

УДК 616.36-002.2; 616.003.828; 616.079.5

**М.В. Шипунов, Н.М. Старостина, Е.Л. Гельфгат, Е.Р. Черных, А.А. Останин****ИММУННЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ФИБРОГЕНЕЗА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ  
ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ***НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск)*

Работа посвящена разработке неинвазивных методов диагностики фиброза печени у больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ). При создании диагностической модели использовали множественный, линейный, пошаговый регрессионный анализ биохимических (ПТИ, глюкоза, альбумин, АСТ, ЛДГ) и иммунологических тестов (показатели функциональной активности нейтрофилов и моноцитов, относительное содержание в крови CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитов и CD19<sup>+</sup> B-клеток), что позволяло рассчитать 2 интегральных индекса фиброза печени (ИИФП-биоох и ИИФП-имм, соответственно). Показано, что ИИФП-биоох позволяет, не прибегая к пункционной биопсии печени, прогнозировать соответствующую стадию фиброза у больных ХВГ с диагностической точностью 86–87 %, а в комбинации с ИИФП-имм – на уровне 97,7 %.

**Ключевые слова:** хронические вирусные гепатиты, стадии фиброза, неинвазивная диагностика

**IMMUNE PREDICTORS OF FIBROGENESIS AND THEIR APPLICATION  
FOR NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC  
VIRAL HEPATITIS****M.V. Shipunov, N.M. Starostina, E.L. Gelfgadt, E.R. Chernykh, A.A. Ostanin***Institute of Clinical Immunology SB RAMS, Novosibirsk*

The study was devoted to development of non-invasive methods for diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis (CVH). The stepwise logistic multivariate regression analysis of biochemical (PTI, glucose, albumin, AST, LDH) and immunological parameters (the functional activity of neutrophils and monocytes, the relative content of CD8<sup>+</sup> T- and CD19<sup>+</sup> B-cells) was used for the establishment of diagnostic model. Based on the multiple regression analysis we derived a 2 novel Integral Indexes of Liver Fibrosis (ILF-biochem and ILF-immun, respectively). It is shown that ILF-biochem allows, without resorting to liver biopsy, to predict the appropriate stage of fibrosis in CHV patients with diagnostic accuracy of 86–87 %, and in combination with ILF – at 97.7 %.

**Key words:** chronic virus hepatitis, fibrosis stages, non-invasive diagnostics

Процесс фиброгенеза при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) является ответной реакцией организма на повреждение печени, которая инициируется и поддерживается хроническим воспалительным процессом [4]. Ранее традиционным было представление о необратимости фиброза, однако в настоящее время доказана возможность его регресса, особенно, на начальных стадиях фиброзования печени. В то же время фиброз на стадии морфологического цирроза, характеризующийся глубоким изменением архитектоники паренхимы печени, считается необратимым. В связи с огромной ролью фиброза в патогенезе ХВГ, большое значение при ведении пациентов имеет мониторинг фиброзных изменений, что позволяет своевременно начать адекватную комплексную терапию, и предупредить трансформацию фиброза печени в цирроз.

В настоящее время пункционная биопсия печени (ПБП) с последующим морфологическим исследованием биоптата считается «золотым стандартом» определения степени тяжести фиброза [12]. К сожалению, данный метод имеет ряд существенных ограничений [7]. Пункционная биопсия, выполняемая чрезкожным или лапароскопическим путем, является инвазивной методикой с опреде-

ленным процентом осложнений (абдоминальные и торакальные кровотечения, пневмоторакс, ранения желчного пузыря и протоков, перитонит) вплоть до летальных исходов. Вследствие этого ПБП фактически приравнивается к малому оперативному вмешательству на органах брюшной полости. При ПБП существует вероятность так называемой «ошибки попадания», когда биопсийная игла попадает в участок ткани с менее или, наоборот, более выраженными изменениями, чем в целом в печени. Кроме того, информативен только пунктат длиной не менее 10–20 мм, содержащий не менее 7–9 порталных трактов, что не всегда удается достичь при проведении ПБП. В ряде случаев биопсию печени невозможно выполнить, так как имеются противопоказания (кисты, гемангиомы печени, тромбоцитопения, различные нарушения гемостаза, гемофилия, и др.). Существенной проблемой является также необходимость выполнения повторных биопсий для динамической оценки выраженности фиброза в процессе лечения.

