

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИБРОГЕНЕЗА В ПЕЧЕНИ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Карабак И.А., Карев В.Е.

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», ул. Профессора Попова, 9, Санкт-Петербург, 197022, Россия. 8 (812) 234-96-91, e-mail: niidi@niidi.ru

Резюме. Актуальность изучения патогенеза хронического гепатита С (ХГС) обусловлена его широкой распространенностью и частым возникновением жизнеугрожающих осложнений, преимущественно обусловленных прогрессированием патологического фиброгенеза в печени, важная роль в котором отводится непаренхиматозным клеткам печени. Объектом нашего исследования явились 64 биоптата печени взрослых пациентов с естественным течением ХГС. Используя иммуноморфологический метод, осуществлялся подсчет содержания CD3+ и CD8+Т-лимфоцитов, CD68+макрофагов и SMA+звездчатых клеток в паренхиме печени, с последующим выявлением взаимосвязи этих показателей с индексом гистологической активности (ИГА) и стадией фиброза. Согласно результатам исследования, повреждение печени при ХГС осуществляется посредством клеточно-опосредованного иммунного механизма, реализуемого CD8+Т-лимфоцитами, и влечет за собой прогрессирование фиброза. Максимальная активация макрофагов и звездчатых клеток происходит уже при умеренной гистологической активности и сохраняется на том же уровне при высокой. Активация всех клеточных популяций неравномерна и зависит от гистологической активности и стадии фиброза. Порочный круг межклеточных взаимодействий с утратой устойчивых межклеточных взаимосвязей формируется уже при слабо выраженном фиброзе, а его формирование, возможно, связано с изменением морфологической структуры непаренхиматозных клеток по мере прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброгенез, макрофаги, звездчатые клетки, лимфоциты.

IMMUNOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF LIVER FIBROGENESIS IN THE NATURAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C

Karabak I.A., Karev V.E.

Children's research and clinical center for infectious diseases of the Federal medical and
biological Agency

Abstract. Studying of chronic hepatitis C's (CHC) pathogenesis is important due to its wide prevalence and frequent appearing of life-threatening implications as a result of fibrosis progression in liver driven by non-parenchymal cells. The objective of our research were 64 liver biopsy samples of adult patients with natural course of CHC. Using immunohistochemical method we counted the amount of CD3+ и CD8+T-lymphocytes, CD68+macrophages и SMA+-stellate cells in liver's parenchyma. Then the connection between this data and histological activity index (HAI) and the stage of fibrosis were explored. According to our results lesion of the liver with subsequent fibrosis progression in CHC was provided by cell-mediated immune mechanism implemented by CD8+T-lymphocytes. The peak of macrophages и stellate cells' activation derived in the setting of moderate HAI and preserved at the same level in severe HAI. Activation of all cell populations was irregular and depended on HAI and stage of fibrosis. Vicious circle of this intercellular interplay developed in setting of mild fibrosis and probably connected with the changing of non-parenchymal cells' structure during fibrosis progression.

Key words: chronic hepatitis C, fibrogenesis, macrophages, stellate cells, lymphocytes.

Введение. Актуальность изучения хронического гепатита С (ХГС) обусловлена его высокой распространенностью: более 180 миллионов человек во всем мире инфицировано вирусом гепатита С [1–4]. В связи с такой угрозой глобальному здравоохранению ВОЗ приняла программу по ликвидации вирусных гепатитов к 2030 г. во всем мире, как известно, одно из главных мест среди которых занимает именно вирусный гепатит С [5]. Актуальность изучения HCV-инфекции также связана и с тем, что вирус гепатита С [ВГС] является причиной развития таких серьезных жизнеугрожающих осложнений, как фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак, приводящих к смерти более 340 000 человек ежегодно [1, 2, 4].

Естественное течение HCV-инфекции имеет определенную стадийность: острый гепатит, характеризующийся бессимптомностью, в большинстве случаев

трансформирующийся в хронический гепатит [6]. Хроническое течение HCV-инфекции формируется у 50-85% больных, что связано с особенностями реагирования иммунной системы и другими факторами [7–9]. Развившийся ХГС протекает, как правило, длительно с постепенным прогрессированием фиброза печени: в среднем цирротическая стадия развивается спустя 20-30 лет у 10-20% больных [10]. Однако, течение ХГС может значительно отличаться у разных больных: формирование цирроза может происходить как за более короткий срок, так и не происходить вовсе. Такой же характер течения может наблюдаться и при цирротической стадии: патологический процесс может протекать индолентно, но также может относительно быстро приводить к развитию печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциномы. Причины таких различий в течении ХГС изучены недостаточно [10].

