфологическая характеристика степени активности и стадии фиброза при хроническом вирусном гепатите С

Пурлик И.Л., Перельмутер В.М., Белобородова Е.В., Белобородова Э.И.

Comparative morphological characteristics of activity score and fibrosis stage in chronic viral hepatitis C

Purlik I.L., Perelmuter V.M., Beloborodova Ye.V., Beloborodova E.I.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Пурлик И.Л., Перельмутер В.М., Белобородова Е.В., Белобородова Э.И.

Проведено сравнение степеней некротовоспалительной активности и стадии фиброза в биоптатах 433 больных при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) (моноинфекция, сочетание с опишной наркоманией, алкогольной болезнью, описторхозом). Установлено, что этиловый алкоголь в наибольшей степени утяжеляет характер альтеративных изменений и выраженность склероза при HCV-инфекции. Опишная наркомания усиливает фиброз в печени, но не гистологическую активность и только в сравнении с моноинфекцией ХВГС. Описторхозная инвазия определяет слабую выраженность некротовоспалительных и склеротических изменений при HCV-инфекции.

Ключевые слова: активность, фиброз, хронический вирусный гепатит С, алкогольная болезнь, наркомания, описторхоз.

A comparison of degrees necroinflammatory activity and fibrosis stages in 433 biopsy specimens of patients with chronic viral hepatitis C (mono-infection and in combination with drug abuse, alcoholic disease, chronic opisthorchosis). Found that ethyl alcohol is the greatest character weights of alteration and severity of multiple sclerosis with HCV-infection. Drug abuse enhances fibrosis in the liver, but no histological activity, and only in comparison with mono-HCV infection. Opisthorchosis defines weakly expressed necroinflammatory and sclerotic changes with (by) HCV-infection.

Key words: activity, fibrosis, chronic viral hepatitis C, alcoholic disease, drug abuse, opisthorchosis.

УДК 616.36-002.2-018-004-091.8

Введение

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является наиболее частым заболеванием печени в Европе и США [5, 23]. Эпидемиологическую ситуацию с ХВГС в Российской Федерации следует считать тревожной [1, 4, 13]. Наркоманы и злоупотребляющие алкоголем являются самым крупным естественным резервуаром гепатотропной инфекции [1—3, 12]. В России число лиц, употребляющих наркотики, по неофициальным данным, может достигать 4 млн человек. Среди наркозависимых доля инфицирования РНК-содержащим вирусом всегда выше 70% и нередко достигает 90% [23]. По данным Всемирной организации здравоохранения, потребление этилового алкоголя в Российской Федерации более чем в 2 раза превышает критический уровень [2, 8]. В последние 10 лет кратко

возросло число лиц, страдающих ХВГС и принимающих опиаты и этиловый алкоголь одновременно [2, 3, 23].

Все это определяет не только медицинскую, но и серьезную социальную значимость проблемы, представляющей угрозу для популяции жителей Российской Федерации.

Томская область традиционно является самым крупным природным резервуаром описторхоза. Сочетание глистной инвазии и хронического вирусного гепатита С в нашем регионе явление нередкое [9].

Таким образом, все чаще печеночная паренхима становится мишенью для действия совершенно разных по силе и механизму факторов (гепатотропный вирус, опиаты, этиловый алкоголь, глистная инвазия). Все это способствует изменению не только клинических, клинико-лабораторных проявлений

хронического вирусного гепатита, но и морфологической картины поражаемой печени. Кроме того, течение заболевания становится все менее предсказуемым, что не позволяет делать прогнозы течения патологического процесса.

В настоящее время активно изучается характер морфологических изменений при ХВГС как при изолированном течении, так и при сопутствующей алкогольной болезни, опишной наркомании, описторхозной инвазии. Одни исследователи отмечают неблагоприятное влияние опиатов, этилового алкоголя, глистной инвазии на характер дистрофических и регенераторных изменений печеночных клеток, другие же этого не находят [10, 12, 16, 20, 25]. Несмотря на существенный прогресс в гепатологии, пункционная биопсия, являющаяся золотым стандартом диагностики хронического гепатита, проводится не везде. Степень активности клиницист устанавливает по уровню трансаминаз, что не всегда соответствует истинной картине в печени [22]. Решить же вопрос о стадии хронизации без пункционной биопсии уверенно можно лишь при констатации портальной гипертензии в условиях имеющейся цирротической трансформации.

