



ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Е.Я.Шевела, Н.М.Старостина, А.И.Пальцев, М.В.Шипунов, О.И.Желтова, И.В.Меледина, Л.А.Хван, О.Ю.Леплина, А.А.Останин, Е.Р.Черных, В.А.Козлов

ФГБНУ НИИ клинической иммунологии, Новосибирск, РФ

Исследовали безопасность и клиническую эффективность трансплантации аутологичных костномозговых клеток в комплексном лечении 158 пациентов с хроническими гепатитами и циррозом печени. Эффективность клеточной терапии оценивали через 12 мес после однократного введения клеток. Позитивный ответ в виде снижения тяжести цирроза печени или стабилизации процесса наблюдался в 70% случаев. Эффективность терапии ассоциировалась с тяжестью и этиологией заболевания и была максимальной у пациентов с циррозом печени класса А (82.5% случаев) и В (79% случаев). У пациентов с циррозом печени класса С позитивный ответ отмечался в 42.5% случаев. Повторные ультразвуковые исследования, проведенные через 3 года наблюдения у 39 пациентов, не выявили очаговых образований и проявлений эктопической оссификации.

Ключевые слова: костный мозг, стволовые клетки, трансплантация, цирроз печени

Лечение цирроза печени (ЦП), являющегося исходом многих хронических диффузных заболеваний печени, представляет серьезную проблему в современной клинической практике. Единственным эффективным методом остается трансплантация печени, однако потребность в такой операции существенно превышает реальные возможности. Использование регенеративного потенциала стволовых клеток, в частности костного мозга, рассматривается как альтернативный подход к лечению печеночной недостаточности [4,8]. Экспериментальные исследования в моделях фульминантного гепатита, ЦП и врожденных метаболических нарушений печени показали, что введение костномозговых стволовых клеток улучшает функцию печени и выживаемость животных, а также способствует обратному развитию фиброза [16,19]. Проведенные нами пилотные клинические исследования также показали безопасность и эффективность трансплантации костномозговых стволовых клеток в лечении больных с хроническими гепатитами и ЦП [5,6].

Основную часть пула стволовых костномозговых клеток составляют гемопоэтические стволовые клетки. В то же время на долю негемопоэтических стволовых клеток, в частности мезенхимных стромальных клеток (МСК), приходится не более 0.010-0.001%. Тем не менее именно МСК обладают выраженной противовоспалительной,

антиапоптотической и антифибротической активностью, а также способны стимулировать пролиферацию гепатоцитов и дифференцировку тканевых стволовых клеток в гепатоциты [10,12,15,18]. Учитывая возможность размножения МСК в культуре *in vitro*, а также для усиления регенеративного потенциала костномозговых стволовых клеток мы дополнили трансплантацию костномозговых мононуклеарных клеток (МНК) инфузией МСК, генерированных из костного мозга.

Целью данного исследования являлось изучение безопасности, переносимости и клинической эффективности трансплантации аутологичных костномозговых МНК и МСК в комплексном лечении пациентов с хроническими гепатитами и ЦП.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 158 пациентов: 91 мужчина и 67 женщин в возрасте от 15 до 69 лет (46 ± 0.9 года, медиана 48 лет). ~~Диагноз хронический гепатит с исходом в ЦП устанавливали~~ на основании данных клинического, лабораторного и гистологического анализа. Степень тяжести ЦП, оцениваемая по шкале Child—Pugh, соответствовала классу А у 42 (26.5%), классу В у 72 (45.5%) и классу С у 44 (27.8%) пациентов. Причиной ЦП в 42% случаев являлись хронические вирусные гепатиты (В, С или сочетанные варианты), в 18% — токсические гепатиты, в 25% — сочетанные формы гепатита (вирусный и токсический), в 10% — первичный билиарный

Адрес для корреспонденции: ct_lab@mail.ru. Шевела Е.Я.



цирроз, в 6% — гепатиты иной этиологии (аутоиммунный, криптогенный).

