

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

И.А. Карабак¹, Д.Ю. Лобзин^{1,2}, В.Е. Карев¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and immunomorphological predictors of the adverse course of chronic hepatitis C

I.A. Karabak¹, D.Yu. Lobzin^{1,2}, V.E. Karev¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Актуальность изучения вирусного гепатита С обусловлена его широкой распространенностью и высокой частотой неблагоприятных исходов. Вирусный гепатит С в большинстве случаев протекает в хронической форме, приводя с течением длительного времени к фиброзу, циррозу и гепатоцеллюлярному раку. Характер клинических изменений и особенности патогенеза хронического гепатита С существенно затрудняют прогнозирование его течения.

Цель: определение клинических и иммуноморфологических факторов, оказывающих влияние на процесс фиброгенеза при хроническом гепатите С.

Материалы и методы. Объектом нашего исследования явились 64 биоптата печени от взрослых пациентов, переносящих естественное течение ХГС. С помощью иммуноморфологического и морфометрического методов осуществлялся подсчет внутрипеченочных CD3+, CD8+ T-лимфоцитов, CD68+-макрофагов, α -SMA+-звездчатых клеток. Оценивалась взаимосвязь показателей с выраженностью гистологической активности, степенью фиброза, выраженностью цитолиза (АЛТ), вирусной нагрузкой и генотипом вируса.

Результаты. Установлено, что увеличение содержания внутрипеченочных CD8+-лимфоцитов влечет за собой увеличение гистологической активности и выраженности цитолитического синдрома: CD8 абс./ИГА – $r=0,56$; CD8 абс./АлАт – $r=0,45$; ИГА/АлАт – $r=0,58$ при $p<0,05$, а также увеличение популяции CD68+ макрофагов при слабой и умеренной гистологической активности: CD8 абс./CD68 абс. – $r=0,58$ и $0,54$ соответственно при $p<0,05$ и α -SMA+ звездчатых клеток, а гистологическая активность гепатита имеет тенденцию к нарастанию по мере увеличения степени фиброза печени. Выявлено достоверно более высокое содержание внутрипеченочных CD8+лимфоцитов, более высокая гистологическая активность и выраженность цитолитического синдрома у пациентов, инфицированных 3 генотипом ВГС.

Заключение. Таким образом, была установлена неблагоприятная роль клеточно-опосредованного иммунного повреждения и 3 генотипа вируса в прогрессии фиброза. Значение вирусной нагрузки оказалось неоднозначным.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброгенез, генотип, биопсия печени, вирусная нагрузка.

Abstract

Wide incidence and high rate of poor outcomes of viral hepatitis C makes this issue very important. In majority of cases viral hepatitis C develops chronic form of the disease resulting in fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in longstanding period of time. The specificity of clinical presentation and particular aspects of pathogenesis complicates making the prognosis of its course significantly.

Objective. Estimation of clinical and immunomorphological factors that influence the process of fibrogenesis in chronic hepatitis C.

Material and methods. The object of our research was 64 liver biopsy samples from adults with natural course of chronic hepatitis C. Using immunohistochemistry and morphometric method intrahepatic CD3+, CD8+T-lymphocytes, CD68+-macrophages, α -SMA+-stellate cells were counted. Then the connection between this markers and histological activity index (HAI), stage of fibrosis, ALT elevation, viral load and viral genotype were evaluated.

Results. It was established, that increasing amount of intrahepatic CD8+-lymphocytes implicates augmentation of histological activity and ALT level: CD8 abs./HAI – $r=0,56$; CD8 abs./ALT – $r=0,45$; HAI/ALT – $r=0,58$ ($p<0,05$), and also raising of CD68+-macrophages in mild and moderate HAI: CD8 abs./CD68 abs. – $r=0,58$ and $0,54$ accordingly ($p<0,05$), and α -SMA+-stellate cells. Histological activity was prone to raise with the stage of fibrosis. Also the higher number of intrahepatic CD8+-lymphocytes, HAI and ALT elevation was identified in cases with viral genotype 3.

Conclusion. As a result, unfavorable implication of cell-related immune lesion and viral genotype 3 in fibrosis progression was demonstrated. The role of viral load was ambiguous.

Key words: chronic hepatitis C, fibrogenesis, genotype, liver biopsy, viral load.

Введение

Заболееваемость вирусным гепатитом С очень высока: по мнению экспертов, во всем мире инфицировано не менее 200 миллионов человек. Вирусный гепатит С является лидирующей причиной заболеваемости и смертности среди всех болезней печени. Это связано с тем, что в большинстве случаев (55–85%) вирусный гепатит С протекает в хронической форме, что приводит к частому возникновению таких осложнений, как фиброз и цирроз печени, а также гепатоцеллюлярный рак [1–4].

Вопросы патогенеза, прогноза и терапии хронического гепатита С (ХГС) широко изучаются во всем мире. Однако, даже несмотря на успехи в разработке противовирусных препаратов, вопросы терапии фиброза и цирроза во многом остаются открытыми [5]. Поэтому поиски патогенетического обоснования новых направлений терапии ХГС остаются актуальными.

