

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

В.В. Щекотов, А.П. Щекотова, И.А. Булатова

ГОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава

Контакты: Владимир Валерьевич Щекотов healthpro@mail.ru

Цель исследования – оценка взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза печени (ФП) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени (ЦП).

Материалы и методы. Обследовано 40 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в фазе реактивации. Вторую группу составили 15 больных с ЦП вирусной этиологии в стадии декомпенсации. С помощью метода иммуноферментного анализа изучали тесты оценки функционального состояния эндотелия в сыворотке крови с определением уровней общего оксида азота (ОА), эндотелина-1 (Ет-1), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР). Оценивали функциональную активность фактора Виллебранда (ФВ), вычисляли количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови, определяли уровень гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови. Устанавливали диагностические чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и эффективность (ДЭ) лабораторных показателей.

Результаты. При хроническом гепатите (ХГ) выявлены обратная значимая взаимосвязь ГК и ОА, прямая взаимосвязь ГК с Ет-1, ВЭФР, ФВ, что свидетельствует об ассоциации фиброза с выраженностью поражения эндотелия. У больных с ЦП также была установлена прямая взаимосвязь между ГК и Ет-1, ВЭФР, ФВ. Соотношение аспартат- и аланин-аминотрансфераз (АСТ/АЛТ) при ХГ коррелировало с ОА, Ет-1, ВЭФР, ДЭЦ. В группе пациентов с ЦП обнаружены значимые взаимосвязи коэффициента де Ритиса с ОА, Ет-1, ВЭФР. При точке разделения концентрация ГК > 120,0 нг/мл для диагностики ЦП имеет ДЧ 92 %, ДС – 76 %, ДЭ – 82 %. При оценке операционных характеристик показателей дисфункции эндотелия установлена способность тестов стратифицировать ХГ и ЦП: чувствительность составила 73–92 %, специфичность – 50–96 % и эффективность – 69–86 %.

Заключение. При ХГ и ЦП продемонстрирована взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции с маркерами ФП – ГК, АСТ/АЛТ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели поражения эндотелия могут служить непрямыми маркерами ФП.

Ключевые слова: хронические гепатиты, цирроз печени, эндотелиальная дисфункция, маркеры фиброза печени

RELATIONSHIP OF THE MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS AND CIRRHOSIS

V.V. Shchekotov, A.P. Shchekotova, I.A. Bulatova

Perm State Medical Academy

The aim – assessing the relationship of markers of endothelial dysfunction and fibrosis (AF) in patients with chronic viral hepatitis and liver cirrhosis (LC).

Materials and methods. We examined 40 patients with chronic hepatitis C in the phase of reactivation. The second group included 15 patients with viral CP in stage of decompensation. Using the method of ELISA tests was studied evaluating the functional state of endothelium in the blood serum with a level of total nitrogen oxide (OA), endothelin-1 (ET-1), vascular-endothelial growth factor (VEFR). Evaluated the functional activity of Willebrand factor (WF), calculated the number of desquamated endothelial cells (DETS) in blood plasma, determined the level of hyaluronic acid (HA) in serum. Established diagnostic sensitivity (Qh), specificity (DS) and efficiency (DE) of laboratory parameters.

Results. In chronic hepatitis (CH) found an inverse significant relationship of HA and OA, and direct relationship with Civil ET-1, VEFR, WF, indicating the association of fibrosis with the severity of the damage of the endothelium. Patients with CKD also had a direct correlation between HA and ET-1, VEFR, PV. Ratio of aspartate and alanine aminotransferase (AST/ALT) with hCG was associated with OA, ET-1, VEFR, DETS. In patients with CKD significant coefficient de Rytis interactions with OA, ET-1, VEFR are found. At the point of separating the concentration of SC > 120.0 ng / ml for the diagnosis of CKD has Qh 92 %, FS – 76 %, DE – 82 %. In evaluating the operating characteristics of the indicators of endothelial dysfunction capacity of tests to stratify CG and CP were installed, the sensitivity was 73–92 %, specificity – 50–96 %, and efficiency – 69–86 %.

Conclusion. CG and CP demonstrated the relationship of indicators of endothelial dysfunction with markers OP – HA, AST/ALT. The results suggest that indicators of endothelial damage may serve as indirect markers of AF.

