

## ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Булатова И.А.<sup>1</sup>, Щёктова А.П.<sup>1</sup>, Долгих О.В.<sup>2</sup>, Падучева С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, e-mail: psmalf@ru;

<sup>2</sup>ФБУН Федеральный научный центр медикопрофилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, e-mail: root@fcrisk.ru

---

**Цель исследования:** изучить особенности выработки цитокинов в сыворотке крови больных циррозом печени (ЦП) вирусной, невирусной и смешанной этиологии, а также взаимосвязи цитокинового статуса с биохимическими тестами, отражающими тяжесть поражения печени. Обследовано 50 больных ЦП вирусной этиологии, 22 пациента с ЦП невирусного генеза и 10 больных смешанным ЦП (вирус+алкоголь), группа контроля – 30 практически здоровых лиц. В сыворотке крови оценивали биохимические тесты, в том числе уровень трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, альбумина и фракций билирубина. Методом ИФА изучали содержание цитокинов в сыворотке крови: фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-4 (ИЛ-4), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). У больных ЦП вне зависимости от этиологии выявлено повышение концентраций ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ), ИЛ-6 ( $p < 0,001$ ), ИЛ-4 ( $p = 0,03$ ), ВЭФР ( $p = 0,001$ ) и Г-КСФ ( $p = 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой, которые достоверно коррелировали с биохимическими тестами, отражающими тяжесть поражения печени. Концентрация ИЛ-6 была значимо выше у больных с невирусным ( $p = 0,008$ ) и смешанным ЦП ( $p = 0,02$ ). При вирусном ЦП наблюдалась более высокая активность ИЛ-4 ( $p = 0,04$ ). Значимо высокая выработка ВЭФР наблюдалась в группе с невирусным ЦП, а Г-КСФ – у больных ЦП вирусной ( $p = 0,01$ ) и невирусной этиологии ( $p = 0,04$ ). Цитокиновый статус больных ЦП вне зависимости от этиологического фактора отражает активность воспалительного процесса, так как преобладает повышение провоспалительных цитокинов, механизмов сосудистого ремоделирования, неоангиогенеза и тяжесть поражения печени. При вирусном ЦП на фоне увеличения выработки ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ВЭФР наблюдается значимая активность ИЛ-4 и Г-КСФ, при невирусном циррозе – гиперпродукция ИЛ-6, ВЭФР и Г-КСФ, при смешанном генезе – гиперпродукция ИЛ-6 и Г-КСФ.

Ключевые слова: цирроз печени, цитокины, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-4.

## CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF DIFFERENT ETIOLOGIES

Bulatova I.A.<sup>1</sup>, Shchekotova A.P.<sup>1</sup>, Dolgikh O.V.<sup>2</sup>, Paducheva S.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBEI HPE Perm State Medical University named after ac. E. Wagner, Health Ministry of Russia, Perm, e-mail: psmalf@ru;

<sup>2</sup>FBSI Federal Research Center of Preventive Technologies of Public Health Risk Control of Russian Federation, Perm e-mail: root@fcrisk.ru

---

**Objective:** to study of the production of cytokines in the serum of patients with liver cirrhosis (LC), the viral, non-viral, and mixed etiology, as well as the relationship of cytokine status with biochemical tests, reflecting the severity of liver disease. The study involved 50 patients with LC of viral etiology, 22 patients with liver cirrhosis and non-viral origin 10 patients mixed (virus+alcohol), control group – 30 healthy subjects. Serum biochemical tests are evaluated, including transaminases, gamma glutamyl transpeptidase, albumin and bilirubin fractions. ELISA examined the content of serum cytokines: tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-4 (IL-4), vaskuloendotelialnogo growth factor (VEGF) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). Patients LC, regardless of etiology showed an increase of TNF-alpha concentrations ( $p < 0,001$ ), IL-6 ( $p < 0,001$ ), IL-4 ( $p = 0,03$ ), VEGF ( $p = 0,001$ ) and G-CSF ( $p = 0,01$ ) compared with the control group, which was significantly correlated with biochemical tests reflect the severity of liver disease. IL-6 concentrations were significantly higher in patients with nonviral ( $p = 0,008$ ) and mixed LC ( $p = 0,02$ ). When viral LC was observed higher activity of IL-4 ( $p = 0,04$ ). Significantly high yield VEGF was observed in the group of non-viral LC, and G-CSF - virus cirrhotic patients ( $p = 0,01$ ) and non-viral etiology ( $p = 0,04$ ). The cytokine status of patients with LC, regardless of the etiological factor reflects the activity of the inflammatory process, as predominant increase of pro-inflammatory cytokines, the mechanisms of vascular remodeling, neoangiogenesis and severity of liver disease. When viral LC, with increased production of TNF-alpha, IL-6 and VEGF there is significant activity of IL-4 and G-CSF, with non-viral cirrhosis – overproduction of IL-6, VEGF and G-CSF, with mixed genesis – overproduction of IL-6 and G-CSF.