В этой связи показанное морфологическое исследование печени позволяет оценить не только активность и стадию хронизации, но и установить вклад влияния фоновой патологии на характер морфологических изменений. Все это позволит в дальнейшем выявить критерии прогноза и варианта течения частосочетанных патологий.

Цель исследования — провести сравнительный анализ встречаемости степеней активности и стадий хронизации при различных вариантах течения хронического вирусного гепатита С (изолированное течение, сочетание с алкогольной болезнью, опишной наркоманией, хроническим описторхозом), дать оценку влияния фоновой патологии на индекс гистологической активности и фиброза при HCV-инфекции.

Материал и методы

Изучался биопсийный материал, полученный от 433 больных ХВГС за период наблюдения на базе отделения гастроэнтерологии Томской областной клинической больницы с 1998 по 2008 г. Все больные имели двукратное подтверждение обнаружения маркеров гепатотропного вируса типа С серологическим методом, полимеразной цепной реакцией (ПЦР) (в том

числе real-time ПЦР). Пациенты с регистрацией гепатотропного вируса типа В, D, цирротической трансформацией, раком печени, аутоиммунным гепатитом, болезнями накопления не включались в исследование. На момент взятия первичной биопсии пациенты были разделены на пять групп наблюдения исходя из варианта течения патологии. HCV-инфекция определена как ведущая, а опишная наркомания, алкогольная болезнь, хронический описторхоз отнесены к фоновой патологии. В I группу наблюдения вошел 201 человек с изолированным течением ХВГС (28,3% — женщины и 71,7% — мужчины; средний возраст $(39,1 \pm 14,6)$ года); II группу составили 76 человек с ХВГС в сочетании с алкоголизмом (27,7% — женщины и 72,3% — мужчины, средний возраст $(38,4 \pm 11,5)$ года). Критерии включения во II группу: регистрация ХВГС, положительный алкогольный анамнез, стигмы алкогольной зависимости, констатация внепеченочных поражений других органов-мишеней. Группа III (ХВГС и наркомания) включала 64 человека с преобладанием лиц мужского пола — 82,8% (средний возраст $(24,5 \pm 4,2)$ года). Критерии включения в III группу: регистрация ХВГС, анамнестическая и текущая внутривенная опишная наркотизация. Группа IV (ХВГС, наркомания, алкоголь) была представлена 78 пациентами с доминированием лиц мужского пола — 85,5%, средний возраст $(29,2 \pm 11,6)$ года. Критерии включения в IV группу: регистрация ХВГС, анамнестическая и текущая внутривенная опишная наркотизация, положительный алкогольный анамнез, знаки алкогольной зависимости. Сочетанное поражение печени РНК-содержащим вирусом при хроническом описторхозе зарегистрировано у 14 человек (группа V). Средний возраст больных составил $(38,5 \pm 12,0)$ года. Критерии включения в V группу: регистрация ХВГС, факт обнаружения паразитов в ходе дуоденального зондирования, по данным неоднократной овоскопии. На момент забора биоптата больные не получали этиопатогенетической терапии (противовирусные, гепатопротективные и антигельминтные средства).

Пациенты были сопоставимы по предполагаемой давности хронического вирусного поражения (все группы), длительности наркотизации и средних доз опиатов (группы III и IV), этилового алкоголя (группы II и IV), степени глистной инвазии (группа V).

Пункционная биопсия печени выполнена стандартной иглой Менгини (диаметр 1,4—1,6 мм, длина 70—

88 мм). Образцы тканей фиксировали в 10%-м нейтральном формалине. Материал обрабатывали по стандартной методике и заливали в парафин [9]. Срезы толщиной 5—6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону [9]. Морфологическую оценку степени активности *A* и стадии хронизации *F* проводили по шкале METAVIR [22]. Световую микроскопию выполняли на микроскопе «Микмед-2».

