

МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VCAM-1, VWF) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Т.В. Антонова^{1,2}, М.А. Романова¹, Ю.В. Лымарь²

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Endothelial activation markers (VCAM-1, vWF) in patients with chronic hepatitis C and insulin resistance

T.V. Antonova^{1,2}, M.A. Romanova¹, Yu.V. Lyumar²

¹ Saint-Petersburg State Medical University named after academic I.P. Pavlov, Saint-Petersburg

² Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg

Резюме. Проведена оценка содержания в крови маркеров активации эндотелия (sVCAM-1, vWF:Ag) у больных хроническим гепатитом С при наличии инсулинорезистентности, метаболического синдрома и его компонентов. В исследование включено 69 больных хроническим гепатитом С с малосимптомным течением заболевания. У каждого третьего пациента (33,3%) выявлено повышение в крови содержания sVCAM-1 и/или vWF:Ag. У больных хроническим гепатитом С с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом существенно чаще обнаружены признаки адгезионной дисфункции эндотелия (повышение концентрации в крови sVCAM-1), чем у пациентов без этих нарушений. Установлено, что при выраженном фиброзе печени концентрация в крови sVCAM-1 значительно выше по сравнению с показателями у пациентов с начальными стадиями фиброза (F₀–F₂), в том числе и среди больных без инсулинорезистентности. Эти данные позволяют говорить о многофакторном развитии дисфункции эндотелия при хроническом гепатите С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, инсулинорезистентность, молекула сосудистой клеточной адгезии-1, фактор Виллебранта.

Введение

Варианты течения хронической HCV-инфекции с разными темпами прогрессирования и, следовательно, исходами, ставят перед медицинской практикой вопросы прогнозирования развития событий.

В патогенезе воспаления при хроническом гепатите имеет значение активация эндотелиальных клеток с повышением их адгезионной способности, т.е. развитие адгезионной дисфункции эндотелия (ДЭ). Активированные эндотелиоциты экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии, в частности, молекулы сосудистой клеточной адгезии-1 (VCAM-1), от-

Abstract. Blood markers of endothelial activation (sVCAM-1, vWF: Ag) in patients with chronic hepatitis C in the presence of insulin resistance, metabolic syndrome and its components had been evaluated. The study included 69 patients with chronic hepatitis C with oligosymptomatic the disease. In one third of cases of chronic hepatitis C (33.3%) showed improvement in the blood content of sVCAM-1 and / or vWF: Ag. In patients with chronic hepatitis C with insulin resistance, metabolic syndrome significantly more often found signs adhesion of endothelial dysfunction (increased blood concentrations of sVCAM-1) than in patients without these disorders. Found that in patients with severe hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C blood concentration sVCAM-1 is significantly higher compared to patients with early stages of fibrosis (F₀-F₂), including those in patients without insulin resistance. These data suggest the multivariate development of endothelial dysfunction in chronic hepatitis C.

Key words: chronic hepatitis C, insulin resistance, vascular cellular adhesion molecule-1, von Willebrand factor.

ветственные за прилипание к эндотелию циркулирующих моноцитов и лимфоцитов. Адгезия и таксис лимфоцитов имеет принципиальное значение в развитии иммунного воспаления, в том числе при хроническом гепатите С (ХГС) и других заболеваниях печени (хронический гепатит В, хронический аутоиммунный гепатит, склерозирующий холангит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома), при которых установлено повышение экспрессии эндотелием молекул адгезии [1 – 7].

Экспрессия молекулы VCAM-1 наступает только при патологической активации эндотелия, концентрация в крови ее растворимой формы sVCAM-1

отражает уровень клеточной экспрессии, поэтому sVCAM-1 служит общепризнанным маркером адгезионной ДЭ [8, 9].

Как и молекула sVCAM-1, фактор Виллебранда (vWF) является маркером активации и дисфункции эндотелия. Он повышенно секретируется активированными эндотелиоцитами и ответственен за адгезию тромбоцитов к субэндотелиальным тканям поврежденной сосудистой стенки [10]. В проведенных ранее исследованиях выявлено повышение уровня vWF у больных ХГС [11,12].