Патологический процесс, вызываемый вирусом гепатита С (ВГС), представляет собой определенную цепочку событий: развивающийся острый гепатит переходит в хронический гепатит с последующим формированием цирроза и в ряде случаев — гепатоцеллюлярной карциномы [6]. Длительность и частота развития цирроза печени, по сведениям разных исследователей, существенно различаются, в среднем цирроз развивается в течение 20–30 лет у 10–20% больных. Клиническое течение фиброза и цирроза печени зачастую является непредсказуемым: может протекать индолентно, а может приводить к формированию гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной недостаточности. В среднем ежегодный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы составляет 1–5%, риск декомпенсации функций печени — 3–6%. В случае развития декомпенсации риск летального исхода в течение года составляет 15–20%. [7]

Попытка оценки и прогнозирования динамики течения патологического процесса достаточно давно изучается. В настоящий момент выделены следующие факторы риска: мужской пол, инфицирование в возрасте старше 40 лет, ожирение, сахарный диабет II типа, длительный прием алкоголя, коинфекция ВГВ и/или ВИЧ, длительная иммуносупрессия, отсутствие ответа на противовирусную терапию. Более того, динамика патологического процесса у одного и того же пациента может меняться со временем, вследствие развития вышеописанных состояний или без них, что характеризует его нелинейность и, вероятно, зависит от многих не до конца известных нам факторов, что существенно затрудняет прогнозирование течения ХГС [8].

Патологический процесс, развивающийся при ХГС, сложен и включает в себя несколько основ-

ных звеньев: повреждение и регенерация паренхимы печени, реактивные изменения резидентных непаренхиматозных клеточных популяций печени, своеобразный иммунный ответ и процессы организации с исходом в фиброз. Все эти звенья патогенеза взаимосвязаны между собой, и фиброз должен рассматриваться как неотъемлемая часть единого протекающего патологического процесса.

Вирус гепатита С способен непосредственно повреждать гепатоциты, индуцируя апоптоз, а также и опосредованно, задействуя иммунную систему. Вместе с тем, ВГС способен и нарушать механизмы апоптоза, оказывая таким образом противоапоптотический эффект [6]. Кроме того, ВГС блокирует интерфероновый ответ [1], оказывает прямое супрессивное действие на Т-лимфоциты [9], способен как ингибировать провоспалительные сигнальные пути, так и наоборот, стимулировать их [1]. ВГС оказывает прямой профиброгенный эффект на звездчатые клетки печени, а также опосредованный через TGF- β [10]. Вышеописанные эффекты ВГС меняются с течением патологического процесса, однако не совсем ясно, как именно. Вероятно, непосредственное повреждение гепатоцитов реализуется преимущественно на ранних стадиях процесса. На более поздних стадиях, когда реализуется процесс фиброгенеза, патологический иммунный ответ становится главным фактором повреждения гепатоцитов [6].

Дискутабельным является вопрос о различных фиброгенных свойствах ВГС в зависимости от генотипической принадлежности вируса [11]. Исследователи сообщают, что 3 генотип ВГС, в отличие от 1 генотипа, ассоциируется с более быстрым развитием фиброза, он ассоциирован с наихудшим ответом на терапию с формированием более тяжелого течения и более высокого уровня смертности, а также с более высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [12]. Показано, что ВГС с генотипом 1 поражает макрофаги, в отличие от генотипа 3, что обеспечивает его более длительное персистирование и, вероятно, требует более длительной терапии [36].

Непаренхиматозные клетки печени (клетки Купффера (КК), звездчатые клетки (ЗК), эндотелиоциты, дендритные клетки), а также Т-лимфоциты, НК-клетки и В-лимфоциты обеспечивают два основных свойства иммунной системы печени: создание толерагентной среды и реагирования в условиях патологии за счет высокой пластичности некоторых клеточных популяций, прежде всего макрофагального звена, что играет исключительно важную роль в патогенезе ХГС. Многие резидентные лимфоциты отличаются фенотипически, функционально и количественно от циркулирующих лимфоцитов по неизвестным

пока причинам [13]. Взаимодействие клеток Купфера, звездчатых, эндотелиальных и других непаренхиматозных клеток играет ключевую роль в формировании фиброза.

T-лимфоциты играют одну из ключевых ролей в иммунопатологическом процессе при ХВГС, и именно от характера T-клеточного иммунного ответа во многом зависит течение гепатита. Спонтанное разрешение вирусного гепатита С ассоциировано с выраженным и стойким CD4+/CD8+ T-клеточным ответом. При хроническом течении инфекции наблюдается слабый CD4+/CD8+ T-клеточный ответ, что приводит к неспособности элиминировать вирус [14]. Такое состояние T-лимфоцитов, в частности, характеризуется высокой готовностью к апоптозу [6, 9]. С этими особенностями T-клеточного ответа связано частое несоответствие морфологической оценки активности иммунного ответа с выраженностью клинико-лабораторных проявлений гепатита [6].