Очевидно, что риск развития осложнений зависит от стадии фиброза и резко увеличивается в случае формирования цирроза печени. Однако, согласно некоторым данным, этот риск начинает возрастать уже при умеренно выраженном фиброзе печени (F2) [11]. Важным фактором прогрессии фиброза по мнению ряда исследователей является некро-воспалительная активность, в основе которой, по мнению ряда исследователей, лежит клеточно-опосредованное иммунное повреждение ткани печени [6, 12, 13].

Фиброз печени – это продукт фиброгенеза, являющегося динамическим типовым патологическим процессом организации повреждения в ткани печени. Этот сложный процесс неразрывно связан с повреждением паренхимы печени, ответной иммунной реакцией, и реактивной пролиферацией посредством сложных взаимодействий непаренхиматозных клеточных популяций печени [14].

Печень состоит из следующих популяций клеток: паренхиматозные (гепатоциты) – 60-70%, непаренхиматозные – 30-40%, свою очередь основные непаренхиматозные клетки включают: синусоидальные эндотелиальные клетки (45%), клетки Купфера (КК - 33%), звездчатые клетки (ЗК - 22%). [15] Также большую роль играют резидентные и привлеченные извне клетки иммунной системы, прежде всего, НК-клетки и Т-лимфоциты [16, 17].

Вирус гепатита С приводит к повреждению гепатоцитов частично за счет индуцирования процессов апоптоза [14], частично за счет модулирования иммунного ответа: нарушается интерфероновый ответ [1, 18], ВГС непосредственно подавляет Т-

лимфоциты [19] и т.д. Также ВГС способен непосредственно участвовать в активации ЗК [20].

В реализации иммунопатологического процесса при ХГС Т-лимфоциты играют одну из ключевых ролей. Так, спонтанное разрешение вирусного гепатита С связано с выраженным и эффективным CD4⁺ CD8⁺Т-клеточным ответом. В то время как при формировании хронической формы инфекции развивается слабый CD8⁺Т-клеточный ответ, который приводит к невозможности полной элиминации вируса [6, 19]. Таким образом, длительное персистирующее повреждение гепатоцитов в сочетании с формированием иммунопатологического ответа приводит к активации ЗК.

Звездчатые клетки (клетки Ито, Hepatic Stellate Cell) располагаются в перисинусоидальном пространстве (между гепатоцитом и эндотелиальной клеткой) и в не активированном состоянии синтезируют ретиноиды. В результате активации ЗК превращаются в миофибробласты, приобретая новые функции: способность к пролиферации и сокращению, способность к синтезу, прежде всего, коллагена [12]. Также ЗК принимают активное участие в развитии иммунопатологического воспалительного процесса: они способны стимулировать Т- и NK-клеточный, КК и процессы ангиогенеза [12, 20].

Также одну из ключевых ролей в описываемых межклеточных взаимодействиях играют макрофаги, во многом связывая и опосредуя эффекты Т-лимфоцитов, ЗК и ВГС. Макрофаги печени – клетки Купфера (КК) располагаются в синусоидах печени и являются главным компонентом врожденного иммунитета [21]. При ХГС КК непосредственно взаимодействуют с вирусом гепатита С, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-18, ИЛ-6, TNF), активации Т-лимфоцитов и NK-клеток [21–23]; вместе с тем КК также секретируют и супрессивные цитокины (ИЛ-10, TGFb, PD-L1, PD-L2), что приводит к подавлению Т-клеточного ответа [24]. КК способны ингибировать репликацию ВГС через секрецию ИЛ-6, ИЛ-1b, IFN-b или опосредованно через активацию NK-клеток. КК активно участвуют и в фиброгенезе, выполняя противоположные функции: могут оказывать как профиброгенные эффекты (ROS, ИЛ-6, ИЛ-1, TNF, PDGF, TGFb), активирующие ЗК, так и противofiброгенные, выделяя коллагеназы и металлопротеиназы [21, 25].