При ХГС интерес вызывают факторы, влияющие на темпы развития фиброза печени. В частности, показано негативное влияние на течение гепатита абдоминального ожирения и инсулинорезистентности (ИР), в возникновении которой определенная роль отводится вирусу гепатита С [13, 14]. В то же время абдоминальное ожирение и ИР являются триггерами активации эндотелия [15, 16], чем отчасти можно объяснить прогрессирующее течение гепатита при наличии у пациентов инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и метаболического синдрома.

Функциональное состояние эндотелия у больных ХГС при наличииотягощающих течение заболевания факторов требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценка содержания в крови маркеров активации эндотелия (sVCAM-1, vWF:Ag) у больных ХГС при наличии инсулинорезистентности.

Материалы и методы

В исследование включено 69 больных ХГС с малосимптомным течением заболевания (38 мужчин и 31 женщина). Средний возраст обследованных составил $33,6 \pm 7,8$ лет. Диагноз ХГС установлен на основании обнаружения в крови маркеров вируса: HCV-Ab, RNA-HCV, с учетом клинико-анамнестических, эпидемиологических, биохимических, инструментальных данных согласно классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994). Критериями исключения при подборе пациентов были признаки субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени (по Чайльд — Пью, 1973), возраст старше 55 лет, хронические заболевания печени другой этиологии (в том числе вирусный гепатит В), употребление наркотических средств, хронический алкоголизм, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, тяжелая сопутствующая соматическая патология. У 60 больных методом ПЦР был определен генотип вируса гепатита С, при этом у 41,7% пациентов гепатит был вызван вирусом генотипа 1b, у 58,3% — генотипа 3a.

Обследование больных включало стандартный при хронических гепатитах набор клинико-биохимических показателей. Стадию фиброза печени определяли по шкале METAVIR на основании гистологического исследования биоптата печени или расчетного теста «ФиброТест» (Bio-Predictive, Франция) у 23 пациентов и методом непрямой ультразвуковой эластометрии печени (Fibroscan®) у 19 пациентов. Степень гистологической активности определяли по шкале METAVIR у 6 больных ХГС при исследовании гепатобиоптата и у 15 больных по данным «АктиТест» (Bio-Predictive, Франция).

Содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА (ELISA) с использованием набора реактивов «DRG Insulin ELISA (EIA — 2935)» (DRG Diagnostics, США). Для оценки инсулинорезистентности использовали индекс НОМА-ИР (Matthews D., 1985). Наличие ИР подтверждали при индексе НОМА-ИР, равном или более 2,77. Показатели липидного спектра сыворотки венозной крови определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов (Roche, Германия) на анализаторе COBAS 400/700/800 (Германия). Для диагностики метаболического синдрома (МС) и его компонентов использовали критерии IDF 2005 г.

Содержание sVCAM-1 в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием тест-системы «Human sVCAM-1 BMS232TEN» (Bender MedSystems, Австрия). За норму принимали значения в пределах 400,6 — 1340,8 нг/мл. Определяли антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag) в сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-системы «TECHNOZYМ vWF:Ag ELISA» (Technoclone, Австрия). За нормальные принимали значения в пределах 0,5 — 1,5 U/мл.

Полученные данные обрабатывали в статистической программе SPSS 16.0 for Windows. Использовали непараметрические методы сравнения независимых выборок, а также критерий χ^2 для анализа качественных признаков. Изучали корреляционную зависимость между признаками. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

ХГС имел разную продолжительность: практически у половины больных (44,9%) давность гепатита С составила более 8 лет, у 30,4% — 3—8 лет, у 14,5% до 3 лет, у 10,1% продолжительность инфицирования установить не удалось. Заболевание протекало с минимальными клиническими проявлениями — 46,4% больных предъявляли жалобы астеновегетативного характера, у 63,8% больных отмечался незначительно выраженный диспептический синдром.