При ХГС КК обеспечивают разнонаправленные эффекты: способны как активировать T-лимфоциты, NK- и NKT-клетки, так и супрессировать T-клеточный ответ. [15] КК способны непосредственно ингибировать репликацию ВГС или опосредованно через активацию NK- и NKT-клеток, а также оказывать антиген-неспецифичный цитотоксический эффект, приводя к повреждению гепатоцитов [15]. КК, конечно, вовлечены и в процесс фиброгенеза, где также способны выполнять противоположные функции: выделяют различные профиброгенные факторы (ROS, ИЛ-6, ИЛ-1, TNF, PDGF, TGF β), которые активируют звездчатые клетки, а также профиброгенные факторы (коллагеназы, металлопротеиназы), и регулировать секрецию этих факторов другими клетками [15, 16].

В настоящее время утвердилось мнение, что центральным звеном в развитии фиброза является длительная активация ЗК под воздействием различных стимулов (от гепатоцитов, КК и эндотелиальных клеток) [17]. Если стимулы сохраняются длительное время, то ЗК превращаются в миофибробласты, которые начинают синтезировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), прежде всего, коллагенов I и III типов. Гомеостаз ЭЦМ зависит от баланса между его продукцией и деградацией, который обеспечивается прежде всего матричными металлопротеиназами и их ингибиторами (тканевыми ингибиторами матричных металлопротеиназ). ЭЦМ опосредованно влияет на клеточное окружение через различные цитокины, высвобождение которых, вместе с возрастающей плотностью ткани печени, является стимулом для активации, миграции и проявления сократительной способности ЗК, образуя, таким образом, порочный круг [17].

Разнонаправленные взаимосвязанные эффекты функционирования полиморфной популяции непаренхиматозных клеток печени в условиях здоровья обеспечивают поддержание баланса про- и противовоспалительных, про- и профиброзных эффектов, в условиях естественного течения ХГС лежат в основе преобладания провоспалительных и профиброзных эффектов, что приводит к прогрессии заболевания. Выявление закономерностей межклеточных взаимодействий позволит выделить комплекс прогностических критериев, позволяющих осуществлять прогнозирование неблагоприятного течения ХГС.

Цель исследования — определение клинических и иммуноморфологических предикторов прогрессирования фиброза печени при естественном течении ХГС.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 64 биоптата печени пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, переносивших естественное течение ХГС, обусловленного генотипом 1 (n = 28) и генотипом 3 (n = 29) вируса гепатита С с различной гистологической активностью (A1, A2 и A3 по METAVIR — 25, 32 и 7 пациентов соответственно) и степенью выраженности фиброза печени (F1, F2 и F3 по METAVIR — 9, 42 и 12 пациентов соответственно). Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие лабораторно подтвержденного ХГС с определением генотипа вируса и вирусной нагрузки, а также отсутствие противовирусной терапии. Критериями исключения были инфицирование вирусом гепатита В и ВИЧ. Биоптаты были получены при чрескожной биопсии печени, фиксированы в 10% нейтральном формалине, подвергались гистологической проводке и имбибированию парафином по стандартной методике. Из парафиновых блоков при помощи ротационного микротомы были изготовлены серийные срезы толщиной 4 мкм, гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, после чего заключались под покровные стекла. Аналитический этап работы осуществлялся с использованием светового микроскопа Carl Zeiss Axio Imager A2 (Германия). Определялась гистологическая активность и стадия хронического гепатита с использованием шкалы METAVIR [18].

Иммуногистохимические исследования выполнялись с использованием автоматического иммунофлуоресцентного анализатора A480 (Thermo Fisher Scientific, Великобритания), полимерной системы визуализации UltraVision Quanto (Thermo Fisher Scientific, Великобритания) и моноклональных антител к CD3 (1/300), CD8 (1/100), SMA (1/800), CD68 (1/6000) (Thermo Fisher Scientific, Великобритания) в соот-

ветствии с рекомендациями производителей реагентов. В качестве оптически плотной метки использован диаминобензидин (DAB).

Имуногистоморфометрические исследования выполнялись с использованием сканера Pannoramic 3DHISTECH (Венгрия) и морфометрической программы QuantCenter. Осуществлялся количественный подсчет абсолютного содержания CD3, CD8, CD68, alfa-SMA-позитивных клеток во II и III зонах ацинусов разных печеночных долек с пересчетом на 1 мм² среза ткани.