Для участия в исследовании пациентов отбирали в соответствии с протоколом клинических испытаний, утвержденным решением Ученого совета ФГБНУ НИИКИ (протокол № 15 от 28.10.2008 г.) и одобренным локальным этическим комитетом (протокол № 40 от 06.11.2014 г.). Критерии включения в исследование: наличие клинического диагноза ЦП, подтвержденного гистологическим исследованием; возраст не старше 70 лет; письменное информированное согласие. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; активный алкоголизм, употребление наркотических средств; ВИЧ-инфекция, СПИД; декомпенсированные заболевания легких и сердца; кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) или спонтанный перитонит при госпитализации; гепатоцеллюлярная карцинома или другие онкологические заболевания; острые инфекции; тромбоцитопения (ниже $50 \times 10^9/\text{л}$); психические нарушения; неспособность пациента подписать информированное согласие. Базисная терапия включала детоксикационную терапию и назначение гепатопротекторов, антиоксидантов, пищеварительных ферментов и диуретиков (при наличии асцита и отеков).

В соответствии с утвержденным протоколом у пациента в условиях операционной при проведении трепанобиопсии из крыла подвздошной кости получали аспират костного мозга. Дальнейшие манипуляции по сепарации и культивированию клеток проводились в условиях лаборатории на основании лицензий на трансплантацию костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (ФС-54-01-002049) и применение клеточных технологий (ФС-54-01-001780).

Фракцию МНК костного мозга выделяли стандартно в градиенте плотности фиколл-верографин. Затем основную часть (70-80%) полученных костномозговых МНК ресуспензировали в 200 мл раствора NaCl с 5% альбумина и вводили пациенту внутривенно капельно. МНК в количестве 100×10^6 клеток криоконсервировали в среде, состоявшей из 90% раствора альбумина человека и 10% ДМСО. Остальные МНК использовали для генерации МСК в соответствии с рекомендациями по получению клеточных продуктов мезенхимального происхождения [1]. Костномозговые МНК культивировали в течение 14 сут в питательной среде α -MEM с 10% сыворотки телят в условиях CO_2 -инкубатора, обновляя среду каждые 3-4 сут. За 1 сут до окончания культивирования культуральную среду, содержащую сыворотку телят, замещали средой, содержащей 10% аутологичной сыворотки пациента.

Через 24 ч клеточный монослой дважды отмывали раствором NaCl и подвергали трипсинизации с использованием 0.25% раствора трипсина с версеном (1:1). Полученные таким образом МСК подсчитывали и оценивали жизнеспособность клеток с использованием трипанового синего. Затем МСК ресуспензировали в 50 мл раствора NaCl с 5% альбумина, добавляли размороженные и однократно отмытые аутологичные МНК костного мозга (100×10^6) и вводили эту клеточную смесь пациенту внутривенно капельно. Большинство (78%) пациентов получили 1 курс клеточной терапии, каждый пятый пациент — 2-3 курса.

Безопасность клеточной терапии оценивали на основании анализа частоты развития побочных эффектов, а также динамики клинического состояния и лабораторных показателей. Основным критерием эффективности клеточной терапии являлся интегральный показатель степени тяжести состояния в виде суммы баллов по шкале Child—Pugh, оцениваемый через 12 мес. Дополнительно проводили общий и биохимический анализ крови, исследовали выраженность астенического синдрома (по 10-балльной шкале) и энцефалопатии, данные УЗИ органов брюшной полости. Ответ на терапию считали позитивным в случае снижения тяжести заболевания (уменьшение балла по Child—Pugh) или стабилизации процесса (балл по Child—Pugh не изменялся). Терапию считали неэффективной в случае увеличения тяжести ЦП (увеличение балла по Child—Pugh) или наступления летального исхода в течение 1 года после окончания курса терапии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе “Statistica 6.0” (“StatSoft”). Для оценки достоверности различий использовали точный критерий Фишера (F) для дискретных переменных и непараметрический U критерий Манна—Уитни для сравнения непрерывных переменных. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика вводимых клеток. Все пациенты получили от 1 до 3 инфузий костномозговых клеток, включая свежeweыделенные МНК и генерированные МСК. Количество МНК, выделенных из аспирата костного мозга больных ЦП, составляло в среднем $1.8 \pm 0.2 \times 10^9$ клеток. Анализ в подгруппе 20 пациентов показал, что доля CD34^+ и $\text{CD34}^+\text{38}^-$ клеток в этой популяции составляла 4.60 ± 0.50 и $0.60 \pm 0.08\%$ соответственно. Количество МСК, полученных в результате двухнедельного культивирования прилипающей