Поэтому актуальным является поиск и разработка неинвазивных методов диагностики степени тяжести фиброза печени. Наиболее перспективным направлением в этой области является создание комбинированных шкал или индексов (с оцен-

кой в баллах). В настоящее время разработано несколько таких индексов, которые могут выступать в качестве предикторов наличия и/или степени тяжести фиброза печени [6, 11, 8, 10, 9]. Ранее нами в результате проведения ретроспективного анализа 126 больных ХВГ, которые проходили комплексное обследование, включающее биопсию печени ПБП, и лечение на базе клиники иммунопатологии ИКИ СО РАМН в период 2006 – 2008 гг., был разработан новый способ неинвазивной диагностики фиброза печени [1]. При создании диагностической модели использовали множественный, линейный, пошаговый регрессионный анализ биохимических параметров в группах здоровых доноров крови (F0) и больных ХВГ с F1/2 стадией фиброза, распространенным фиброзом (F3), а также с морфологически документированным циррозом печени (F4/ЦП). В результате было получено уравнение множественной регрессии, которое позволяло на основе 5 биохимических показателей (ПТИ, глюкоза, альбумин, АСТ, ЛДГ) рассчитать интегральный индекс фиброза печени (ИИФП). Диагностическая точность разработанной модели была проверена на «экзаменационном» массиве 84 больных ХВГ (F1/2 –  $n = 42$ ; F3 –  $n = 19$ ; F4 –  $n = 23$ ), и было показано, что значения ИИФП в установленных интервалах позволяют прогнозировать соответствующую стадию фиброза (F1/2 vs F3 vs F4) с диагностической точностью 86 % [2].

Тем не менее, как и любые другие методы исследования, предложенный нами способ не позволял полностью исключить диагностические ошибки. Так, в нашем исследовании они составили 14 %, т.е. у 12 из 84 больных ХВГ стадия фиброза, определенная с помощью ИИФП, не согласовывалась с заключением морфогистологического исследования биоптата, взятого в качестве «золотого» стандарта диагностики. При этом ложноположительные (гипердиагностика) и ложноотрицательные (гиподиагностика) результаты были получены у 5 и 7 больных, соответственно.

Поэтому представлялось важным ответить на вопрос, можно ли, используя аналогичные принципы дискриминантного анализа, разработать дополнительный метод «второго уровня», который бы позволил более четко диагностировать начальные и продвинутое стадии фиброза печени (F1 против F2/3) в тех случаях, когда результаты ИИФП вызывают сомнения? Следует отметить, что диагностика фиброза печени в терминальной F4 стадии, как правило, не вызывает больших затруднений, поскольку врач сталкивается с яркой клинической манифестацией цирроза печени. В клинической практике наибольшие трудности и, вместе с тем, принципиальное значение для выбора лечебной тактики имеет своевременная и точная диагностика F1 (начальной) или F2/3 (продвинутой) стадии фиброза печени. Так, на начальных стадиях, когда не страдает архитектура органа, вовремя начатая противовирусная терапия позволяет остановить репликацию вируса и, в отдельных случаях, добиться обратного развития (регресса) фибротического

процесса. В то же время, агрессивная противовирусная терапия на продвинутых стадиях фиброза может негативно сказаться на состоянии больного, тогда как адекватная антифибротическая терапия может предупредить дальнейшую прогрессию фиброгенеза и возможную трансформацию в F4/ЦП с развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2009 – 2011 гг. были организованы и проведены проспективные, лонгитудинальные исследования с целью валидации разработанного нами метода неинвазивной диагностики степени тяжести фиброза печени у больных ХВГ [10]. В исследование были включены 199 больных ХВГ: 139 мужчин и 60 женщин, в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст 38 лет). Преобладающее большинство больных были инфицированы вирусом гепатита С в изолированной форме (140/199, 70,5 %). Моноинфекция вирусом гепатита В была выявлена у 36 больных, что составило 18 %. Смешанные формы вирусной инфекции были диагностированы в оставшихся 11,5 % случаев (23/99). 33 % обследованных больных ХВГ (66/199) характеризовалась наличием клинических проявлений цирроза печени.