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

Результаты и обсуждение

Анализ результатов иммуногистоморфометрического исследования свидетельствует о клеточно-опосредованном иммунном характере

повреждения паренхимы печени при ХГС, когда увеличение содержания CD3-позитивных Т-лимфоцитов в паренхиме печени (преимущественно за счет CD8-позитивных Т-лимфоцитов) проявляется увеличением гистологической активности хронического гепатита (табл. 1) и выраженностью цитолитического синдрома (CD8 абс./ИГА – $r = 0,56$; CD8 абс./АлАт – $r = 0,45$; ИГА/АлАт – $r = 0,58$ при $p < 0,05$). Наши данные свидетельствуют о нарастании гистологической активности гепатита у пациентов с более выраженным фиброзом печени (рис. 1).

Вместе с тем, нарастание выраженности клеточно-опосредованного иммунного повреждения печени влечет за собой реактивное нарастание популяции CD68-позитивных макрофагов и alfa-SMA-позитивных активированных звездчатых клеток в паренхиме (см. табл. 1) лишь при слабой и умеренной гистологической активности хронического гепатита (A1 и A2 по METAVIR, CD8 абс./CD68 абс. – $r = 0,58$ и $0,54$ соответственно при $p < 0,05$), тогда как их абсолютное содержание не зависит от степени выраженности фиброза печени (табл. 2).

Таблица 1

Изменение клинических, морфологических и иммуноморфологических показателей в зависимости от гистологической активности ХГС

Показатель	ИГА-1 METAVIR		ИГА-2 METAVIR		ИГА-3 METAVIR		p
	n		n		n		
CD3, абс. в 1 мм ²	25	208,92±90,36 * **	32	314,21±161,02 *	7	423,57±147,56 **	*0,007 **0,001
CD8, абс. в 1 мм ²	25	133,04±55,45 **	32	226,87±126,99 **	7	370,57±181,09 ***	*0,0004 **0,0002 ***0,002
АЛТ, е/л	25	56,48±31,25 **	32	136,55±126,34 **	7	219,55±108,04 ***	*0,0001 **0,0004 ***0,04
CD68, абс. в 1 мм ²	25	409,04±108,81 *	32	488,25±155,9 *	7	475,42±106,95	*0,03
SMA-alfa, абс. в 1 мм ²	25	37,72±21,73 *	32	52,68±29,39 *	7	55,85±27,4	*0,027
F, METAVIR, баллы	25	0,72±0,54 **	32	1,28±0,72 **	7	2,14±0,89 ***	*0,001 **0,0004 ***0,02

* – 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;

