Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

**ШИШКІН Максим Андрійович**

УДК 616.36-002.1 – 091.8-076

**ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ І ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСІЇ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В ТА С ЗА ДАНИМИ ТРЕПАНОБІОПСІЙ ПЕЧІНКИ**

14.03.02 – патологічна анатомія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник

ТУМАНСЬКИЙ Валерій Олексійович

доктор медичних наук, професор

Запоріжжя, 2008

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ……………………………………………4

ВСТУП……………………………………………………………………………..5

РОЗДІЛ 1. ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ: ПАТОГЕНЕЗ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ, ПАТОМОРФОЛОГІЯ І КРИТЕРІЇ ПРОГРЕСІЇ …………..13

1.1. Структурно-функціональні особливості печінки.…………………...…....13

1.2. Хронічний вірусний гепатит В: етіологія патогенез, основні методи діагностики……………………………………………………………….….14

1.3. Хронічний вірусний гепатит С: етіологія, патогенез, основні методи діагностики. …………………………………………………………………18

1.4. Імунологічні аспекти патогенезу хронічного вірусного

гепатиту В і С..................................................................................................21

1.5. Біопсія печінки і морфологічна діагностика хронічного вірусного гепатиту В і С……………………………………………………………….25

1.6. Механізми розвитку фіброзу печінки при хронічному вірусному гепатиті………………………………….…………………………………...35

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……………………43

2.1. Матеріали дослідження……………………………………………………..43

2.2. Методи та методики досліджень…………...………………………………43

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В…………48

3.1. Мікроскопічна характеристика змін в печінці у хворих на ХГВ з різним ступенем гістологічної активності гепатиту………….…………………...48

3.2. Характеристика фіброзу печінки у хворих з різним ступенем гістологічної активності ХГВ………………………………..……………..53

3.3. Комп'ютерно-морфометрична характеристика імуноклітинної інфільтрації і фіброзу портальних трактів в біоптатах печінки при ХГВ…………………………………………………………………………..55

3.4. Співставлення результатів морфологічного дослідження біоптатів печінки з клініко-лабораторними даними хворих на ХГВ……………….57

3.5. Імуногистохімічна характеристика ступеня інфікування гепатоцитів у хворих ХГВ………………………………………………….………………58

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С…………67

4.1. Мікроскопічна та гістохімічна характеристика біоптатів печінки хворих на хронічний вірусний гепатит С…………………………………………67

4.2. Імуногістохімічна характеристика імуноклітинних інфільтратів портальних трактів і вогнищ імуноклітинного кілінгу…………….…….76

4.3. Комп'ютерно-морфометрична характеристика імуноклітинних інфільтратів печінки і фіброзу портальних трактів в біоптатах печінки при ХГС……………………………………………………..……………….83

4.4. Зіставлення результатів морфологічного дослідження біоптатів печінки з клініко-лабораторними даними хворих на ХГС………………….……….85

РОЗДІЛ 5. МОРФОГЕНЕЗ РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСІЇ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С……………………………91

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ...110

ВИСНОВКИ…………………………………………………………………….130

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……………………………………………….133

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ………….….…………………….....135

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрасфераза

ІГА – індекс гістологічної активності

МПМ – металопротеїназа матриксу

ПКМ – позаклітинний матрикс

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

Тх –Т-хелпери

Тс – Т-супресори

ХАГ – хронічний активний гепатит

ХГВ – хронічний гепатит В

ХГС– хронічний гепатит С

ХЗП – хронічні захворювання печінки

ХПГ – хронічний персистуючий активний гепатит

ЦП – цироз печінки

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

HВeAg – е-антиген вірусу гепатиту В

HВcAg –серцевинний антиген вірусу гепатиту В

HBsAg – поверхневий антиген вірусу гепатиту В

HBV - вірус гепатиту В

HCV – вірус гепатиту С

А-SMA - антиген до гладком’язового актину

IL-1 – інтерлейкін-1

IL-6 – інтерлейкін-6

IL-2 – інтерлейкін-2

IL-10 – інтерлейкін-10

IL-12 – інтерлейкін-12

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Хронічні вірусні гепатити В і C відрізняються малосимптомним перебігом, пізньою діагностикою і терапією, ускладнюються розвитком цирозу і раку печінки з частими летальними наслідками [7]. За даними ВООЗ у 2002 році хронічні захворювання печінки були причиною смерті 1,4 млн. хворих, зокрема 796 тис. хворих на цироз і 616 тис. хворих на карциному печінки; як мінімум 20% цих смертей пов’язані з гепатитом С [7, 37]. Передбачається, що до 2015-2020 рр. збільшиться частота вияву хронічного гепатиту С на стадії цирозу печінки, зросте кількість HCV-асоційованої гепатокарциноми [32, 180].

Приблизно у 25% осіб працездатного віку, інфікованих вірусом гепатиту С, спостерігається мінімальна клінічна симптоматика гепатиту, стійко нормальний рівень трансаміназ у крові та відсутність гіперферментемії [34]. В той же час, за даними гістологічних досліджень печінки, у 10-30 % хворих ХГС з нормальними показниками амінотрансфераз виявляються ознаки помірного запалення і вираженого фіброзу печінки [34, 41], а малосимптомний, хронічний розвиток ХГС більш ніж у 80% пацієнтів завершується цирозом печінки [25, 34, 42, 91], своєчасне попередження якого медикаментозними засобами неможливе без розшифровки молекулярно-клітинних механізмів колагеноутворення в печінці.

Розвиток цирозу печінки традиційно пов’язували з активацією синтезу колагену фібробластами [11, 13]. Останніми роками з’явилися повідомлення про важливу роль в розвитку фіброзу і цирозу у хворих на хронічний вірусний гепатит перисинусоїдальних зірчастих клітин Іто, які в нормі накопичують ретиноїди і синтезують обмежений спектр молекул міжклітинного матриксу [68, 69, 70, 153, 154]. В активації клітин Іто печінки хворих на хронічний вірусний гепатит важливу роль відіграють цитокіни, перекиси, оксид азоту, ендотелін [28, 98, 140, 213].

«Золотим» стандартом діагностики хронічного вірусного гепатиту, разом з ідентифікацією вірусу в крові полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР), є пункційна біопсія печінки, яка дозволяє не тільки розпізнати захворювання, але також визначити активність гепатиту і ступінь розвитку фіброзу печінки [53, 199, 227]. Для визначення цих параметрів в біоптатах печінки використовується індекс гістологічної активності (ІГА) гепатиту за R.G. Knodell зі співавт. [152, 228], градація стадій патологічного процесу за V. Desmet. зі співавт., а також стадій фіброзу печінки в класифікаційній системі METAVIR [175]. Разом з безперечними перевагами, ці класифікаційні системи мають обмежену прогностичну цінність для раннього розпізнавання прогресії хвороби.

До цього часу не уточнені основні мікроскопічні критерії прогресії хронічного гепатиту В і С: недостатньо досліджений внесок деструктивної активності імуноцитів та імунного кілінгу гепатоцитів у прогресію хронічного гепатиту, недостатньо вивчені взаємовідносини між активованими зірчастими клітинами Купфера і активованими клітинами Іто, не конкретизовані структурні прояви активації клітин Іто й їх колагенсинтезуючих функцій при прогресії фіброзу печінки.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету «Нові технології ранньої діагностики онкологічних, нейро-ендокринних, серцево-судинних, цереброваскулярних, аутоімунних і інфекційних захворювань», 2006-2010р.р. (№ державної реєстрації 0106U003709).

**Мета і завдання дослідження:**

Удосконалити та доповнити морфогенетичні критерії прогресії хронічного вірусного гепатиту В і С на підставі імуногістохімічних, патогістологічних і комп’ютерно-морфометричних досліджень трепанобіопсій печінки хворих та аналізу їх клініко-біохімічних даних для використання в патологоанатомічній діагностиці та прогнозуванні перебігу хвороби.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. У трепанобіоптатах печінки хворих на хронічний вірусний гепатит В і С різного ступеня активності визначити патогістологічні та імуногістохімічні маркери вірус-індукованих пошкоджень печінки.
2. У трепанобіоптатах печінки хворих на хронічний вірусний гепатит В і С різного ступеню активності типувати склад імуноцитів у осередках імуноклітинного кілінгу гепатоцитів, в портальних імуноклітинних інфільтратах і в «ступінчастих некрозах», а також визначити патогістологічні і імуногістохімічні характеристики імуноклітинних пошкоджень печінки.
3. На підставі даних патогістологічних, комп’ютерно-морфометричних і імуногістохімічних досліджень вивчити взаємозв’язок між активацією фібробластів в портальних трактах, перисинусоїдальних клітин Іто та макрофагів Купфера зі ступенем розвитку фіброзу печінки хворих на хронічний вірусний гепатит С.
4. Визначити патогістологічні та імуногістохімічні показники прогресії фіброзу печінки та вивчити кореляційні взаємозв’язки між вираженістю фіброзу печінки і клініко-біохімічними проявами хронічного гепатиту В і С.
5. Співвіднести результати патоморфологічного дослідження біоптатів печінки з клініко-біохімічними даними хворих хронічним гепатитом В і С різного ступеню активності.
6. Впровадити для використання у патологоанатомічній діагностиці найбільш значущі мікроскопічні показники прогресії хронічного вірусного гепатиту В і С.

***Об'єкт дослідження:*** морфогенез хронічного вірусного гепатиту В і С.

***Предмет дослідження:*** патоморфологічні особливості прогресії хронічних вірусних гепатитів В і С за даними трепанобіопсій печінки.