Диагноз ХВГ устанавливался на основании клинико-эпидемиологических и биохимических данных, и подтверждался определением маркеров инфицирования методом иммуноферментного анализа (HbsAg, AT HBsAg, AT HBcore Ag, AT HBcore IgM, HbeAg, AT HbeAg IgG, AT HDV, AT HCV, AT HScore IgM) и/или полимеразной цепной реакции (ДНК HBV и РНК HCV в сыворотке крови, мононуклеарных клетках, биоптате печени).

Образцы печеночной ткани для морфологического исследования получали в результате чрезкожной пункционной аппаратной биопсии печени под УЗИ-навигацией. Выраженность фиброза оценивали по шкале METAVIR [5], выделяя следующие стадии: F0 – нет фиброза; F1 – звездчатое расширение портальных трактов без формирования септ; F2 – увеличение портальных трактов с формированием редких септ; F3 – множественные септы без цирроза; F4 – цирроз. По результатам гистологического исследования биоптатов печени F1/2 стадия была выявлена у 104 (52,2 %), F3 и F4 стадии – у 41 (20,6 %) и 54 (27,2 %) больных ХВГ, соответственно.

Все лабораторные исследования проводили при поступлении больного в стационар, т.е. до выполнения пункционной биопсии печени и начала комплексной терапии. Биохимические исследования включали определение 30 показателей, в том числе уровень глюкозы натощак (ммоль/л), протромбиновый индекс (ПТИ, %), альбумин (г/л), тимоловая проба (Ед), общий и прямой билирубин (мкмоль/л), аланинамино-трансфераза (АЛТ, ммоль/ч\*л), аспаргатамино-трансфераза (АСТ, ммоль/ч\*л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ, Ед/л), щелочная фосфатаза (ЩФ, Ед/л), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП, Ед/л), холестерин (ммоль/л) и др.

Общий анализ периферической крови проводили на гемоанализаторе «HEMA-Screen 13» (Швейцария-Италия).

Относительное количество моноцитов, экспрессирующих HLA-DR антигены, а также субпопуляционный состав лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur, Becton Dickinson, США) с помощью моноклональных антител против CD3, CD4, CD8, CD19 («МедБиоСпектр» и «Сорбент», Россия). Функциональную активность фагоцитарных клеток оценивали по показателю активации нейтрофилов (ПАН) и моноцитов (ПАМ), определяемому по продукции перекиси водорода клетками после стимуляции зимозаном. Результат оценивался на многоканальном спектрофотометре (Multiskan MS, Labsystems, Финляндия) по интенсивности окрашивания пробы, которое происходило за счет окисления ортофенилдиамина в процессе катаболизма перекиси водорода.

Концентрацию иммуноглобулинов класса G, M, A в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием соответствующих диагностических наборов (производства НПЦ «Медицинская иммунология», Москва). Лабораторный скрининг включал также определение сывороточного уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, усл. ед.)

Все исследования проводили после получения письменного информированного согласия больных и были одобрены решением Локального этического

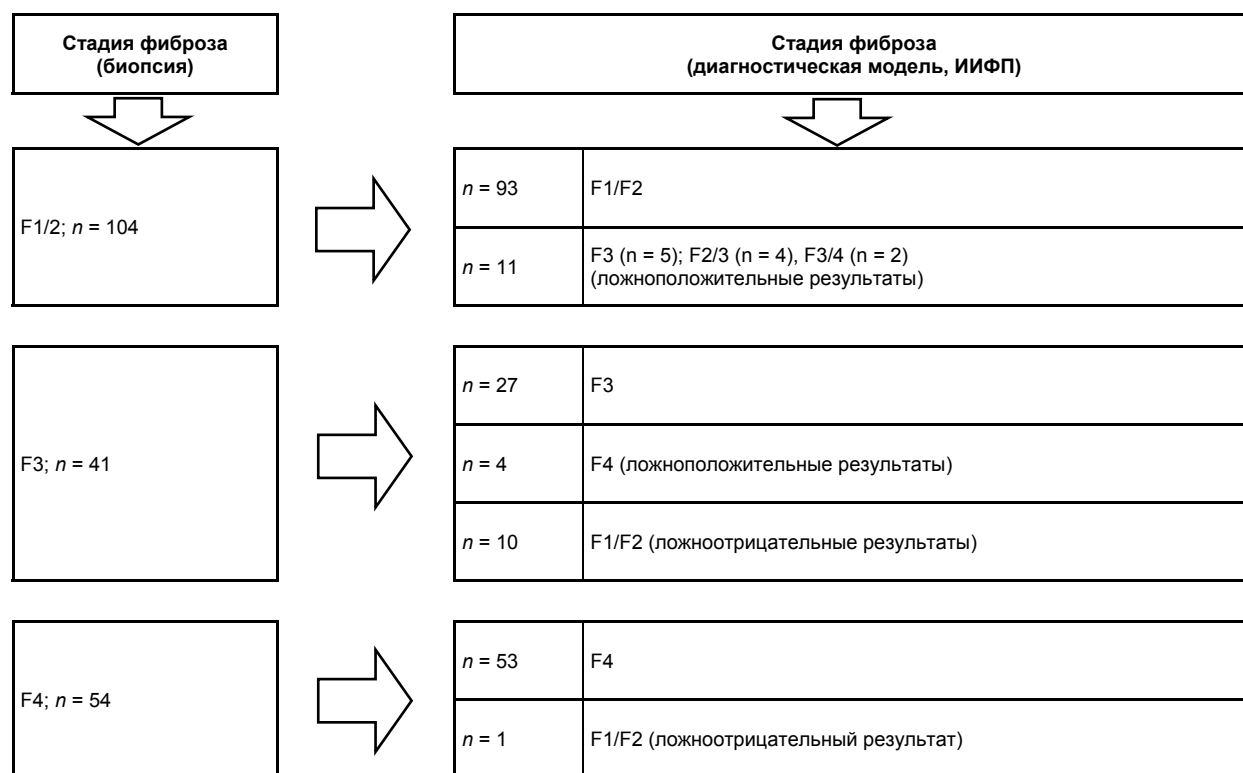
комитета НИИ клинической иммунологии СО РАМН.

Для математической обработки полученных данных использовали программу STATISTICA 6.0 (StatSoft, США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведенные проспективные исследования показали, что результаты неинвазивной диагностики степени тяжести фиброза печени по заявленному способу в 87 % случаев (173/199) совпали с результатами морфологической оценки биоптатов печени (рис. 1), что подтверждает установленную ранее высокую диагностическую точность предлагаемого метода. Из 26 случаев ошибочной диагностики у 5,5 % (11/199) больных были получены ложноотрицательные результаты. В 7,5 % случаев (15/199) были получены ложноположительные результаты. Таким образом, результаты не только ретроспективных [2], но и проведенных проспективных, лонгитудинальных исследований показывают, что разработанный нами способ позволяет, не прибегая к пункционной биопсии печени, эффективно оценивать степень тяжести фиброза у больных ХВГ по величине ИИФП.

Проведенные нами ранее сравнительные исследования показателей иммунного статуса здоровых доноров и больных ХВГ с различной выраженностью фиброза печени позволили выявить четкую сопряженность фиброгенеза с иммунными нарушениями, которые проявляются Т-лимфопенией, активацией гуморального звена



**Рис. 1.** Эффективность разработанной модели (ИИФП) в диагностике стадии фиброза печени у больных ХВГ (n = 199) по данным проспективных, лонгитудинальных исследований.

иммунитета, нарушением функциональной активности моноцитов/нейтрофилов и сдвигом баланса TIMP-1/ММР-9 в сторону доминирования тканевых ингибиторов металлопротеиназ [2]. При этом корреляционный анализ показал, что прогрессия фиброза сопряжена со снижением относительного количества цитотоксических CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов ( $r_s = -0,29$ ), функциональной активности моноцитов (ПАМ,  $r_s = -0,29$ ) и нейтрофилов (ПАН,  $r_s = -0,47$ ), с увеличением сывороточного уровня IgM ( $r_s = 0,25$ ), IgA ( $r_s = 0,54$ ), IgG ( $r_s = 0,51$ ), TIMP-1 ( $r_s = 0,44$ ), а также индекса соотношения TIMP-1/ММР-9 ( $r_s = 0,54$ ).

Эти данные свидетельствуют, что отдельные (предпочтительнее относительно простые и доступные) иммунологические тесты могут быть использованы для разработки «второго уровня» неинвазивной диагностики степени тяжести фиброза печени. Исходя из этой задачи, из когорты здоровых доноров и больных ХВГ был сформирован дополнительный «обучающий» массив данных. 50 здоровых доноров крови (35 мужчин и 15 женщин, средний возраст 35 лет) были приняты нами в качестве группы F0 (признаков фиброза — нет). Вторую группу составили 14 больных ХВГ (12 мужчин и 2 женщины, средний возраст 32,5 года) с морфологически документированной начальной F1 фиброзом. В третью группу были включены 92 больных ХВГ (67 мужчин и 25 женщин, средний возраст 34 года), у которых по данным биопсии диагностировались продвинутое F2/3 стадии фиброза.