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0. Сравнивали показатели встречаемости (%) разных степеней активности и фиброза между группами (Differens tests: % в Basic Statistics). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что изолированное поражение печени РНК-содержащим вирусом сопровождается преобладанием случаев со слабой некротическо-воспалительной активностью (табл. 1). Так, в группе моноинфекции HCV в 61,6% зафиксирована невысокая гистологическая активность патологического процесса. При сравнительном анализе обнаружено, что при изолированном течении ХВГС число случаев со слабой и умеренной некротическо-воспалительной активностью было больше, чем в группе ХВГС в сочетании с алкоголем ($p < 0,0001$; $p = 0,001$) (табл. 1).

Случаи сочетанного поражения РНК-содержащим гепатотропным вирусом и этиловым алкоголем сопровождалась достоверным повышением встречаемости высокой степени гистологической активности в сравнении с моноинфекцией ($p < 0,0001$). Очевидно, это

связано с тем, что значительное число пациентов II группы поступали с признаками предшествующей или текущей алкогольной интоксикации, часто с картиной алкогольного гепатита. В биоптатах пациентов данной группы обнаруживались распространенные ступенчатые некрозы, часто сливающиеся с множественными зональными. Кроме того, в ряде случаев (15%) морфологические изменения в паренхиме напоминали картину острого токсического воздействия, представленного интралобулярными повреждениями с густой нейтрофильной инфильтрацией, наличием плотных эозинофильных включений в цитоплазме, так называемого алкогольного гиалина.

Более распространенный характер выявляемых некрозов при ХВГС с алкогольной зависимостью связывают с тем, что токсическое действие ацетальдегида в условиях чрезмерной активации ПОЛ приводит к необратимому повреждению митохондрий с последующей гибелью клетки в условиях наблюдаемого оксидативного стресса [3, 14, 15, 17, 19, 25, 26].

Встречаемость высокой степени активности у больных с алкогольной зависимостью при ХВГС была выше не только в сравнении со случаями чисто вирусного поражения, но и с показателем у наркоманов и у тех, кто принимал алкоголь и опиаты одновременно (табл. 1). Очевидно, что алкогольные эксцессы, имевшие место во II группе, в наибольшей степени влияют на повреждения печени в отличие от ситуаций с хроническим употреблением этилового спирта наркоманами в небезопасной дозе. Не исключено, что полученные данные подтверждают наблюдения ряда авторов, которые регистрировали более мягкое течение вирусного поражения у наркозависимых [6, 21].

Таблица 1

Степень активности	Встречаемость степеней активности при ХВГС, абс. (%)					$p_{M/np}$
	I	II	III	IV	V	
Слабая	124 (61,6)	12 (15,7)	30 (46,8)	32 (41,1)	13 (92,8)	$p_{I-II} < 0,0001$; $p_{I-III} = 0,03$ $p_{I-IV} = 0,002$; $p_{I-V} = 0,02$ $p_{II-III} = 0,0002$; $p_{II-IV} = 0,0008$ $p_{II-V} < 0,0001$; $p_{III-IV} = 0,47$ $p_{III-V} = 0,003$; $p_{IV-V} = 0,0007$
Умеренная	52 (25,8)	35 (46,1)	24 (37,5)	36 (46,1)	1 (7,2)	$p_{I-II} = 0,001$; $p_{I-III} = 0,06$ $p_{I-IV} = 0,0014$; $p_{I-V} = 0,11$ $p_{II-III} = 0,28$; $p_{II-IV} = 1,0$ $p_{II-V} = 0,007$; $p_{III-IV} = 0,33$ $p_{III-V} = 0,02$; $p_{IV-V} = 0,007$
Высокая	25 (12,5)	29 (38,2)	10 (15,7)	10 (12,8)	0 (0)	$p_{I-II} < 0,0001$; $p_{I-III} = 0,54$ $p_{I-IV} = 0,82$; $p_{I-V} = 0,17$

$p_{II-III} = 0,003; p_{II-IV} = 0,0005$
 $p_{II-V} = 0,006; p_{III-IV} = 0,61$
 $p_{III-V} = 0,11; p_{IV-V} = 0,17$

Кроме того, по данным некоторых исследователей, выраженность повреждения при приеме опиатов зависит от качества наркотика (способ приготовления, наличие примесей и т.д.) [11, 23].

