

26. *Glutathione* metabolism and its implications for health / G. Wu, Y. Z. Fang, S. Yang [et al.] // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P. 489–492.

27. *Evidence* of apoptosis in alcoholic cardiomyopathy / J. Fernández-Sola, F. Fatjo, E. Sacanella [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2006. – Vol. 37. – P. 1100–1110.

28. *Alcohol* increases tumor necrosis alpha and decreases nuclear factor-kappaB to activate hepatic apoptosis in genetically obese mice / M. A. Robin, C. Demeilliers, A. Sutton [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 1280–1290.

29. *Mechanisms* of alcohol-induced tissue injury / P. E. Molina, J. B. Hoek,

S. Nelson [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Dis.* – 2003. – Vol. 27. – P. 563–575.

30. *Inhibition* of store-operated Ca(2+) channels prevent ethanol-induced intracellular Ca(2+) increase and cell injury in a human hepatoma cell line / H. Liu, X. Jia, Z. Luo [et al.] // *Toxicol Lett.* – 2012, Feb 5. – Vol. 208 (3). – P. 254–261. Epub 2011, Nov 17.

УДК 616.36-002.2-08:612.017

К. Л. Сервецький, Т. В. Чабан, О. М. Усиченко, К. М. Усиченко

МЕХАНІЗМИ ТРИВАЛОЇ ПЕРСИСТЕНЦІЇ ВІРУСІВ ГЕПАТИТІВ В, С ТА ПРИ ПОЄДНАНІЙ ПАТОЛОГІЇ В+С ІНФЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Зростаюча захворюваність на гепатит С і В, особливо серед осіб молодого віку, високий ризик розвитку хронічних форм хвороби, часте формування цирозу, а також розвиток гепатоцелюлярної карциноми роблять проблему гепатитів С і В однією з найважливіших у інфекційній патології [1–3].

Причини тривалої персистенції вірусів гепатиту В (HBV) і С (HCV) в організмі остаточно не вивчені. Сьогодні не з'ясовані механізми формування хронічного гепатиту і подальшого його прогресування з переходом у цироз печінки, що є однією з актуальних проблем сучасної клінічної імунології.

На думку багатьох дослідників, у патогенезі хронічних вірусних інфекцій основне значення мають два чинники: особливості вірусу залежно від стадії його життєдіяльності, а також характер імунної відповіді макроорганізму. Встановлено, що імунній системі належить провідна роль у патогенезі хронічно рецидивуючих інфекційних захворювань. При цьому прогресування таких хвороб залежить від комбінації деяких чинників, серед яких важливе місце належить імунологічному синдрому, що ві-

дображає характер порушень імунного гомеостазу [4–7].

Останніми роками встановлено, що тривала персистенція вірусу HCV багато в чому визначається особливостями його структури та механізмом взаємодії з клітинами. При цьому кожен молекулярний компонент HCV сприяє проникненню вірусу до чутливої клітини, має виражену регуляторну дію на мішень. Крім того, вірусні білки визначають виражену антигенну гетерогенність HCV.

Характеризується HBV дуже високою частотою мутацій. Мутації в S-гені HBV і відповідні амінокислотні заміни в імунодомінантній α -детермінанті HBsAg впливають на зв'язування антитіл з HBsAg [8].

Відомо, що HBV не притаманна пряма цитопатична дія, лізис інфікованих гепатоцитів визначається імунною відповіддю людини. Недостатність лізису інфікованих вірусом гепатоцитів може бути пов'язана з різними чинниками: з посиленою супресорною Т-клітинною функцією цитотоксичних лімфоцитів, а також наявністю блокуючих антитіл на клітинній мембрані [9].

Мікст HBV+HCV-інфекція посідає провідну позицію в струк-

турі вірусних гепатитів [10; 11]. Досить рідко виявляється відразу 2 вірусних геноми, що пояснюється феноменом вірусної інтерференції. При цьому можливе взаємне інгібування двох геномів, що може проявлятися як ізольованим домінуванням одного з них, так і повним самовилікуванням, коли обидва маркери вірусної реплікації не визначаються [10]. У більшості випадків при хронічних мікст-гепатитах (HBsAg + aHCV) спостерігається лише реплікація HCV. Інфікування HCV хворих на хронічний гепатит В більше ніж у половині випадків призводить до елімінації одного з вірусів — частіше HBV [11].

Сьогодні відомо, що характер імунної відповіді на вірусну інфекцію залежить від домінуючої участі Т-лімфоцитів — хелперів 1-го (Th1) і 2-го (Th2) типів, які відрізняються за спектром продукованих ними цитокінів.

Активация Th1, продукуючих інтерферон- γ (IFN), інтерлейкін-2 (IL), фактор некрозу пухлин- α (TNF) і β , приводить до стимуляції функцій Т-лімфоцитів і макрофагів, розвитку імунної відповіді за клітинним типом, який відіграє вирішальну роль у захисті від внутрішньо-



клітинних мікроорганізмів, включаючи віруси; Th2 секретують IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 і стимулюють переважно гуморальну ланку імунітету.

Порушення балансу продукції цитокінів Th1/Th2 клітинами відіграє важливу роль у прогресуванні HCV-інфекції [13–15]. Однією з причин хронізації гепатитів В і С вважають такий дефект клітинного імунітету, як порушення антигенспецифічної відповіді, спрямованої на елімінацію вірусу. Відомо, що ефективний клітинний імунітет багато в чому залежить від функціональної активності антигенпрезентуючих клітин, серед яких важливе місце належить дендритним клітинам. Дендритні IFN- α -індуковані клітини характеризуються затримкою диференціювання та дозрівання, що найбільш виражена при HCV-інфекції, а також у хворих на цироз печінки, незалежно від типу вірусу [15; 16].

У роботах деяких дослідників встановлений взаємозв'язок цитокінового профілю з прогнозом перебігу захворювання, що дозволяє судити про активність хронічного гепатиту С (ХГС) і його перехід у цироз печінки. При цьому виявлено збільшення концентрації цитокінів Th2 типу (IL-4, IL-10), прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α) у сироватці крові хворих на ХГС у міру зростання ступеня фіброзу, що дозволяє використовувати їх як маркери переходу захворювання в цироз печінки [13; 17; 18].

Останніми роками погляди на метаболічну роль печінки істотно змінилися, її функції розглядаються з позицій найважливішого органа імунорегуляції [19–21].

У дослідженнях деяких авторів встановлено, що висливання HCV від елімінації з участю механізмів природженого й адаптивного імунітету опосередковане більшою мірою чинниками імунної відповіді, ніж прямим цитопатичним ефектом [22].

Хронічний інфекційний процес є результатом порушень в одному або кількох компонентах імунної системи. Серед чинників природженого імунітету найважливішу роль в елімінації вірусів відіграють натуральні кілери (NK-клітини).

Відомо, що найважливішою функцією NK-клітин є здатність продукувати цитокіни: IFN- α , - β , - γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-8, TNF- α , - β — і брати участь у регуляції природженого та набутого імунітету. Продукція IFN- α та - β призводить до супресії вірусної реплікації, спричинюючи синтез клітинних протеїнів, яким притаманна противірусна й імуномодуюча активність [23; 24].

Нині до категорії лінійних маркерів NK-клітин зараховують CD56+, CD16+, а також CD3+. Лінійний маркер NK-клітин CD16+ є рецептором особливого типу для Fc-фрагмента IgG. Залучення до процесу активації натуральних кілерів через молекулу CD16+ відбувається в тому разі, якщо антигенні молекули розташовуються на поверхні клітин-мішеней [25; 26].

Останніми роками вивчається нова особлива субпопуляція Т-лімфоцитів, схожа за фенотипом з NK-клітинами та Т-лімфоцитами, — ЕКТ (природний кілер/Т-лімфоцит); ЕКТ специфічні до гліколіпідних антигенів, які презентують HLA-1 (HLA — головний комплекс гістосумісності) подібним молекулам CD1d. У відповідь на стимуляцію гліколіпідами ЕКТ активно продукують цитокіни.

При HCV-інфекції ЕКТ активно мігрують до печінки з кровотоку та відіграють важливу роль у патогенезі хронічної форми захворювання. Існує функціональна та фенотипічна гетерогенність ЕКТ: виділяють CD8+, CD4+ і CD8-/CD4- (двічі негативні клітини). За винятком тимуса, CD8+-ЕКТ присутні в усіх органах. Ці клітини реалізують імуносупресивну активність

через секрецію IL-10 і IFN- γ [24; 27]. Падіння кількості ЕКТ при хронічній інфекції сприяє переходу від циротичних змін у печінці до розвитку гепатоцелюлярної карциноми [17; 18; 20; 23].

До фундаментальних механізмів регуляції функціонування системи імунітету належить апоптоз. При формуванні хронічного запалення віруси уникають елімінуючої дії імунної системи. Одним із таких механізмів є вірусіндукована модуляція апоптозу імунокомпетентних клітин. Нині відомо, що апоптоз може бути реалізований через специфічні Fas-рецептори (CD95+). Крім того, апоптоз можуть індукувати деякі цитокіни, наприклад TNF- α . В умовах вірусної інфекції TNF-індукована загибель клітин може мати домінуюче значення, зважаючи на антигенну стимуляцію секреції даного цитокіну, що має прозапальну дію та є ключовим регулятором інтенсивності імунної відповіді.

У літературі знаходимо відомості, що дисбаланс клітинної ланки імунітету у хворих на персистентні вірусні інфекції, наприклад у пацієнтів із хронічним гепатитом В (ХГВ) і мікст-інфекцією (В+С), пов'язаний з інгібуванням апоптозу [13; 17; 21; 25].

Ймовірно, HBV використовує й інші механізми модуляції клітинної загибелі. Так, було виявлено, що вірусний HBx-білок захищає заражені клітини від Fas-опосередкованого апоптозу [25].

Дослідження останніх років показали, що імунокомпетентні клітини та продуковані ними цитокіни відіграють важливу роль у прогресуючому ушкодженні печінки та розвитку фіброзу при різних формах гепатиту, особливо вірусної етіології. Так, при вивченні цитокінового профілю у хворих на хронічні вірусні гепатити виявлено, що клітини периферичної крові обстежених хворих харак-



теризуються вираженням посиленням індукуючої для цитокіну функції, що проявляється високим рівнем спонтанної та індукуючої продукції Th1 прозапальних і Th2 протизапальних цитокінів. При цьому перехід у цироз печінки пов'язаний з посиленням спонтанної продукції IL-4, IL-13, а також із прогресуючим зростанням спонтанної продукції IFN- γ , TNF- α та IL-10 [12–14; 26].

Таким чином, до розвитку функціональних порушень ланок імунної системи при хронічних вірусних гепатитах залучаються різноманітні механізми, взаємозв'язок яких ще недостатньо вивчений. Клітинний імунітет відіграє ключову роль у елімінації вірусів. Дослідження останніх років довели, що хронізація та прогресування процесу пов'язані не лише з дефектом клітинного імунітету, але й з порушенням продукції цитокінів, натуральних кілерів, розвитком апоптозу [28–30].

Отримані дані про функціональні властивості дендритних клітин, цитокіновий профіль можуть бути використані для розробки нових методів імунотерапії вірусних гепатитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Маркери парентеральних вірусних гепатитів у хворих на хронічні ураження печінки* / В. Ф. Марієвський, А. Л. Гураль, В. Р. Шагінян [та ін.] // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії: матеріали 8-го з'їзду інфекціоністів України. Вінниця, 6–8 жовтня 2010 р.: тези доп. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – С. 84–85.

2. *Маев І. В. Хронічний вірусний гепатит С — етіологія, патогенез, лікування* / І. В. Маев, Т. В. Полунина, Е. В. Полунина // *Клінічна медицина*. – 2009. – № 11. – С. 12–17.

3. *Федорченко С. В. Хронічна HCV-інфекція* / С. В. Федорченко. – К.: ВСИ Медицина, 2010. – 272 с.

4. *Иммунотопогенез вірусного гепатита С. Імунологічні маркери прогресування захворювання* / Ю. В. Лобзин, Ю. В. Никитин, І. А. Сухіна [и др.] // *Журнал микробиології*. – 2007. – № 6. – С. 75–84.

5. *Postinфекционный клиничко-імунологічний синдром и его место в клинической практике* / Н. Е. Черепакіна, З. С. Шогенов, Т. Елфейк [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2009. – № 12. – С. 71–72.

6. *Postinфекционный аутоімунний синдром: особенности патогенеза и современные протоколы клинической імунодіагностики* / С. В. Сучков, З. С. Шогенов, А. Н. Хитров [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2009. – № 4. – С. 71–76.

7. *Postinfectious immunodeficiency and autoimmunity: pathogenetic and clinical values and implications* / А. N. Khitrov, Z. S. Shogenov, E. V. Tretyak [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunology*. – 2007. – Vol. 3, N 3. – С. 323–331.

8. *Сулов А. П. Імунологічне розпознавання мутантного HBsAg и еволюція вірусу гепатита В* / А. П. Сулов, А. І. Баженов, А. А. Фельдшерова // *Медицинская імунологія*. – 2007. – Т. 9, № 2/3. – С. 247.

9. *Маев І. В. Современные алгоритмы діагностики и лічення хронічного гепатита В* / І. В. Маев, Т. В. Полунина, Е. В. Полунина // *Клінічна медицина*. – 2009. – № 8. – С. 7–12.