При дальнейшей работе с данными сформированного «обучающего» массива использовали множественный, линейный, пошаговый регрессионный анализ показателей иммунного статуса с последовательным включением/исключением переменных при уровне порогов вероятностей равно 0,05. В качестве потенциальных регрессантов были проанализированы показатели, которые коррелировали со степенью тяжести фиброза (CD19<sup>+</sup>В-клетки, IgM, IgA, IgG, ПАН, ПАМ, CD8<sup>+</sup>Т-лимфоциты). В результате процедуры пошаговой регрессии в модель были включены ПАН, ПАМ, CD8<sup>+</sup>Т-лимфоциты и CD19<sup>+</sup>В-клетки. При продолжении анализа с переменными IgM, IgA, IgG F-критерий оказался меньше, чем «F-включить», поэтому они были исключены из модели, как менее значимые.

Итак, в соответствии с процедурой пошаговой регрессии в диагностическую модель было включено 4 иммунологических параметра: показатели активности нейтрофилов и моноцитов (ПАН и ПАМ), относительное содержание в крови CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов и CD19<sup>+</sup>В-клеток. Для каждого из них были получены соответствующие коэффициенты регрессии (патентное «ноу-хау»). В итоге, математическая модель для диагностики F0, F1 и F2/3 стадии фиброза выражается в виде следующего уравнения:

$$\text{ИИФП-имм} = B_0 + (B_1 \times \text{ПАН [усл. ед.]}) + (B_2 \times \text{ПАМ [усл. ед.]}) + (B_3 \times \text{CD8-Т-клетки [\%]}) + (B_4 \times \text{CD19-В-клетки [\%]}),$$

где:  $B_0 = 6,628824$  (стандартная ошибка),  $B_1 - B_4$  — коэффициенты регрессии для соответствующих переменных.

Используя полученное уравнение множественной регрессии, были рассчитаны интегральные индексы фиброза печени с иммунологическими предикторами (ИИФП-имм) индивидуально для всех обследованных лиц из обучающего массива. В подгруппах с F0, F1 и F2/3 стадиями фиброза медианные значения ИИФП-имм составили 5,72 (LQ-UQ 5,10 — 6,24), 4,26 (3,91 — 4,57) и 3,32 (2,70 — 3,70 расч. ед.), соответственно. Кроме того, было установлено, что величина ИИФП-имм обратно коррелировала с гистологической стадией фиброза печени ( $r_s = -0,85$ ;  $p < 0,000001$ ).

Полученные результаты послужили основанием для ROC-анализа операционных характеристик ИИФП-имм с целью определения значимости данного индекса в распознавании начальной (F1) и продвинутой (F2/F3) стадий фиброза, а так же в диагностике наличия и отсутствия фиброза печени (F1 и F0). Для этого были построены 2 характеристические кривые (receiver-operator curve, ROC). Проведенный ROC-анализ показал, что площадь под кривой для ИИФП-имм при распознавании начальной (F1) и продвинутой (F2/F3) стадий фиброза составила 0,90 (95% ДИ 0,66 — 0,93;  $p = 0,0002$ ). В свою очередь, площадь под ROC-кривой для ИИФП-имм, используемого для диагностики наличия или отсутствия фиброза печени (F1 и F0), составила 0,94 (95% ДИ 0,88 — 1,0;  $p = 0,0001$ ).

В соответствии с классификацией J.A. Swets [13] площадь под ROC-кривой от 0,5 до 0,7 свидетельствует об относительно невысокой точности диагностического теста. Если площадь под ROC-кривой варьирует от 0,7 до 0,9, то предложенный тест может быть использован в диагностических целях. Площадь под ROC-кривой выше 0,9 характеризует тест, обладающий наиболее высокой диагностической точностью. Поскольку в нашем случае площадь под ROC-кривыми составляла 0,9 и 0,94, это свидетельствует о том, что ИИФП-имм, характеризуется высокой эффективностью как в распознавании начальной (F1) и продвинутой (F2/F3) стадий фиброза, так и в диагностике наличия/отсутствия фиброза печени (F1 и F0) у больных ХВГ.

Как известно, построение характеристической ROC-кривой обеспечивает не только понимание того, что определенный тест является диагностически полезным и информативным, но позволяет также определить наиболее оптимальную точку разделения, т.е. такое пороговое значение теста, выше (или ниже) которого можно наиболее эффективно проводить диагностическую процедуру [3]. Поэтому следующим шагом ROC-анализа стало определение чувствительности, специфичности и отношения правдоподобия для различных точек разделения.

В первом случае (для диагностики F1 и F2/F3 стадий фиброза) наиболее оптимальной точкой разделения стало пороговое значение ИИФП-

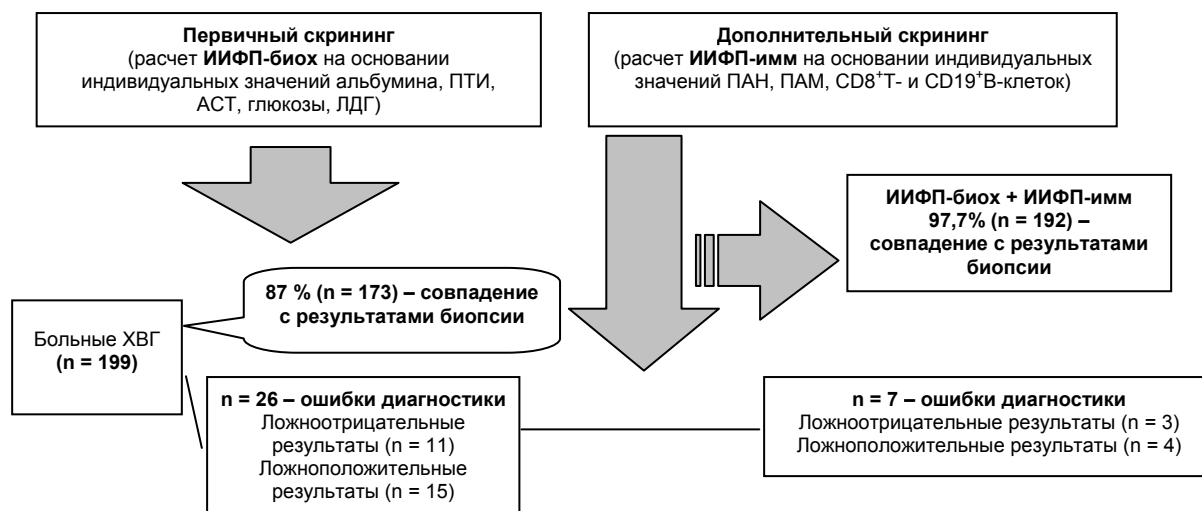


Рис. 2. Эффективность методов неинвазивной диагностики фиброза печени у больных ХВГ.

имм = 4,14 расч. ед. (отношение правдоподобия 3,5), которое соответствовало максимальным показателям чувствительности (88 %) и специфичности (75 %). Во втором случае (для диагностики наличия/отсутствия фиброза) наиболее оптимальной точкой разделения явилось пороговое значение ИИФП-имм = 4,60 расч. ед. (отношение правдоподобия 7,5, чувствительность – 88 %, специфичность – 88,4 %).

Таким образом, в результате проведенного ROC-анализа удалось определить следующие пороговые значения и диапазоны ИИФП-имм: значения ИИФП-имм > 4,60 свидетельствуют об отсутствии фиброза (F0); в интервале 4,14 – 4,60 соответствуют начальной (F1) стадии и < 4,14 позволяют диагностировать продвинутые (F2/F3) стадии фиброза печени у больных ХВГ.

Затем, используя уравнение множественной регрессии были определены индивидуальные значения ИИФП-имм у больных ХВГ (n = 26), у которых результаты определения стадии фиброза с помощью ИИФП, рассчитанного по биохимическим показателям (ИИФП-биох), не совпадали с заключением морфогистологического исследования биоптата. Оказалось, что в подгруппе больных с наиболее опасными, ложноотрицательными ошибками привлечение метода неинвазивной диагностики «второго уровня» (т.е. расчет ИИФП-имм) позволило сократить число ошибочных заключений с 11 до 3 случаев. В подгруппе больных с ложноположительными результатами с помощью ИИФП-имм удалось сократить число ошибочных заключений с 15 до 4 случаев. На рисунке 2 показана эффективность разработанных нами методов неинвазивной диагностики фиброза печени у больных ХВГ, в случае изолированного использования только ИИФП-биох, а также в случае комбинированного применения ИИФП-биох и ИИФП-имм у тех больных, у которых результаты первичного скрининга оказались ошибочными.