Таким образом, фиброгенез – это сложный многосоставной патологический процесс, в развитии которого принимают участие многие клеточные популяции. В

результате длительной персистенции патогена и течения патологического процесса провоспалительные и профиброгенные эффекты клеток начинают преобладать над противоположными, замыкая порочный круг, что и приводит к прогрессии заболевания.

Цель. Характеристика межклеточных взаимодействий непаренхиматозных клеток печени при естественном течении ХГС с разными гистологической активностью и стадией фиброза.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 64 биоптата печени больных в возрасте от 18 до 60 лет с разной гистологической активностью хронического гепатита (ИГА по шкале METAVIR: A1 – 25 человек, A2 – 32 человека, A3 – 7 человек) и разной степенью выраженности фиброза печени (по шкале METAVIR: F0 – 9 человек, F1 – 42 человека, F2-3 – 12 человек). Биоптаты ткани печени фиксировались в 10%-м забуференном формалине в течение 24ч. Образцы ткани подвергались стандартной гистологической проводке в гистопроцессоре Thermo Scientific Excelsior AS (Thermo Shandon Limited, Англия), заливались парафином и подвергались микротомии с использованием ротационного микротом. Срезы толщиной 3-3,5 мкм помещались на предметные стекла, окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Аналитический этап проводился с использованием проходящего света и микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия). Оценивалась гистологическая активность и степень выраженности фиброза по шкале METAVIR [26].

Иммуногистохимическое исследование выполнялось с использованием иммуностейнера Autostainer 480S (Thermo Shandon Limited, Англия), универсальной полимерной иммуногистохимической системы детекции UltraVision Quanto и диаминобензидиновой метки (DAB), после чего препараты докрашивались гематоксилином и заключались под покровные стекла. Использовались мышинные или кроличьи моноклональные антитела к CD3 (клон SP-7, 1/300, Thermo), CD8 (клон SP16, 1/100, Thermo), alfa-SMA (клон asm-1, 1/50, Leica), CD68 (клон KP1, 1/6000, Thermo).

Гистологические и иммуногистохимические препараты сканировались с использованием сканера Pannoramic Midi (3DHISTECH Kft., Венгрия) с последующим проведением морфометрического исследования с помощью программы QuantCenter. Осуществлялся количественный подсчет CD3, CD8, CD68, alfa-SMA-позитивных клеток с использованием программы NuclearQuant с пересчетом на 1мм² ткани. Также для маркеров CD68, alfa-SMA оценивались средняя площадь экспрессии (%) с

использованием программы HistoQuant. Экспрессия всех указанных маркеров оценивалась в паренхиме печени, внутри разных печеночных долек.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 для Windows. При сравнении выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. При сравнении двух и более групп использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки корреляционных зависимостей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Результаты иммуногистохимического и морфометрического исследования показали, что возрастание гистологической активности хронического гепатита сопровождается нарастанием содержания внутрипеченочных CD3-позитивных Т-лимфоцитов, преимущественно за счет CD8-позитивных лимфоцитов, что указывает на клеточно-опосредованный иммунный характер повреждения (таблица 1).

Таблица 1. Содержание CD3- и CD8-позитивных лимфоцитов в паренхиме печени при различной гистологической активности ХГС.

показатель	ИГА-1 METAVIR		ИГА-2 METAVIR		ИГА-3 METAVIR		p
	n		n		n		
CD3, абс. в 1 мм кв.	25	208,92±90,36 *’ **	32	314,21±161,02 *	7	423,57±147,56 **	*0,007 **0,001
CD8, абс. в 1 мм кв.	25	133,04±55,45 *’ **	32	226,87±126,99 *	7	370,57±181,09 **	*0,0005 **0,002

Примечание:

*- достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с ИГА-1 и ИГА2

** - достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с ИГА-1 и ИГА-3

Клеточно-опосредованное иммунное повреждение паренхимы печени у больных ХГС наблюдалось как при отсутствии фиброза печени (F0 по METAVIR), так и при различной степени его выраженности (таблица 2). Нарастание степени выраженности фиброза печени характеризовалось возрастанием гистологической активности хронического гепатита, достигающей максимальных показателей при выраженном фиброзе (F2-3 METAVIR).