Key words: chronic hepatitis, cirrhosis of the liver, endothelial dysfunction and markers of liver fibrosis

Введение

Рост заболеваний печени как в мире, так и в России обусловлен прежде всего пандемией вирусных гепатитов, хронизацией заболевания с трансформацией в цирроз печени (ЦП). Расшифровка механизмов фиброза печени (ФП) и выявление точек приложения для антифибротической терапии при хронических гепатитах (ХГ) являются актуальными задачами гепатологии. Цитокины, хемокины, факторы роста и ангиогенеза, пероксисомальные активирующие пролиферацию рецепторы, белки острой фазы, каспазы и компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы служат важными регуляторами фиброза и исследуются как потенциальные мишени антифибротической терапии [1].

В последние годы достигнут большой прогресс в неинвазивной диагностике ФП как при помощи прямых маркеров, в частности гиалуроновой кислоты (ГК), так и с использованием «печеночных панелей», включающих различные непрямые показатели, в том числе соотношение аспартат- и аланин-аминотрансфераз (АСТ/АЛТ). Проведено сравнение данных пункционной биопсии печени с результатами эластографии, панелью Фибротест, которая содержит 5 непрямых маркеров ($\alpha 2$ -макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин, гаммаглутамилтранспептидаза, билирубин) и тестом выраженного ФП ELF (Enhanced Liver Fibrosis test), включающего 3 прямых маркера фиброза (ГК, аминок-терминальный пропептид коллагена 3-го типа, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1). При этом установлено, что чувствительность тестов для диагностики выраженного фиброза (цирроза) составила при эластографии 80 %, с помощью теста ELF – 76 %, при исследовании Фибротест – 67 % [2]. Среди прямых лабораторных маркеров ФП большой информативностью обладает ГК, которая позволяет стратифицировать минимальный фиброз при ХГ и выраженный – при переходе заболевания в стадию ЦП с диагностической чувствительностью (ДЧ), равной 80 %, и диагностической специфичностью (ДС) – 80 % по сравнению с биопсией при точке разделения 183,5 нг/мл [3].

Известно, что эндотелиальная дисфункция – предиктор и неизменный компонент патогенеза многих заболеваний. Под этим термином понимают дисбаланс между веществами, вырабатываемыми эндотелием. При «нормальной» функции эндотелия баланс всегда сдвинут в сторону поддержания вазодилатации, ингибиции ангиогенеза, антитромботического, противовоспалительного, антиоксидантного эффектов [4]. Наиболее важные маркеры состояния эндотелия – оксид азота (ОА) и эндотелин-1 (Ет-1), дисбаланс которых влияет на кровообращение в печени [5]. Ет-1 также активизирует звездчатые клетки печени, что способствует развитию фиброза в органе [1].

Цель исследования – изучение взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и ФП у больных

с ХГ и ЦП и оценка операционных характеристик исследуемых лабораторных тестов.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Обследовано 40 пациентов (25 мужчин и 15 женщин) с хроническим вирусным гепатитом С в фазе реактивации. Вторую группу составили 15 больных (8 мужчин и 7 женщин) с ЦП вирусной этиологии в стадии декомпенсации. Критерии исключения – патологические состояния, сопровождающиеся развитием дисфункции эндотелия: сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца), артериальная гипертензия, аритмии, инсульты в анамнезе), сахарный диабет, бронхиальная астма, онкологические заболевания, беременность. Средний возраст больных с ХГ составил $38,8 \pm 14,5$, а при ЦП – $49,8 \pm 12,2$ года. Контрольная группа состояла из 13 практически здоровых пациентов, не имеющих в анамнезе заболеваний печени (средний возраст – $32,8 \pm 8,3$ года). В предыдущих исследованиях было показано отсутствие при ХГ и ЦП взаимосвязи между показателями эндотелиальной дисфункции, возрастом и полом [6].

Помимо общеклинического и инструментального обследования (ультразвуковое исследование – УЗИ, сцинтиграфия), выявления серологических маркеров вирусных гепатитов (HBsAg и анти-HCV IgG и М, ПЦР-индикация HCV-RНК), с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) было проведено изучение тестов оценки функционального состояния эндотелия в сыворотке крови. При этом определяли уровни общего ОА (Systems, США), Ет-1 (Biomedica Gruppe, США), васкулоэндотелиального фактора роста – ВЭФР («Вектор-Бест», Новосибирск) и устанавливали функциональную активность фактора Виллебранда – ФВ (Technoklon vWF:СВА, ELISA, США). С помощью метода Hladovec (1978) вычисляли количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови [7]. Также методом ИФА с использованием набора ВСМ Diagnostics (США) определяли уровень ГК в сыворотке крови.

Результаты были обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft и Office Excel 2003. Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Для описания полученных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое (M) \pm одно среднее квадратичное стандартное отклонение (σ). Для корреляционного анализа применяли расчет средних величин показателей корреляционных отношений для количественных признаков по Пирсону (r). Связь между показателями оценивалась как сильная при $r > 0,7$, средней силы – при $r = 0,3-0,7$, слабая – при $r < 0,3$. Различия между выборками считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Лабораторные показатели функционального состояния эндотелия и маркеров фиброза

| Показатель | Группа | | | p | | |
|-------------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | контроль (n = 13) | ХГ (n = 40) | ЦП (n = 15) | p ₁ | p ₂ | p ₃ |
| ОА, мкмоль/л | 29,43 ± 3,34 | 18,7 ± 3,02 | 13,07 ± 4,52 | 0,001 | 0,001 | 0,01 |
| Ет-1, фмоль/л | 0,46 ± 0,09 | 0,62 ± 0,20 | 1,1 ± 0,5 | 0,1 | 0,007 | 0,005 |
| ДЭЦ, 10 ⁴ /л | 3,18 ± 1,32 | 7,3 ± 4,0 | 10,0 ± 4,0 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,04 |
| ВЭФР, пг/мл | 158,7 ± 72,8 | 249,5 ± 94,5 | 375,0 ± 116,6 | 0,01 | 0,001 | 0,001 |
| ФВ, % | 55,5 ± 37,9 | 143,8 ± 66,7 | 194,5 ± 28,2 | 0,007 | < 0,001 | 0,02 |
| ГК, нг/мл | 17,8 ± 17,0 | 70,38 ± 52,8 | 506,5 ± 388,2 | 0,02 | 0,007 | < 0,001 |
| АСТ/АЛТ | 0,8 ± 0,12 | 0,83 ± 0,4 | 2,37 ± 1,80 | 0,1 | 0,02 | < 0,001 |

Примечание. p₁ – значимость различий в группе контроля и у пациентов с ХГ; p₂ – значимость различий в группе контроля и у больных с ЦП; p₃ – значимость различий в группах пациентов с ХГ и ЦП.

Для оценки ДЧ и ДС лабораторных показателей и возможности стратификации ХГ и ЦП по маркерам дисфункции эндотелия и фиброза были построены кумулятивные кривые, найдены точки разделения показателей у обследованных групп пациентов, определена диагностическая эффективность (ДЭ) тестов [8].

Результаты и обсуждение

У обследованных пациентов были выявлены лабораторные признаки поражения эндотелия. Сравнительный анализ лабораторных показателей функционального состояния эндотелия и маркеров фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени представлен в табл. 1. У больных по сравнению со здоровыми пациентами группы контроля выявлено снижение концентрации в крови высокоспецифичного маркера эндотелиальной дисфункции – ОА, более выраженное в группе ЦП (13,07 ± 4,52 мкмоль/л; p = 0,001). При ЦП также отмечено увеличение Ет-1 (1,1 ± 0,5 фмоль/л; p = 0,007), что свидетельствует о нарушении кровообращения в печени. В обеих группах повышены показатели ДЭЦ, ВЭФР и ФВ, относящиеся к маркерам повреждения эндотелия, что является признаком слушивания эндотелиоцитов, неоангиогенеза, активации адгезии и агрегации тромбоцитов. При этом обнаружены значимые различия как между здоровыми и группами пациентов, так и между больными с ХГ и ЦП. Таким образом, поражение эндотелия закономерно нарастает при прогрессировании ХГ и формировании ЦП.

Показатели фиброза демонстрировали следующие изменения (табл. 2): концентрация ГК была выше при ХГ и особенно при ЦП (70,38 ± 52,8 нмоль/л; p = 0,02 и 506,5 ± 388,2 нмоль/л; p = 0,007 соответственно), между группами пациентов также отмечены значимые различия (p = 0,00001). Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) при ХГ значимо не отличался от такового в контрольной группе, а при

Таблица 2. Корреляции показателей маркеров фиброза, эндотелиальной дисфункции, гемоглобина, тромбоцитов, билирубина при ХГ и ЦП

| Показатель | ХГ | | ЦП | |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | r ₁ | p ₁ | r ₂ | p ₂ |
| ГК и ОА | -0,85 | 0,01 | -0,1 | 0,7 |
| ГК и Ет | 0,74 | 0,02 | 0,96 | 0,0004 |
| ГК и ВЭФР | 0,5 | 0,01 | 0,8 | 0,02 |
| ГК и ФВ | 0,8 | 0,04 | 0,17 | 0,65 |
| ГК и гемоглобин | -0,1 | 0,5 | -0,6 | 0,02 |
| ГК и тромбоциты | -0,08 | 0,6 | -0,74 | 0,03 |
| ГК и билирубин | -0,1 | 0,69 | 0,8 | 0,04 |
| ГК и АСТ/АЛТ | -0,04 | 0,8 | 0,8 | 0,04 |
| АСТ/АЛТ и ОА | 0,44 | 0,03 | 0,9 | 0,04 |
| АСТ/АЛТ и Ет | 0,9 | 0,004 | 0,75 | 0,03 |
| АСТ/АЛТ и ВЭФР | 0,4 | 0,02 | 0,9 | 0,03 |
| АСТ/АЛТ и ДЭЦ | 0,88 | 0,001 | 0,03 | 0,4 |
| АСТ/АЛТ и гемоглобин | -0,39 | 0,04 | -0,84 | 0,01 |
| АСТ/АЛТ и тромбоциты | -0,2 | 0,1 | -0,82 | 0,04 |
| АСТ/АЛТ и СОЭ | 0,4 | 0,04 | 0,7 | 0,02 |

Примечание. r₁ – взаимосвязь показателей в группе больных с ХГ; r₂ – взаимосвязь показателей в группе пациентов с ЦП; p₁ – значимость корреляции в группе больных с ХГ; p₂ – значимость корреляции в группе пациентов с ЦП; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

ЦП был существенно выше (2,37 ± 1,8), чем у здоровых пациентов (p = 0,02) и у больных с ХГ (p = 0,0003).

Эти данные подтверждают положение о том, что соотношение АСТ/АЛТ может использоваться для диф-

ференциальной диагностики ХГ и ЦП при значении, равном > 1 , что связано с повышением выхода митохондриальной АСТ и нарушением синтеза АЛТ. Возрастное коэффициента указывает на прогрессирование цирроза и прогнозирует течение заболевания [9]. Тот факт, что коэффициент де Ритиса в группе больных с ЦП не всегда был > 1 , вероятно, ассоциирован с выраженным цитолизом у ряда пациентов, не исключена и гипердиагностика ЦП по клиническим данным и результатам УЗИ печени, селезенки и портальной системы, так как при активности воспаления при ХГ возможно формирование динамической портальной гипертензии. При ХГ у некоторых больных зарегистрировано повышение соотношения АСТ/АЛТ > 1 , что может быть связано с гиподиагностикой в этих случаях ЦП.

Нами проведена оценка взаимосвязей между маркерами фиброза, эндотелиальной дисфункции и содержанием гемоглобина, тромбоцитов, билирубина, которые входят в ряд гепатопанелей (см. табл. 2). Ранее мы исследовали взаимосвязь показателей поражения эндотелия с печеночными синдромами при хронических диффузных заболеваниях печени и обнаружили корреляции с цитолизом, холестаазом, воспалением, нарушением синтетической функции печени, выраженными при ЦП.

Установлено, что показатели фиброза и дисфункции эндотелия взаимосвязаны. При ХГ выявлены обратная корреляция ГК и ОА и прямые взаимосвязи ГК с Ет-1, ВЭФР, ФВ ($p = 0,01$; $0,02$; $0,01$ и $0,04$ соответственно). Эти данные свидетельствуют об ассоциации фиброза с выраженностью поражения эндотелия при патологии печени. При ЦП были обнаружены значимые взаимосвязи ГК с Ет-1 ($p = 0,0004$), ВЭФР ($p = 0,02$) и билирубином ($p = 0,02$), который в ряде гепатопанелей является непрямым диагностическим индикатором фиброза. Отмечены и обратные взаимосвязи ГК с тромбоцитами и гемоглобином, что может быть результатом формирования гиперспленизма при ЦП. У пациентов с ЦП установлена взаимосвязь ГК и непрямого маркера фиброза – коэффициента де Ритиса ($p = 0,04$). Соотношение АСТ/АЛТ при ХГ имело значимые корреляции с ОА, Ет-1, ВЭФР, ДЭЦ, СОЭ и обратную взаимосвязь с гемоглобином ($p = 0,04$). При ЦП выявлены прямые взаимосвязи коэффициента де Ритиса с ОА, Ет-1, ВЭФР, СОЭ и обратные – с гемоглобином ($p = 0,01$) и тромбоцитами ($p = 0,04$). Связь между исследованными признаками у пациентов с ХГ в равной мере носила характер сильной и средней силы, при ЦП практически все связи имели сильный характер, т.е. при развитии цирроза возрастает взаимосвязь маркеров фиброза и эндотелиальной дисфункции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели поражения эндотелия могут служить непрямыми маркерами ФП.