Показатели встречаемости разных степеней активности в IV группе достоверно не отличались от значений в III группе ($p = 0,47; p = 0,33; p = 0,67$). Встречаемость интралобулярных и ступенчатых некрозов, являющихся критериями шкалы METAVIR, была одинакова. Таким образом, алкоголь не усиливал выраженность некрозов в случаях наркотизации при ХВГС. Возможно, что в данной ситуации прием опиатов при развитии наркотического опьянения просто лимитировал увеличение потребляемой дозы этанола. В связи с этим и характер алкогольассоциированных повреждений в печени был менее выражен.

Глистная инвазия и хроническая РНК-содержащая гепатотропная инфекция характеризовались минимальным набором некрозовоспалительных изменений. Так, слабая степень активности регистрируется в 92,8%, а умеренная лишь в 7,2%. Вышеуказанные значения достоверно отличны от всех показателей других четырех групп ($p = 0,02; p < 0,0001; p = 0,003; p = 0,0007$). Высокая степень некрозовоспалительной активности в V группе не обнаруживалась вовсе.

Имеются сообщения как о благоприятном, так и неблагоприятном течении ХВГС в сочетании с хроническим описторхозом [7, 10]. Более благоприятное течение, возможно, связано с постоянной стимуляци-

ей гельминтом выработки эндогенных интерферонов различных типов [7]. Дополнительная стимуляция синтеза собственных интерферонов способствует подавлению репликации вируса, а следовательно, и снижению альтеративных изменений. В то же время необходимо уточнить характер стимуляции, длительность и силу воздействия стимула, способного, как известно, вызвать и истощение стимулированных систем, в том числе системы интерферона.

Изолированное течение ХВГС характеризовалось преобладанием случаев со слабым и умеренным фиброзом. Так, при моноинфекции HCV слабый фиброз встречался в 40,7%, умеренный — в 51,2%, а выраженный только в 7,9% (табл. 2).

ХВГС с алкогольной зависимостью сопровождался существенным увеличением случаев с тяжелым фиброзом. Так, III стадия хронизации у больных, употребляющих этиловый алкоголь, регистрировалась в 26,3% случаев, что достоверно больше, чем в группах I, III и V (табл. 2). В биоптатах больных с умеренным фиброзом обнаруживались резко фиброзированные портальные тракты с единичными порто-портальными септами, которые были инфильтрованы лимфоцитами, производными моноцитов в большом количестве. При предцирротической трансформации регистрировались множественные порто-портальные и портоцентральные септы с густой лимфоидной инфильтрацией. Встречаемость случаев тяжелого фиброза у алкоголиков и у лиц, принимающих алкоголь с опиатами, была одинакова ($p = 0,66$).

Таблица 2

Встречаемость стадий фиброза при ХВГС, абс. (%)

Стадия хронизации	Группа					$P_{стр.}$
	I	II	III	IV	V	
I	82 (40,7)	14 (18,4)	16 (25)	30 (38,4)	12 (85,7)	$p_{I-II} = 0,0006; p_{I-III} = 0,03$ $p_{I-IV} = 0,75; p_{I-V} = 0,0009$ $p_{II-III} = 0,31; p_{II-IV} = 0,006$ $p_{II-V} < 0,0001; p_{III-IV} = 0,1$ $p_{III-V} = 0,0001; p_{IV-V} = 0,0016$
II	103 (51,2)	42 (55,2)	38 (59,3)	30 (38,4)	2 (14,3)	$p_{I-II} = 0,55; p_{I-III} = 0,26$ $p_{I-IV} = 0,052; p_{I-V} = 0,008$ $p_{II-III} = 0,63; p_{II-IV} = 0,03$ $p_{II-V} = 0,005; p_{III-IV} = 0,01$ $p_{III-V} = 0,003; p_{IV-V} = 0,04$
III	16 (7,9)	20 (26,3)	10 (15,6)	18 (23,1)	0 (0)	$p_{I-II} = 0,0001; p_{I-III} = 0,1$ $p_{I-IV} = 0,0007; p_{I-V} = 0,27$