Таблица 2. Содержание CD3- и CD8-позитивных лимфоцитов в паренхиме печени при различной стадии фиброза.

показатель	F0 METAVIR	F1 METAVIR	F2-3 METAVIR	p
------------	------------	------------	--------------	---

	п		п		п		
CD3, абс. в 1 мм кв.	9	174,77±94,75 *’ **	42	294,07±131,07 *	12	356,16±197,61 **	*0,005 **0,017
CD8, абс. в 1 мм кв.	9	125,33±74,16 *’ **	42	201,09±109,15 *’ ***	12	318,08±183,31 **’ ***	*0,013 **0,004 ***0,04

Примечание:

*- достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с F0 и F1

** - достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с F0 и F 2-3

*** - достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с F1 и F 2-3

Анализ содержания некоторых непаренхиматозных клеточных популяций в паренхиме печени показал достоверное нарастание абсолютного количества CD68-позитивных макрофагов и SMA-alfa-позитивных ЗК по мере нарастания и достижения умеренной гистологической активности ХГС с дальнейшей стабилизацией достигнутых показателей у больных с высоким уровнем клеточно-опосредованного иммунного повреждения (таблица 3).

Таблица 3. Изменение содержания CD68-позитивных макрофагов и SMA-alfa-позитивных ЗК в зависимости от гистологической активности ХГС.

показатель	ИГА-1 METAVIR		ИГА-2 METAVIR		ИГА-3 METAVIR		p
	п		п		п		
CD68, абс. в 1 мм кв.	25	409,04±108,81 *	32	488,25±155,9 *	7	475,42±106,95	*0,03
CD68, % в 1 мм кв.	25	3,49±0,8 *’ **	32	4,61±1,64 *	7	4,6±1,12 **	*0,004 **0,027
SMA-alfa, абс. в 1 мм кв.	25	37,72±21,73 *	32	52,68±29,39 *	7	55,85±27,4	*0,027
SMA-alfa, % в 1 мм кв.	25	3,7±2,4	32	4,49±2,49	7	4,75±3,4	p>0,05

Примечание:

*- достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с ИГА-1 и ИГА2

** - достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с ИГА-1 и ИГА-3

При этом нарастание абсолютного содержания непаренхиматозных клеток сопровождалось увеличением площади, занимаемых ими, что отчасти обусловлено увеличением количества клеток в паренхиме печени, а отчасти — их морфологическими изменениями в виде значительного увеличения CD68-позитивных КК в размерах и существенного изменения их формы (рисунок 1).