*** – достоверные отличия значений показателей в группах пациентов с ИГА-2 и ИГА-3.

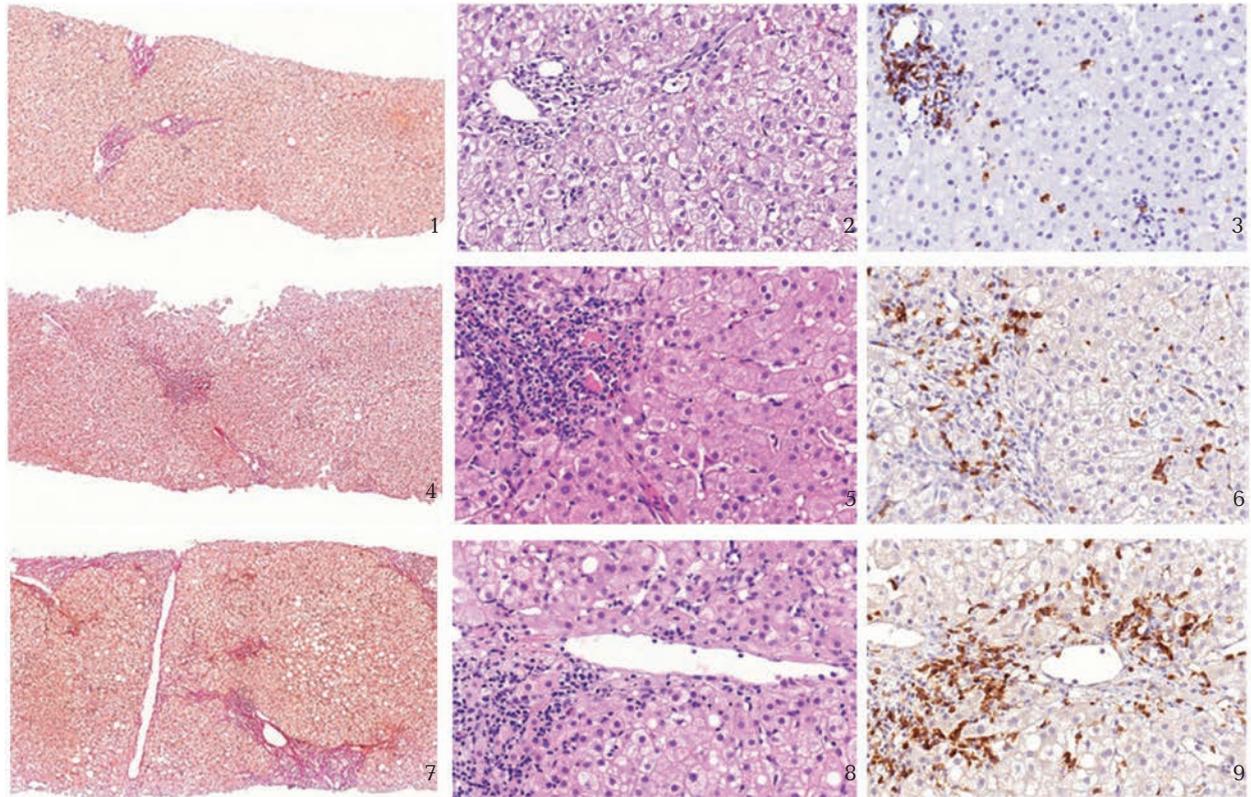


Рис. 1. Нарастание содержания внутрипеченочных CD8+ лимфоцитов и гистологической активности гепатита при увеличении степени фиброза: 1–3 – ХГС с низкой гистологической активностью (A1) без фиброза (F0); 4–6 – ХВГС с умеренной гистологической активностью (A2) и слабо выраженным фиброзом (F1); 7–9 – ХВГС с высокой гистологической активностью (A2) и умеренно выраженным фиброзом (F2–3); 1, 4, 7 – окраска по Ван-Гизону, ув. $\times 100$, 2, 5, 8 – окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$, 3, 6, 9 – экспрессия CD8 внутрипеченочными Т-лимфоцитами, ИГХ, DAB (коричневое окрашивание), ув. $\times 400$

Таблица 2

Изменение клинических, морфологических и иммуноморфологических показателей в зависимости от степени выраженности фиброза печени при ХГС

Показатель	F0 METAVIR		F1 METAVIR		F2–3 METAVIR		p
	n		n		n		
CD3, абс. в 1 мм ²	9	174,77±94,75 * **	42	294,07±131,07 *	12	356,16±197,61 **	*0,005 **0,017
CD8, абс. в 1 мм ²	9	125,33±74,16 * **	42	201,09±109,15 * ** **	12	318,08±183,31 * ** **	*0,013 **0,004 ***0,04
АЛТ, е/л	9	47,67±22,34 * **	42	100,77±85,44 * ** **	12	207,54±174,83 * ** **	*0,001 **0,005 ***0,04
CD68, абс. в 1 мм ²	9	385,66±91,97	42	478,73±138,48	12	456,83±121,71	>0,05
SMA-alfa, абс. в 1 мм ²	9	42±26,19	42	44,16±22,51	12	62,54±40,59	>0,05
ИГА, METAVIR, баллы	9	1,11±0,33 * **	42	1,66±0,57 * ** **	12	2,33±0,65 * ** **	*0,0003 **0,0001 *0,002

* – 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.

Статистически значимых различий гистологической активности хронического гепатита и степени выраженности фиброза в зависимости от величины вирусной нагрузки у пациентов нами не выявлено (рис. 2).

Анализ клинических, морфологических и иммуноморфологических показателей свидетельствует о более выраженном повреждении печени при ХГС, обусловленном 3 генотипом вируса гепатита С (рис. 3), когда абсолютное содержание CD8-позитивных лимфоцитов в паренхиме печени, выраженность гистологической активности гепатита и показатели цитолитического синдрома у больных ХГС, вызванным 3 генотипом вируса,

были достоверно выше, нежели у больных, заболевание у которых было вызвано 1 генотипом вируса гепатита С.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными большинства исследователей и свидетельствуют о важном значении повреждения печени в прогрессировании фиброза. Повреждение печени при ХГС имеет клеточно-опосредованный иммунный характер, о чем свидетельствует очевидное увеличение, по мере нарастания ИГА, абсолютного содержания внутрипеченочных CD8-позитивных Т-лимфоцитов, которые являются главными эффекторными клетками в клеточно-опосредованном иммунном ответе. Увеличение со-