фракции МНК, составляло $16.00 \pm 1.16 \times 10^6$ клеток. Данная популяция содержала 85-95% клеток, экспрессирующих специфичные для МСК маркеры (CD73, CD90, CD105), и минимальное количество клеток, экспрессирующих "линейные" маркеры: CD3 ($3.90 \pm 1.55\%$), CD20 ($5.30 \pm 1.30\%$), CD16 ($5.60 \pm 1.72\%$), CD14 ($5.60 \pm 2.28\%$), HLA-DR ($1.10 \pm 0.57\%$), маркер гемопоэтических клеток CD34 ($0.69 \pm 0.28\%$). Жизнеспособность клеток была не менее 95-97%.

Безопасность и переносимость. Клеточная терапия у большинства пациентов не вызвала развития аллергических или токсических реакций. Фебрильная лихорадка в ответ на введение клеток наблюдалась только в 3 (1.9%) случаях и самостоятельно купировалась в течение первых 1-2 сут.

Эффективность клеточной терапии. Эффективность клеточной терапии оценивалась через 12 мес у 146 (92.4%) пациентов. В целом по группе позитивный ответ на однократную трансплантацию клеток регистрировался в 70% случаев (табл. 1). При этом у 53 (36%) больных отмечалось снижение балла по Child—Pugh в среднем на 1.70 ± 0.12 (от 1 до 4 баллов; с 8.3 ± 0.2 до 6.6 ± 0.2). Характерно, что больше чем у половины из этих 53 больных снижение балла по Child—Pugh привело к переходу в другой класс: у 21 пациента из класса В в класс А, у 8 — из класса С в класс В. У 49 (34%) больных наблюдалась стабилизация процесса (балл по Child—Pugh значимо не изменялся). Около трети пациентов (44 из 146) не ответили на терапию, при этом в 12% случаев наблюдалось увеличение балла по Child—Pugh с 6.8 ± 0.4 до 8.5 ± 0.5 (в среднем на 1.4 ± 0.3 балла). В течение 1 года после окончания терапии 27 (18%) больных ЦП умерли. Причиной смерти являлось кровотечение из ВРВП через 4-6 мес после окончания терапии или нарастание печеночно-клеточной недостаточности.

Анализ эффективности терапии в зависимости от тяжести ЦП показал (табл. 1), что наилучшие результаты удалось достигнуть у больных ЦП с классом А и В. Частота позитивного ответа составляла в этом случае 82.5 и 79% соответственно. В подгруппе пациентов с ЦП класса С эффективность терапии была достоверно ниже (42.5%; $p_F < 0.05$).

Анализ эффективности терапии в зависимости от этиологии заболевания продемонстрировал, что частота позитивных ответов в подгруппах больных ЦП вирусной, токсической и иной этиологии составляла, соответственно, 76, 80 и 69.5% и достоверно не различалась (табл. 2). Однако у пациентов с сочетанными формами ЦП (вирусного и токсического генеза) эффек-

тивность терапии была достоверно ниже (51.5%; $p_F < 0.05$).

По данным оценки клинико-лабораторных показателей, через 12 мес после клеточной терапии наблюдалось достоверное снижение астенического синдрома (табл. 3). Кроме того, регистрировалось уменьшение признаков цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности, а также холестаза. По данным УЗИ выявлялось уменьшение размеров печени. Проводимая терапия позитивно сказывалась на динамике асцита, что проявлялось снижением частоты асцита: с 32 до 18% в подгруппе ЦП класса В и с 72.5 до 46.7% в подгруппе ЦП класса С. В этих подгруппах проводимая терапия приводила также к достоверному снижению частоты энцефалопатии.

В поисках предикторов ответа на клеточную терапию был проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных показателей в подгруппах пациентов, оппозитных по результатам лечения (табл. 4). Пациенты в сформированных подгруппах не различались по возрасту, полу, а также количеству вводимых костномозговых МНК и МСК. Тем не менее больные, не ответившие на терапию, достоверно отличались более выраженной тромбоцитопенией, повышенной биохимической активностью (уровень билирубина, альбумина, протромбиновый индекс, С-реактивный белок, АсАТ), а также частотой развития асцита и синдрома гиперспленизма. Таким образом, не только степень тяжести ЦП по Child—Pugh, но и ряд других параметров (количество тромбоцитов, АсАТ, С-реактивный белок, гиперспленизм) могут выступать в качестве потенциальных прогностических биомаркеров эффективности клеточной терапии.