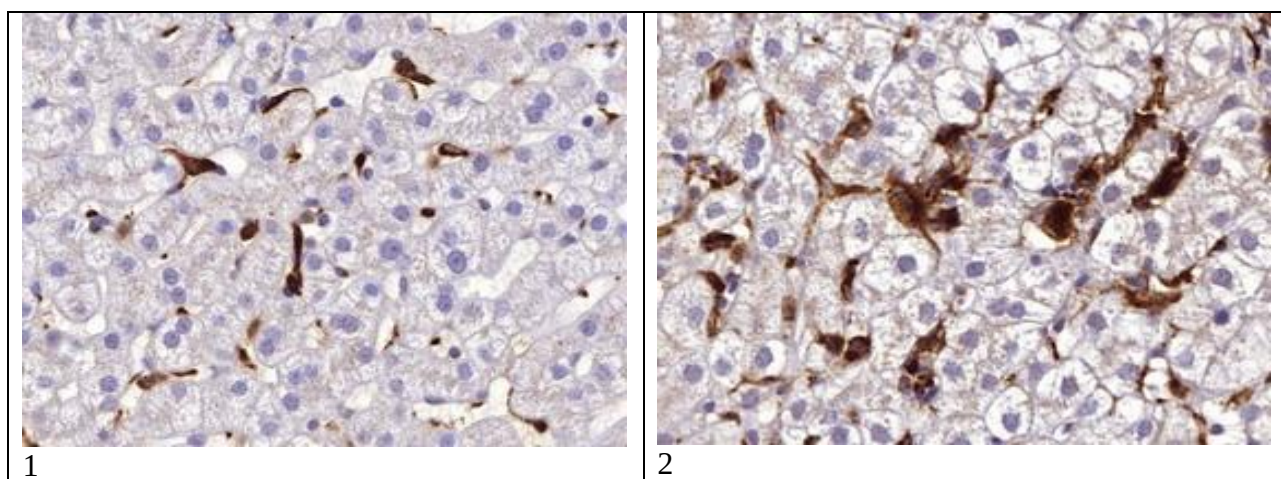


Рисунок 1. 1 – Слабо выраженная активация CD68-позитивных макрофагов при низкой гистологической активности ХГС. 2 - Выявленная активация CD68-позитивных макрофагов при умеренной гистологической активности ХГС. ИГХИ, DAB, x400.

Содержание количества CD68-позитивных макрофагов и SMA-alfa-позитивных ЗК при различных стадиях фиброза достоверно не отличалось (таблица 4).

Таблица 4. Содержание CD68-позитивных макрофагов и SMA-alfa-позитивных ЗК в паренхиме печени в зависимости от стадии фиброза.

показатель	F0 METAVIR		F1 METAVIR		F2-3 METAVIR		p
	п		п		п		
CD68, абс. в 1 мм кв.	9	385,66±91,97	42	478,73±138,48	12	456,83±121,71	>0,05
SMA-alfa, абс. в 1 мм кв.	9	42±26,19	42	44,16±22,51	12	62,54±40,59	>0,05

Проведенный корреляционный анализ показал наличие средней силы корреляционной взаимосвязи (КВ) выраженности клеточно-опосредованного иммунного повреждения паренхимы печени (CD8+абс.) и активации КК в виде увеличения содержания CD68-позитивных клеток в паренхиме печени при слабой и умеренной гистологической активности ХГС ($r=0,54$ и $0,51$ соответственно, $p<0,05$). Закономерно, что наблюдалась и КВ между содержанием CD8-позитивных лимфоцитов и площадью CD68-позитивных КК при умеренной гистологической активности: $r=0,61$, $p<0,05$. Также при низкой гистологической активности выявлена КВ средней силы между площадью CD68-позитивных КК и количеством и площадью SMA-alfa-позитивных ЗК: $r=0,48$ и $0,51$ соответственно, $p<0,05$ (рисунок 2 – 1). При умеренной гистологической активности закономерности несколько отличались: наблюдалась КВ между площадью SMA-alfa-

позитивных ЗК и количеством и площадью CD68-позитивных КК: $r=0,53$ и $0,51$ соответственно, $p<0,05$ (рисунок 2 – 2). Высокая гистологическая активность ХГС не характеризовалась наличием взаимосвязи клеточно-опосредованного иммунного повреждения паренхимы печени и активации непаренхиматозных клеток.

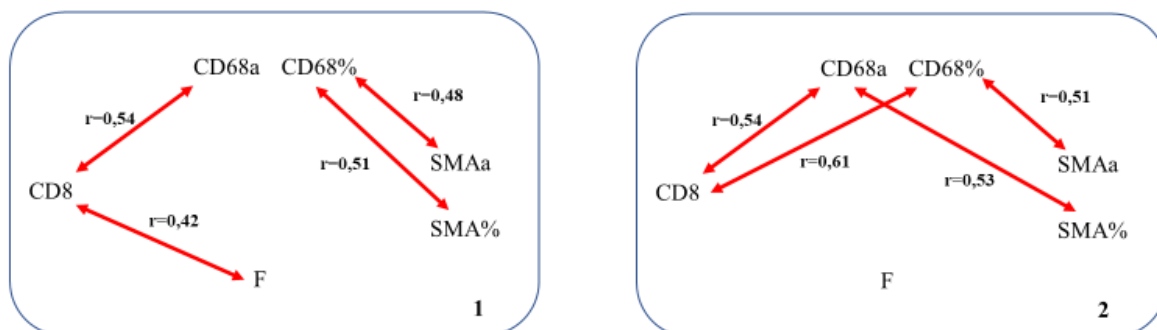


Рисунок 2. Схематическое изображение межклеточных взаимодействий в связи со стадией фиброза (F) при низкой гистологической активности (1) и умеренной гистологической активности (2).