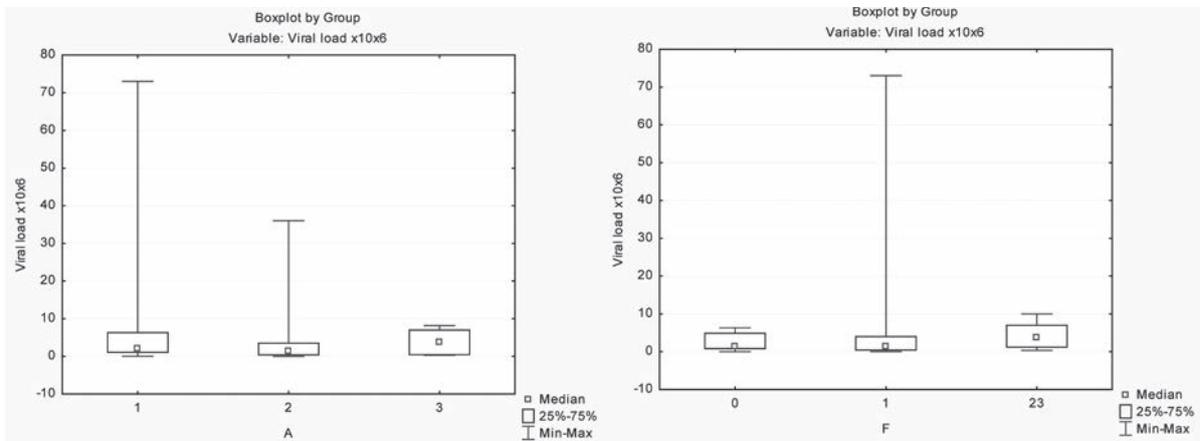


Рис. 2. Средние показатели вирусной нагрузки HCV (МЕ в 1 мл) в крови больных ХГС с разной гистологической активностью и степенью выраженности фиброза печени, $p > 0,05$

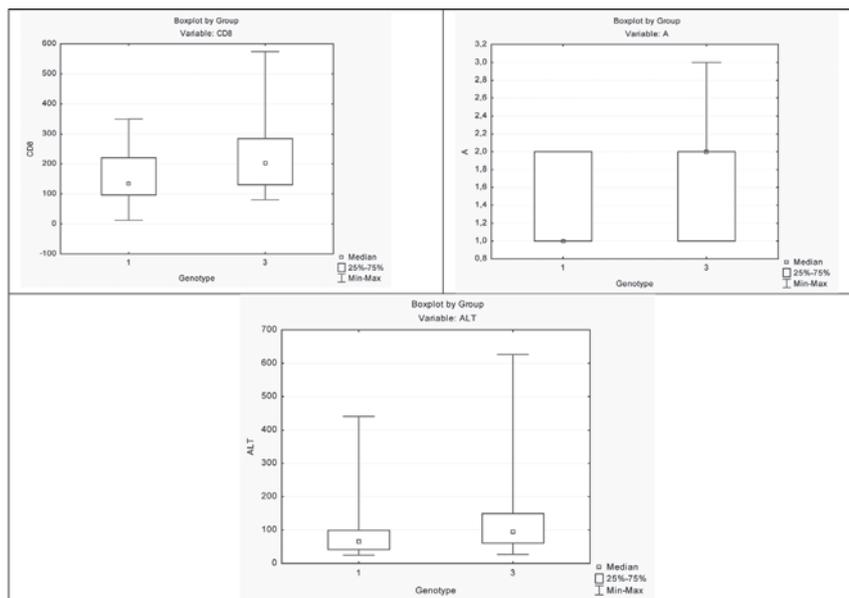


Рис. 3. Средние показатели содержания внутрипеченочных CD8-позитивных Т-лимфоцитов (абс. в 1 мм² среза ткани), гистологической активности гепатита (ИГА по METAVIR, баллы) и выраженности цитолитического синдрома (АлАт, ед./л) в зависимости от генотипа вируса, вызвавшего ХГС, $p < 0,05$

держания внутрипеченочных CD8⁺-лимфоцитов является основой нарастания гистологической активности и влечет за собой увеличение выраженности цитолитического синдрома, а также нарастание популяции CD68⁺ макрофагов и α -SMA⁺ звездчатых клеток, длительная активация которых приводит к коллагенообразованию и прогрессированию фиброза печени.

Данные исследователей относительно связи гистологической активности гепатита, степени фиброза печени и выраженности цитолитического синдрома противоречивы, однако преобладают представления, что достоверной связи между этими показателями не наблюдается [19, 20]. Нами выявлена умеренная степень положительной связи между выраженностью цитолитического синдрома и гистологической активностью гепатита. Эти противоречия, а также умеренный характер выявленной нами взаимосвязи могут быть обусловлены нелинейностью изучаемых процессов, а также сложными межклеточными взаимодействиями на различных этапах длительно протекающего патологического процесса.

Патогенетическое значение вирусной нагрузки при естественном течении ХГС также неоднозначно. В большинстве исследований корреляции между количественным показателем содержания РНК ВГС в сыворотке крови, ИГА и степенью выраженности фиброза не усматривается [19–21]. Нашим исследованием также показано отсутствие взаимосвязи между величиной вирусной нагрузки, ИГА и степенью выраженности фиброза печени.

Выявленные закономерности, касающиеся очевидной роли некрвоспалительной активности в фиброгенезе и неоднозначной роли вирусной нагрузки, отчасти объясняют некоторые аспекты проблем терапии ХГС. С появлением новых препаратов прямого противовирусного действия в большинстве случаев (89–96,7%) удается достичь эрадикации ВГС, что, как правило, сопровождается значительным клиническим улучшением [22]. Однако у части больных клинического улучшения достичь не удается [23], а в части наблюдений прогрессия фиброза осуществлялась, несмотря на эрадикацию ВГС [22]. Также в редких случаях клиническое улучшение наблюдалось у больных с персистенцией вируса, но в условиях отсутствия некрвоспалительной активности [24]. По-видимому, данные наблюдения и полученные нами данные говорят о том, что ВГС – возможно, лишь триггер патологического процесса, в то время как запущенный им иммунопатологический процесс является причиной прогрессии заболевания [6, 25, 26].