**Методи дослідження***:* гістологічні, імуногістохімічні та комп’ютерно-морфометричні дослідження трепанобіоптатів печінки для встановлення молекулярно-клітинних критеріїв прогресії хронічного вірусного гепатиту В і С; порівняльний аналіз морфологічних і клініко-біохімічних даних хворих на хронічний гепатит В і С різного ступеню активності; варіаційний статистичний і кореляційний аналіз отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів**. На підставі комплексного патогістологічного, гістохімічного, імуногістохімічного і комп’ютерно-морфометричного дослідження трепанобіоптатів печінки хворих і аналізу їх клініко-біохімічних показників вперше отримані нові дані про мікроскопічні критерії прогресії хронічного вірусного гепатиту В і С. В печінці хворих на хронічний вірусний гепатит В і С вперше типовано склад імуноцитів у осередках імуноклітинного кілінгу гепатоцитів, у зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів», а також у портальних імуноклітинних інфільтратах.

Вперше доведено, що так звана «запальна лімфоцитарна інфільтрація часточок печінки» у вигляді скупчень імунокомпетентних клітин навколо гепатоцитів є осередками імунного кілінгу інфікованих вірусом гепатоцитів з наявністю CD8+ Т-лімфоцитів і CD68+ макрофагів, а так звані «ступінчасті некрози» є зонами імуноклітинної деструкції гепатоцитів периферії печінкових часточок, в яких швидко активуються колагеноутворення активованими клітинами Іто і фібробластами. Встановлено, що найбільш значущими додатковими мікроскопічними ознаками прогресії хронічного вірусного гепатиту є: значне число внутрішньочасточкових осередків імуноклітинного кілінгу гепатоцитів, збільшення кількості CD8+ Т-лімфоцитів і CD68+ макрофагів в осередках імуноклітинного кілінгу та в крайових зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів», збільшення числа фагоцитуючих CD68+ клітин Купфера в часточках печінки, зростаюча колагенізація внутрішньочасточкових синусоїдів, розширення площі лімфоцитарної інфільтрації й фіброзу портальних трактів.

На підставі імуногістохімічних досліджень встановлено, що надмірну продукцію колагену в печінці хворих хронічним вірусним гепатитом С здійснюють позитивні зірчасті перисинусоїдальні клітини Іто, активовані A-SMA (А-ізоформи гладком’язового актину), й A-SMA позитивні фібробласти портальних трактів. Вперше доведено, що поява нових поколінь клітин Іто фіброгенного типу пов’язана з лімфоцитарною інфільтрацією портальних трактів, зі збільшенням числа і площі імуноклітинних «ступінчастих некрозів», а також з наростанням фагоцитарної активації клітин Купфера.

Вперше встановлено, що експресія A-SMA клітинами Іто й фібробластами є раннім прогностичним маркером вірогідності розвитку фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С з нормальним рівнем трансаміназ крові або з помірною гіперферментемією, тоді як розвитку тяжкого фіброзу печінки передує значне зростання числа активованих клітин Іто в перисинусоїдальних просторах печінки.

За результатами гістохімічних і гістологічних досліджень визначені основні складові тяжкого фіброзу печінки у хворих хронічним вірусним гепатитом С: збільшення числа перисинусоїдальних клітин Іто, поширена колагенізація стінок внутрішньочасточкових синусоїдів і розширення їх отворів, виражений фіброз в зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів» і в портальних трактах.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі зіставлення вивчених патогістологічних і імуногістохімічних змін у печінці з клініко-біохімічними показниками доведено, що хворим на хронічний вірусний гепатит В і С навіть при мінімальних симптомах хвороби і при мінімальних відхиленнях лабораторних показників гепато-біліарних функцій показана пункційна трепанобіопсія печінки, результати якої найадекватніше відображають ступінь вираженості вірус-індукованих й імуноклітинних уражень печінки, ступінь активації колагеноутворення і прогресії фіброзу печінки. Встановлено, що найточніше ступінь вірусного інфікування гепатоцитів вірусом гепатиту С визначається при імуногістохімічному виявленні HBsAg і HBсAg.

Показано, що найбільш достовірні діагностичні і прогностичні результати патоморфологічного дослідження трепанобіоптатів печінки хворих хронічними вірусними гепатитами забезпечує паралельне забарвлення серійних зрізів гематоксиліном і еозином, трибарвним методом Масона і методом ван-Гизон; при уточненні ступеню активності хронічного гепатиту істотні додаткові дані дає імуногістохімічне виявлення HBsAg в гепатоцитах, CD8+ Т-лімфоцитів і CD68+ клітин Купфера, для прогнозування вірогідності розвитку тяжкого фіброзу печінки, окрім методик Масона і ван-Гизон, необхідно використовувати імуногістохімічне виявлення А-SMA позитивних клітин Іто і фібробластів, а також колагену 4 типу.

При прогнозуванні вірогідності розвитку значного фіброзу печінки у хворих хронічним вірусним гепатитом В і С слід враховувати зростання числа активованих А-SMA-позитивних клітин Іто в перисинусоїдальних просторах печінки, а також сегментарну колагенізацію стінок внутрішньочасточкових венозних синусоїдів, наявність А-SMA позитивних фібробластів в імуноклітинних «ступінчастих некрозах» і в портальних трактах, розвиток тонких фіброзних септ з портальних трактів в часточки печінки, зростання числа портальних трактів з фіброзом різного ступеня.

У співавторстві з науковим керівником проф. В.О. Туманським розроблений і запатентований спосіб прогнозування розвитку фіброзу печінки хворих хронічним вірусним гепатитом С у трепанобіопсіях печінки шляхом імуногістохімічного визначення активованих зірчастих клітин Іто з використанням антитіл до А-SMA й гістохімічного визначення наявності сегментарної колагенізації внутрішньочасточкових венозних синусоїдів печінки.

Результати проведених досліджень впроваджені у роботу КУ «Дніпропетровське обласне патологоанатомічне бюро», КУ «Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро» і КУ «Одеське обласне патологоанатомічне бюро», патологоанатомічного відділення Донецького обласного клінічного територіального медичного об’єднання, відділу патоморфології центральної науково-дослідної лабораторії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

Нові теоретичні і практичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі патологічної анатомії і судової медицини з основами права Запорізького державного медичного університету, на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, на кафедрі патологічної анатомії, патологічної фізіології, внутрішніх хвороб №1, внутрішніх хвороб №2, інфекційних хвороб Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

**Особистий внесок дисертанта**. Ідея, мета і завдання дисертаційного дослідження розроблені науковим керівником д.мед.н., проф. В.О. Туманським. Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням автора. Дисертант особисто виконав патентно-інформаційний пошук і проаналізував літературу з цієї проблеми, самостійно виконав патогістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні і комп’ютерно-морфометричні дослідження трепанобіоптатів печінки хворих хронічним вірусним гепатитом В і С, провів статистичний аналіз одержаних даних, інтерпретував і систематизував отримані результати. Для імуногістохімічних досліджень використано 13, 8% трепанобіоптатів печінки з архіву кафедри. Дисертант самостійно написав всі розділи дисертації, сформулював висновки і рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи були представлені і обговорені на науково-практичній конференції морфологів «Роль імунної, ендокринної і нервової систем в процесах морфогенезу і регенерації» (Запоріжжя, 2003), на Всеукраїнських наукових конференціях молодих вчених «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2004; 2005; 2006; 2007), на Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Донецьк, 2007), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Захворювання печінки в практиці клініциста» (Харків, 2007), на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Патологоанатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи» (Чернівці, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць: з них 4 статі – у виданнях, рекомендованих ВАК України (з них 1 стаття – без співавторів), а також 2 статті і 4 тез в матеріалах Всеукраїнських науково-практичних конференцій. Одержаний 1 деклараційний патент України.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена державною мовою на 160 сторінках. Складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалу і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (59 вітчизняних і 182 зарубіжних автори). Робота ілюстрована 59 рисунками та 14 таблицями.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації приведено теоретичне узагальнення і нове рішення наукової задачі, що полягає в удосконаленні найбільш значущих мікроскопічних критеріїв прогресії хронічного вірусного гепатиту В і С в трепанобіоптатах печінки хворих, а також у визначенні молекулярно-мікроскопічних показників прогнозу розвитку фіброзу печінки для використання в патологоанатомічній діагностиці і оптимізації лікування хворих.

1. Разом з відомими патогістологічними вірус-обумовленими пошкодженнями гепатоцитів («пісочні» і вакуолізовані ядра, жирова дистрофія гепатоцитів при ХГС і наявність «матово-склоподібних» гепатоцитів при ХГВ, внутриклітинні холестази, «балонний» цитолізіс та апоптоз гепатоцитів – тільця Каунсілмена), мікроскопічними ознаками прогресії хронічного вірусного гепатиту В і С є наростання імуноклітинної деструкції печінки (велика кількість вогнищ імуноклітинного кілінгу гепатоцитів; значна інфільтрація імуноцитами внутрішньочасточкових синусоїдів і портальних трактів, поширеність або велика кількість імуноклітинних «ступінчастих некрозів»), а також прогресія фіброзу печінки (поширена колагенізація стінок внутрішньочасточкових синусоїдів, фіброз зон «ступінчастих некрозів», значний фіброз портальних трактів і центролобулярних вен).
2. Найточніше ступінь вірусного інфікування гепатоцитів в трепанобіоптатах печінки хворих на ХГВ визначає імуногістохімічне виявлення в них HBsAg і HBсAg, «матово-склоподібні» гепатоцити, що виявляються при мікроскопії, не в повній мірі відображають ступінь інфікування гепатоцитів. Наявність прямого, високого кореляційного зв'язку між кількістю інфікованих гепатоцитів з HBsAg і індексом гістологічної активності гепатиту дає підставу використовувати імуногістохімічне маркування HBsAg на ранніх етапах діагностики для прогнозування можливої прогресії ХГВ у хворих з нормальним рівнем трансаміназ в крові.