Отдаленные результаты. Данные катамнеза через 36 мес после окончания клеточной терапии были получены у 39 пациентов (26 — с ЦП класса А, 13 — с ЦП класса В). Позитивный ответ на проведенную терапию в данной подгруппе наблюдался в 92% случаев (36 из 39 пациентов) и проявлялся прежде всего стабилизацией процесса (35 пациентов), а также снижением тяжести ЦП у одного больного. И лишь у 3 пациентов (у одного — с ЦП класса А и у двух — с ЦП класса В) процесс стабилизировать не удалось, и была зарегистрирована дальнейшая прогрессия заболевания. Более 70% пациентов (28 из 39) в этой подгруппе получили 2 или 3 курса клеточной терапии с периодичностью 1 раз в год. Особо пристальное внимание уделялось результатам УЗИ брюшной полости у этих пациентов, поскольку теоретически клеточная терапия может осложняться развитием опухолей или появлением очагов оссификации.



Таблица 1. Эффективность терапии в зависимости от тяжести ЦП

Группа больных ЦП	Количество больных	Позитивный ответ (N= 102)				Отсутствие ответа (N=44)			
		снижение тяжести		стабилизация		увеличение тяжести		летальный исход	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Общая	146	53	36	49	34	17	12	27	18
Класс А	40	7	18	26	65	6	15	1	2
Класс В	66	34	52	18	27	7	10.5	7	10.5
Класс С	40	12	30	5	12.5	4	10	19	47.5

Таблица 2. Эффективность терапии в зависимости от этиологии ЦП

ЦП	Количество больных	Позитивный ответ (N= 102)				Отсутствие ответа (N=44)			
		снижение тяжести		стабилизация		увеличение тяжести		летальный исход	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Вирусные	63	25	40	23	36	7	11	8	13
Токсические	25	10	40	10	40	3	12	2	8
Сочетанные формы	35	14	40	4	11.5	4	11.5	13	37
Другие причины	23	4	17.5	12	52	3	13	4	17.5



Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей у больных ЦП через 12 мес после клеточной терапии ($M \pm m$)

Показатель	Класс А		Класс В		Класс С	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
	Баллы по Child – Pugh	5.79±0.06	5.90±0.15	7.75±0.09	7.00±0.15**	10.70±0.13
Гемоглобин, г/л	132.0±3.7	134.0±3.7	123.0±2.2	125.0±2.4	121.0±3.5	126.0±4.6
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	167.0±11.8	154.0±10.9	126.0±8.1	123.0±10.3	113.0±6.9	114.0±15.4
Билирубин общий, мкмоль/л	23.3±1.7	24.5±2.9	40.1±3.3	43.0±7.2	84.5±9.2	57.4±8.9*
Общий белок, г/л	77.40±0.92	75.10±0.96	74.90±0.99	72.60±0.89	71.70±1.15	69.50±1.31
Альбумин, г/л	42.10±0.65	41.60±0.82	35.40±0.66	36.40±0.65	29.70±0.61	32.70±1.50
АсАТ, мккат/л	1.15±0.12	0.81±0.09	1.25±0.08	1.09±0.09	1.70±0.11	1.11±0.14
АлАТ, мккат/л	2.07±0.23	1.08±0.14**	1.95±0.15	1.27±0.13**	2.24±0.25	1.30±0.23**
Щелочная фосфатаза, Ед/л	122±13	142±16	154±18	165±23	172±19	141±18
ГГТП, Ед/л	139±24	113±26	109±17	81±12*	109±36	56±19*
Фибриноген, г/л	2.47±0.13	2.92±0.14**	2.69±0.13	2.63±0.11	2.00±0.17	2.25±0.29
СРБ, мг/л	3.80±0.99	3.80±0.98	10.90±2.30	5.90±1.40	17.10±2.40	12.20±3.40*
Площадь селезенки, см ²	77.0±4.0	76.0±4.2	102.0±4.5	96.0±5.7*	101.0±5.5	97.0±8.2
Астения, баллы	2.50±0.23	1.00±0.15**	2.80±0.21	1.60±0.19**	3.9±0.2	1.8±0.4**
Частота встречаемости, %						
энцефалопатии	59	53	90	65**	97	34**
асциты	0	0	32	18*	72.5	46.7*

Примечание. Здесь и в табл. 4: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходными значениями. СРБ — С-реактивный белок, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.



Таблица 4. Характеристика пациентов, оппозитных по результатам клеточной терапии ($M \pm m$)

Параметр	Позитивный ответ (N=102)	Отсутствие ответа (N=44)	p
Пол: мужчины/женщины	59/43	25/19	0.90
Возраст (медиана), годы	47	51	0.11
Количество трансплантированных клеток			
МНК, $\times 10^9$	1.81 \pm 0.17	1.76 \pm 0.41	0.40
МСК, $\times 10^6$	16.40 \pm 1.44	14.70 \pm 2.32	0.17
Гемоглобин, г/л	126 \pm 2	119 \pm 3.6	0.10
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	148 \pm 7	103 \pm 6	0.006
Билирубин общий, мкмоль/л	43.2 \pm 4.3	57.8 \pm 6.1	0.011
Общий белок, г/л	75.00 \pm 0.74	73.20 \pm 1.21	0.11
Альбумин, г/л	37.10 \pm 0.69	32.60 \pm 0.71	0.001
АсАТ, мккат/л	1.29 \pm 0.07	1.44 \pm 0.16	0.047
АлАТ, мккат/л	2.00 \pm 0.14	2.10 \pm 0.22	0.20
Щелочная фосфатаза, Ед/л	147 \pm 13	162 \pm 19	0.29
ПТИ, %	79.70 \pm 1.24	74.90 \pm 1.45	0.032
СРБ, мг/л	9.00 \pm 1.50	15.00 \pm 2.80	0.025
Площадь селезенки, см ²	91.4 \pm 3.3	103.0 \pm 5.5	0.066
Частота встречаемости, %			
асцита	25.5	54.5	0.001
энцефалопатии	81	91	0.14
гиперспленизма	57	88	0.001
ВРВП	75	79	0.37

Примечание. ПТИ — протромбиновый индекс.

Однако повторные УЗИ органов брюшной полости не выявили очагов гетеротопической оссификации, а также опухолевых образований (в первую очередь гепатоцеллюлярной карциномы).

Возможность применения стволовых клеток для стимуляции регенерации печени у больных ЦП как принципиально новый подход к лечению данной патологии вызывает большой интерес и активно обсуждается [4,7,8,10,14]. Среди вероятных “клеточных кандидатов” рассматриваются в первую очередь стволовые клетки, выделенные из костного мозга. Различные типы костномозговых клеток, включая МСК, успешно прошли доклинические исследования [15,17,18] и в настоящее время проходят клинические испытания при ЦП. Клинические испытания 1-2-й фазы дали обнадеживающие результаты: введение аутологичных костномозговых МСК больным ЦП приводило к значительному улучшению функции печени (нормализация уровня альбумина, креатинина и билирубина) и общего состояния при отсутствии серьезных побочных эффектов и осложнений [9,13]. Иммуномодулирующая активность МСК также имеет большое клиническое значение как для купирования воспаления [2], так и в лечении острых реакций отторжения

трансплантата печени.

Однако, несмотря на то что большинство клинических испытаний демонстрирует улучшение функции печени, а гемопоэтические стволовые клетки костного мозга эффективно и безопасно используются уже более 20 лет, детальный механизм регенерации печени под влиянием трансплантированных клеток до конца не ясен. Так, участие МСК в восстановлении поврежденных тканей реализуется через секрецию этими клетками множества растворимых медиаторов, включая ростовые/трофические факторы, цитокины, хемокины и белки внеклеточного матрикса [3,12]. Паракринные эффекты МСК включают: антифибротический — через продукцию MMP-2 и MMP-9 и их ингибиторов (TIMP-1, TIMP-2), а также HGF, bFGF; антиапоптотический — через VEGF, HGF, IGF-1, TGFb, bFGF, GM-CSF, IL-6; антибактериальный (кателицидин LL37); пролиферативный (KGF, bFGF, VEGF, PDGF, HGF); хемоаттрактантный (SDF-1, HGF, LIF, G-CSF, M-CSF, VEGF и др.); стимулирующий ангиогенез (VEGF, HGF, Ang-1, bFGF, PDGF и др.); иммуномодулирующий (IDO, PGE2, TGFb, HGF, LIF, NO, HLA-G и др.). При этом секретируемые факторы могут действовать как локально, так и дистанционно



(находясь в составе экзосом и микровезикул), что в определенной степени объясняет эффект стволовых клеток при их системном введении. Следует отметить, что одно из новых направлений в области клеточных технологий, в том числе лечения фиброза печени, связано с использованием не самих МСК, а продуцируемых ими микровезикул/экзосом [11].

Проведенное исследование показало безопасность и эффективность клеточной терапии с использованием аутологичных костномозговых стволовых и мезенхимных клеток в комплексном лечении больных ЦП. Данный подход можно рассматривать как один из методов, предупреждающих дальнейшую прогрессию заболевания, а в случае декомпенсированных форм ЦП — позволяющий дождаться трансплантации печени. Однако для проверки этих предположений необходимы дальнейшие исследования, предусматривающие проведение контролируемых, рандомизированных клинических испытаний с продолжительным проспективным наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурунова В.В., Суздальцева Ю.Г., Воронов А.В. и др. // Клет. технол. в биол. и мед. 2008. № 2. С. 97-101.
2. Лазебник Л.Б., Князев О.В., Конопляников А.Г. и др. // Гены и клетки. 2011. Т. 6, № 4. С. 95-103.
3. Останин А.А., Петровский Я.Л., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. // Клет. технол. в биол. и мед. 2011. № 1. С. 29-37.
4. Черных Е.Р., Останин А.А., Пальцев А.И. // Гепатология. 2004. № 5. С. 24-33.
5. Черных Е.Р., Пальцев А.И., Старостина Н.М. и др. // Гепатология. 2005. № 1. С. 30-36.
6. Черных Е.Р., Старостина Н.М., Пальцев А.И. и др. // Клеточные технологии. Теоретические и прикладные аспекты / Под ред. В.А.Козлова и др. Новосибирск, 2009. С. 171-188.
7. Amer M.E., El-Sayed S.Z., El-Kheir W.A. et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 23, N 10. P. 936-941.
8. Gilchrist E.S., Plevris J.N. // Liver Transpl. 2010. Vol. 16, N 2. P. 118-129.
9. Kharaziha P., Hellström P.M., Noorinayer B. et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 21, N 10. P. 1199-1205.
10. Kim J.K., Park Y.N., Kim J.S. et al. // Cell Transplant. 2010. Vol. 19, N 10. P. 1237-1246.
11. Li T., Yan Y., Wang B. et al. // Stem Cells Dev. 2013. Vol. 22, N 6. P. 845-854.
12. Maumus M., Jorgensen C., Nožl D. // Biochimie. 2013. Vol. 95, N 12. P. 2229-2234.
13. Mohamadnejad M., Alimoghaddam K., Mohyeddin-Bonab M. et al. // Arch. Iran. Med. 2007. Vol. 10, N 4. P. 459-466.
14. Peng L., Xie D.Y., Lin B.L. et al. // Hepatology. 2011. Vol. 54, N 3. P. 820-828.
15. Saito T., Tomita K., Haga H. et al. // World J. Methodol. 2013. Vol. 3, N 4. P. 65-69.
16. Sakaida I., Terai S., Yamamoto N. et al. // Hepatology. 2004. Vol. 40, N 6. P. 1304-1311.
17. Satija N.K., Singh V.K., Verma Y.K. et al. // J. Cell. Mol. Med. 2009. Vol. 13, N 11-12. P. 4385-4402.
18. Takami T., Terai S., Sakaida I. // Curr. Opin. Gastroenterol. 2012. Vol. 28, N 3. P. 203-208.
19. Tsubouchi H., Kawakami S., Hirono S. et al. // Lancet. 1992. Vol. 340. P. 307.

Получено 07.10.14