В зависимости от стадии фиброза выявлена положительная КВ средней силы между содержанием внутрипеченочных CD8-позитивных лимфоцитов и содержанием и площадью CD68-позитивных макрофагов и SMA-alfa-позитивных ЗК только при слабо выраженном фиброзе (F1). Так, наблюдалась КВ средней силы между количеством CD8-позитивных лимфоцитов и количеством и площадью CD68-позитивных макрофагов: $r=0,57$ и $0,59$ соответственно, $p<0,05$. Также наблюдались и тенденции к взаимодействиям между количеством CD68-позитивных макрофагов и количеством и площадью SMA-позитивных звездчатых клеток: $r=0,43$ и $0,57$ соответственно, $p<0,05$. И между площадью CD68-позитивных макрофагов и количеством и площадью SMA-позитивных звездчатых клеток: $r=0,44$ и $0,48$ соответственно, $p<0,05$.

При отсутствии фиброза (F0) и при выраженном фиброзе (F2-3) достоверных КВ между данными клеточными популяциями не наблюдалось.

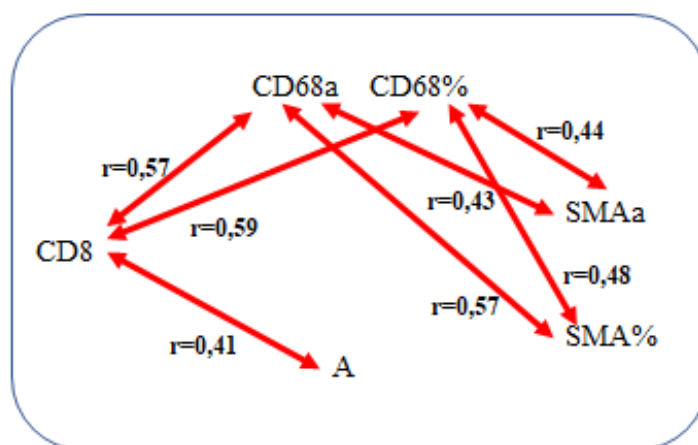


Рисунок 3. Схематическое изображение межклеточных взаимодействий в связи с гистологической активностью (A) при слабо выраженном фиброзе (F1).

Обсуждение. Согласно полученным данным в основе гистологической активности ХГС лежит клеточно-опосредованное иммунное повреждение посредством CD8-позитивных лимфоцитов. Нарастание клеточно-опосредованного иммунного повреждения влечет за собой возрастание гистологической активности хронического гепатита. Нарастание клеточноопосредованного иммунного повреждения печени, в виде возрастания содержания CD8-позитивных лимфоцитов в ее паренхиме, приводит к утяжелению выраженности фиброза, что согласуется с данными ряда исследователей о значении некро-воспалительной активности в прогрессировании фиброза печени.

Сохраняющееся и прогрессирующее клеточно-опосредованное иммунное повреждение паренхимы печени вызывает реактивные изменения непаренхиматозных клеток печени, приводя к существенному изменению их количественных и качественных характеристик. Нарастание содержания CD68-позитивных макрофагов и SMA-alfa-позитивных ЗК обусловлено возрастанием гистологической активности гепатита. Максимальные реактивные изменения непаренхиматозных клеток печени развиваются уже при умеренной гистологической активности ХГС, сохраняясь на достигнутом максимальном уровне при дальнейшем увеличении выраженности клеточно-опосредованного иммунного повреждения печени.

Значительное изменение морфологических характеристик CD68-позитивных макрофагов при слабой и умеренной гистологической активности, в виде существенного увеличения их размеров по мере нарастания гистологической активности предполагает изменение их функциональной активности в зависимости от характера патологического

процесса. Изменение морфологических характеристик внутрипеченочных макрофагов и их патогенетическое значение требуют дальнейшего изучения.

Большинством исследователей межклеточных взаимодействий непаренхиматозных клеток при ХГС показана важная роль взаимодействия Т-лимфоцитов, макрофагов и ЗК в генезе патологического фиброза печени. Полученные нами данные также демонстрируют наличие тесных взаимосвязей между этими клеточными популяциями. Однако, имеющиеся взаимосвязи не являются постоянными и имеют существенную зависимость от многочисленных факторов, прежде всего – от гистологической активности и стадии ХГС.