						$p_{II-III} = 0,11$; $p_{II-IV} = 0,66$ $p_{II-V} = 0,03$; $p_{III-IV} = 0,2$ $p_{III-V} = 0,12$; $p_{IV-V} = 0,03$
--	--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таким образом, только алкоголь наиболее существенным образом способствует избыточному коллагенообразованию в печени при вирусной гепатотропной инфекции. Результаты исследования совпали с данными ряда авторов, зарегистрировавших более тяжелый фиброз у алкоголиков, страдающих ХВГС [26]. Установлено, что ХВГС с опишной наркоманией характеризуется утяжелением фиброза в целом в сравнении со случаями только изолированного течения (табл. 2). При этом выраженность избыточного коллагенообразования существенно меньше, чем во II и III группах. Результаты исследователей в оценке влияния опиатов на фиброз крайне противоречивы [6, 21]. Одни отмечали чрезмерное коллагенообразование, нередко возникающее в печени у наркоманов, и объясняли этот факт избыточной стимуляцией миофибробластов, звездчатых клеток без предшествующего выраженного повреждения гепатоцитов [18]. Другие же не нашли существенного неблагоприятного влияния опиатов на выраженность склероза печеночной паренхимы [20, 24]. Кроме того, рядом авторов отмечается, что избыточное коллагенообразование при приеме дериватов опия может быть связано с большим количеством добавок и наполнителей, часто применяемых при изготовлении и продаже наркотика [12].

Установлено, что ХВГС с описторхозной инвазией характеризовался несущественным фиброзом и преобладанием случаев со слабым (14,3%) и умеренным (85,7%) фиброзом (табл. 2). Наиболее часто обнаруживались слабо утолщенные портальные тракты с негустой инфильтрацией лимфоцитами, производными моноцитов и крайне единичными эозинофилами. Порто-портальные септы определялись крайне единично и чаще имели вид неполных. Предцирротическая трансформация при сочетанном поражении печени вирусом и гельминтом не выявлена.

Заключение

Резюмируя результаты исследования, следует отметить, что выраженность, характер повреждения и фиброза в печени в большей степени определяются вариантом течения ХВГС. Наиболее благоприятное течение отмечается при изолированном течении РНК-

содержащей гепатотропной инфекции и в случаях с глистной инвазией. Случаи чистой HCV-инфекции и в сочетании с хроническим описторхозом характеризуются преобладанием событий с невысокой некротическо-воспалительной активностью и стадией хронизации.

Наиболее неблагоприятный вариант течения отмечен при HCV-инфекции и злоупотреблении этиловым спиртом. Этиловый алкоголь в наибольшей степени влияет на характер альтеративных изменений и выраженность фиброза при HCV-инфекции. Злоупотребление алкоголем при ХВГС приводит к наиболее существенному увеличению морфологической активности в условиях повышения числа случаев с выраженным фиброзом.

Опишная наркомания при РНК-содержащей хронической гепатотропной инфекции сопровождается той же некротическо-воспалительной активностью, что и при изолированном течении ХВГС, однако утяжеляет фиброз, но только в сравнении с чистым вирусным поражением. Выраженность склероза у наркоманов при HCV-инфекции следует считать чрезмерной, но только в сравнении со случаями изолированного вирусного поражения. Темпы фиброза при ХВГС у лиц, принимающих опиаты, существенно ниже, чем у злоупотребляющих этиловым спиртом. Свидетельством этому является констатация более тяжелого фиброза у алкоголиков в сравнении с наркоманами при одинаковой длительности HCV-инфекции.

Прием алкоголя у наркоманов при ХВГС способствует утяжелению альтеративных изменений и фиброза, но только в сравнении с изолированным течением ХВГС.

Литература

1. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. № 1. С. 20—25.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. журн. 2001. Т. 3, № 2. С. 61—65.
3. Зейтц Г.К. Алкогольная болезнь печени. Механизм действия алкоголя. Германия: Ассмансхауз, 2001. 450 с.
4. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Васильев А.С. и др. Вирусы гепатитов В и С: эпидемиология, роль в патогенезе острых и хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1994. Т. 4, № 2. С. 12—15.

5. *Игнатова Т.М.* Естественное течение хронической HCV-инфекции // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. Т. 4, № 2. С. 20—37.
6. *Касьянова Н.В.* Система интерферона у наркоманов с хронической HCV-инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 19 с.
7. *Кудрявцев Д.П., Ильинских Е.Н., Шилов Б.В.* ДНК-репаративные, цитогенетические и иммунологические последствия описторхозной инвазии // Материалы конференции «Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии». Томск, 2001. 67 с.
8. *Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х. и др.* Клинико-морфологические особенности алкогольного гепатита // Клинич. медицина. 2005. № 4. С. 37—40.
9. *Меркулов Г.А.* Курс патогистологической техники. Л.: Медицина, 1969. 423 с.
10. *Микускина Е.И.* Патоморфология и клинические особенности хронического вирусного гепатита в сочетании с описторхозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2000. 24 с.
11. *Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П., Сахарова Е.Г. и др.* Гистопатология и ультраструктура печени при действии наркотических веществ в сочетании с вирусами гепатита С и В // Бюл. эксперим. биологии. 1999. Т. 128, № 9. С. 351—355.
12. *Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Непомнящих Д.Л. и др.* Иммуногистохимическое, молекулярно-биологическое и патоморфологическое исследование биоптатов печени при хроническом гепатите С // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2002. Т. 134, № 9. С. 357—361.
13. *Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В.* Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации // Журн. микробиологии. 2000. № 1. С. 50—54.
14. *Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Банин В.В. и др.* Жировая дистрофия гепатоцитов и хронический HCV-гепатит // Арх. патологии. 2000. № 6. С. 27—32.
15. *Cromie S.L., Jenkins P.J., Bowden D.S. et al.* Chronic hepatitis C: effect of alcohol activity and viral titre // Hepatology. 1996. V. 25, № 6. P. 821—866.
16. *Ellington S.P.* Codeine-mediated hepatotoxicity in isolated hepatocytes // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1987. V. 90, № 1. P. 156—165.
17. *French S.W.* Ethanol and hepatocellular injury // Clin. Lab. Med. 1996. V. 16, № 2. P. 289—306.
18. *Friedman S.* The virtuosity of hepatitis stellate cells // Gastroenterology. 1999. V. 117. P. 1244—1246.
19. *Fromenty B.* Microvesicular steatosis and steatohepatitis; role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation // Hepatol. 1997. V. 26, № 1. P. 13—23.
20. *Galle P.K.* Apoptosis in liver disease // J. Hepatology. 1997. V. 27. P. 405—412.
21. *Goodman Z.D.* Histopathology of hepatitis C with drug abuse // Liver Dis. 1995. V. 15. P. 70—81.
22. *Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group* // Hepatology. 1994. № 20 (1Pt 1). P. 15—20.
23. *Mauss T., Berg S., Rockstroh J.K., Sarazini C.* Hepatology; a clinical textbook. Flying Publisher, Düsseldorf, Germany. 2009. 501 p.
24. *Nair M.P.* Immunoregulatory effects of morphine in human liver // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1997. V. 4, № 2. P. 127—132.
25. *Pessione F., Degos F., Marceline D. et al.* Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C // Hepatology. 1998. V. 27. P. 1717—1722.
26. *Pianko S., Patella S., Ostapowicz.* Fas-mediated hepatocyte apoptosis is increased by hepatitis C virus infection and alcohol consumption and may be associated with hepatic fibrosis // J. Viral Hepat. 2001. V. 8. P. 406—413.

Поступила в редакцию 24.12.2009 г.

Утверждена к печати 17.03.2010 г.

Сведения об авторах

И.Л. Пурлик — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии СибГМУ (г. Томск).

В.М. Перельмутер — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии СибГМУ (г. Томск).

Е.В. Белобородова — д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Э.И. Белобородова — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Пурлик Игорь Леонидович, тел. 8 (382-2) 53-00-93; e-mail: igor0812@rambler.ru