3. В часточках печінки хворих на ХГВ з різним індексом ІГА визначається різна кількість поодиноких тілець Каунсілмена, які є однією з прикінцевих фаз апоптозу гепатоцитів, а також гепатоцитів в стані «балонного» цитолізису. Руйнування гепатоцитів шляхом апоптозу і цитокаріолізису відбувається також в вогнищах імуноклітинного кілінгу, в яких гепатоцит оточується імунокомпетентними клітинами, а також в крайових зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів».

1. У вогнищах імуноклітинного кілінгу в часточках печінки і в зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів» печінки переважають CD8+ Т-лімфоцити і CD68+ макрофаги, в імуноклітинних інфільтратах портальних трактів, окрім цих клітин, в значній кількості присутні CD45R0+ лімфоцити. Наявність CD8+ Т-лімфоцитів і CD68+ макрофагов свідчить про вірус-індуковане імуноклітинне пошкодження печінки і одночасно відображає участь цих клітин в елімінації гепатоцитів, інфікованих гепатотропними вірусами. CD45R0+ лімфоцити, найімовірніше виконують функції Th2-клітин пам'яті при персистенції гепатотропних вірусів.
2. Найбільш значущими ознаками імуноклітинної прогресії хронічного вірусного гепатиту, що визначаються в трепанобіоптатах печінки є: наявність «балонного» цитолізісу гепатоцитів, значної кількості тілець Каунсілмена і вогнищ імуноклітинного кілінгу гепатоцитів, збільшення кількості і протяжності імуноклітинних «ступінчастих некрозів», збільшення кількості CD8+ Т-лімфоцитів і CD68+ макрофагів у вогнищах імуноклітинного кілінгу гепатоцитів і в крайових зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів», збільшення в часточках печінки числа активованих CD68+ клітин Купфера з ознаками фагоцитозу, розширення площі лімфоцитарної інфільтрації портальних трактів.
3. Надмірну продукцію колагену в печінці хворих на хронічний вірусний гепатит С здійснюють активовані A-SMA позитивні зірчасті перисинусоїдальні клітини Іто і A-SMA позитивні фібробласти портальних трактів. За даними комп'ютерної морфометрії активація зірчастих клітин Іто і поява їх нових клітинних поколінь фіброгенного типу корелює із лімфоцитарною інфільтрацією портальних трактів, із збільшенням числа і площі імуноклітинних «ступінчастих некрозів», а також з наростанням фагоцитарної активності клітин Купфера.
4. Експресія А-ізоформи гладком'язового актину клітинами Іто і фібробластами є раннім прогностичним маркером вірогідності розвитку фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С з нормальним рівнем трансаміназ в крові або з помірною гіперферментемією, розвитку важкого фіброзу печінки передує значне збільшення кількості активованих клітин Іто в перисинусоїдальних просторах печінки.
5. Прогностичними ознаками вірогідності розвитку значного фіброзу печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити В або С є: гіперплазія активованих А-SMA позитивних клітин Іто в перисинусоїдальних просторах печінки і сегментарна колагенізація стінок внутрішньочасточкових венозних синусоїдів, наявність А-SMA позитивних фібробластів в імуноклітинних «ступінчастих некрозах» і в портальних трактах, проникнення тонких фіброзних септ з портальних трактів в часточки печінки, зростання числа портальних трактів з фіброзом різного ступеня вираженості. Основними складовими важкого фіброзу печінки у хворих на ХГС є збільшення числа перисинусоїдальних клітин Іто, поширена колагенізація стінок внутрішньочасточкових синусоїдів і розширення їх отворів, значна колагенізація центральних часточкових вен, виражений фіброз в зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів» і в портальних трактах.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим на хронічні вірусні гепатити В або С навіть при мінімальних симптомах хвороби і при мінімальних відхиленнях лабораторних показників гепато-біліарних функцій показана пункційна трепанобіопсія печінки, результати якої найадекватніше відображають ступінь виразності вірус-індукованих і імуноклітинних уражень печінки, ступінь активації колагеноутворення і прогресії фіброзу.
2. Найбільш достовірні діагностичні і прогностичні результати патоморфологічного дослідження трепанобіоптатів печінки хворих на хронічні вірусні гепатити забезпечує паралельне забарвлення серійних зрізів гематоксиліном і еозином, трибарвним методом Масона і методом ван-Гизон; при уточненні ступеня активності хронічного гепатиту істотні додаткові дані надає імуногістохімічне виявлення HBsAg в гепатоцитах, CD8+ Т-лімфоцитів і CD68+ клітин Купфера; для прогнозування вірогідності розвитку тяжкого фіброзу печінки, окрім методик Масона і ван-Гизон, доцільно використовувати імуногістохімічне виявлення А-SMA позитивних клітин Іто і фібробластів, а також колагену 4 типу.
3. При визначенні прогресії хронічного вірусного гепатиту в трепанобіоптатах печінки слід враховувати наявність значної кількості гепатоцитів в стані «балонного» цитолізису, тілець Каунсілмена і вогнищ імуноклітинного кілінгу гепатоцитів, збільшення кількості і протяжності імуноклітинних «ступінчастих некрозів», збільшення кількості CD8+ Т-лімфоцитів і CD68+ макрофагів у внутрішньочасточкових вогнищах імуноклітинного кілінгу і в крайових зонах імуноклітинних «ступінчастих некрозів», збільшення числа CD68+ клітин Купфера з ознаками фагоцитозу в часточках печінки, розширення площі лімфоцитарної інфільтрації портальних трактів.
4. При прогнозуванні вірогідності розвитку значного фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит В або С слід враховувати гіперплазію активованих А-SMA позитивних клітин Іто в перисинусоїдальних просторах печінки, а також сегментарну колагенізацію стінок внутрішньочасточкових венозних синусоїдів, наявність А-SMA позитивних фібробластів в імуноклітинних «ступінчастих некрозах» і в портальних трактах, проникнення тонких фіброзних септ з портальних трактів в часточки печінки, зростання числа портальних трактів з фіброзом різного ступеня.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита В в патологии человека // Клинич. фармакология и терапия. - 2002. - № 1.- С. 48–56.
2. Абдурахманов Д. Т. Клинико-морфологическая характеристика хронического гепатита В: Автореф. Дис. … доктора мед. наук. - М., 2003. – 36с.
3. Апросина З. Г. Позднее распознавание хронического заболевания печени вирусной (HCV) этиологии // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы.- 1997.- № 1.- С. 17.
4. Морфогенез хронического вирусного гепатита / Арямкина О. Л., Ашанин Б. С., Слободина О. Н., Слесарев М. Н. // Новые горизонты гастроэнтерологии: Материалы выездного пленума НОГР. – Новосибирск; М., 2004. - С. 170-171.
5. Патоморфогенез хронического гепатита С / Арямкина О. Л., Ашанин Б. С., Слободина О. Н. и др. // Материалы IV съезда науч. о-ва гастроэнтерологов России. – М., 2006. - С. 81-82.
6. ИФА-диагностика в разграничении гепатита С острого и хронического течения / Афанасьев А. Ю., Зубов С. В., Жданов Ю. Е., Кривоустова А. В. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-1995. - № 5 (3), прил. 1.- С. 12-22.
7. Бабак О. Я. Хронические гепатиты. - К.: Блиц - Информ, 1999. - 208 с.
8. Хронический гепатит В у детей / Баранов А. А., Каганов Б. С., Потапов А. С. и др. // Вопр. совр. педиатрии. - 2002.- № 1 (3). - С. 44–55.
9. Буеверов А. О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. - № 5 - С. 18 - 21.
10. Клинико-морфологическая характеристика хронического вирусного гепатита В на фоне лечения ламивудином / Галимова С. Ф., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. - № 1.- С. 65-72.
11. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени / Галимова С. Ф., Надинская М. Ю., Маевская M. B., Ивашкин В. Т. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2001. - № 4.- С. 22-28.
12. Интерлейкины, антимитохондриальные антитела и урсодезоксихолевая кислота при первичном билиарном циррозе / Голованова Е. В., Ильченко Л. Ю., Зотина М. М. и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. Нац. Конгресса, 8-12 апр. 2002 г., г. Москва. - М., 2002. - С. 107.
13. Детлеф Шунпан. Фиброз печени: патогенез, диагностика, лечение / Детлеф Шунпан // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2001. - № 4.- С. 72-74.
14. Дьякова И. П. Хронические вирусные заболевания печени у больных старше 50 лет / Дьякова И. П. // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. - 2002. - № 1. -С. 128-129.
15. Дьякова И. П. Вирусные поражения печени у лиц старшей возрастной группы / Дьякова И. П., Ильченко Л. Ю., Ткачев В. Д. // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. - 2002. - № 2. - С. 97.
16. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. - СПб., 2000.- 44 с.
17. К вопросу изучения фиброза печени с помощью иммуногистохимических исследований / Жданов К. В. Чирский В. С., Гусев Д. А., Голубин Б. В. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. - № 2 / 3. - С. 47.