Результаты нашего исследования отчасти согласуются со сведениями других исследователей

и свидетельствуют о более высоком содержании CD8-позитивных лимфоцитов в паренхиме печени, более высокой гистологической активности гепатита и более выраженном цитолитическом синдроме у больных, инфицированных 3 генотипом вируса гепатита С, что отражает более агрессивный характер течения клеточно-опосредованного иммунного повреждения, обусловленный им. Более выраженное повреждение паренхимы печени, ассоциированное с 3 генотипом ВГС, ожидается приводит к менее благоприятному течению патологического процесса, а значит, к более быстрому формированию фиброза и цирроза печени.

Заключение

Таким образом, вопросы патогенеза и прогнозирования течения ХГС являются сложными и неоднозначными, что обусловлено особенностями самого ВГС, своеобразием реакции резидентных клеточных популяций печени и формирующегося клеточно-опосредованного иммунного ответа. Характер течения ХГС, обусловленного разными генотипами вируса, различен и имеет в своей основе различные патогенетические механизмы. Согласно результатам нашего исследования, высокая гистологическая активность и 3 генотип ВГС могут быть критериями прогноза неблагоприятного течения ХГС. Роль вирусной нагрузки в прогрессии фиброза неоднозначна и нуждается в дальнейшем изучении.

Литература

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 – P.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., Gkouvasos K., Pantopoulos K. // World Journal of Gastroenterology – 2014. – Т. 20 – № 32 – P.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 – P.374–383.
5. Zhang C.-Y. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. / Zhang C.-Y., Yuan W.-G., He P., Lei J.-H., Wang C.-X. // World journal of gastroenterology – 2016. – Т. 22 – № 48 – P.10512–10522.
6. Карев, В.Е. Клинические и иммуно-морфологические аспекты патогенеза хронической HBV- и HCV инфекции: автореф.дис...докт.мед.наук / В.Е. Карев. – СПб, 2016. – 40с
7. Westbrook R.H. Natural history of hepatitis C / Westbrook R.H., Dusheiko G. // Journal of Hepatology – 2014. – Т. 61 – № 1 – P.S58–S68.
8. European Association for Study of Liver and others. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus

infection. / European Association for Study of Liver and others. // *Journal of hepatology* – 2014. – Т. 60 – № 2 – P.392.

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

10. Wong G.L.-H. Prediction of fibrosis progression in chronic viral hepatitis / Wong G.L.-H. // *Clinical and Molecular Hepatology* – 2014. – Т. 20 – № 3 – P.228.

11. Lingala S. Natural History of Hepatitis C / Lingala S., Ghany M.G. // *Gastroenterology Clinics of North America* – 2015. – Т. 44 – № 4 – P.717–734.

12. Shahnazarian V. Hepatitis C virus genotype 3: Clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges / Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. // *Annals of Gastroenterology* – 2018. – Т. 31 – № 5 – P.541–551.

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

14. Лобзин, Ю.В. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* – 2007. – № 6. – С. 75–84.

15. 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 – P.660–671.

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

17. Elpek G.Ö. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update / Elpek G.Ö. // *World Journal of Gastroenterology* – 2014. – Т. 20 – № 23 – P.7260–7276.

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

19. McCormick S.E. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. / McCormick S.E., Goodman Z.D., Maydonovitch C.L., Sjogren M.H. // *American Journal of Gastroenterology* – 1996. – Т. 91 – № 8.

20. Moliner L. De Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features / Moliner L. De, Pontisso P., Salvo G.L. De, Cavalletto L., Chemello L., Alberti A. – 1998. – P.856–860.

21. Ghany M.G. Correlation between serum HCV RNA and aminotransferase levels in patients with chronic HCV infection / Ghany M.G., Chan T.M., Sanchez-Pescador R., Urdea M., Lok A.S.F. // *Digestive Diseases and Sciences* – 1996. – Т. 41 – № 11 – P.2213–2218.

22. Vinaixa C. Disease Reversibility in Patients With Post-Hepatitis C Cirrhosis / Vinaixa C., Strasser S.I., Berenguer M. // *Transplantation* – 2017. – Т. 101 – № 5 – P.916–923.

23. D'Ambrosio R. Should surveillance for liver cancer be modified in hepatitis C patients after treatment-related cirrhosis regression? / D'Ambrosio R., Colombo M. // *Liver International* – 2016. – Т. 36 – № 6 – P.783–790.

24. Mallet V. Annals of Internal Medicine Article Brief Communication: The Relationship of Regression of Cirrhosis to / Mallet V. – 2008. – P.399–404.

25. Li H. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. / Li H., Huang M.-H., Jiang J.-D., Peng Z.-G. // *World journal of gastroenterology* – 2018. – Т. 24 – № 47 – P.5297–5311.

26. Сысоев К.А. Профиль цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с хроническим гепатитом С / К.А.

Сысоев [и др.] // *Инфекция и иммунитет* – 2013. – Т. 3 – № 1.

References

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 – P.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., Gkouvatso K., Pantopoulos K. // *World Journal of Gastroenterology* – 2014. – Т. 20 – № 32 – P.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 – P.374–383.

5. Zhang C.-Y. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. / Zhang C.-Y., Yuan W.-G., He P., Lei J.-H., Wang C.-X. // *World journal of gastroenterology* – 2016. – Т. 22 – № 48 – P.10512–10522.

6. Karev, V.E. Clinical and immunomorphological aspects of pathogenesis of chronic HBV- and HCV infection: autoref. diss.doct.med.nauk/ V.E.Karev. – SPb, 2016. – 40p.

7. Westbrook R.H. Natural history of hepatitis C / Westbrook R.H., Dusheiko G. // *Journal of Hepatology* – 2014. – Т. 61 – № 1 – P.S58–S68.

8. European Association for Study of Liver and others. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. / European Association for Study of Liver and others. // *Journal of hepatology* – 2014. – Т. 60 – № 2 – P.392.

9. Ivashkin V.T. Immune system and lesion of liver at chronic hepatitis B and C / Ivashkin V.T. // *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology* – 2009. – Т.19 – № 6 – p.4-10

10. Wong G.L.-H. Prediction of fibrosis progression in chronic viral hepatitis / Wong G.L.-H. // *Clinical and Molecular Hepatology* – 2014. – Т. 20 – № 3 – P.228.

11. Lingala S. Natural History of Hepatitis C / Lingala S., Ghany M.G. // *Gastroenterology Clinics of North America* – 2015. – Т. 44 – № 4 – P.717–734.

12. Shahnazarian V. Hepatitis C virus genotype 3: Clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges / Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. // *Annals of Gastroenterology* – 2018. – Т. 31 – № 5 – P.541–551.

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

14. Lobzin Yu.V. Immunopathogenesis of viral hepatitis C Immunological markers of the disease progression/ Lobzin Yu.V., Nikitin V.Yu., Sukhina L.A., Tsigan V.N., Mitin Yu.A. // *Journal of microbiology, epidemiology and immunopathology* – 2007. – № 6 – p.75-84.

15. 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 – P.660–671.

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

17. Elpek G.Ö. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update / Elpek G.Ö. // *World Journal of Gastroenterology* – 2014. – Т. 20 – № 23 – P.7260–7276.

18. Bedossa P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / Bedossa P., Poynard T. // *Hepatology* — 1996. — Т. 24 — № 2 — P.289–293.
19. McCormick S.E. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. / McCormick S.E., Goodman Z.D., Maydonovitch C.L., Sjogren M.H. // *American Journal of Gastroenterology* — 1996. — Т. 91 — № 8.
20. Moliner L. De Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features / Moliner L. De, Pontisso P., Salvo G.L. De, Cavalletto L., Chemello L., Alberti A. — 1998. — P.856–860.
21. Ghany M.G. Correlation between serum HCV RNA and aminotransferase levels in patients with chronic HCV infection / Ghany M.G., Chan T.M., Sanchez-Pescador R., Urdea M., Lok A.S.F. // *Digestive Diseases and Sciences* — 1996. — Т. 41 — № 11 — P.2213–2218.
22. Vinaixa C. Disease Reversibility in Patients With Post-Hepatitis C Cirrhosis / Vinaixa C., Strasser S.I., Berenguer M. // *Transplantation* — 2017. — Т. 101 — № 5 — P.916–923.
23. D'Ambrosio R. Should surveillance for liver cancer be modified in hepatitis C patients after treatment-related cirrhosis regression? / D'Ambrosio R., Colombo M. // *Liver International* — 2016. — Т. 36 — № 6 — P.783–790.
24. Mallet V. *Annals of Internal Medicine Article Brief Communication: The Relationship of Regression of Cirrhosis to* / Mallet V. — 2008. — P.399–404.
25. Li H. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. / Li H., Huang M.-H., Jiang J.-D., Peng Z.-G. // *World journal of gastroenterology* — 2018. — Т. 24 — № 47 — P.5297–5311.
26. Sysoev K.A. Cytokines and chemokines in the blood plasma of patients with chronic hepatitis C. / Sysoev K.A., Chukhlov A.B., Shakhmanov D.M., Zhdanov K.V., Totolian Areg A. // *Infection and immunity* — 2013. — Т.3 — № 1.

Авторский коллектив:

Карабак Ирина Александровна — очный аспирант отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-967-562-26-74, e-mail: irina-karabak@mail.ru

Лобзин Дмитрий Юрьевич — врач ультразвуковой диагностики клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, врач-инфекционист кафедры и клиники инфекционных болезней (с курсом паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, тел.: +7-911-189-66-76, e-mail: dlobzin89@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич — руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru