

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Ю.Г. ПРИТУЛИНА, С.Е. ПРОКОПЕНКО

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д.10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: inf-vgma@rambler.ru

**Аннотация. Введение.** Вирусные гепатиты в наше время представляют серьезную проблему для мировой системы здравоохранения ввиду повсеместного распространения, высокого уровня заболеваемости, особенно среди лиц работоспособного возраста. Развитие противовирусных препаратов прямого противовирусного действия изменило взгляд на гепатит С. По данным множества исследований, эти препараты позволяют добиться устойчивого вирусологического ответа более чем в 90% случаев. **Цель исследования** – изучение изменения иммунологических показателей у больных с хроническим вирусным гепатитом С, а так же оценка длительности сохранения этих изменений после достижения устойчивого вирусологического ответа. **Материалы и методы исследования.** В ходе исследования было обследовано 52 больных хроническим вирусным гепатитом С, в возрасте от 18 до 67 лет, получавших терапию препаратами прямого противовирусного действия. До её начала и через год после достижения устойчивого вирусологического ответа обследуемым пациентам проводилось исследование ряда иммунологических показателей: уровня Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, натуральных киллеров, NKT-клеток, индекса теста восстановления нитросинего тетразолия, интерлейкинов 2, 4, 10, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферона, хемокина CXCL-10 (IP-10). **Результаты и их обсуждение.** В ходе работы удалось установить, что при течении хронического вирусного гепатита С, были выявлены такие изменения, как повышение уровня интерлейкина-4 и хемокина IP-10, снижение у ряда пациентов уровней Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, натуральных киллеров. Отмечалось выраженное снижение индекса активности нитросинего тетразолия. Кроме того, повышение уровня интерлейкина-4 и хемокина IP-10, снижение количества В-лимфоцитов и натуральных киллеров, а так же индекса активности нитросинего тетразолия сохранялись и через год после достижения устойчивого вирусологического ответа.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, иммунология, цитокины, лимфоциты.

## IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

Yu.G. PRITULINA, S.E. PROKOPENKO

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of health of the Russian Federation, Department of Infectious Diseases, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: inf-vgma@rambler.ru

**Abstract. Introduction.** Viral hepatitis is currently a serious problem for the global health system due to its widespread and high incidence. The development of direct antiviral drugs has changed the scientific vision for hepatitis C. According to numerous studies, these drugs can achieve a stable virological response in more than 90% of cases. **The research purpose** was to study the changes in immunological parameters in patients with chronic viral hepatitis C, as well as to assess the duration of preservation of these changes after achieving a stable virological response. **Materials and methods.** The study examined 52 patients with chronic hepatitis C, aged 18 to 67 years, who were treated with direct antiviral drugs. Before its beginning and a year after achieving a stable virological response, the patients were examined for immunological indicators: the level of T-helpers, T-suppressors, B-lymphocytes, natural killers, NKT cells, the index of the nitrobluetetrazole recovery test, interleukins 2, 4, 10,  $\gamma$ -interferon, and chemokine CXCL-10 (IP-10). **Results and its discussion.** During the work, it was found that during the course of chronic viral hepatitis C were detected an increase in the level of interleukin-4 and chemokine IP-10, decrease in the levels of T-helpers, T-suppressors, B-lymphocytes, and natural killers in some patients. It was revealed a reduction in activity index and nitrobluetetrazole. In addition, there were an increase in the level of interleukin-4 and chemokine IP-10, a decrease in the number of B-lymphocytes and natural killers, as well as the activity index of nitrobluetetrazolium persisted a year after achieving a stable virological response.

**Keywords:** chronic viral hepatitis C, immunology, cytokines, lymphocytes.

**Введение.** Вирусные гепатиты занимают особое место среди хронически протекающих заболеваний. Особенно это касается вирусных гепатитов, передающиеся парентеральным путем, что обусловлено особенностями их клинического течения, распространенностью стертых, латентно протекающих форм,

трудно диагностируемых, чаще дающих хронизацию процесса и осложняющихся циррозом печени, а в ряде случаев гепатоцеллюлярной карциномой (первичным раком печени) [3, 4, 9]. *Вирусный гепатит С* (ВГС) наряду с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, гепатитом *B* и рядом других инфекционных болезней является глобальной медико-социальной проблемой, нередко приводящей к хроническому заболеванию [4, 9]. Согласно последним оценкам ВОЗ, число больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) в мире в 2015 г. составило 71 млн. человек [12]. Заболеваемость ХГС в России, по данным Роспотребнадзора, составляет 58,5 на 100 тыс. случаев [7]. Неблагоприятными исходами ХГС являются *цирроз печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК). Согласно результатам мета-анализа, через 20 лет после инфицирования ЦП формируется в среднем у 16% больных [12, 17]. ЦП может рассматриваться как предраковое состояние, поскольку большинство случаев ГЦК встречаются у пациентов с выраженным фиброзом печени, а риск развития заболевания увеличивается со стадией фиброза. После возникновения цирроза, связанного с ВГС, ГЦК развивается со скоростью до 8% в год (в среднем 1-4%) [6, 9]. Первичный рак печени, который в большинстве случаев представлен ГЦК, является пятой ведущей причиной возникновения злокачественных новообразований и третьей ведущей причиной смерти от них в мире [11], число смертей от первичного рака печени в исходе ХГС во всем мире увеличилось с 87 400 человек в 1990 г. до 342 500 в 2013 г. [13]. В отношении гепатита *C* на трансплантацию печени ежегодно тратится около 300 миллионов долларов, а экономическое бремя расходов на лечение инфицированных пациентов приближается к 9 миллиардам долларов [10, 15]. Согласно проведенным расчетам в России, в 2015 г. от ЦП непосредственно в результате ХГС умерло 14 792 чел., а от ГЦК в результате ХГС – 1635 чел. [6, 14]. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, в 2016 г. от гепатита *C* умерли приблизительно 399 000 человек, главным образом от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [6, 13].

ВГС обладает тонкими механизмами защиты, позволяющими избежать гуморального и цитотоксического ответа организма. В результате этого, при хронической инфекции ВГС иммунный ответ меняется со временем, и прогрессирование заболевания сопровождается постепенным его ухудшением [8].

С момента открытия вируса гепатита *C* в 1989 году, явившегося предметом изучения молекулярной биологии, усилия по получению надежных систем *in vitro* и поиску лекарства шли параллельно и, безусловно, способствовали высококачественным фундаментальным и клиническим исследованиям. В результате у человечества появились инструменты для лечения хронического гепатита *C* [11]. Развитие *препаратов прямого противовирусного действия* (ПППД) изменило взгляд на гепатит *C*. По данным множества исследований, безинтерфероновая терапия является очень эффективной, позволяя при правильном подборе препаратов добиться *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) более чем в 90% случаев [1, 2, 11].

**Цель исследования** – изучить изменения иммунологических показателей на фоне хронической инфекции вирусного гепатита *C*, а так же установить, сохраняются ли эти изменения через год после достижения устойчивого вирусологического ответа на фоне терапии препаратами прямого противовирусного действия.

**Материалы и методы исследования.** В ходе исследования было обследовано 52 больных хроническим вирусным гепатитом *C*, в возрасте от 18 до 67 лет, находившихся на стационарном и/или амбулаторном лечении в трех лечебно-диагностических учреждениях г. Воронежа: в БУЗ ВО ВОКЦПБС, в БУЗ ВО ВОКИБ и в БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №4» в 2018-2020 гг.

**Критериями включения** больных в исследование были: 1) наличие подтвержденного хронического вирусного гепатита *C* в фазе репликации до назначения противовирусной терапии (по данным иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции), 2) возраст от 18 до 75 лет, 3) вирусная нагрузка >125 копий/мл до назначения противовирусной терапии. Все больные, вошедшие в исследование, проходили терапию ПППД. Использовались следующие препараты: софосбувир производства «Фармстандарт» (совместно с *Gilead Sciences*), даклатасвир фирмы «Фармстандарт», Викайра-ПАК фирмы «*AbbVie Inc.*». Для лечения использовались схемы, имеющиеся в Российских рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом *C* и разработанные *EASL* (Европейской ассоциацией по изучению печени) [4]. В исследование не включались больные с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, онкологическими заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, с декомпенсацией хронических легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточностью, беременные и женщины в период лактации.

В ходе работы обследуемые больные с хроническим вирусным гепатитом *C* были разделены на 2 группы (табл. 1).

Всем включенным в исследование больным проводилось исследование ряда иммунологических показателей до и через год после курса лечения препаратами прямого противовирусного действия. Определялись уровни *T*-хелперов, *T*-супрессоров, *B*-лимфоцитов, натуральных киллеров, *NKT*-клеток, активности фагоцитоза, индекса *тест восстановления нитросинего тетразолия* (НСТ), являющегося индикатором содержания нейтрофилов, содержащих активные формы кислорода и способных к бактерицидной активности) и сыворотки для определения интерлейкинов 2, 4, 10, *фактора некроза опухоли-α* (ФНО-α),

$\gamma$ -интерферона, хемокина CXCL-10 (IP-10). Всем пациентам проводился фиброскан для оценки степени фиброза печени.

Таблица 1

Распределение пациентов на группы

1 группа – до лечения (29 человек)	
Фиброз 0-2	18
Фиброз 3-4	11
2 группа – через 48 недель (или 1 год) после УВО (23 человека)	
Фиброз 0-2	13
Фиброз 3-4	10

Таблица 2

Характеристика показателей больных ХВГС вошедших в исследование

Показатель	Больные хроническим вирусным гепатитом С до назначения ПППД, N=29	Больные хроническим вирусным гепатитом С через год после достижения УВО, N=23
Мужчины, n (%)	11 (37,9%)	11 (47,8%)
Женщины, n (%)	18 (62,1%)	12 (52,2%)
Фиброз печени F=0 баллов METAVIR, n (%)	8 (27,6%)	6 (26,2%)
Фиброз печени F=1 балл METAVIR, n (%)	5 (17,2%)	4 (17,3%)
Фиброз печени F=2 балла METAVIR, n (%)	6 (20,7%)	3 (13,1%)
Фиброз печени F=3 балла METAVIR, n (%)	5 (17,2%)	5 (21,7%)
Фиброз печени F=4 балла METAVIR, n (%)	5 (17,2%)	5 (21,7%)
Генотип 1, n (%)	19 (65,5%)	14 (60,8%)
Генотип 2, n (%)	3 (10,3%)	3 (13,1%)
Генотип 3, n (%)	7 (24,2%)	6 (26,1%)

Для статистического анализа количественных признаков использовали *t*-критерий Стьюдента с уровнем значимости  $\alpha$ , равным 0,05, обеспечивающим вероятность ошибки  $p < 0,05$ , допустимой для проведения медицинских научных исследований. При отсутствии нормального распределения совокупностей применялись непараметрические критерий Манна-Уитни (при сравнении двух выборок). Средние значения были представлены *медианой* (*M*), поскольку распределение исследуемых величин не являлось нормальным, а экстремальные значения переменной оказывают на медиану куда меньшее значение, чем на среднее арифметическое. Средние значения были представлены вместе со *стандартным отклонением* ( $\sigma$ ). Для исследования статистической значимости различий результатов использовалась программа SPSS Statistics 25, Microsoft Excel.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе изучения иммунологических нарушений в крови пациентов с хроническим вирусным гепатитом С до назначения ПППД были выявлены следующие изменения. Изменения интерлейкинового профиля показало, что у 27,6% пациентов выявилось повышение уровня интерлейкина-4. Повышение остальных исследуемых цитокинов (интерлейкин-2, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферон) хоть и отмечалось у отдельных пациентов, но было статистически незначимо. Совсем иная картина обнаруживалась при исследовании хемокина IP-10, уровень которого повышался у подавляющего большинства пациентов с хроническим гепатитом С. Так же отмечены сдвиги и среди популяций лимфоцитов: понижение уровня Т-хелперов (27,6%) и Т-супрессоров (27,6%), количества В-лимфоцитов (31%), натуральных киллеров (34,5%), а также выраженное снижение индекса активности НСТ, указывающего на состояние кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов (он был снижен у 75,9% пациентов).

Через год после достижения устойчивого вирусологического ответа (после проведенной терапии ПППД) на фоне отрицательных результатов РНК вируса гепатита С отмечалось улучшение ряда иммунологических показателей, в частности численность популяций Т-хелперов и Т-супрессоров возросла и пришла в норму в большинстве случаев. Однако по-прежнему оставался повышенным уровень интерлейкина-4 (в 27,2% случаев), в то время как другие исследуемые цитокины изменялись лишь в отдельных

случаях, не демонстрируя статистической значимости. Что касается различных популяций лимфоцитов, то, не смотря на годовой период устойчивого вирусологического ответа, уровни *B*-лимфоцитов и натуральных киллеров оставались пониженными (в 39,1% и 43,5% случаев соответственно), уровень хемокина *IP-10* так же снижался, но не достиг нормальных значений. Кроме того, индекс активности НСТ хоть и несколько улучшился, но так же оставался низким в 65% случаев (табл. 3).

Таблица 3

Иммунологические показатели крови у больных ХВГС разного возраста

Показатель	Норма	Больные хроническим вирусным гепатитом <i>C</i> до назначения ПППД, <i>N</i> =29		Больные хроническим вирусным гепатитом <i>C</i> через год после достижения УВО, <i>N</i> =23	
		Медиана, ( <i>M</i> ± <i>σ</i> )	Частота нарушений, %	Медиана, ( <i>M</i> ± <i>σ</i> )	Частота нарушений, %
<i>T</i> -хелперы	0,58-1,336	0,8±0,29	27,6*	0,87±0,21	13
<i>T</i> -супрессоры	0,372-0,974	0,4±0,21	27,6*	0,47±0,12	13
<i>B</i> -лимфоциты	0,111-0,369	0,2±0,11	31*	0,18±0,10	39,1*
<i>NK</i> -клетки	0,12-0,369	0,2±0,21	34,5*	0,21±0,14	43,5*
<i>NKT</i> -клетки	0,002-0,09	0,1±0,23	27,6*	0,05±0,02	13
Индекс активности НСТ	2-5	1,5±0,46*	75,9*	1,63±0,41*	65*
$\gamma$ -интерферон, пг/мл	<20	17,2±1,43	17,2	19,0±7,2	13
Интерлейкин -2, пг/мл	<5	3,7±3,4	13,8	4,0±1,3	8,6
Интерлейкин-4, пг/мл	<2	1,7±1,9	27,6*	1,2±3,1	26,1*
Интерлейкин -10, пг/мл	<5	3,8±2,9	10,3	4,16±2,9	13
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	<1	0,34±0,19	13,8	0,25±0,21	17,4
<i>IP-10</i> , пг/мл	145–184,5	561±117*	89,7*	443±96*	86,9*

Примечание: НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия; \* –  $p < 0,05$  – статистически значимые отличия между изучаемыми показателями у обследованных пациентов и нормой

Зависимости выраженности иммунологических нарушений от степени фиброза и генотипа вируса мы не выявили. Они отмечались как у пациентов с фиброзом *F0*, так и у больных с другими степенями фиброза.

Таким образом, мы выявили изменения в иммунологических показателях больных хроническим вирусным гепатитом *C*, некоторые из которых приходили в норму через год после достижения устойчивого вирусологического ответа на фоне применения препаратов прямого противовирусного действия. В то же время другие сохранялись и через год после достижения устойчивого вирусологического ответа при отсутствии определяемой методом полимеразной цепной реакции РНК вируса в крови.

Такие изменения иммунологических показателей, как снижение популяций *T*-хелперов, *NK*-клеток, *B*-лимфоцитов, являются закономерными для хронической, длительно протекающей инфекции и говорят, возможно, о некотором «истощении» функциональных возможностей иммунной системы. Вероятно, это связано с патогенезом хронического гепатита *C*. Высокая скорость мутаций и динамичная эволюция пула «квазивидов» вируса являются факторами, позволяющими вирусу гепатита *C* эффективно накапливать адаптивные мутации, способствующие выживанию вируса под селективным давлением иммунной системы и хронизации процесса [16]. Иммунная система вынуждена «подбирать» всё новые и новые антитела к изменяющемуся вирусу, и в какой-то момент, вероятно, происходит её истощение. Причём часть этих изменений, согласно нашей работе, сохранялись по крайней мере на протяжении года после достижения устойчивого вирусологического ответа. Мы планируем продолжить работу, чтобы накопить больше материалов, увеличить сроки наблюдения и попытаться отследить влияние выявленных нарушений на здоровье исследуемых пациентов.

**Выводы.** В ходе нашей работы нам удалось установить, что в процессе течения хронического вирусного гепатита *C*, в иммунологических показателях пациентов отмечается ряд изменений, самые частые из которых: повышение уровня интерлейкина-4, значительное и частое повышение уровня хемокина *IP-10*, снижение у ряда пациентов уровней *T*-хелперов и *T*-супрессоров, *B*-лимфоцитов, натуральных киллеров, выраженное снижение индекса активности НСТ. Так же, в нашей работе было выявлено, что некоторые изменения сохраняются в течение года после достижения устойчивого вирусологического ответа. В частности: повышение уровня интерлейкина-4, снижение количества *B*-лимфоцитов и натуральных киллеров. Хотя исходно повышенный уровень хемокина *IP-10* снижался после достижения ус-

тойчивого вирусологического ответа, но так и не достиг нормальных значений. Индекс активности НСТ хоть и несколько улучшился, всё же оставался низким в 65% случаев.

### Литература

1. Басина В.В., Сухорук А.А., Арсентьева Н.А. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим гепатитом С во время противовирусной терапии в безинтерфероновом режиме // Казанский Медицинский Журнал. 2018. №5. С. 760–765. DOI: 10.17816/KMJ2018-760.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Абдурахманов Д.Т. Современные возможности противовирусной терапии с использованием Даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: Результаты программы индивидуального доступа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. № 27 (6). С. 52–62. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62.
3. Нечаев В.В., Мукомолов С.Л., Назаров В.Ю., Пожидаева Л.Н., Чахарьян В.В. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 3. С. 4–9.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. С. 115–117.
5. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции // Инфекционные болезни. 2018. № 16(3). С. 37–45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
6. Шаханина И.Л., Осипова Л.А. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. №4. С. 19–25
7. Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России. Материалы международного симпозиума. Брест, 2011. С. 184–186.
8. Baskic D., Vukovic V., Popovic S., Jovanovic D., Mitrovic S., Djurdjevic P. Chronic Hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution // PLoS ONE. 2019. №14(7). P. e0219508. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219508>.
9. Chigbu D.I., Loonawat R., Sehgal M., Patel D., Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence // Cells. 2019. №8(4). P. 376. DOI:10.3390/cells8040376.
10. El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2012. № 142(6). P. 1264–1273. DOI: 10.1053/j.gastro. 2011.12.061.
11. Forns X., Berg T. Hepatitis C virus - A teacher of clinical research, cell biology and immunology // J Hepatol. 2016. №65. DOI:10.1016/j.jhep.2016.08.003.
12. Global hepatitis report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
13. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Elsevier, 2015.
14. Goossens N., Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma // ClinMolHepatol. 2015. № 21(2). P. 105–114.
15. Hepatitis C An Epidemic for Anyone. UShealthCareCost73: Theepidemic. 2018.
16. Kalinina O.V. Hepatitis C virus: variability mechanisms, classification, evolution // Problems of Virology. 2015. №1. P. 5–10.
17. Thein H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and metaregression // Hepatology. 2008. №48(2). P. 418–431. DOI: 10.1002/hep.22375

### References

1. Basina VV, Suhoruk AA, Arsent'eva NA. Kliniko-immunologicheskaja harakteristika pacientov s hronicheskim gepatitom S vo vremja protivovirusnoj terapii v bezinterferonovom rezhime [Clinical and immunological characteristics of patients with chronic hepatitis C during antiviral therapy in an interferon-free regime]. Kazanskij Medicinskij Zhurnal. 2018;5:760-5. DOI: 10.17816/KMJ2018-760. Russian.
2. Ivashkin VT, Maevskaja MV, Abdurahmanov DT. Sovremennye vozmozhnosti protivovirusnoj terapii s ispol'zovaniem Daklatasvira pri lechenii bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom S: Rezul'taty programmy individual'nogo dostupa [Modern possibilities of antiviral therapy using Daclatasvir in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C: Results of the individual access program]. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017;27(6):52-62. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62. Russian.

3. Nechaev VV, Mukomolov SL, Nazarov VJ, Pozhidaeva LN, Chahar'jan VV. Hronicheskie virusnye gepatity: proshloe, nastojashhee, budushhee [Chronic viral hepatitis: past, present, future] *Epidemiology and infectious diseases*. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2013;3:4-9. Russian.
4. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2015 godu: Gosudarstvennyj doklad [On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2015: State report]. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka; 2016. Russian.
5. Pimenov NN, Komarova SV, Karandashova IV, Capkova NN, Volchkova EV, Chulanov VP. Gepatit S i ego ishody v Rossii: analiz zabolevaemosti rasprostranennosti i smernosti do nachala programmy jeliminacii infekcii [Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of morbidity prevalence and mortality before the start of the infection elimination program]. *Infekcionnye bolezni*. 2018;16(3):37-45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45 Russian.
6. Shahanina IL, Osipova LA. Jekonomicheskie poteri ot infekcionnoj zabolevaemosti v Rossii: velichiny i tendencii [Economic losses from infectious morbidity in Russia: values and trends]. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2005;4:19-25 Russian.
7. Shahgil'djan IV, Ershova ON, Mihajlov MI. Sovremennaja karakteristika ostrogo i hronicheskogo gepatita S v Rossii [Modern characteristics of acute and chronic hepatitis C in Russia]. *Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma*. Brest; 2011. Russian.
8. Baskic D, Vukovic V, Popovic S, Jovanovic D, Mitrovic S, Djurdjevic P. Chronic Hepatitis C: Conspetus of immunological events in the course of fibrosis evolution. *PLoS ONE*. 2019;14(7): e0219508. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219508>.
9. Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells*. 2019;8(4):376. DOI:10.3390/cells8040376.
10. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
11. Fornis X, Berg T. Hepatitis C virus - A teacher of clinical research, cell biology and immunology. *J Hepatol*. 2016;65. DOI:10.1016/j.jhep.2016.08.003.
12. Global hepatitis report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
13. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Elsevier; 2015.
14. Goossens N, Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *ClinMolHepatol*. 2015;21(2):105-14.
15. Hepatitis C An Epidemic for Anyone. *UShealthCareCost73: Theepidemic*. 2018.
16. Kalinina OV. Hepatitis C virus: variability mechanisms, classification, evolution. *Problems of Virology*. 2015;1:5-10.
17. Thein H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and metaregression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31. DOI: 10.1002/hep.22375

---

**Библиографическая ссылка:**

Приюлина Ю.Г., Прокопенко С.Е. Иммунологические аспекты терапии хронического гепатита C // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-6.pdf> (дата обращения: 03.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-6\*

**Bibliographic reference:**

Pritulina YUG, Prokopenko SE. Immunological aspects of therapy of chronic hepatitis C [Immunological aspects of treatment of chronic hepatitis C]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Feb 03];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-6

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>