Таким образом, полученные результаты показывают, что ИИФП-имм может быть использован

для дифференциальной диагностики начальной F1 стадии от продвинутых F2/F3 фиброза печени в качестве дополнительного теста при принятии решения в сложных случаях, требующих дополнительного подтверждения диагноза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить очевидные преимущества разработанных нами подходов. Во-первых, биохимическое и/или иммунологическое исследование безопасно для больного и может проводиться с более короткими временными интервалами, чем биопсия печени, и, следовательно, позволяет осуществлять мониторинг больных ХВГ на фоне проводимой противовирусной и антифибротической терапии. Во-вторых, исследование доступно практически для всех учреждений практического здравоохранения, поскольку базируется на «рутинных» биохимических/иммунологических тестах. В-третьих, предлагаемый подход является более информативным, поскольку позволяет оценивать переходные состояния между различными стадиями фиброгенеза (например, F1/2→F3 или F3→F4). И наконец, в-четвертых, по своей эффективности разработанный нами подход не уступает эластомерии – другому известному методу неинвазивной (инструментальной) оценки степени тяжести фиброза печени, который в нашем исследовании продемонстрировал диагностическую точность на уровне 69 % (данные не представлены), тогда как расчет ИИФП-биох – на уровне 86–87 %, а в комбинации с ИИФП-имм – на уровне 97,7 %.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Останин А.А., Гельфгат Е.Л., Шипунов М.В., Старостина Н.М. и др. Способ диагностики фиброза печени // Отозванная заявка на изобретение RU 2007118845 (А) («ноу-хау» НИИ КИ СО РАМН, приказ 93-П от 17.10.2008), приоритет от 21.05.2007
2. Останин А.А., Гельфгат Е.Л., Шипунов М.В., Шевела Е.Я. и др. Прогностическая

модель неинвазивной диагностики фиброза печени у больных хроническими вирусными гепатитами // Мед. иммунология. — 2008. — Т. 10, N 4/5. — С. 405—414.

3. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Москва: Издательская группа «ГЭО-ТАР-Медиа», 2009. — С. 108—110

4. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 209—218.

5. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P. 289—293.

6. Bonacini M., Hadi G., Govindarajan S., Lindsay K.L. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — P. 1302—1304.

7. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 495—500.

8. Forns X., Ampurdanes S., Llovet J.M. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic

fibrosis by a simple predictive model // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 986—992.

9. Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 1069—1075.

10. Kelleher T.B., Mehta S.H., Bhaskar R. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index // J. Hepatology. — 2005. — Vol. 43. — P. 78—84.

11. Poynard T., Bedossa P. METAVIR and CLINIVIR cooperative studygroups. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus // J. Viral Hepatol. — 1997. — Vol. 4. — P. 199—208.

12. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // Hepatology. — 2004. — Vol. 39. — P. 1147—1171.

13. Swets J.A. Measuring the accuracy of diagnostic systems // Science. — 1988. — Vol. 240. — P. 1285—1293.

#### Сведения об авторах

**Шипунов Максим Валерьевич** — врач, ассистент кафедры иммунологии ФГБУ НИКИ СО РАМН (630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14; тел.: (383) 228-28-57; e-mail: ct-lab@mail.ru)

**Старостина Наталья Михайловна** — заведующая отделением иммунологии, заместитель директора по научной и лечебной работе, заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук ФГБУ НИКИ СО РАМН

**Гельфгат Евгений Львович** — научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ НИКИ СО РАМН

**Черных Елена Рэмовна** — заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии, заместитель директора НИКИ СО РАМН, чл.-корр. СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор (630110, г. Новосибирск, ул. Б. Хмельницкого, 62, кв. 4; тел.: 8-(383)-228-57-49; e-mail: bmt-novosibirsk@mail.ru)

**Останин Александр Анатольевич** — главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии НИИ клинической иммунологии СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор