



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.3.017>
УДК 616.15-076:[616.36-002:578.891]:616.36-006.6



Юркевич И.В.¹, Карпов И.А.², Шиманец С.В.³, Шецко В.Г.¹✉

¹ 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты и средняя концентрация гемоглобина в эритроците как возможные маркеры гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с вирусным гепатитом С

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: подбор и анализ данных, концепция исследования, сбор материала, написание текста – Юркевич И.В.; научное руководство – Карпов И.А.; обзор литературы, дизайн исследования – Шиманец С.В.; редактирование, написание текста – Шецко В.Г.

Подана: 14.08.2022

Принята: 09.09.2022

Контакты: shetskovaleriya@gmail.com

Резюме

Проанализировано количество CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и средняя концентрация гемоглобина в эритроците у пациентов с вирусом гепатита С (ВГС) в качестве возможных маркеров гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у 91 пациента с различными клиническими формами ВГС-инфекции и 20 пациентов контрольной группы. Уровень средней концентрации гемоглобина в эритроците может использоваться в качестве дополнительного гематологического предиктора у пациентов с ВГС-ГЦК. Выявлены статистически значимые различия в абсолютном уровне CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в группах пациентов с ВГС-ГЦК и ВГС-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномой.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, биомаркеры, CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, гепатоцеллюлярная карцинома

Yurkevich I.¹, Karpov I.², Shimanets S.³, Shetsko V.¹✉

¹ 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

CD4+ and CD8+ T-lymphocytes and the Average Concentration of Hemoglobin in Erythrocytes as Possible Markers of Hepatocellular Carcinoma Associated with Viral Hepatitis C

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: selection and analysis of data, concept of the study, collection of material, writing the text – Yurkevich I.; scientific guidance – Karpov I.; literature review, study design – Shimanets S.; editing, writing the text – Shetsko V.

Submitted: 14.08.2022

Accepted: 09.09.2022

Contacts: hetskovaleriya@gmail.com

Abstract

We analyzed the number of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes and the average concentration of hemoglobin in erythrocytes in patients with hepatitis C virus (HCV) as possible markers of hepatocellular carcinoma (HCC) in 91 patients with various clinical forms of HCV infection and 20 patients in the control group. The level of mean hemoglobin concentration in erythrocytes can be used as an additional hematological predictor in patients with HCV-HCC. Statistically significant differences were found in the absolute levels of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes in groups of patients with HCV-HCC and HCV-associated hepatocellular carcinoma.

Keywords: viral hepatitis C, biomarkers, CD4+ and CD8+ T-lymphocytes, average concentration of hemoglobin in erythrocyte, hepatocellular carcinoma

■ ВВЕДЕНИЕ

Примерно 135 миллионов человек в мире инфицировано вирусом гепатита С (ВГС), при этом наибольшая распространенность хронического вирусного гепатита С (ХВГ С) отмечается в странах с низким и средним уровнями дохода [1, 2]. Неинвазивные сывороточные биомаркеры являются приемлемой альтернативой для градирования пациентов с ХВГ С по степени фиброза печени и позволяют в большинстве случаев исключить тяжелый фиброз и цирроз даже без использования биопсии печени и транзиентной эластографии [3, 4]. Существует множество биохимических маркеров, а также ряд гематологических и иммунологических параметров, которые могут использоваться как потенциальные предикторы прогрессирующего поражения печени при ХВГ С, однако их диагностические характеристики, эффективность в тех или иных клинических ситуациях нуждаются в дополнительных исследованиях.



Выявление новых неинвазивных прогностических маркеров течения ХВГ С, определение их клинического значения для своевременной диагностики исходов и осложнений заболевания улучшают существующие стратегии диагностики и терапии ХВГ С. Отдельные исследования демонстрируют, что уровень некоторых фенотипов Т-лимфоцитов может использоваться как показатель дифференциального критерия между циррозом печени и менее продвинутыми стадиями фиброза [5, 6].

В то же время до сих пор недостаточно понятно, какие именно фенотипы Т-лимфоцитов позволяют наилучшим образом дифференцировать стадии фиброза F0-F3 и F4 – цирроз печени (ЦП). Важным вопросом является выявление оптимального количественного значения различных фенотипов Т-лимфоцитов для отличия цирроза и более ранних стадий фиброза печени, а также возможности их использования в клинических условиях в качестве неинвазивного маркера продвинутого фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

На данный момент все больше исследований в клинической гепатологии говорят о потенциальной диагностической и прогностической роли рутинно определяемых при исследовании клинического анализа крови показателей для оценки фиброза печени и ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы [7, 8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение клинического значения CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и средней концентрации гемоглобина в эритроците у пациентов с ВГС-инфекцией как возможных маркеров ГЦК.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном проспективном исследовании материалом послужил 91 пациент, госпитализированный в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска (УЗ «ГКИБ») в период 2016–2019 гг. с различными клиническими формами ВГС-инфекции, а также 20 пациентов контрольной группы.

Критериями включения были пациенты в возрасте старше 18 лет с различными клиническими формами ВГС-инфекции, наблюдавшиеся амбулаторно или госпитализированные в УЗ «ГКИБ».

Контрольную группу составили практически здоровые лица, у которых получены отрицательные результаты обследования на наличие HbsAg, anti-HCV и не выявлено повышения билирубина, АЛТ, АСТ выше верхней границы нормы в биохимическом анализе крови, при физикальном обследовании отсутствовали клинические признаки поражения гепатобилиарной системы (увеличение печени, болезненность печени при пальпации, внепеченочные знаки) и указания на поражение печени любой этиологии в анамнезе.

Критерием исключения были злоупотребляющие алкоголем пациенты, инфицированные ВГС, а также лица, имеющие коинфекцию вирусами гепатита В, В+Д, ВИЧ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ гематологических показателей у пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции

Всем пациентам с различными клиническими формами ВГС-инфекции выполнялось общеклиническое исследование крови с определением основных гематологических

показателей (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты) и дополнительных гематологических показателей, характеризующих структуру эритроцитов и тромбоцитов (средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, ширина распределения эритроцитов, тромбоцитрит, средний объем тромбоцитов, относительная ширина распределения тромбоцитов по объему). Обобщенные данные представлены в табл. 1.

На основании вышеизложенных данных гематологических показателей проведен дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса (табл. 2).

Таким образом, статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции обнаружены для следующих гематологических показателей: уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, средней концентрации гемоглобина в эритроците, ширины распределения эритроцитов, тромбоцитрита.

Таблица 1
Основные и дополнительные гематологические показатели у пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции
Table 1
Basic and additional hematological parameters in patients with various clinical forms of VHC

Показатель (медиана, 25–75 процентиля)	ОВГ С	ХВГ С	ВГС-ЦП	ВГС-ГЦК
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,89 (4,45–5,16)	4,8 (4,47–5,09)	4,21 (3,78–4,85)	3,68 (3,43–3,92)
Гемоглобин, г/л	154,0 (134,8–172,0)	146,0 (135,0–161,0)	134,5 (119,5–152,3)	126,0 (92,8–132,3)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,5 (5,38–7,90)	5,1 (4,3–7,0)	3,9 (2,68–5,58)	2,95 (2,65–3,7)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	232,0 (203,8–254,0)	173,0 (145,0–195,0)	85,5 (55,3–137,0)	97,0 (71,5–125,5)
Средний объем эритроцита (MCV), фл	91,15 (84,6–92,85)	87,8 (85,9–90,0)	87,05 (83,0–90,93)	94,0 (82,0–102,3)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	32,3 (30,63–32,95)	31,2 (30,5–31,9)	31,15 (29,7–32,8)	32,6 (27,7–34,6)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	357,0 (348,25–363,75)	354,0 (348,0–361,0)	355,5 (350,0–362,5)	340,0 (335,8–354,5)
Ширина распределения эритроцитов (RDW), %	13,95 (11,35–16,2)	12,7 (12,1–13,3)	13,45 (12,28–13,98)	14,15 (13,28–15,5)
Тромбоцитрит (PCT), %	0,16 (0,13–0,21)	0,14 (0,11–0,15)	0,07 (0,04–0,11)	0,07 (0,06–0,09)
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	7,5 (6,63–8,5)	8,1 (7,4–9,0)	8,9 (7,75–9,8)	8,2 (7,35–9,45)
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), %	17,25 (14,8–18,03)	16,4 (14,6–17,4)	17,1 (15,38–18,45)	15,5 (12,4–17,28)



Таблица 2

Результаты дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса по исследуемым гематологическим показателям у пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции

Table 2

The results of the Kraskel – Wallis dispersion analysis on the studied hematological parameters in patients with various clinical forms of VHC

Показатель	Хи-квадрат	Степень свободы	Асимптотическая значимость, р
Эритроциты	20,84	3	<0,001
Гемоглобин	23,32	3	<0,001
Лейкоциты	20,76	3	<0,001
Тромбоциты	46,56	3	<0,001
Средний объем эритроцита (MCV)	2,29	3	0,258
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	1,88	3	0,633
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	4,74	3	0,038
Ширина распределения эритроцитов (RDW)	13,33	3	0,003
Тромбокрит (PCT)	39,3	3	<0,001
Средний объем тромбоцитов (MPV)	8,42	3	0,062
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW)	3,56	3	0,167

Таблица 3

Группы пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции, между которыми обнаружены статистически значимые различия гематологических показателей

Table 3

Groups of patients with various clinical forms of VHC, between which statistically significant differences in hematological parameters were found

Показатель	Группа 1 – Группа 2 (значение р)
Эритроциты	ОВГ С – ВГС-ЦП (p=0,034) ОВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,003) ХВГ С – ВГС-ЦП (p<0,001) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001)
Гемоглобин	ОВГ С – ВГС ЦП (p=0,023) ОВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,003) ХВГ С – ВГС-ЦП (p=0,001) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001)
Лейкоциты	ОВГ С – ВГС-ЦП (p=0,005) ОВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001) ХВГ С – ВГС-ЦП (p=0,018) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,001)
Тромбоциты	ОВГ С – ХВГ С (p=0,001) ОВГ С – ВГС-ЦП (p<0,001) ОВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001) ХВГ С – ВГС-ЦП (p<0,001) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	ОВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,035) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,014) ВГС-ЦП – ВГС-ГЦК (p=0,002)
Ширина распределения эритроцитов (RDW)	ОВГ С – ХВГ С (p=0,004) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p=0,001) ВГС-ЦП – ВГС-ГЦК (p=0,025)
Тромбокрит (PCT)	ОВГ С – ХВГ С (p=0,002) ОВГ С – ВГС-ЦП (p<0,001) ОВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001) ХВГ С – ВГС-ЦП (p<0,001) ХВГ С – ВГС-ГЦК (p<0,001)

Группы пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции, между которыми при проведении парных внутригрупповых сравнений с использованием критерия наименьшей значимой разницы обнаружены статистически значимые различия гематологических показателей, представлены в табл. 3.

Соотношение показателей уровня лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов в группах пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции представлено на рис. 1.

Соотношение показателей средней концентрации гемоглобина в эритроците, ширины распределения эритроцитов и тромбоцита в группах пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции представлено на рис. 2.

Таким образом, гематологическими показателями, статистически значимо отличающимися между пациентами группы ХВГ С и ВГС-ЦП, являются уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и значение тромбоцита, что, вероятно, объясняется наличием у большинства пациентов с ВГС-ЦП явлений гиперспленизма (в исследуемой когорте пациентов с ВГС-ЦП гиперспленизм отмечался у 88,2%).

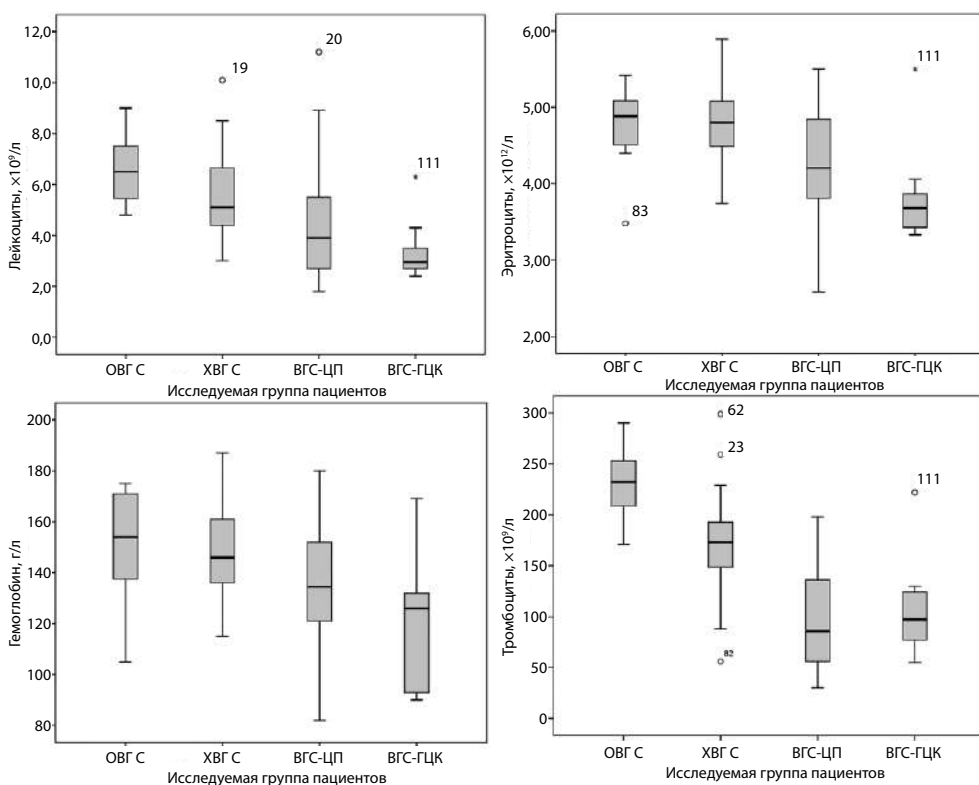


Рис. 1. Соотношение показателей уровня лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов в группах пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции

Fig. 1. The ratio of indicators of the level of leukocytes, erythrocytes, hemoglobin, platelets in groups of patients with various clinical forms of VHC

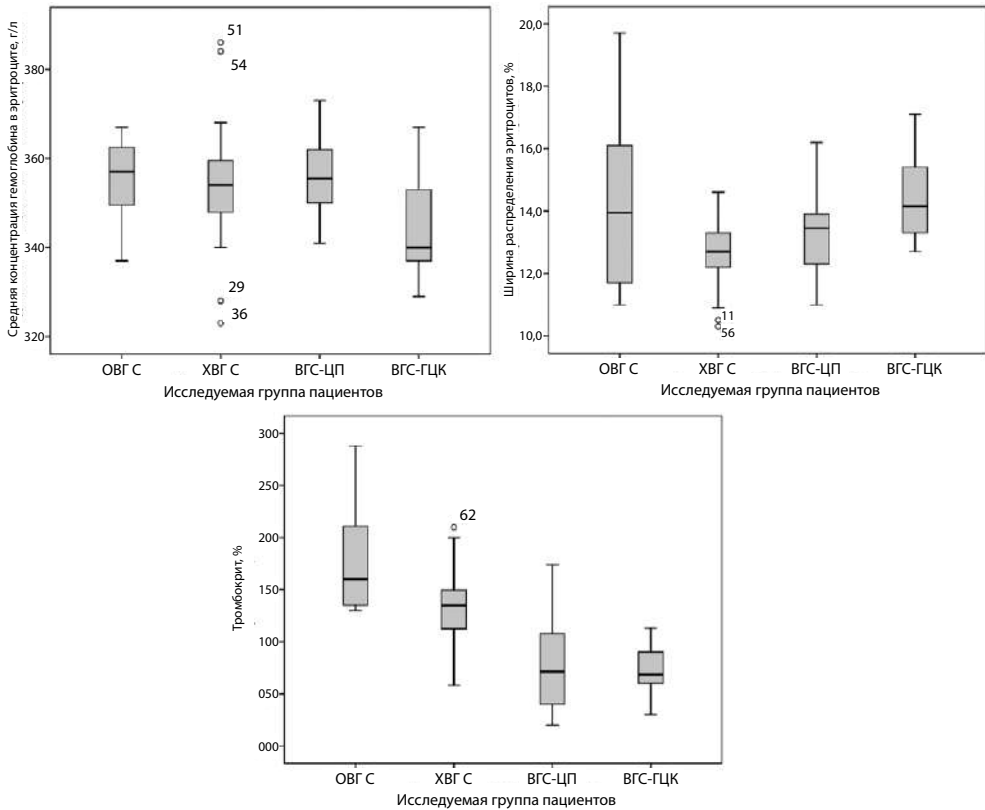


Рис. 2. Соотношение показателей средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, ширины распределения эритроцитов и тромбоцитов в группах пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции

Fig. 2. The ratio of indicators of the average concentration of hemoglobin in erythrocytes, the width of the distribution of erythrocytes and thrombocrits in groups of patients with various clinical forms of VHC

Только средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) и ширина распределения эритроцитов (RDW) статистически значимо отличаются между группами ХВГ С и ВГС-ГЦК, ВГС-ЦП и ВГС-ГЦК, что позволяет использовать данные показатели как дополнительные маркеры ВГС-ГЦК.

Для определения оптимального значения средней концентрации гемоглобина в эритроците и ширины распределения эритроцитов, позволяющих предположить наличие ГЦК у пациентов с ВГС-ЦП, выполнен ROC-анализ. Пограничное значение средней концентрации гемоглобина в эритроците, позволяющее дифференцировать ВГС-ассоциированную ГЦК и ВГС-ассоциированный ЦП, составило 341,5 г/л (медiana чувствительности 0,6, медiana специфичности 0,97, площадь под характеристической кривой 0,8). График характеристической ROC-кривой представлен на рис. 3.

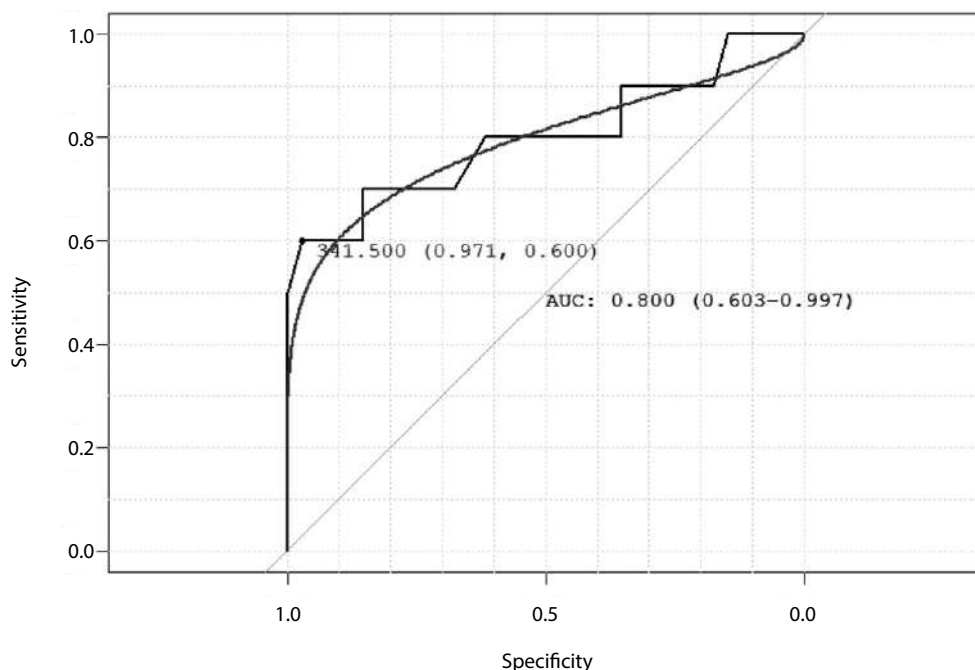


Рис. 3. Характеристическая ROC-кривая для средней концентрации гемоглобина в эритроците, позволяющей дифференцировать ВГС-ассоциированный ЦП и ВГС-ассоциированную ГЦК
Fig. 3. Characteristic ROC curve for the average hemoglobin concentration in the erythrocyte, which allows differentiating VHC-associated CP and VHC-associated HCC

Таким образом, средняя концентрация гемоглобина в эритроците $<341,5$ г/л может использоваться в качестве дополнительного гематологического предиктора ВГС-ГЦК (медиана чувствительности 0,6, медиана специфичности 0,97, площадь под характеристической кривой 0,8).

Анализ уровней CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов у пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции

Оценка уровня CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов проводилась методом проточной цитометрии. Кровь для исследования отбиралась в стерильную вакуумную пробирку VACUTAINER с EDTA-K3. С целью определения процентных долей и абсолютных значений Т-хелперов и Т-супрессоров использовались моноклональные антитела MultiTEST CD3 FITC/CD8 PE/CD45 PerCP/CD4 APC и пробирки TruCOUNT (производство Becton Dickinson, США). Для выполнения исследования использовался проточный цитометр FacsCalibur (производство Becton Dickinson, США). Полученные данные представлены в табл. 4.

Для выявления статистически значимых различий между контрольной группой пациентов и лицами с различными формами ВГС-инфекции выполнен дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, результаты которого представлены в табл. 5.



Таблица 4

Абсолютные и относительные значения уровней CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также иммунорегуляторного индекса у пациентов контрольной группы и пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции

Table 4

Absolute and relative values of CD4+ and CD8+ T-lymphocyte levels, as well as the immunoregulatory index in control group patients and patients with various clinical forms of VHC

Клиническая группа (число пациентов)	Абсолютное значение CD4+ Т-лимфоцитов, /мкл, медиана (25–75 проценти)	Относительное значение CD4+ Т-лимфоцитов, %, медиана (25–75 проценти)	Абсолютное значение CD8+ Т-лимфоцитов, /мкл, медиана (25–75 проценти)	Относительное значение CD8+ Т-лимфоцитов, %, медиана (25–75 проценти)	Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), медиана (25–75 проценти)
Контрольная группа (20)	868,0 (747,5–1067,5)	43,0 (39,5–45,8)	528,5 (420,3–690,0)	24,5 (21,0–31,8)	1,82 (1,34–2,06)
Острый вирусный гепатит С (8)	1187,0 (1003,5–1249,0)	45,8 (40,3–51,5)	917,5 (734,3–1013,5)	33,9 (31,3–37,0)	1,42 (1,05–1,66)
Хронический вирусный гепатит С (39)	1049,0 (810,0–1332,0)	45,4 (41,3–50,0)	671,0 (523,0–780,0)	28,0 (21,0–33,0)	1,55 (1,36–2,16)
ВГС-ассоциированный цирроз печени (34)	606,5 (520,5–893,8)	45,7 (39,8–54,3)	403,0 (257,0–562,5)	24,5 (21,5–33,3)	1,86 (1,21–2,45)
ВГС-ассоциированная ГЦК (6)	312,5 (195,3–484,5)	37,1 (31,5–45,8)	142,0 (100,8–204,0)	18,1 (16,8–28,3)	2,07 (1,58–2,53)

Таблица 5

Результаты дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса по исследуемым показателям проточной цитометрии у пациентов контрольной группы и пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции

Table 5

The results of the Kraskel – Wallis dispersion analysis on the studied parameters of flow cytometry in patients of the control group and patients with various clinical forms of VHC

Показатель	Хи-квадрат	Степень свободы	Асимптотическая значимость, р
Абсолютное значение CD4+ Т-лимфоцитов	36,86	4	<0,001
Относительное значение CD4+ Т-лимфоцитов	3,77	4	0,2
Абсолютное значение CD8+ Т-лимфоцитов	38,76	4	<0,001
Относительное значение CD8+ Т-лимфоцитов	9,83	4	0,058
Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+)	5,83	4	0,092

Таким образом, статистически значимые различия ($p < 0,05$) между исследуемыми группами пациентов выявлены для абсолютных значений CD4+ Т-лимфоцитов и CD8+ Т-лимфоцитов.

Для определения оптимальных пограничных значений CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, позволяющих разграничить фиброз F0-F3 и F4, выполнен ROC-анализ.

Пограничное значение CD4+ Т-лимфоцитов, позволяющее дифференцировать фиброз F0-F3 и F4 (ВГС-ассоциированный ЦП), составило 629,5/мкл (медиана чувствительности 0,588, медиана специфичности 0,974, площадь под характеристической кривой 0,804). График характеристической ROC-кривой представлен на рис. 4.

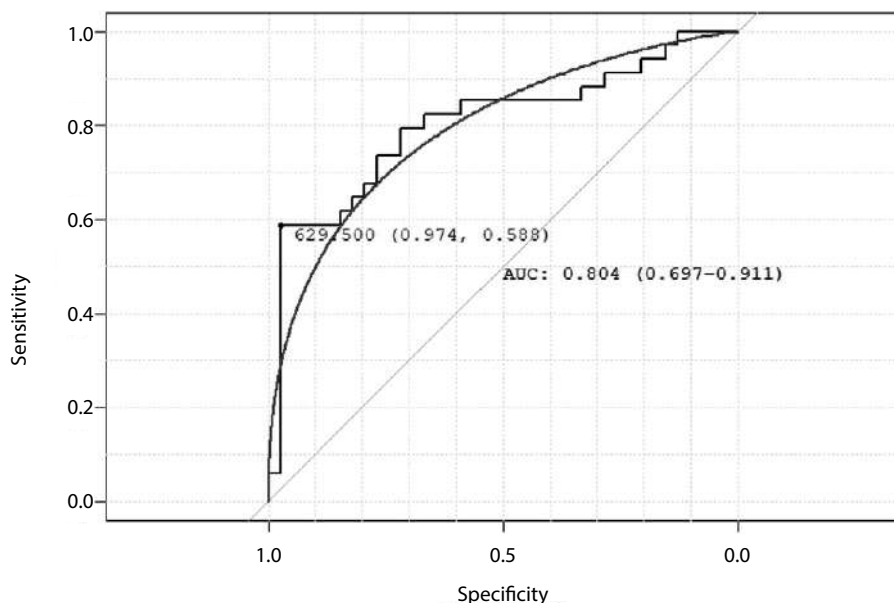


Рис. 4. Характеристическая ROC-кривая для уровня CD4+ Т-лимфоцитов периферической крови, позволяющего дифференцировать фиброз F0-F3 и F4 у пациентов с ХВГС
Fig. 4. Characteristic ROC curve for the level of CD4+ T lymphocytes of peripheral blood, which allows differentiating fibrosis F0-F3 and F4 in patients with chronic hepatitis C infection

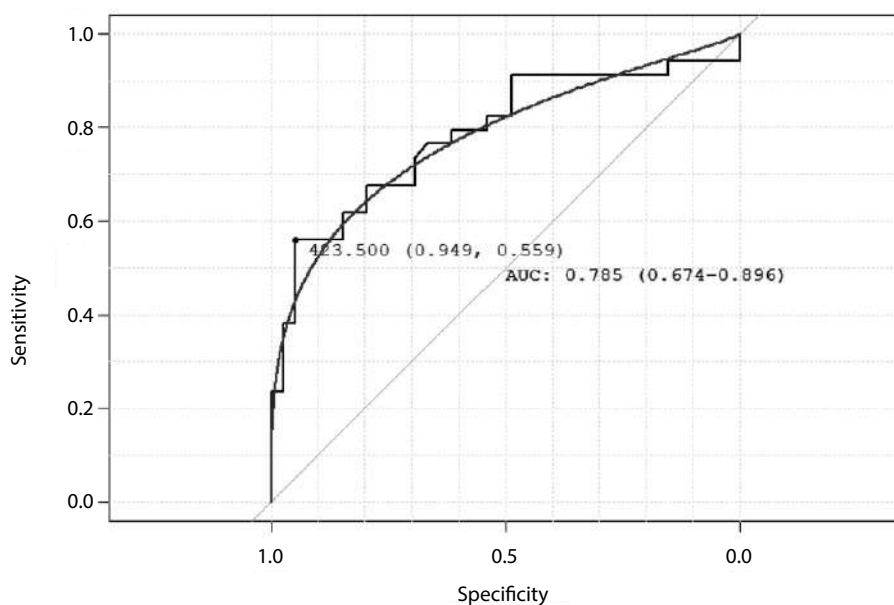


Рис. 5. Характеристическая ROC-кривая для уровня CD8+ Т-лимфоцитов периферической крови, позволяющего дифференцировать фиброз F0-F3 и F4 у пациентов с ХВГС
Fig. 5. Characteristic ROC curve for the level of CD8+ T lymphocytes of peripheral blood, which allows differentiating fibrosis F0-F3 and F4 in patients with chronic hepatitis C infection

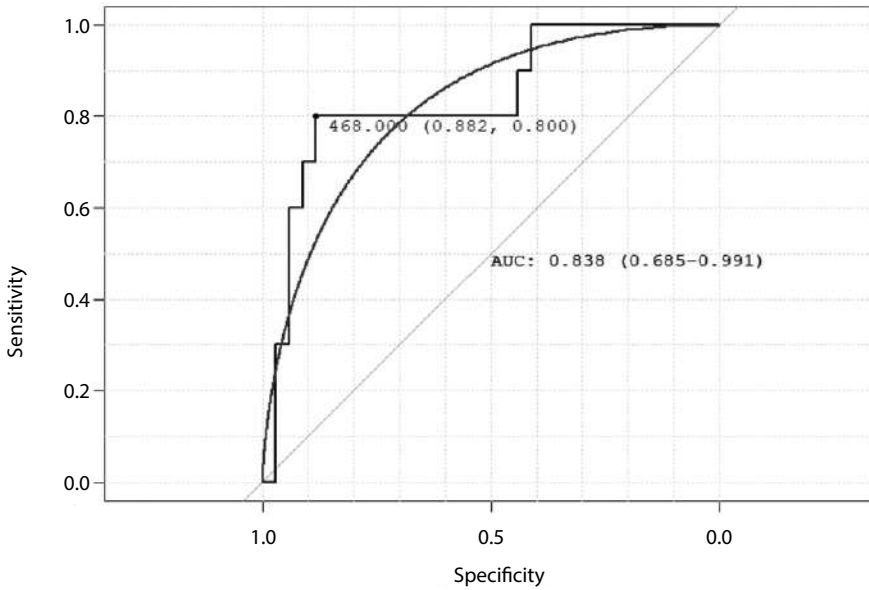


Рис. 6. Характеристическая ROC-кривая для уровня CD4+ Т-лимфоцитов периферической крови, позволяющего дифференцировать ВГС-ассоциированный ЦП и ВГС-ассоциированную ГЦК
Fig. 6. Characteristic ROC curve for the level of CD4+ T lymphocytes in peripheral blood, which allows differentiating VHC-associated CP and VHC-associated HCC