Инсулинорезистентность диагностирована у 24,6% больных ХГС. У каждого третьего из обследованных (23 из 69 больных ХГС) обнаружено повышение в крови маркеров ДЭ: sVCAM-1 и/или vWF:Ag. У пациентов с наличием ИР признаки адгезионной ДЭ (повышение sVCAM-1) обнаружены существенно чаще (41,2%), чем при отсутствии ИР (13,5%, $p < 0,05$).

Известно, что ИР является важным патогенетическим звеном МС и его компонентов. У больных ХГС метаболический синдром был выявлен в 11,6% случаев. Значительно чаще МС и некоторые его компоненты встречались у больных с наличием ИР, чем без нее: метаболический синдром в 35,3% и 3,8% соответственно, абдоминальное ожирение – в 64,7% и 26,9% соответственно, артериальная гипертензия – в 41,2% и 11,8% соответственно ($p < 0,05$). Частота выявления снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) и гипертриглицеридемии в группах больных ХГС с и без ИР достоверно не различались: 64,7% и 49,0% соответственно; 11,8% и 2,0% соответственно, $p < 0,05$.

Абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, т.е. компоненты МС, способствуют развитию ДЭ. В результате анализа признаков ДЭ у больных ХГС в зависимости от наличия МС и его компонентов было обнаружено, что концентрация в крови sVCAM-1 существенно выше у больных ХГС с метаболическим синдромом, а также с пониженным уровнем ХСЛПВП по сравнению с пациентами без этих нарушений. Достоверных разли-

чий концентрации в крови vWF:Ag в зависимости от показателей углеводного и липидного обмена не найдено (табл. 1).

Важно отметить, что у большинства больных с МС (62,8%) содержание в сыворотке крови sVCAM-1 было выше нормы, тогда как среди обследованных без МС доля больных ХГС с повышенным уровнем sVCAM-1 существенно меньше (14,8%, $p < 0,05$).

Связь адгезионной дисфункции эндотелия с нарушениями углеводно-жирового обмена подтверждают данные корреляционного анализа. Получены прямые корреляционные связи между концентрацией sVCAM-1 и уровнем НОМА-ИР ($r = 0,355$; $p < 0,01$), концентрацией sVCAM-1 и окружностью талии ($r = 0,271$; $p < 0,05$), концентрацией sVCAM-1 и содержанием триглицеридов ($r = 0,256$; $p < 0,05$); отрицательная связь между концентрацией sVCAM-1 и содержанием ХСЛПВП ($r = -0,317$; $p < 0,01$). Следовательно, у больных ХГС также прослеживается связь ДЭ с ИР и компонентами МС.

Интерес представлял анализ маркеров активации эндотелия в зависимости от основных характеристик хронической HCV-инфекции. Связи маркеров ДЭ с продолжительностью инфицирования вирусом гепатита С установить не удалось.

Достоверные изменения уровня sVCAM-1 выявлены у больных с разными биохимическими и вирусологическими характеристиками ХГС. Известно, что ХГС отличается скудными клиническими проявлениями, в связи с чем важную роль

Таблица 1

Содержание в сыворотке крови sVCAM-1, vWF:Ag у больных ХГС с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и его компонентами

Показатель		n	sVCAM-1 (нг/мл)		vWF:Ag (U/мл)	
			Me (25%,75%)	p	Me (25%,75%)	p
Инсулинорезистентность	есть	17	1331,40 (1032,75; 1929,05)	<0,01	1,37 (1,22; 1,54)	>0,05
	нет	52	954,85 (824,51; 1172,55)		1,32 (1,21; 1,47)	
Абдоминальное ожирение	есть	25	1119,00 (898,85; 1400,00)	>0,05	1,35 (1,26; 1,56)	>0,05
	нет	44	984,00 (853,34; 1237,46)		1,31 (1,20; 1,44)	
Гипертриглицеридемия	есть	3	1959,75 (1060,00; 1265,82)	= 0,058	1,50 (0,96; 1,90)	<0,05
	нет	66	990,00 (882,28; 1265,82)		1,32 (1,21; 1,46)	
Снижение уровня ХСЛПВП	есть	36	1142,43 (982,83; 1825,55)	<0,01	1,40 (1,21; 1,50)	>0,05
	нет	33	905,03 (790,76; 1136,70)		1,30 (1,19; 1,40)	
Артериальная гипертензия	есть	13	1288,65 (924,18; 1978,58)	= 0,077	1,32 (1,15; 1,63)	>0,05
	нет	56	990,00 (878,45; 1218,80)		1,35 (1,21; 1,45)	
Метаболический синдром	есть	8	1713,28 (1128,30; 2417,08)	<0,01	1,42 (1,11; 1,74)	>0,05
	нет	61	981,65 (868,13; 1212,18)		1,32 (1,21; 1,45)	

n – число больных;

p – уровень статистической значимости.

в оценке активности патологического процесса играют биохимические показатели, отражающие состояние функциональной способности печени. Как видно из таблицы 2, содержание в крови sVCAM-1 было выше у больных ХГС с повышенной активностью АлАТ по сравнению с пациентами с нормальными значениями показателей, что подтвердила положительная корреляция между содержанием в крови sVCAM-1 и активностью АлАТ ($r=0,386$; $p<0,01$). Нами обнаружены более высокие показатели sVCAM-1 у больных ХГС, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 3a, по сравнению с больными, инфицированными вирусом генотипа 1b, в то время как С.М. Bruno et al. [17] не выявили связи между уровнем sVCAM-1 и генотипом вируса.

Учитывая известные особенности ХГС, при котором длительное субклиническое течение заболевания может сопровождаться разной выраженностью воспалительно-некротических процессов в ткани печени с неуклонным прогрессированием фиброза вплоть до развития цирроза печени, объективно судить об активности гепатита позволяет оценка морфологических характеристик.

Как видно из таблицы 2, максимально высокие значения sVCAM-1 зарегистрированы у больных ХГС с тяжелым фиброзом печени ($F_3 - F_4$), которые оказались более чем в 2 раза выше по сравнению с показателями у пациентов с начальными стадиями фиброза ($F_0 - F_2$). Если среди пациентов со стадиями фиброза печени $F_0 - F_2$ уровень sVCAM-1 выше нормы был у 33,3% больных, то среди пациентов со стадией фиброза $F_3 - F_4$ — у большинства (66,7%, $p < 0,001$). Найдена положительная корреляционная связь между концентрацией sVCAM-1 и стадией фиброза печени ($r=0,584$; $p<0,001$). Концентрация в крови sVCAM-1 у больных с разной степенью гистологической активности гепатита достоверно не различалась. Полученные данные согласуются с рядом других исследований, в которых также показано, что при ХГС содержание в сыворотке крови sVCAM-1 прежде всего отражает степень выраженности фиброза печени, а не некротической активности, при этом некоторые авторы рекомендуют использовать повышение sVCAM-1 как маркер тяжелого фиброза печени [18, 19].

Достоверных различий уровня фактора Виллебранда в зависимости от биохимической активности ХГС и генотипа вируса (см. табл. 2) не обнаружено, при этом найдена прямая корреляционная связь слабой силы между концентрацией в крови vWF:Ag и активностью АлАТ ($r=0,246$; $p<0,05$).

Выявлены более высокие значения содержания в крови vWF:Ag при тяжелом фиброзе $F_3 - F_4$ по сравнению с ранними стадиями ХГС ($F_0 - F_2$), получена положительная корреляция между концентрацией vWF:Ag и стадией фиброза печени ($r=0,323$; $p<0,05$). Это согласуется с полученными ранее данными [20, 21].

Известное влияние на развитие дисфункции эндотелия ИР и компонентов МС позволяет признать их роль в активации эндотелия и при ХГС. В то же время у части пациентов (13,8%) ХГС не сопровождался ИР и абдоминальным ожирением. Интерес представляла оценка маркеров ДЭ в этой группе пациентов. При ХГС без абдоминального ожирения и инсулинорезистентности

Таблица 2

Содержание в крови больных ХГС sVCAM-1 и vWF:Ag в зависимости от биохимических, вирусологических и гистологических характеристик ХГС

Показатель	n	VCAM-1 (нг/мл)		vWF:Ag (U/мл)		
		Me (25%,75%)	p	Me (25%,75%)	p	
Активность АлАТ (Ед/л)	N	14	926,50 (627,40; 1237,01)	<0,05	1,27 (0,78; 1,45)	>0,05
	>2N	30	1093,33 (931,81; 1434,39)		1,40 (1,23; 1,54)	
Степень гистологической активности (шкала METAVIR)	A0 – A1	9	965,60 (814,10; 1195,35)	>0,05	1,31 (0,70; 1,44)	>0,05
	A2 – A3	12	1069,23 (893,15; 1322,06)		1,30 (1,11; 1,51)	
Стадия фиброза печени (шкала METAVIR)	F0 – F2	30	975,98 (888,94; 1226,13)	<0,001	1,31 (1,15; 1,45)	<0,05
	F3 – F4	12	1966,98 (1299,79; 3451,73)		1,61 (1,29; 1,81)	
Генотип вируса гепатита С	1b	25	939,45 (868,12; 1078,80)	<0,05	1,29 (1,07; 1,42)	>0,05
	3a	35	1111,35 (893,45; 1333,20)		1,34 (1,22; 1,54)	

N – норма;

n – число больных;

p – уровень статистической значимости.

содержание в крови sVCAM-1 оказалось выше у больных со стадиями фиброза $F_3 - F_4$, чем у больных со стадиями $F_0 - F_2$ (1708,50 (1169,70; 1974,2) и 965,60 (872,60; 1126,80) нг/мл, $p < 0,05$). По-видимому, у этих пациентов можно судить о связи ДЭ с прогрессированием хронической вирусной инфекции, сопровождающейся иммунным воспалением. Эти данные позволяют говорить о многофакторном развитии дисфункции эндотелия при ХГС.

Таким образом, адгезионная дисфункция эндотелия у больных ХГС ассоциирована с продвинутыми стадиями фиброза печени, что подтверждает ее значение в развитии иммунного воспаления и прогрессировании фиброза печени. Дисфункция эндотелия чаще обнаруживается при наличии у пациентов инсулинорезистентности, метаболического синдрома и его компонентов, которые расцениваются как факторы, способствующие прогрессированию ХГС.

Выводы

1. У больных ХГС с инсулинорезистентностью, сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, метаболическим синдромом чаще встречаются признаки адгезионной дисфункции эндотелия и концентрация в крови sVCAM-1 выше, чем у пациентов без этих нарушений.

2. При наличии биохимической активности (по уровню АлАТ) у больных ХГС концентрация в крови sVCAM-1 выше, чем у пациентов с ее отсутствием.

3. У больных ХГС с выраженным фиброзом печени концентрация в крови sVCAM-1 существенно выше по сравнению с пациентами с начальными стадиями фиброза ($F_0 - F_2$), в том числе и среди больных без инсулинорезистентности и абдоминального ожирения.

4. При ХГС повышение в крови уровня vWF:Ag преимущественно встречается при тяжелом фиброзе печени.

Литература

- Giron-Gonzalez, J.A. Serial analysis of serum and ascitic fluid levels of soluble adhesion molecules and chemokines in patients with spontaneous bacterial peritonitis / J.A. Giron-Gonzalez [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2001. — V. 123, № 1. — P. 56–61.
- Thomson, A.W. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in autoimmune liver disease and evidence for the production of ICAM-1 by cytokine-stimulated human hepatocytes / A.W. Thomson [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 1994. — V. 95, № 1. — P. 83–90.
- Tortorella, C. sICAM-1, sCD95 and sCD95L levels in chronic liver diseases of different etiology / C. Tortorella [et al.] // Immunopharmacol Immunotoxicol. — 2000. — V. 22, № 1. — P. 19–33.
- de Caestecker, J.S. Bile acid therapy and markers of immune-mediated damage in primary biliary cirrhosis / J.S. de

Caestecker // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — V. 9, № 2. — P. 145–147.

5. Granot, E. Cell adhesion molecules and hyaluronic acid as markers of inflammation, fibrosis and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C patients / E. Granot, D. Shouval, Y. Ashur // Mediators Inflamm. — 2001. — V. 10, № 5. — P. 253–258.

6. Marui, A. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in liver disease, and their changes by treatment with interferon / A. Marui [et al.] // J. Int. Med. Res. — 1996. — V. 24, № 3. — P. 258–265.

7. Kukla, M. sPECAM-1 and sVCAM-1: Role in Pathogenesis and Diagnosis of Chronic Hepatitis C and Association with Response to Antiviral Therapy / M. Kukla [et al.] // Therap. Adv. Gastroenterol. — 2009. — V. 2, № 2. — P. 79–90.

8. Петрищев, Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев [и др.] // Клин. лаб. консилиум. — 2007. — № 18. — С. 31–35.

9. Ley, K. VCAM-1 is critical in atherosclerosis / K. Ley, Y. Huo // J. Clin. Invest. — 2001. — № 107 (10). — P. 1209–1210.

10. Blann, A.D. Von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease / A.D. Blann // J. Rheumatol. — 1993. — № 20. — P. 1469–1471.

11. Булатова, И.А. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С / И.А. Булатова, В.В. Щёкотов, А.П. Щёкотова // РЖГГК. — 2009. — Т. 3. — С. 42–46.

12. Kulwas, A. Von Willebrand factor and thrombomodulin as markers of endothelial cell functions in children with chronic viral hepatitis / A. Kulwas [et al.] // Med. Wieku Rozwoj. — 2004. — V. 8, № 1. — P. 107–114.

13. Hui, J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and fibrosis progression / J. Hui [et al.] // Gastroenterology. — 2003. — V. 125, № 6. — P. 1695–1704.

14. D'Sousa, R. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy / R. D'Sousa, A. Sabin, G. R. Foster // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — V. 100. — P. 1509–1515.

15. Cersosimo, E. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases / E. Cersosimo, R.A. DeFronzo // Diabetes Metab Res Rev. — 2006. — V. 22, № 6. — P. 423–436.

16. Hsueh, W.A. Insulin resistance and the endothelium / W.A. Hsueh, C.J. Lyon, M.J. Quiñones // Am. J. Med. — 2004. — V. 117, № 2. — P. 109–117.

17. Bruno, C.M. Circulating adhesion molecules in patients with virus-related chronic diseases of the liver / C.M. Bruno [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2005. — V. 11, № 29. — P. 4566–4569.

18. Lo Iacono, O. Soluble adhesion molecules correlate with liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C treated with interferon-alpha / O. Lo Iacono [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 1998. — V. 12, № 11. — P. 1091–1099.

19. Fukuda, Y. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in asymptomatic carriers of hepatitis C virus / Y. Fukuda [et al.] // J. Int. Med. Res. — 1998. — V. 26, № 6. — P. 313–318.

20. La Mura, V. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension / V. La Mura [et al.] // Gut. — 2011. — V. 60, № 8. — P. 1133–1138.

21. Ferlitsch, M. Von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis / M. Ferlitsch [et al.] // Hepatology. — 2012. — V. 56, № 4. — P. 1439–1447.

Авторский коллектив:

Антонова Тамара Васильевна – профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, д.м.н, профессор; тел. (812)499-70-58, e-mail: infection@spmu.rssi.ru;

Романова Мария Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел. (812)499-70-58, e-mail: mromanova81@mail.ru;

Лымарь Юлия Владимировна – научный сотрудник отделения инфекционной патологии Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, e-mail: yulikdoctor@mail.ru.