Так, взаимосвязь между содержанием Т-лимфоцитов, количеством и площадью макрофагов и ЗК отличалась в зависимости от выраженности гистологической активности. При низкой активности (A1) ХГС нами установлена взаимосвязь между содержанием Т-лимфоцитов и количеством макрофагов, что говорит о тесном взаимодействии этих клеточных популяций. Также выявленная КВ между площадью макрофагов, количеством и площадью ЗК при низкой гистологической активности, свидетельствует о формировании выраженной функциональной активации макрофагов (CD68%) уже при низкой активности, ведущей к активации ЗК.

При умеренной активности (A2) ХГС происходит более выраженная функциональная активация макрофагов (CD68%), характеризующаяся значительным нарастанием их абсолютного содержания и увеличением занимаемой ими площади, связанная с более высоким содержанием Т-лимфоцитов в паренхиме печени, приводящих к еще большей функциональной активации (SMA-alfa %) ЗК. Эти данные свидетельствуют о поступательном нарастании по мере увеличения гистологической активности ХГС как абсолютного содержания, так и размеров клеток, в совокупности характеризующих возрастающую функциональную активность основных непаренхиматозных клеточных популяций, задействованных в патологическом фиброгенезе.

Характерно, что при высокой гистологической активности (A3) никаких достоверных КВ между основными непаренхиматозными клеточными популяциями выявлено не было, что, вероятно, говорит о рассинхронизации сложных механизмов активации различных клеточных популяций в условиях выраженного клеточноопосредованного иммунного повреждения.

Интересными оказались данные о межклеточных взаимодействиях при различной стадии фиброза. Так, как отсутствие фиброза (F0), так и наличие выраженного фиброза (F2-3) печени характеризуется отсутствием КВ между непаренхиматозными клеточными популяциями. Вероятно, при отсутствии фиброза печени такие взаимодействия еще не образовали устойчивых связей, а при резко выраженном фиброзе, напротив, происходит рассинхронизация механизмов активации непаренхиматозных клеточных популяций в условиях выраженного клеточноопосредованного иммунного повреждения, часто сопровождающего выраженный фиброз.

Взаимодействия между Т-лимфоцитами, макрофагами и ЗК наблюдаются именно при слабо выраженном фиброзе (F1), т.е. в начале формирования фиброза. Полученные данные закономерны, поскольку именно в начале процесса фиброгенеза устанавливаются и закрепляются эти межклеточные взаимодействия, что впоследствии при прогрессировании патологического процесса приводит к формированию порочного круга и прогрессии заболевания.

Выводы. Таким образом, фиброгенез при ХГС является сложным, многофакторным, стадийным и нелинейным процессом. Клеточно-опосредованное иммунное повреждение, опосредованное Т-лимфоцитами, является главным фактором прогрессии фиброза. Максимальная активация основных клеточных популяций, задействованных в процессе фиброгенеза, осуществляется уже при умеренной гистологической активности и сохраняется при ее увеличении. Порочный круг данных межклеточных взаимодействий реализуется уже на стадии слабо выраженного фиброза (F1).

Список литературы:

1. Kwon Y.-C. Hepatitis C virus infection: establishment of chronicity and liver disease progression / Kwon Y.-C., Ray R.B., Ray R. // EXCLI journal – 2014. – Т. 13 – С.977.
2. Organization W.H. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection / Organization W.H. // Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version – 2016. – № April.
3. Sebastiani G. Chronic hepatitis C and liver fibrosis / Sebastiani G., Gkouvatsos K., Pantopoulos K. // World Journal of Gastroenterology – 2014. – Т. 20 – № 32 – С.11033–11053.
4. Shi J. Current progress in host innate and adaptive immunity against hepatitis C virus infection / Shi J., Li Y., Chang W., Zhang X., Wang F.S. // Hepatology International – 2017. – Т. 11 – № 4 – С.374–383.
5. Михайлов М.И. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации / Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Знойко О.О., Климова Е.А. // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение – 2018. – Т. 7 – № 2 (25).
6. Карев В.Е. Клинические и иммуно-морфологические аспекты патогенеза хронической HBV- и HCV инфекции: дис. – , СПб, 2016. / Карев В.Е.
7. Lingala S. Natural History of Hepatitis C / Lingala S., Ghany M.G. // Gastroenterology Clinics of North America – 2015. – Т. 44 – № 4 – С.717–734.
8. Лобзин Ю.В. Морфологическая характеристика естественного течения хронической HCV-инфекции при различных темпах прогрессирования заболевания / Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Карев В.Е., Луцкий А.А. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина – 2008. – № 4.
9. Ющук Н.Д. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. // М.: Гэотар-Медиа – 2014. – Т. 151.
10. Westbrook R.H. Natural history of hepatitis C / Westbrook R.H., Dusheiko G. // Journal of Hepatology – 2014. – Т. 61 – № 1 – С.558–568.
11. Wong G.L.-H. Prediction of fibrosis progression in chronic viral hepatitis / Wong G.L.-H. //

Clinical and Molecular Hepatology – 2014. – Т. 20 – № 3 – С.228.

12. Lee U.E. Mechanisms of hepatic fibrogenesis / Lee U.E., Friedman S.L. // Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology – 2011. – Т. 25 – № 2 – С.195–206.

13. Жданов К.В. Хроническая HCV-инфекция и экспрессия мРНК СС-хемокинов и их рецепторов / Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Сысоев К.А., Якубовская Л.А., Шахианов Д.М., Тотолян А.А. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 2008. – № 4 – С.73–77.

14. Карев В.Е. Сравнительная характеристика фиброгенеза в печени при хронической HBV- и HCV-инфекции / Карев В.Е., Цинзерлинг В.А., Лобзин Ю.В. // Клиническая патофизиология – 2015. – № 3 – С.32–37.

15. Bogdanos D.P. Liver immunology / Bogdanos D.P., Gao B., Gershwin M.E. // Comprehensive Physiology – 2013. – Т. 3 – № 2 – С.567–598.

16. Fabre T. Immunology of the Liver / T. Fabre, N. H. Shoukry – Elsevier, 2016. – 13–22с.

17. Heymann F. Immunology in the liver—from homeostasis to disease / Heymann F., Tacke F. // Nature reviews Gastroenterology & hepatology – 2016. – Т. 13 – № 2 – С.88.

18. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases / Tacke F. // Journal of Hepatology – 2017. – Т. 66 – № 6 – С.1300–1312.

19. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С / Ивашкин В.Т. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2009. – Т. 19 – № 6 – С.4–10.

20. Wang Y. Hepatic stellate cells, liver innate immunity, and hepatitis C virus / Wang Y., Li J., Wang X., Sang M., Ho W. // Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia) – 2013. – Т. 28 – № SUPPL 1 – С.112–115.

21. Boltjes A. The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections / Boltjes A., Movita D., Boonstra A., Woltman A.M. // Journal of Hepatology – 2014. – Т. 61 – № 3 – С.660–671.

22. Bataller R. Fueling fibrosis in chronic hepatitis C / Bataller R., Lemon S.M. // Proceedings of the National Academy of Sciences – 2012. – Т. 109 – № 36 – С.14293–14294.

23. Chen W. Different collagen types show distinct rates of increase from early to late stages of

hepatitis C-related liver fibrosis / Chen W., Rock J.B., Yearsley M.M., Ferrell L.D., Frankel W.L. // Human Pathology – 2014. – Т. 45 – № 1 – С.160–165.

24. Li Y. Hepatitis C Virus Activates Bcl-2 and MMP-2 Expression through Multiple Cellular Signaling Pathways / Li Y., Zhang Q., Liu Y., Luo Z., Kang L., Qu J., Liu W., Xia X., Liu Y., Wu K., Wu J. // Journal of Virology – 2012. – Т. 86 – № 23 – С.12531–12543.

25. Heydtmann M. Macrophages in Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infections / Heydtmann M. // Journal of Virology – 2008. – Т. 83 – № 7 – С.2796–2802.

26. Bedossa P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / Bedossa P., Poynard T. // Hepatology – 1996. – Т. 24 – № 2 – С.289–293.