При оценке операционных характеристик показателей эндотелиальной дисфункции и маркеров

фиброза (табл. 3) установлена способность тестов поражения эндотелия стратифицировать ХГ и ЦП: ДЧ составила от 73 до 92 %, ДС – от 50 до 88 %, что сопоставимо с таковыми известных гепатопанелей для диагностики выраженного фиброза (цирроза) [2]. Такой непрямым маркером фиброза, как коэффициент де Ритиса, при точке разделения 1,5 для дифференциации ХГ и ЦП имеет ДЧ 67 % и ДС – 96 %.

Таблица 3. Операционные характеристики лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия и ФП у пациентов с ХГ и ЦП

| Тест | Точка разделения | ДЧ, % | ДС, % | ДЭ, % |
|----------------|------------------|-------|-------|-------|
| ОА, мкмоль/л | 17,0 | 80 | 87 | 86 |
| Ет-1, фмоль/л | 0,8 | 73 | 88 | 83 |
| ДЭЦ, 10^4 /л | 7,1 | 80 | 85 | 85 |
| ВЭФР, пг/мл | 260,0 | 83 | 69 | 79 |
| ФВ, % | 105,0 | 92 | 50 | 69 |
| ГК, нг/мл | 120,0 | 92 | 76 | 82 |
| АСТ/АЛТ | 1,5 | 67 | 96 | 87 |

Более чувствительным прямым маркером фиброза является ГК, присутствующая в экстрацеллюлярном матриксе: у больных с ХГ содержание ее значимо выше, чем у здоровых пациентов, что отражает начало активации фиброза при хроническом воспалении печени [1]. У больных с ЦП медиана концентрации ГК в крови более чем в 7 раз превышала уровень показателя при ХГ. При точке разделения, определенной для исследуемых групп пациентов, концентрация ГК $> 120,0$ нг/мл для диагностики ЦП имеет ДЧ 92 %, ДС – 76 % и ДЭ – 82 %. Эти результаты сопоставимы с данными литературы [3]. Чувствительность ФВ для диагностики ЦП также, аналогично ГК, составляла 92 %, однако специфичность этого теста была гораздо ниже – 50 %. Среди показателей состояния эндотелия максимальная специфичность для дифференциации ХГ и ЦП была характерна для Ет-1. Таким образом, изученные тесты дисфункции эндотелия для стратификации ЦП и ХГ имеют чувствительность в целом ниже, чем прямой маркер фиброза – ГК, при этом специфичность ОА и ДЭЦ у них выше, чем у ГК. Показатели состояния эндотелия в качестве тестов стратификации ХГ и ЦП демонстрировали следующую эффективность: ОА – 86 %, Ет-1 – 83 %, ДЭЦ – 85 %, ВЭФР – 79 %, ФВ – 69 %.

Таким образом, изученные тесты дисфункции эндотелия для стратификации ЦП и ХГ имеют ДЧ, ДС и ДЭ, в целом сопоставимые с операционными характеристиками общепринятых показателей ФП.

Заключение

Выраженность эндотелиальной дисфункции и показателей фиброза в сыворотке крови при ЦП существенно выше, чем у здоровых пациентов и больных с ХГ. При ХГ и ЦП в большинстве случаев продемонстрирована взаимосвязь показателей поражения эндотелия с прямыми и непрямыми маркерами ФП — ГК,

коэффициентом де Ритиса, тромбоцитами, гемоглобином, билирубином, СОЭ. Следовательно, содержание ОА, Ет-1, ВЭФР, ФВ и ДЭЦ в сыворотке крови может использоваться для дифференциации минимального и умеренного фиброза при ХГ и выраженного — при ЦП с чувствительностью 73–92 %, специфичностью — 50–88 % и эффективностью — 69–86 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;214:199–210.
2. Friedrich-Rust M., Rosenberg W., Parkes J. et al. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterology* 2010;10:103.
3. Saitou Y., Shiraki K., Yamanaka Y. et al. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(4):476–81.
4. Meigs J.B., Hu F.B., Rifai N., Manson J.E. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004;297:1978–86.
5. Hon W.M., Lee W.H., Khoo H.E. Nitric oxide in liver diseases: friend, foe, or just passerby? *Ann N Y Acad Sci* 2002;962:275–95.
6. Шекотова А.П. Дисфункция и повреждение эндотелия при гепатобилиарной патологии. *Уральский медицинский журнал* 2010;1:96–9.
7. Петрищев Н.Н., Беоквич О.А. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиоцитов в крови. *Клиническая лабораторная диагностика* 2001;1:50–2.
8. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: МедиаСфера, 2001.
9. Giannini E., Rizzo D., Botta F. et al. Validity clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163:218–24.