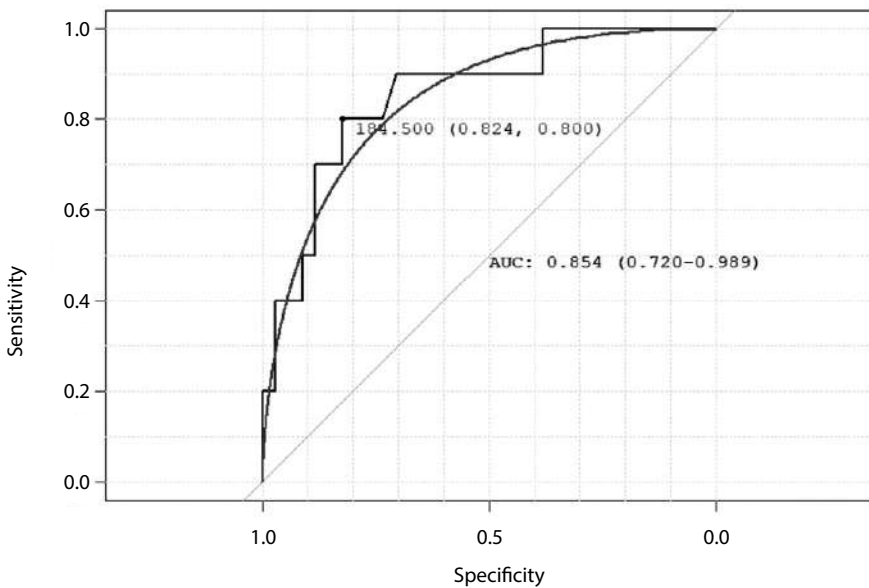


Рис. 7. Характеристическая ROC-кривая для уровня CD8+ Т-лимфоцитов периферической крови, позволяющего дифференцировать ВГС-ассоциированный ЦП и ВГС-ассоциированную ГЦК
Fig. 7. Characteristic ROC curve for the level of CD8+ T lymphocytes in peripheral blood, which allows differentiating VHC-associated CP and VHC-associated HCC

Пограничное значение CD8+ Т-лимфоцитов, позволяющее дифференцировать фиброз F0-F3 и F4 (ВГС-ассоциированный ЦП), составило 423,5/мкл (медиана чувствительности 0,559, медиана специфичности 0,949, площадь под характеристической кривой 0,785). График характеристической ROC-кривой представлен на рис. 5.

Пограничное значение CD4+ Т-лимфоцитов, позволяющее дифференцировать ВГС-ассоциированную ГЦК и ВГС-ассоциированный ЦП, составило 468,0/мкл (медиана чувствительности 0,8, медиана специфичности 0,882, площадь под характеристической кривой 0,838). График характеристической ROC-кривой представлен на рис. 6.

Пограничное значение CD8+ Т-лимфоцитов, позволяющее дифференцировать ВГС-ассоциированную ГЦК и ВГС-ассоциированный ЦП, составило 184,5/мкл (медиана чувствительности 0,8, медиана специфичности 0,824, площадь под характеристической кривой 0,854). График характеристической ROC-кривой представлен на рис. 7.

Таким образом, определены оптимальные пограничные значения уровня CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, которые возможно использовать в качестве дополнительных маркеров в дифференциальной диагностике между ХВГ С со стадиями фиброза F0-F1 и F4 (ВГС-ЦП), а также в дифференциальной диагностике между ВГС-ЦП и ВГС-ГЦК.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследуемой группе пациентов с ВГС-ГЦК уровень средней концентрации гемоглобина в эритроците составил менее 341,5 г/л, что может использоваться в качестве дополнительного гематологического предиктора ВГС-ГЦК (медиана чувствительности 0,6, медиана специфичности 0,97, площадь под характеристической кривой 0,8) по сравнению с пациентами без ВГС-ГЦК.

Выявлены статистически значимые различия в абсолютном уровне CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в группах пациентов с ВГС-ЦП и ВГС-ГЦК ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ для CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов соответственно). Пороговые значения CD4+ Т-лимфоцитов 629,5/мкл и CD8+ Т-лимфоцитов 423,5/мкл характерны для ВГЦ ЦП, а значения CD4+ Т-лимфоцитов 468,0/мкл и CD8+ Т-лимфоцитов 184,5/мкл – для ВГС-ГЦК.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman A.D. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–1342. DOI: 10.1002/hep.26141.
2. Messina J.P., Humphreys I., Flaxman A. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87. DOI: 10.1002/hep.27259.
3. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1293–1302.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.017.
4. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):807–820. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005.
5. Bonacini M., Govindarajan S., Kohla M. et al. Intrahepatic lymphocyte phenotypes in hepatitis C virus infection: a comparison between cirrhotic and non-cirrhotic livers. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2007;53(1):1–7.
6. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M. et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):431–437. DOI: 10.1086/509580.
7. Taefi A., Huang C.-C., Kolli K. et al. Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Hepatology International*. 2015;9(3):454–460.
8. Hu Z., Sun Y., Wang Q. et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(7):1403–1408. DOI: 10.1515/cclm-2012-0704.