---

Keywords: cirrhosis, cytokines, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, interleukin-4.

Цирроз печени (ЦП) до настоящего времени является одним из самых тяжелых заболеваний органов пищеварения, что связано с широкой распространенностью основных этиологических факторов в виде персистенции гепатотропных вирусов, сочетающихся с ростом потребления алкоголя, а также развитием тяжелых осложнений, высокой частотой инвалидизации и уровнем смертности данной категории больных. На сегодняшний день цирроз печени как причина смерти занимает 10-е место и входит в 6 основных причин у лиц наиболее трудоспособного возраста 35–55 лет. Осложнения цирроза печени являются наиболее частой причиной смерти у больных гастроэнтерологического профиля, составляя не менее 40 % от общего числа пациентов [5, 7]. Терапевтическое лечение ЦП незначительно улучшает отдаленный прогноз, в связи с чем актуальным является углубленное изучение звеньев патогенеза ЦП, воздействие на которые может улучшить результаты терапии и прогноз больных.

Прогрессирующее повреждение печени и развитие внепеченочных осложнений у больных ЦП неразрывно связаны с иммунными механизмами и хроническим воспалительным процессом [9, 10]. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли цитокинов в механизмах развития иммунно-воспалительных и фиброгенных процессов при хронических заболеваниях печени. Есть данные об активации цитокинового каскада при ЦП. По данным одних авторов прогрессия фиброза сопряжена с активацией гуморального звена иммунной системы, а количественные соотношения и степень взаимосвязи между цитокинами определяют тяжесть течения ЦП, хотя результаты не всегда однозначны [1, 2, 3, 4, 8]. В других работах приводятся данные об истощении иммунных механизмов, в частности при вирус-ассоциированном ЦП [6].

Учитывая разнородность данных в литературе, касающихся уровня цитокинов в сыворотке крови и их роли при циррозах печени различного генеза, исследования в этом направлении должны продолжаться.

**Цель исследования** – изучить особенности выработки цитокинов в сыворотке крови больных ЦП вирусной, невирусной и смешанной этиологии, а также взаимосвязи цитокинового статуса с биохимическими тестами, отражающими тяжесть поражения печени.

**Материал и методы исследования.** Были обследованы 82 пациента (42 мужчины и 40 женщин) с ЦП разной этиологии, средним возрастом  $52,8 \pm 13,7$  лет. По этиологическому фактору пациенты с ЦП были распределены следующим образом: ЦП вирусного генеза – 50 человек (в исходе хронического гепатита С – 30 больных, в исходе хронического гепатита В – 10, в исходе микст-гепатитов – 10), ЦП невирусной этиологии – 22 пациента, в том числе:

алкогольного генеза – 10, криптогенный ЦП – 8, первичный билиарный цирроз – 4 человека, 10 больных со смешанным ЦП (алкоголь+вирус). Сопоставимая по полу и возрасту контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц. Диагноз ЦП пациентам исследуемой группы был поставлен на основании анамнестических данных, результатов физикального, инструментального, а также лабораторного обследования. У всех пациентов с ЦП имелись признаки портальной гипертензии и асцит. По шкале Чайльда-Пью 24 больных находились на стадии компенсированного ЦП, 26 пациентов были в стадии субкомпенсации, у 32 больных наблюдался декомпенсированный ЦП.

Этиологическая верификация вирусных гепатитов В, С и Д проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также с помощью полимеразной цепной реакции наборами реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Для выявления хронической алкогольной интоксикации применялся опросник GAGE [5]. Для исследования биохимических показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего и прямого билирубина, альбумина использовали автоматический анализатор «Architect-4000» («Abbott», США). Концентрацию фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина – 4 (ИЛ-4), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в сыворотке крови обследуемых лиц определяли методом ИФА с использованием соответствующих наборов реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft). Данные описывались с помощью среднего и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) и в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-ый и 75-ый процентиля). Для оценки значимости различий независимых групп применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Основные биохимические показатели функции печени (трансаминазы, фракции билирубина, преимущественно прямого, и ГГТП) у больных ЦП в сравнении с контрольной группой были значительно изменены, что свидетельствовало о выраженном синдроме цитолиза и холестаза, что свидетельствует об активности воспаления и о нарушении оттока желчи, косвенно связанным с ремоделированием печени на фоне фиброза, а снижение уровня альбумина ( $p < 0,001$ ) указывает на печеночно-клеточную недостаточность за счет снижения синтетической функции печени (табл. 1).

Таблица 1

**Уровень цитокинов и биохимические показатели в сыворотке крови больных ЦП  
и в контрольной группе, Ме (25–75 процентиль)**

Показатели	Контрольная группа (n=30)	ЦП (n=82)	p
АЛТ, Е/л	16,7 (14 - 18,6)	44,0 (28 - 66,7)	0,022
АСТ, Е/л	19,0 (17,6 - 27,5)	66,0 (47 - 107)	0,006
Билирубин общий, мкмоль/л	10,0 (8,2 - 14,5)	40,0 (21 - 146)	<0,001
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,0 (2,4 - 3,5)	25,2 (11,9 - 50,9)	0,001
ГГТП, Е/л	10,9 (9,9 - 15,6)	64,5 (23,6 - 152,8)	<0,001
Альбумин, г/л	50,2 (45,2 - 51)	34,7 (28 - 40,9)	<0,001
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	0 (0 - 0)	3,5 (2,6 - 4,9)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	0 (0 - 0)	22,0 (8,3 - 49,5)	<0,001
ИЛ-4, пг/мл	1,4 (1 - 1,5)	1,6 (1,4 - 1,9)	0,03
ВЭФР, пг/мл	86,65 (6,6 - 187,4)	203,55 (93,85 - 478,75)	0,001
Г-КСФ, пг/мл	8,3 (6,2 - 15,3)	10,85 (5 - 57,1)	0,01

Примечание: p – значимость различий.

Значения концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови в исследуемой группе всех больных ЦП были достоверно выше, чем данные показатели в группе контроля ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  и  $p = 0,03$  соответственно), причем существенно преобладала активация провоспалительных цитокинов. Медиана концентрации ВЭФР у пациентов с ЦП превышала значения контрольной группы в 2,3 раза ( $p = 0,001$ ), а кратность повышения Г-КСФ составила 1,3 ( $p = 0,01$ ) (табл. 1). Таким образом, развитие ЦП сопровождается гиперпродукцией преимущественно провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, в меньшей степени противовоспалительного ИЛ-4 и факторов роста, что указывает на активацию цитокиновой регуляции воспалительного процесса, механизмов сосудистого ремоделирования и неоангиогенеза в печени и согласуется с результатами, полученными в других исследованиях [1, 3, 8].

В группе больных ЦП выявлены прямые корреляции ИЛ-6 и ВЭФР с маркером цитолиза АСТ ( $p = 0,02$  и  $p = 0,04$  соответственно), прямым билирубином ( $p < 0,001$  и  $p = 0,04$  соответственно), а также прямая взаимосвязь ИЛ-6 с маркером холестаза ГГТП ( $p = 0,01$ ). Маркер синтетической функции печени альбумин обратно коррелировал с ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ВЭФР ( $p = 0,03$ ,  $p < 0,001$  и  $p = 0,04$  соответственно) (табл. 2). То есть повышение уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ВЭФР при ЦП независимо от этиологического фактора соответствует тяжести поражения гепатоцитов.

Таблица 2

**Взаимосвязи исследуемых показателей в группе больных ЦП**

Показатели	r	p
ФНО- $\alpha$ / ИЛ-6	0,5	<0,001

ИЛ-6 / ВЭФР	0,36	0,003
ФНО- $\alpha$ / альбумин	-0,24	0,03
ИЛ-6 / АСТ	0,26	0,02
ИЛ-6 / билирубин прямой	0,39	<0,001
ИЛ-6 / ГГТП	0,29	0,01
ИЛ-6 / альбумин	-0,58	<0,001
ВЭФР / АСТ	0,23	0,04
ВЭФР / билирубин прямой	0,22	0,04
ВЭФР / альбумин	-0,25	0,04

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – значимость различий.

Цитолиз по уровню АСТ был несколько выше в группе пациентов со смешанным ЦП, чем у больных с невирусным ЦП ( $p=0,04$ ), и не имел достоверных различий от значений АСТ в группе с ЦП вирусного генеза ( $p=0,41$ ). Концентрации билирубина также были значимо выше в группе с ЦП смешанного генеза. Уровень ГГТП регистрировался повышенным у пациентов с невирусным и смешанным ЦП в сравнении с вирусным ЦП ( $p=0,001$  и  $p=0,03$  соответственно), что объясняется наличием алкогольного влияния в этиологии у этих групп больных (табл. 3).

**Таблица 3**

**Уровень цитокинов и биохимических показателей в сыворотке крови больных ЦП вирусной, невирусной и смешанной этиологии, Me (25–75 процентиль)**

Показатели	ЦП вирусный (n=50)	ЦП невирусный (n=22)	ЦП смешанный (n=10)
АЛТ, Е/л	45,0 (37,5 – 88,5)	29,5 (23 – 47)	47,2 (27 – 59)
АСТ, Е/л	66,3 (49 – 111,5)	58,5 (30 – 106)	69,0 (60 – 115) <sup>2</sup>
Билирубин общ, мкмоль/л	32,7 (19,3 – 162)	37,5 (15,7 – 83,8)	93,0 (37 – 204) <sup>2,3</sup>
Билирубин пр, мкмоль/л	17,4 (11 – 36,3)	27,5 (13 – 56,7)	30,0 (16 – 118) <sup>3</sup>
ГГТП, Е/л	44,9 (16,6 – 75,5)	98,0 (57,5 – 240) <sup>1</sup>	116,0 (26,8 – 173) <sup>3</sup>
Альбумин, г/л	35,2 (27,9 – 41,5)	32,6 (27,4 – 41)	36,2 (28 – 40,8)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	3,6 (2,1 – 6,3)	3,4 (2,6 – 4)	3,1 (2,7 – 3,9)
ИЛ-6, пг/мл	15,7 (7,1 – 34,4)	37,0 (23,1 – 79,5) <sup>1</sup>	29,3 (10 – 84,2) <sup>3</sup>
ИЛ-4, пг/мл	1,7 (1,3 – 2,15) <sup>1</sup>	1,5 (1,4 – 1,8)	1,75 (1,5 – 1,85)
ВЭФР, пг/мл	198,25 (75,9 – 335,4)	262,85 (156 – 704,5) <sup>1,2</sup>	151,3 (77,9 – 313,4)
Г-КСФ, пг/мл	12,8 (5,4 – 53,0) <sup>3</sup>	5,7 (5 – 63,3) <sup>2</sup>	4,5 (3,7 – 7,4)

Примечание:

- <sup>1</sup> – различия достоверны в группах с ЦП вирусной и невирусной этиологии;
- <sup>2</sup> – различия достоверны в группах с ЦП невирусной и смешанной этиологии;
- <sup>3</sup> – различия достоверны в группах с ЦП смешанной и вирусной этиологии.

При сравнительном анализе активности сывороточных цитокинов в группах больных с вирусным, невирусным и смешанным ЦП значения ФНО- $\alpha$  не имели достоверных различий. Концентрация ИЛ-6 была значимо выше у больных с невирусным и смешанным ЦП, чем у пациентов с вирусной этиологией процесса ( $p=0,008$  и  $p=0,02$  соответственно). Активность ИЛ-4, наоборот, была чуть выше у больных с вирусным ЦП в сравнении с

невирусным ( $p=0,04$ ) и не имела достоверных различий от смешанного генеза заболевания ( $p=0,81$ ). Значимо высокая активность выработки ВЭФР наблюдалась в группе с невирусным ЦП, а Г-КСФ более активно вырабатывался у больных ЦП вирусной и невирусной этиологии, чем у пациентов со смешанным генезом процесса ( $p=0,01$  и  $p=0,04$  соответственно) (табл. 3).

Таким образом, при ЦП вне зависимости от этиологического фактора, изменения цитокинового статуса, сходные с преобладанием активации провоспалительных цитокинов, что несомненно следует учитывать в терапии больных. При этом ЦП вирусного генеза характеризуется повышенной продукцией провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и Г-КСФ, что на фоне активации противовоспалительного ИЛ-4 может свидетельствовать о сопряженности прогрессии фиброза в цирроз с активацией гуморального звена иммунной системы [1, 3, 8]. Цирроз печени невирусной этиологии сопровождается увеличением выработки преимущественно провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и особенно ИЛ-6, а также выраженной гиперпродукцией факторов роста ВЭФР и Г-КСФ, что указывает на активацию цитокиновой регуляции воспалительного процесса и более выраженные процессы сосудистого ремоделирования и неоангиогенеза в печени. Цирроз печени смешанного генеза сопровождается также увеличением выработки провоспалительных цитокинов преимущественно ИЛ-6, маркирующего активность воспалительного процесса в печени.

#### **Выводы:**

1. Цитокиновый статус больных ЦП вне зависимости от этиологического фактора характеризуется сходной активацией выработки провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, противовоспалительного ИЛ-4, а также гиперпродукцией ВЭФР и Г-КСФ, что способствует поддержанию воспалительного процесса, активации механизмов сосудистого ремоделирования, неоангиогенеза и прогрессированию поражения печени.
2. Сывороточный уровень цитокинов при циррозе отражает тяжесть поражения печени, что подтверждается выявленными взаимосвязями их с маркерами цитолиза, холестаза и белково-синтетической функции печени.
3. Цирроз печени вирусной этиологии характеризуется повышенной продукцией ИЛ-4 на фоне активации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и Г-КСФ, что свидетельствует о сопряженности прогрессии цирроза с активацией иммунной системы.
4. Цирроз печени невирусной этиологии сопровождается выраженным синдромом холестаза, увеличением выработки преимущественно провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и особенно ИЛ-6, а также гиперпродукцией ВЭФР и Г-КСФ, что указывает на активацию цитокиновой регуляции воспалительного процесса и более выраженные процессы сосудистого ремоделирования и неоангиогенеза в печени.

5. ЦП смешанного генеза характеризуется синдромом цитолиза, холестаза, увеличением выработки преимущественно провоспалительного цитокина ИЛ-6 и Г-КСФ, маркирующих активность воспалительного процесса в печени.

6. Активное участие изученных цитокинов в патогенезе ЦП разной этиологии позволяет рекомендовать их определение для оценки не только выраженности иммуно-воспалительного синдрома, но и тяжести поражения печени, а также учитывать особенности цитокинового статуса при назначении терапии.

### Список литературы

1. Базарный В.В., Гаренских Н.В. Диагностическое значение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при циррозе печени // Новости «Вектор-Бест». – 2013. – Т. 68. – № 2. – С. 12-14.

2. Булатова И.А., Щёктова А.П., Насибуллина Н.И., Калугина Е.А. Оценка фиброгенеза печени при хроническом гепатите С по результатам определения сывороточных цитокинов // Новости «Вектор-Бест». – 2014. – Т. 71. – № 1. – С. 15-19.

3. Куликов В.Е., Тонеева М.А., Емелина Т.А., Антонова Э.Р., Корнилова В.А. Цитокиновый статус у больных циррозами печени вирусной этиологии. Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 4. – DOI: 10.18454/IRJ.2227-6017-<http://research-journal.org/medical/citokinovyj-status-u-bolnyx-cirroزامi-pecheni-virusnoj-etologii/>.

4. Маевская М.В., Буеверов А.О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – Т. 19. – № 2. – С. 14-19.

5. Павлов А.И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение в многопрофильном стационаре. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2013. – Т. 41. – № 4. – [http://umedp.ru/articles/alkogolnaya\\_bolezn\\_pecheni\\_diagnostika\\_i\\_lechenie\\_v\\_mnogoprofilnom\\_statsionare.html](http://umedp.ru/articles/alkogolnaya_bolezn_pecheni_diagnostika_i_lechenie_v_mnogoprofilnom_statsionare.html)

6. Сапронова Н.Г., Лукьянов С.В., Чигаева Е.В. Особенности лечения пациентов с вирус-ассоциированным циррозом печени // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – URL: [www.science-education.ru/113-10856](http://www.science-education.ru/113-10856).

7. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П., Павлов А.И., Пехташев С.Г., Скворцов С.В., Бобров А.Н., Онуфриевич А.Д. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – Т.17. – № 2. – С.19-27.

8. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Старостина П.М. Цитокиновый профиль у больных хроническими вирусными гепатитами с фиброзом и циррозом печени // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 4. – С. 539-546.
9. Abayli B., Canataroglu A., Akkiz H. Serum profile of T helper 1 and T helper 2 cytokines in patients with chronic hepatitis C virus infection // Turk. J. Gastroenterol. – 2003. – V. 1. – P. 7-11.
10. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // Clin. Invest. – 2005. – V. 115. – P. 209-218.