18. Экспрессия α-SMA в печени у больных HCV-циррозом / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, В. С. Чирский и др. // Тез. докл. Рос. науч.- практ. конф., посвящ. 110-летию кафедры инфекц. болезней Воен.- мед. акад. - СПб., 2006. - С. 113.
19. Особенности клинико-лабораторных и патоморфологических изменений при ХГС с тяжелым фиброзом и циррозом печени / Жданов К. В. Чирский В. С., Гусев Д. А., Алентьев Г. А. // Тез. докл. Рос. науч. - практ. конф., посвящ. 110-летию кафедры инфекц. болезней Воен.-мед. акад. - СПб., 2006. - С. 114.
20. Проблема изучения взаимосвязи между генотипом вируса, его репликацией и клинико-морфологическими проявлениями при HCV-инфекции / Жданов К. В., Гусев Д. А., Лобзин Ю. В., Яременко М. В. // Проблема инфекции в клинической медицине: Материалы науч. конф. и VII съезда ит.- рос. о-ва по инфекционным болезням. - СПб., 2002. - С. 112.
21. Сравнительная характеристика биохимических и морфологических показателей у больных ХГС с постоянно нормальной и волнообразной активностью трансаминаз / Знойко О. О., Ющук Н. Д., Климова Е. А. и др. // Гепатит В, С и D – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. V Рос. науч.- практ. конф. - М., 2003. - С. 112.
22. Знойко О. О. Оценка выраженности фиброза печени у больного ХГС – ключевой вопрос в прогнозировании течения болезни / Знойко О. О., Ющук Н. Д. // Инфекционные болезни и антимикробные средства: Материалы науч.- практ. конф., 6-7 окт. 2003 г., г.Москва. - М., 2003. - С. 13-14.
23. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2000–2001 гг.: Информ. сб. статистических и аналитических материалов. - М., 2002. - 6 с.
24. Каганов Б. С. Вирусный гепатит В: достижения и проблемы // Рос. педиатрич. журн. - 1998. - № 1.- С. 50–60.
25. Кашина М. В. Содержание иммуноглобулинов основных классов Т - и В - лимфоцитов в крови больных хроническим гепатитом / Кашина М. В., Тюрина И. Н. // Сб. науч. работ, посвящ. 10 - летию гор. клин. больницы. - Екатеринбург, 1992. - С. 83 - 85.
26. Иммунодиагностика хронических вирусных гепатитов / Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М. и др. // Рос. гастроэнтерологич. журн. - 2000. - № 4. - С. 131.
27. Иммунологические методы исследования в диагностике хронических заболеваний печени / Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М. и др. // Рос. гастроэнтерологич. журн. - 1998. - № 2. - С. 88.
28. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите / Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М. и др. // Терапевт. арх. - 2001. - № 2. - С. 17-20.
29. Этиологическая структура хронических вирусных гепатитов / Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. и др. // Рос. гастроэнтерологич. журн. - 1999. - № 2. - С. 100-101.
30. Иммунодиагностика хронического гепатита / Логинов А. С., Царедворцева Т. М. и др. // Хронический гепатит. - М., 1988. - С. 29 - 34.
31. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем.- М.: Гэотар Медицина, 2000.- 423 с.
32. Первый опыт работы с новой международной классификацией хронического гепатита у детей / Малаховский Ю. Е., Смирнова Н. П., Бекузаров С. С. и др. // Педиатрия. - 2000. - № 3. - С. 54–88.
33. Хронический гепатит С / Никитин И., Сторожков И., Эттенгер О. А., Волынкин П. М. // Рос. мед. журн. – 1998. - № 5. - С.12 - 17.
34. Хронический HCV-гепатит с нормальным уровнем аланиновой трансаминазы: интерферонотерапия или активное наблюдение? / Никитин И. Г., Кузнецов С. Л., Сторожаков Г. И. и др. // Клинич. медицина. - 1998. - № 6. - С. 58-63
35. Отдаленные исходы хронического гепатита В у детей / Нисевич Н. И., Гусева Н. А., Гаспарян М. О. и др. // Педиатрия. Инфекционные болезни у детей. - 2001.- С. 23–80.
36. Онищенко Г. Г. Заболеваемость вирусными гепатитами в стране и меры по ее снижению / Онищенко Г.Г., Монисов А.А., Наркевич М.И. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1999. - № 5.- С. 8–11.
37. Подымова С. Д. Аутоиммунные заболевания печени: связь с другой аутоиммунной патологией / Подымова С.Д., Буеверов А. О. // Терапевт. арх. – 1993. - № 2 - С. 36 - 41.
38. Серов В. В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С / Серов В. В., Севергина Л. О. // Арх. патологии. - 1996. - № 4. - С. 61-64.
39. Латентная фаза хрониче ского гепатита С: критерии диагностики и терапевтическая практика / Соринсон С. Н., Корочкина О. В., Жданов Ю. Е. и др. // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. - 1999. - № 1 (5). - С. 17–21.
40. Соринсон С. Н. Клинические формы ВГ В в свете вирусно- иммунологической концепции его патогенеза / Соринсон С. Н., Шмелева В. С., Коротина О. В. // Успехи гепатологии. – 1984. - Вып. ХІ. - С. 152 - 170.
41. Изменение активности вирусов при естественном течении хронической сочетанной инфекции вирусами гепатитов В, С и/или D / Сюткин В. Е., Петухова С. В., Лопаткина Т. Н., Иваников И. О. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. - № 4.- С. 68—73.
42. Танащук Е. Л. Хронический вирусный гепатит и алкогольная печень: клинико-морфологические корреляции / Танащук Е.Л., Секамова С. М., Серов В. В. // Арх. патологии. - 2000. - № 3. - С. 37- 42
43. Туманский В. А. Роль клеток Ито в развитии фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С / Туманский В. А., Шишкин М. А. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. –Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. - Вип. 17. - С. 207-210.
44. Туманский В. А. Некоторые молекулярно-клеточные механизмы развития фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С / Туманский В. А., Шишкин М. А. // Патология. - 2006. - Т.3, № 2. - С. 60 - 66.
45. Туманський В. О. Морфогенез перебудови печінки при хрогничному гепатиті – цирозі за данними трепанобіопсій / Туманський В.О., Шишкин М. А., Живіца Д. Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2003. - С. 305-310.
46. Туманский В. А. Современные методы патоморфологической диагностики прогрессии хронических вирусных гепатитов в биоптатах печени / Туманский В. А., Шишкин М. А. // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річю з дня народження проф. Н. М. Шінкермана (Чернівці, 21-22 травня 2007 р.).- Чернівці, 2007.- С. 169-176.
47. Туманский В. А. Молекулярно – клеточные особенности развития фиброза печени при хроническом виру сном гепатите С / Туманский В. А., Шишкин М. А. // Матеріали наук.- практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 1-2 березня 2007р.). - Х., 2007. - С. 289-290.
48. Фадеенко Г. Д. Типи фіброзування як ланцюгові реакції хронічних вipycних гепатитів // Сучасна гастроентерологія i гематологія. - 2000. - № 1.- С.55-61.
49. Шапиро И.Я. Молекулярные механизмы течения и исходов хронического гепатита B // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 11, № 1, прил.12. – С. 20.
50. Шапиро И.Я. Роль цитокинов в повреждении и регенерации печени // Вестн. Санкт - Петербург. гос. мед. академии им. И. И. Мечникова. – СПб., 2002. – № 3. – С. 103–106.
51. Шапиро И. Я. Клинико-молекулярные механизмы течения и исхода хронического гепатита B / Шапиро И. Я., Шабров А. В., Сологуб Т. В. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 1, прил.27. – С. 29.
52. Шахгильдян И. В. Современная эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С в Российской Федерации // Вирусные гепатиты : достижения и перспективы. - 1999. - № 3 (7). - С. 9–16.
53. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Шерлок Ш., Дули Дж. - М.: Гэотар Медицина, 1999. - 864 с.
54. Шишкин М. А. Определение степени инфицирования гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите В по данным трепанобіопсій печени // Вісн. Вінницького нац. мед. ун-ту. - 2007. - Т. 11, № 2 / 1.- С. 668-670.
55. Шишкин М. А. Компьютерная морфометрия взаимоотношений процессов воспаления и развития фиброза при хронических вирусных гепатитах В и С // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2005. - С. 243-244
56. Шишкин М. А. Иммуногистохимическое маркирование биоптатов печени в диагностики хронического вирусного гепатита В // Матеріали наук.- практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 1-2 березня 2007р.). - Х., 2007. – С. 318-319.
57. Хэм А. Гистология / Хэм А., Кормак Д. - М.: Мир, 1983. - Т. 4. - С. 165-200.
58. Ющук Н. Д. Характер морфологических изменений в печени у больных с HCV-инфекцией в зависимости от уровня активности АЛТ / Ющук Н. Д., Знойко О. О., Климова Е. А. // Человек и лекарство: Тез. докл. симпозиума. 1999. - С. 264.
59. Яхонтова О. И. Роль иммунных комплексов при хронических заболеваниях печени и их динамика в процессе лечения / Яхонтова О.И., Дуданова О. Н. // Терапевт. арх. – 1992. - № 2. - С. 10 - 15.
60. A study of autoimmune markers in hepatitis C infection / Agarwal N., Handa R., Acharya S.K. et al. // Indian. J. Med. Res.- 2001. – Vol.113.- P. 170-174.
61. Ahmad A. Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCV-induced hepatitis / Ahmad A., Alvarez F. // Leukoc Biol.- 2004.- Vol. 76, №4.- Р.743-759.
62. Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection / Accapezzato D., Francavilla V., Paroli M. et al. // J. Clin. Invest.- 2004.- Vol. 113, №7.- Р.963-972.
63. Evolution of hepatitis C virus-specific T cell responses and cytokine production in chronic hepatitis Cpatients treated with high doses of interferon-alpha / Alvarado Esquivel C., Elewaut A, Philippe J. et al. // Rev. Invest. Clin.- 2002.- Vol. 54, №1.- Р.41-50.
64. A new approach to isolation and culture of human Kupffer cells / Alabraba E.B., Curbishley S.M., Lai W.K. et al. // J. Immunol. Methods.- 2007.- Vol. 326, №1-2.- Р.139-144.
65. Assesment of liver histology in chronic alcoholics with and without hepatitis С virus infection / Anderson S., Nevins C.I., Green L.K. et al. // Dig. Dis. Sci.— 2001.— Vol.46,№7.— P. 1393—1398.
66. Molecular profiling of early stage liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection / Bièche I., Asselah T., Laurendeau I. et al. // Virology.- 2005.- Vol. 332, №1.- Р.130-144.
67. The chemokine CCL21 modulates lymphocyte recruitment and fibrosis in chronic hepatitis C / Bonacchi A., Petrai I., DeFranco R.M.S. et al. // Gastroenterology.- 2003.- Vol.125.- Р.1060–1076.
68. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 is increased in fibrotic human liver / Benyon R.C., Iredale J.P., Goddard S. et al. // Gastroenterology.- 1996.- Vol.110.- Р.821–831.
69. Bosman F.T. Functional structure and composition of the extracellular matrix / Bosman F.T., Stamenkovic I. // J. Pathol.- 2003.- Vol.200.- Р.423–428.
70. Expression and matrix deposition of latent transforming growth factor beta binding proteins in normal and fibrotic rat liver and transdifferentiating hepatic stellate cells in culture / Breitkopf K., Lahme B., Tag C. et al. // Hepatology.- 2001.- Vol.33.- Р.387–396.
71. Bataller R. Stellate cells as a target for treatment of liver fibrosis / Bataller R., Brenner D.A. // Semin Liver Dis.- 2001.- Vol. 21.- Р.437-452
72. Brenner D. Varicella-zoster virus (VZV) mediates a delayed host shutoff independent of open reading frame (ORF) 17 expression. / Brenner D., Waterboer T., Choi S.K. // J. Hepatol. 2000.- Vol.32.- Р.32–38.
73. Brenner D.A. Type 1 collagen gene regulation and the molecular pathogenesis of cirrhosis / Brenner D.A, Westwick J., Breindl M. // Am. J. Physiol.- 1993.- Vol.264.- Р. G589–G595.
74. Ultra-sensitive class I tetramer analysis reveals previously undetectable populations of antiviral CD8+ T cells / Barnes E., Ward S.M., Kasprowicz V.O. et al. // Eur. J. Immunol.- 2004.- Vol.34,№6.- Р.1570-1577.
75. Liver transplantation for endstage hepatitis C cirrhosis in a patient with primary hypogammaglobulinaemia / Bjoro K., Schrumpf E., Bergan A. et al. // Scand. J. Infect. Dis.- 1998.- Vol.30.- Р.520–522.
76. Long–term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B / Bortolotti F., Jara P., Barbera C. et al. // Gut.- 2000.- Vol.46.- Р.715–718.
77. Bukh J. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. Semin / Bukh J., Miller R.H., Purcell R.H. // Liver Dis.- 2003- Vol. 15.- Р.41-63.
78. T-lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection / Botarelli P., Brunetto M.R., Minutello M.A. et al. // Gastroenterology.- 1993.- Vol.104.- Р.58-67.
79. Dufour J.F. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis / Dufour J.F., De Lillis R., Kaplan M.M. // Ann. Intern. Med.- 1997.- Vol. 127.- Р. 981–985.
80. Increased T-Cell Sinusoidal Lymphocytosis in Liver Biopsies in Patients With Chronic Hepatitis C / Carmack S., Taddei T., Robert M.E. et al. // Am. J. Gastroenterol.- 2007.- Vol. 103(3) .- Р.705-11
81. Alpha-SMA expression in hepatic stellate cells and quantitative analysis of hepatic fibrosis in cirrhosis and in recurrent chronic hepatitis after liver transplantation / Carpino G., Morini S., Ginanni Corradini S. et al. // Dig. Liver Dis.- 2005.- Vol.37,№5.- Р.349-356.
82. Chu C.M. Comparative Studies on Expression of alpha-Smooth Muscle Actin in Hepatic Stellate Cells in Chronic Hepatitis B and C / Chu C.M., Shyu W.C, Liaw Y.F. // Dig. Dis. Sci.- 2007.- Vol. 53(5).- Р.1364-9.
83. Casu A. Perisinusoidal stellate cells or Ito cells and their role in hepatic fibrosis / Casu A., [Canepa M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Canepa+M%22%5BAuthor%5D)., [Nanni G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Nanni+G%22%5BAuthor%5D). // Pathologica.- 2001.- Vol.86, №5.- Р.467-499.
84. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong / Chan H.L.Y., Leung N.W.Y., Hussain M. et al. // Hepatology.- 2000.- Vol.31.- Р.763-786.
85. Czaja A.J. Histological findings in chronic hepatitis С with autoimmune features / Czaja A.J., Carpenter H.A. // Hepatology.— 1997.— Vol. 26.— P. 459—466.
86. Chu C.M. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. Hepatocyte with cytoplasmic/membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis / Chu C.M., [Liaw Y.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Search&itool=PubMed_Abstract&term=%22Liaw+YF%22%5BAuthor%5D). // Gastroenterology.- 1997.- Vol.92, №1.- Р.220-225.
87. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia / Ctamp M.B., Catucci P., Rossol S. et al. // Gut.- 1999.- Vol.44.- Р.424-429.
88. Dixon J.L. Hepatic synthesis of lipoproteins and apolipoproteins / Dixon J.L., Ginsberg H.N. // Semin. Liver Dis.- 1992.- Vol.12, №4.- Р.364–372.
89. Modulation of transforming growth factor beta response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblasts / Dooley S., Delvoux B., Lahme B. et al. // Hepatology.- 2000.- Vol.31.- Р.1094–1106.
90. Du X. Histological changes in 20 hepatic fibrosis patients with chronic hepatitis B after recombinant human interferon-gamma treatment / Du X., Weng H., Cai W. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.- 2001.- Vol.9, №5.-Р.273-275.
91. Danen E.H. Integrins in regulation of tissue development and function / Danen E.H., Sonnenberg A. // J. Pathol.- 2003.- Vol.200.- Р.471–480.
92. Du Bin. Present situation in preventing and treating liver fibrosis with TCM drugs / Du Bin, You Songxin // J. of Traditional Chinese Medicine.- 2001.- Vol.21,№2.- Р.147-152.
93. Dienstag J. Lamivudine as initital treatment for chronic hepatitis B in the United States / Dienstag J., Schiff E., Wright T. // N. Engl. J. Med.- 1999.- Vol. 341.- Р.1256–1263.
94. A comparative immunohistochemical study of HBsAg, HBcAg and CD57 in chronic hepatitis B pediatric patients with and without malignant disorders / Diniz G., Aktas S., [Ortac R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ortac+R%22%5BAuthor%5D). et al. // Turk. J. Gastroenterol.- 2003.- Vol.14, №4.- Р.234-238.
95. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers / de Franchis R., Meucci G., Vecchi M. et al. // Ann. Intern. Med.- 1993.- Vol.118.- Р.191-194.
96. Doughty A. Nonspecificity of monoclonal antibody Tordji-22 for the detection of hepatitis C virus in liver transplant recipients with cholestatic hepatitis / Doughty A., Painter D., McCaughan G. // Liver Transpl. Surg.- 1999.- №5.- Р.40–45.
97. Fausto N. Liver regeneration / Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J // Hepatology.- 2006.- Vol.43.- Р. S45-S53.
98. Eng F.J. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex / Eng F.J., Friedman S.L. // Amer. J. Physiol.Gastrointest. L.- 2000.- Vol.279.- Р.7–11.
99. Friedman S.L. Cytokines and fibrogenesis // Semin Liver Dis.- 1999.- Vol.19, №2.- Р.129–140.
100. Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury // J. Biol. Chem.- 2000.- Vol.275.- Р.2247–2250.
101. Friedman S.L. Mac the knife? Macrophages- the double-edged sword of hepatic fibrosis. // J. Clin. Invest.- 2005.- Vol.115.- Р. 29-32.
102. Friedman S. L. Evaluation of fibrosis and hepatitis C // Am. J. Med.- 1999.- Vol.107.- Р.27S-30S.
103. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation / Forman L., Lewis J., Berlin J. et al. // Gastroenterology.- 2002.- Vol.122.Р.1162–1165.
104. Friedman S.L. The cellular basis of hepatic fibrosis // N. Engl. J. Med.- 1993.- Vol. 25.- Р.1828–1835.
105. Antiviral cell-mediated immune response during hepatitis B and C virus infection / Ferrari C., Penna A., Bertoletti A. et al. // Recent Results Cancer Res.- 1998.- Vol. 154.- Р.330-336.
106. Circulating Th1 and Th2 cytokines in patients with hepatitis C virus infection / Fan X.G., Liu W.E., Li C.Z. et al. // Mediators Inflamm.- 1998.-№ 7.- Р.295-297.
107. Liver stellate cells and aminoterminal peptide of type III procollagen in chronic hepatitis C treated with interferon / Gabrielli G.B., Casaril M., Stanzial A.M. et al. // Hepatogastroenterology.- 2003.- Vol.50, №54.- Р.2017-2021.
108. Sampling variability of computer-aided fractal-corrected measures of liver fibrosis in needle biopsy specimens / Grizzi F., Russo C., Franceschini B. et al. // World J. Gastroenterol.- 2006.- Vol.47, №12.- Р.7660-7665.
109. Guidotti L.G. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis / Guidotti L.G., Chisari F.V. // Ann. Rev. Pathol.- 2006.- № 1.- Р.23-61.
110. Roles of TGF-. In hepatic fibrosis / Gressner A.M., Weiskirchen R., Breitkopf K. et al. // Front. Biosci.- 2002.- №7.- Р.D793–D807.
111. Gressner A.M. Cellular sources of noncollagenous matrix proteins: role of fat-storing cells in fibrogenesis / Gressner A.M., Bachem M.G. // Semin Liver Dis.- 1990.-№ 10.- Р. 30–46
112. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis / Goldin R.D., Goldin J.G., Burt A.D. et al. // J. Hepatol.- 1996.- Vol.25.- Р.649–654.
113. Guido M. Liver stallte cells in chronic viral hepatitis: the effect of interferon therapy / Guido M., Rugge M., Chemello L. // J. Hepatol.- 1996.- Vol.24.- Р. 301–307.
114. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation / Gane E., Naoumov N., Qian K-P. et al. // Gastroenterology. - 1996.- Vol.110.- Р.167–177.
115. Optimization for the detection of hepatitis C virus antigens in the liver / Gonzalez-Peralta R., Fang J., Davis G. et al. // J. Hepatol.- 2002.- Vol.20.-Р.143–147.
116. Autoantibody prevalence in children with liver disease due to chronic hepatitis C virus (HCV) infection / Gregorio G.V., Pensati P., Iorio R. et al. // Clin. Exp. Immunol.- 2003.- Vol.112.- Р.471–476.
117. Histology predicts cirrhotic evolution of post transplant hepatitis C / Guido M., Fagiuoli S., Tessari G. et al. // Gut.- 2002.- Vol.50, №5.- Р. 697-700.
118. Histological and immunohistochemical study of hepatitis B virus in human immunodeficiency virus infection / Goldin R.D., [Fish D.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Fish+DE%22%5BAuthor%5D)., [Hay A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Hay+A%22%5BAuthor%5D). et al. // J. Clin. Pathol.- 1990.- Vol.43, №3.- Р.203-205.
119. Human hepatitis С virus NS5A protein alters intracellular calcium levels, induces oxidative stress, and activates STAT-3 and NF-kappa В / Gong G., Waris G., Tanveer R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2001.-Vol. 98, №12.- P. 9599-9604.
120. Gonzalez S. Hepatitis virus in human immunodeficiency virus-infected individuals: an emerging comorbidity with significant implications / Gonzalez S., Talal A. // Semin Liver Dis.- 2003.- Vol.23.- Р.149–166.
121. Gow P. Successful outcome of liver transplantation in a patient with hepatitis C and common variable immune deficiency / Gow P., Mutimer D. // Transpl. Int.- 2002.- Vol.15.- Р.380–387.
122. Hepatic steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C in Taiwan / [Hsieh M.H., Lee L.P., Hsieh M.Y. et al.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=18032828&ordinalpos=27&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) // Jpn. J. Infect. Dis.- 2007.- Vol.60, №6.- Р.377-381.
123. Impact of steatosis on long-term histological outcome in chronic hepatitis C after antiviral therapy / Hung C.H., Kuo F.Y., Wang J.H. et al. // Antivir Ther.- 2006.- Vol.11, №4.- Р.483-489.
124. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation / Hwang S.J., Luo J.C., Chu C.W. et al. // J. Gastroenterol. Hepatol.- 2001.- Vol.16, №2.- Р.190-195.
125. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct / Hammel P., Couverlard A., O’toole D. et al. // N. Engl. J. Med.- 2001.- Vol.344.- Р.418–423.
126. Hautekeete M.L. The hepatic stellate (Ito) cell: its role in human liver disease / Hautekeete M.L., Geerts A. // Virchows Arch.- 1997.- №3.- Р.195-207.
127. Haussinger D. Liver fibrosis and NA(+)/H(+) exchange // Gastroenterology. - 2001.- №2.- Р.572–575.
128. Clinical study on treatment of liver fibrosis of chronic hepatitis B patients with ginkgo leaf / He Yun, Lang Z.W., Yao G.B.. // Chinese J. of Integrated Traditional and Western Medicine.- 2002.- №2.- Р. 95-99.
129. He X.S. CD8+ T-cell response against hepatitis C virus / He X.S., Greenberg H.B. // Viral Immunol.- 2002.- Vol. 15, №1.- Р.121-31.
130. Effect of HLA class II genotype on T helper lymphocyte responses and viral control in hepatitis C virus infection / Harcourt G., Hellier S., Bunce M. et al. // Viral Hepat.- 2001.- №3.- Р.174-179.
131. Outbreak of acute hepatitis C following the use of anti-hepatitis C virus-screened intravenous immunoglobulin therapy / Healey C., Sabharwal N., Daub J. et al. // Gastroenterology.- 2003.- Vol.110.- Р.1120–1126.
132. Detection of hepatitis С virus in the bile and bile duct epithelial cells of hepatitis С virusinfected patients / Haruna Y., Kanda Т., Hondo M. et al. // Hepatology.- 2001.-Vol. 33, №4.- P. 977- 980.
133. Mapping of immunodominant CD4+ T lymphocyte epitopes of hepatitis C virus antigens and their relevance during the course of chronic infection / Hoffmann R.M., Diepolder H.M., Zachoval R. et al. // Hepatology.- 1995.- Vol. 21.- Р. 632-638.
134. The antiviral compound ribavirin modylates the T helper (Th)1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses / Hultgren C., Milich D.R., Weiland O., Sallberg M. // J.Gen.Virol.- 1998.- Vol.79.- Р. 2381-2391.
135. Jara P. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: A consensus advice based on experience in Europen children / Jara P., Bortolotti F. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.- 1999.- Vol. 29.- Р. 163–170.
136. Histopathologic and immunocytochemical changes in the liver in patients with chronic hepatitis C / Jovanovic M., [Konstantinovic L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Konstantinovic+L%22%5BAuthor%5D)., [Katic V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Katic+V%22%5BAuthor%5D). et al. // Vojnosanit Pregl..- 2004.- Vol.61, №1.- Р.29-34.
137. Immunological disorders in patients with chronic viral hepatitis type C / Jabłońska J., Zabek J., Kozłowska J., Cianciara J. // Przegl Epidemiol.- 2001.- Vol.55, №4.- Р.59-64.
138. Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C / Jármay K., Karácsony G., Nagy A., Schaff Z. // World J. Gastroenterol.- 2005.- Vol.11, №41.- Р.6422-6428.
139. Liver histological changes after lamivudine treating in chronic hepatitis B patients with HBeAg positive / Jin R.H., Lang Z.W., Yao G.B., Guo X.H. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.- 2003.- Vol.11, №9.- Р.555-557.
140. Growth factors and the hystologic picture of the liver in chronic viral hepatitis and hepatic cirrhosis / Iagoda A.B., Koroĭ P.V., Geĭvandova N.I. еt al. // Klin. Med.- Mosk., 2006.- Vol.84, №8.- Р.44-47.
141. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis / Ikejima K., Okumura K., Kon K. еt al. // J. Gastroenterol. Hepatol.- 2007.- Vol.22, suppl 1.- Р.S87-92.
142. Iredale J.P. Stellate cell behavior during resolution of liver injury // Semin Liver Dis.- 2001.- Vol. 21.- Р.427-436.
143. Mechanismss of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stallate cell apostosis and reduced expression of metalloproteinase inhibitors / Iredale J.P., Benyon R.C., Pickering J. et al. // J. Clin. Invest.- 1998.- Vol. 102.- Р.538–549.
144. Morphological lesions detected by light and electron microscopies in chronic type B hepatitis / Kasprzak A., Biczysko W., Adamek A., Zabel M. // Pol. J. Pathol.- 2002.- Vol.53, №3.- Р.103-115.
145. [Kawada N.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17567475&ordinalpos=40&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Role of oxidative stress and Kupffer cells in hepatic fibrosis / Kawada N., Otogawa K. // J. Gastroenterol. Hepatol.- 2007.- Vol.22, suppl. 1.- Р.S85-86.
146. Kolios G. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease / Kolios G., Valatas V., Kouroumalis E. // World J. Gastroenterol.- 2006.- Vol. 46, №12.- Р.7413-7420.
147. Liver histology of children with chronic hepatitis treated with interferon-alpha alone or in combination with lamivudine / Kuloglu Z., Krsaçloglu C.T., Kansu A. еt аl. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.- 2007.- Vol. 45, №5.- Р.564-568.
148. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B / Kweon Y.O., Goodman Z.D., Dienstag J.L. еt аl. // J. Hepatol.- 2001.- Vol.35,№6.- Р.749-755.
149. Bone morphogenic protein-1: the type 1 procollagen C-proteinase / Kessler E., Takahara K., Biniaminov L. et al. // Science.- 1996.- Vol. 38. – Р. 360–372.
150. The myofibroblastic conversion of peribiliary fibrogenic cells distinct from hepatic stellate cells is stimulated by platelet-derived growth factor during liver fibrogenesis / Kinnman N., Francoz C., Barbu V. et al. // Lab. Invest. 2003.- Vol.83.- Р. 163–173.
151. Lamivudine treatment for children with interferonrefractery chronic hepatitis B / Kocak N., Incinur S., Ozen H. et al. // Hepatology.- 2000.- Vol. 31, №2.- Р. 545.
152. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / Knodell R. G., Ishak K. G., Black W. C. еt al. // Hepatology.- 1981.- Vol. 1.- P. 431-435.
153. Cholestatic hepatitis due to hepatitis C virus after a living donor liver transplantation / Kaneko J., Sugawara Y., Akamatsu N. et al. // Hepatogastroenterology.- 2004.- Vol. 51.- Р.243–244.
154. [Liu C.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Liu+CH%22%5BAuthor%5D). Effects of transforming growth factor beta1 on the proliferation and type I collagen expression at different differential rat hepatic stellate cells / [Liu C.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Liu+CH%22%5BAuthor%5D)., [Xan H.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Xan+HP%22%5BAuthor%5D). // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.- 2003.- Vol. 11, №12.- Р.731-745.
155. Li D. Liver Fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: New insights and prospects for therapy / Li D., Friedman S. L. // J. Gastroenterol. Hepatol.- 1999.- Vol.14, №7.- Р. 618-633.
156. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy / Lau D.T., Kleiner D.E., Park Y. et al. // Gastroenterology.- 1999.- Vol. 117.- Р.1229–1233.
157. Clinical and virological course of chronic hepatitis В virus infection with hepatitis С and D virus markers / Liaw Y., Tsai S., Sheen I. et al. // Am. J. Gastroenterol.- 1998.- Vol. 93.- P. 354-359.
158. Lok A.S. Chronic hepatitis B / Lok A.S., McMahon B.J. // Hepatology.- 2001.- Vol. 34.- Р. 1225–1241.
159. Li L. Kupffer cells and liver fibrosis / Li L., Wang B.E. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.- 2007.- Vol.15, №7.- Р.559-560.
160. The relationship between the genotype of hepatitis B virus and clinical and liver pathological features of infected patients in the Zhoushan Islands, China / Li S.B., Lin Z.Y., Ding X.J. et al. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.- 2007.- Vol.15, №3.- Р.179-183.
161. Liver injury is associated with enhanced regulatory T-cell activity in patients with chronic hepatitis B / Lin C.Y., Tsai M.C., Huang C.T. et al. // J. Viral. Hepat.- 2007.- Vol.14, №7.- Р.503-511.
162. Liu J. Serum fibrosis markers in diagnosing liver fibrosis / Liu J., Wang J.Y., Lu Y. // Zhonghua Nei Ke Za Zhi.- 2006.- Vol.45, №6.- Р.475-477.
163. Longerich T. Pathogenesis and pathomorphology of chronic viral hepatitis / Longerich T., Bartenschlager R., Schirmacher P. // Verh Dtsch Ges Pathol.- 2005.- Vol.89.- Р.144-154.
164. Multicenter clinical study about the action of Fuzheng Huayu Capsule against liver fibrosis with chronic hepatitis B / Liu P., Hu Y.Y., Liu C. et al. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. - 2003.- Vol.1, №2.- Р.89-98, 102.
165. Lee W. Hepatitis B virus infection // N. Engl. J. Med.- 1997.- Vol.337.- Р.1733-1745.
166. Lok A.S. Management of Hepatitis B 2000, Summary of a Workshop / Lok A.S., Heathcote E.J., Hoofnagle J.H. // Gastroenterology.- 2001.- Vol.120. Р.1828-1853.
167. IL-10 receptor and coreceptor expression in quiescent and activated hepatic stellate cells / Mathurin P., Xiong S., Kharbanda K.K. et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.- 2002.- Vol.282.- Р.G981–G990.
168. Clinical observation on effect of ruangan granule in treating chronic hepatic liver fibrosis / Li Xiuhui, [Wen S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Wen%20S%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus), [Guo Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Guo%20Y%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) // Chinese J. of Integrated Traditional and Western Medicine.- 2002.- Vol.8, №2.- Р.100-104.
169. Hepatitis-B surface antigen (HBsAg) powder formulation: process and stability assessment / Maa Y.F., Ameri M., Shu C. et al. // Curr. Drug Deliv.- 2007.- Vol.4, №1.- Р.57-67.
170. Maria Elzbieta S.L. Histological outcome of chronic hepatitis B in children treated with interferon alpha / Maria Elzbieta S.L., Marek L.D. // World J. Gastroenterol.- 2005.- Vol.11.- Р.7179-7182.
171. Michalopoulos G.K. Liver regeneration / Michalopoulos G.K., DeFrances M. // Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.- 2005.- Vol. 93.- Р. 101-134.
172. Histopathological evaluation of liver biopsy specimens in children with chronic hepatitis B / Mozer-Lisewska I., Słuzewski W., Mania A. et al. // Hepatol. Res.- 2006.- Vol.34, №1.- Р.9-14.
173. Lymphocyte-hepatic stellate cell proximity suggests a direct interaction / Muhanna N., Horani A., Doron S., Safadi R. // Clin. Exp. Immunol.- 2007.- Vol.148, №2.- Р.338-347.
174. Mancini R. An interleukin-1 receptor antagonist decreases fibrosis induced by dimethylnitrosamine in rat liver / Mancini R., Benedetti A., Jezequel A.M. // Virchows Arch.- 1994.- Vol.424.-Р. 25–31.
175. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C / The French METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology.- 1994.- Vol. 20.- Р. 15–20.
176. Increased frequency of IFN-gamma-producing peripheral CD8+ T cells with memory-phenotype in patients with chronic hepatitis C / Murata M., Nabeshima S., Maeda N. et al. // J. Med. Virol.- 2002.- Vol.67, №2.- Р. 162-70
177. Mast E.E. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective / Mast E.E., Alter M.J., Margolis H.S. // Vaccine.- 1999.- Vol.17.- Р.1730-1733.
178. Clinical and histological outcome after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B / Moreno M.R., Otero M., Millan A. et al. // Hepatology.- 1999.- Vol.29.- Р.572-575.
179. McCaughan G. Pathogenesis of hepatitis C virus recurrence in the liver allograft / McCaughan G., Zekry A. // Liver Transpl.- 2002.- №8.- Р.S7–13.
180. Nie Guang. Recent studies on the molecular mechanism of treatment of liver diseases by traditional Chinese medicine // Chinese J. of Integrated Traditional and Western Medicine.- 2002.- Vol.8, №2.- Р. 152-155.
181. Inhibition of transforming growth factor beta prevents progression of liver fibrosis and enhances hepatocyte regeneration in dimethylnitrosamine-treated rats / Nakamura T. Kusaka I, Nagasaka S, et al. // Hepatology.- 2000.- Vol. 32, №2.- Р. 247-255.
182. Characterisation of the genome and structural proteins of hepatitis C virus resolved from infected human liver / Nielsen S., Bassendine M., Burt A. et al. // J. Gen. Virol.- 2004.- Vol.85.- Р.1487–1507.
183. Expression of HBsAg and HBcAg in liver tissue: correlation with disease activity / Nakopoulou L., [Adraskelas N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Adraskelas+N%22%5BAuthor%5D)., [Stefanaki K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Stefanaki+K%22%5BAuthor%5D). et al. // Histol. Histopathol.- 1992.- Vol.7, №3.- Р.493-499.
184. Chronic hepatitis C: T-helper 1/T-helper 2 imbalance could cause virus persistence in peripheral blood / Osna N., Silonova G.,Vilgert N. et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest.- 1997.- Vol. 57.- Р.703-710.
185. Parola M. Myofibroblast - like cells and liver fibrogenesis: Emerging concepts in a rapidly moving scenario / Parola M., Marra F., Pinzani M. // Mol Aspects Med. 2008 Feb-Apr; Vol. 29 (1-2) - Р.58-66.
186. Natural history of chronic viral hepatitis in southern Italy: epidemiological changes since the introduction of the anti-HCV test / Parrilli G., Orsini L., Stranges S. еt al. // Epidemiol. Infect.- 2003.- Vol.131, №3.- Р.1111-1115.
187. Hepatitis B virus subviral envelope particle morphogenesis and intracellular trafficking / Patient R., Hourioux C., Sizaret P.Y. еt al. // J. Virol.- 2007.- Vol.81,№8.- Р.3842-3851.
188. Pinzani M. Liver fibrosis // Springer Semin Immunopathol.- 2000.- Vol.21.- Р.475–490.
189. Pinzani M. Cytokine receptors and signaling during stellate cell activation / Pinzani M., Marra F. // Semin. Liver Dis.- 2001.- Vol.21.- Р.397-416.
190. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance / Poynard T., Ratziu V., Benmanov Y. еt al. // Semin. Liver Dis.- 2000.- Vol. 20.- Р. 40-55.
191. Poynard T. Impact of interferon alpha-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., McHutchison J., Davis G. // Hepatology.- 2000.- Vol. 32.- Р.1131–1137.
192. Hepatitis C virus particles of different density in the blood of chronically infected immunocompetent and immunodeficient patients: implications for virus clearance / Pumeechockchai W., Bevitt D., Agarwal K. et al. // J. Med. Virol.- 2002.- Vol.68.- Р.335–342.
193. CD4+/CD8+ ratio of liver-derived lymphocytes is related to vireamia and not to hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C / Pham B.N., Martinot-Peignoux M., Mosnier J.F. et al. // Clin. Exp. Immunol.- 1995.- Vol.102.- Р.320-327.
194. Rojkind M. Collagen types in normal and cirrhotic liver / Rojkind M., Giambrone M.A., Biempica L. // Gastroenterology.- 1979.- Vol.76.- Р.710–719.
195. Chronic iron overdose causes activation of rat lipocytes in vivo / Ramum G.A., Li S.C.Y., Britton R.S. et al. // Am. J. Physiol.- 1995.- Vol.268.- Р. G451–G455.
196. Rosen H.R. Hepatitis C pathogenesis: mechanisms of viral clearance and liver injury // Liver Transpl.- 2003.- Vol.9, №11.- Р.S35-43.
197. Rehermann B. Intrahepatic T-cells // Liver Immunology / Еds. Gershwin M. et al.-2003.- Ch.4.- Р.47-57.
198. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis С virus genotype 3 / Rubbia-Brandt L., Quadri R., Abid K. et al. // J. Hepatol.- 2000.- Vol.33, № 1.- P.106-115.
199. Reiss G. Role of liver biopsy in the management of chronic liver disease: selective rather than routine / Reiss G., Keeffe E.B. // Rev. Gastroenterol. Disord.- 2005.- Vol.5, №4.- Р.195-205.
200. Roingeard P. Ultrastructural analysis of hepatitis В virus in HepG2-transfected cells with special emphasis on subviral filament mophogenesis / Roingeard P., Sureau C. // Hepatology.- 1998.- Vol.28.- P. 1128-1133.
201. Clinical and histological outcome after Hepatitis B-Antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B / Ruiz–Moreno M., Otero M., Millan A. et al. // Hepatology.- 1999.- Vol. 29.- Р.572–575. ДУБЛЬ № 181
202. Sobaniec-Lotowska M.E. Ultrastructure of oval cells in children with chronic hepatitis B, with special emphasis on the stage of liver fibrosis: the first pediatric study / Sobaniec-Lotowska M.E., Lotowska J.M., Lebensztejn D.M. // World J. Gastroenterol.- 2007.- Vol.21, №13.- Р.2918-2922.
203. Sugiyama Y. Immunohistochemical analyses of cell-cell interactions during hepatic organoid formation from fetal mouse liver cells cultured in vitro / Sugiyama Y., Koike T., Shiojiri N. // Histochem. Cell. Biol.- 2007.- Vol. 128, №6.- Р.521-531.
204. Scott L. Friedman Molecular Regulation of Hepatic Fibrosis, an Integrated Cellular Response to Tissue Injury // J. Biol. Chem.- 2000.- Vol.275, Issue 4.- Р. 2247-2250.
205. Tumor necrosis factor alpha inhibits peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity at a post-translational level in hepatic stellate cells / Sung C.K., She H., Xiong S., Tsukamoto H. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.- 2004.- Vol.286.- Р.722–729.
206. Somasundaram R. Type I, II, III, IV, V, and VI collagens serve as extracellular ligands for the isoforms of platelet-derived growth factor (AA, BB, and AB) / Somasundaram R., Schuppan D. // J. Biol. Chem.- 1996.- Vol.271.- Р.26884–26891.
207. Suzuki Y. Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudin treatment in patients with chronic hepatitis B infection / Suzuki Y., Kumada H., Ikeda K. // J. Hepatol.- 1999.- Vol.30.- Р.743–748.
208. Improvements in liver histology and cirrhosis with extended lamivudin therapy (abstract) / Schiff E.R., Heathcote E.J., Dienstag J.L. et al. // Hepatology.- 2000.- Vol.32.- Р.296
209. Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagen and glycoprotein // Semin. Liver Dis.- 1990.- Vol.10.- Р.1–10.
210. Sakaida I. Quantitative analysis of liver fibrosis and stellate cell changes in patients with chronic hepatitis C after interferon therapy / Sakaida I., Nagatomi A., Horonaka K. // Am. J. Gastroenterol.- 1999.- Vol.94.- Р.489–96.
211. CD95/CD95L-mediated apoptosis of the hepatitis stellate cells. A mechanism of terminating uncontrolled hepatic stellate cell proliferation during hepatic tissue repair / Saile B., Knittel T., Matthes N. еt аl. // Am. J. Pathol.- 1997.- Vol.151.- Р.1265–1272.
212. Lamivudine and alpha interferon treatment of patients with chronic hepatitis B: a randomised trial / Schalm S.A., Heathcote E.J., Cianciara J. et al. // Gut.- 2000.- Vol.64.- Р.562–568.
213. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy / Shiratori Y., Imazeki F., Moriyama M. et al. // Ann. Intern. Med.- 2000.- Vol.132.- Р.517–524.
214. Interleukin 12 et enhances deficient HCV-antigen-induced T1-type immune response of peripheral blood mononuclear cells / Schlaak J.F., Pitz T., Lohr H.F. et al. // J. Med. Virol.- 1998.- Vol. 56.- Р.112-117.
215. Scheuer P. Histopathology and detection of hepatitis C virus in liver / Scheuer P., Krawczynski K., Dhillon A. // Springer Semin Immunopathol.- 1997.- Vol.19.- Р.27–45.
216. Hepatit C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C / Serfati L., Andreani T., Giral P. et al. // J. Hepatology.- 2001.- Vol.34, №3.- P. 428-434.
217. Shishkin M.A. Immunohystochemical markering as a basic method of diagnostics of chronic viral hepatitis B // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених.- Донецьк, 2007.- Вип. 69.- С.178.
218. Stotland B.R., Lichtenstein G.R. Liver biopsy complications in routine ultrasound // Am. J. Gastroenterol.- 1996.- Vol.91.- P.1295-1296.
219. An international doubl-blind placebo-controlled trial of lamivudine in 286 children with chronic hepatitis B (CHB) / Socal E.M., Kelly D., Mizerski J. et al. // J. Hepatol.- 2001.- Vol.34, № 11.- Р.23.
220. Seeger C. Hepatitis B virus biology / Seeger C., Mason W.S. // Microbiol. Mol. Biol. Rev.- 2000.- Vol.64.- Р.51-68.
221. [Thung S.N.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17051563&ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Histologic findings in recurrent HBV // Liver Transpl.- 2006.- Vol.12.- Р.S50-53.
222. Tomanović N. Immunohistochemical analysis of alpha-SMA and GFAP expression in liver stellate cells / Tomanović N., Boricić I., Brasanac D. // Vojnosanit Pregl.- 2006.- Vol.63, №6.- Р.553-557.
223. Tomasiewicz K. Intrahepatic and peripheral blood lymphocytes during hepatitis C / Tomasiewicz K., Modrzewska R. // Przegl Epidemiol.- 2006.- Vol.60, №4.- Р.665-672.
224. The activation state of human intrahepatic lymphocytes / [Tu Z., Bozorgzadeh A., Crispe I.N., Orloff M.S.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17511774&ordinalpos=15&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) // Clin. Exp. Immunol.- 2007.- Vol.149, №1.- Р.186-193.
225. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease / Thimme R., Bukh J., Spangenberg H.C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.- 2002.- Vol.99, №24.- Р.15661-15668.
226. Early, rapidly progressive cholestatic hepatitis C reinfection and graft loss after adult living donor liver transplantation / Troppmann C., Rossaro L., Perez R. et al. // Transplantation.- 2003.- Vol.3.- Р.239–240.
227. Tobkes A.I. Liver biopsy: Review of methodology and complications / Tobkes A.I., Nord H.J. // Dig. Dis.- 1995.- Vol.13.- P. 267-274.
228. The Knodel histology activity index and beyond // Hepatology.- 2000.- Vol. 31.- Р.241.
229. Urtasun R. Hepatic stellate cells and oxidative stress / Urtasun R., Nieto N. // Rev. Esp. Enferm. Dig.- 2007.- Vol.99, №4.- Р.223-230.
230. Flowcytometric quantitation of hepatitis B viral antigens in hepatocytes from regular and fine-needle biopsies / van der Laan L.J., Taimr P., Kok A. et al. // J. Virol. Methods.- 2007.- Vol.142, №1-2.- Р.189-197.
231. [Vucelić B.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=16381234&ordinalpos=32&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Viral hepatitis: clinical and histological assessment / [Vucelić B., Hrstić I.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=16381234&ordinalpos=32&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) // Acta Med. Croatica.- 2005.- Vol.59, №5.- Р.397-404.
232. Valente M. Liver and apoptosis / Valente M., Calabrese F. // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.- 1999.-Vol.31, № l.- P. 73-77.
233. An analysis of the pathohistology of liver tissues, clinical features and prognostic factors of chronic hepatitis B virus carriers / Wu C.H., Si C.W., Tian G.S. et al.// Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.- 2007.- Vol.15, №8.- Р.577-581.
234. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection / Westin J., Lagging L.M., Wejstal R. et al. // Liver.- 1999.- Vol.19.- Р.183–187.
235. Role of fibroblast growth factor type 1 and 2 in carbon tetrachloride-induced hepatic injury and fibrogenesis / Yu C., Wang F., Jin C. et al. // Am. J. Pathol.- 2003.- Vol.163.- Р.1653–1662.
236. Clinical pathological study on effect of qianggan capsule in treating patients of chronic hepatitis B and liver cirrhosis / Yang Liuming Zhu S, Ji X, et al. // Chinese J. of Integrated Traditional and Western Medicine.- 2002.- Vol.8, №2.-Р. 90-94.
237. Study on the anti-liver fibrosis effect of benefit liver granule and its mechanism in rats /Yao X, Yao D, Yang C et al. // Chinese J. of Integrated Traditional and Western Medicine.- 2002.- Vol.8, №2.- Р. 118-121.
238. Histopathological changes in livers of patients with chronic severe hepatitis B / Zhang L.J., Wang T.L., Liu X.H. et al. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.- 2007.- Vol.15, №5.- Р.323-325.
239. Zhao L. The diffuse stellate cell system / Zhao L., Burt A.D. // J. Mol. Histol.- 2007.- Vol.38, №1.- Р.53-64.
240. Study on effect of IH764-3, an active principle of salvia, in inducing hepatic stellate cell apoptosis / Zhao DQ, Jiang HQ, Xiu HM, et al. // Chinese J.of Integrated Traditional and Western Medicine.- 2002.- Vol.8,№2.- Р.126-129.
241. Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis С / Zaitoun A. M., Mardini H., Awad S. et al. // J. Clin. Pathol.- 2001.- Vol.54, № 6. - Р. 461-465.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>