10. *Яковлев А. А. Необходимость системного підходу к изучению сочетанных форм вірусних гепатитов* / А. А. Яковлев, Е. С. Поздеева // *Епідеміологія и інфекційні болізни*. – 2010. – № 4. – С. 54–56.

11. *Особенности сочетанного (HBV/HCV-інфекція) вірусного поражения печені* / І. В. Маев, І. Н. Никушкіна, А. А. Самсонов, А. Г. Аксельрод // *Терапевтический архив*. – 2008. – № 2. – С. 57–61.

12. *Особенности цитокінового профіля и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроніческими вірусними гепатитами В и С в сопоставлении с выраженностью морфологіческих изменений печені* / А. С. Лазарева, Е. В. Волчкова, К. Т. Умбетова [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2009. – № 4. – С. 55–60.

13. *Дисбаланс імунорегуляторных Th1 и Th2-цитокінов при персистентных вірусних інфекціях* / І. О. Наследнікова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий [и др.] // *Медицинская імунологія*. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 53–60.

14. *Спектр цитокінов в сыворотке крови больных хроніческим гепатитом С на различных стадиях заболевания* / В. Ю. Никитин, І. А. Сухіна, В. Н. Цыган [и др.] // *Медицинс-*

кая імунологія. – 2007. – Т. 9, № 2/3. – С. 236–237.

15. *Фенотип и функции дендритных клеток у больных хроніческими вірусними гепатитами* / О. Ю. Лепіна, М. А. Тихонова, А. Е. Борисова [и др.] // *Медицинская імунологія*. – 2009. – Т. 11, № 2/3. – С. 191–196.

16. *Distinct subsets of human invariant nkt cells differentially regulate T-helper responses via dendritic cells* / T. Y. Liu, Y. Uemura, M. Suzuki [et al.] // *Eur J. Immunology*. – 2008. – Vol. 38, N 4. – P. 1012–1023.

17. *Натуральные киллеры Т-клетки лейкоцитарных инфильтратов печені больных с опухолевым процессом и вірусним гепатитом* / О. В. Лебединская, І. Н. Кабановская, Н. К. Ахматова [и др.] // *Медицинская імунологія*. – 2010. – Т. 12, № 1/2. – С. 29–40.

18. *Уразова О. І. Особенности імунологіческих показателей при HBV-індуцированном циррозе печені* / О. І. Уразова, І. С. Евстигнеева, К. І. Чуйкова // *Медицинская імунологія*. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 597–604.

19. *CD56+-лимфоциты и імунопатогенез хронічного гепатита С* / Е. С. Малова, Н. Д. Ющук, І. П. Балмасова, Е. В. Шмелева // *Імунологія*. – 2010. – № 6. – С. 310–313.

20. *Nemeth E. Microanatomy of the liver immune system* / E. Nemeth, A. W. Baird, C. O'Farrelly // *Semin. Immunopathology*. – 2009. – Vol. 31, N 3. – С. 333–343.

21. *Семененко Т. А. Хроніческий гепатит В и проблемы персистенции вірусу с позиций імунопатогенеза заболевания* / Т. А. Семененко // *ЖМЭИ*. – 2009. – № 4. – С. 33–39.

22. *Bode I. G. Hepatitis C virus (HCV) employs multiple strategies to subvert the host innate antiviral response* / I. G. Bode, E. D. Brenndorfer, D. Haussinger // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 389, N 10. – P. 1283–1292.

23. *Phenotypic and functional changes of cytotoxic CD56+ natural T-cells determine outcome of acute hepatitis C virus infection* / L. Gordon-Mason, N. G. Gastelblanco, C. O'Farrelly, H. R. Rosen // *J. Virology*. – 2007. – Vol. 81, N 17. – С. 9292–9298.

24. *Critical role for CD1d restricted invariant NKT cells in stimulating intrahepatic CD8+ T-cell responses to liver antigen* / D. Sprengers, F. C. Sille, K. Derkow [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134, N 7. – P. 2132–2143.

25. *Сепіашвілі Р. І. Физиология естественных киллеров* / Р. І. Се-



пишвили, И. П. Балмасова. – М. : Медицина-Здоровье, 2005. – 456 с.

26. Собчак Д. М. Оценка показателей реактивности иммунной системы у больных хроническим гепатитом С / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина // Терапевтический архив. – 2008. – № 2. – С. 61–66.

27. TGF-beta utilized SMAD3 to inhibit CD16+-mediated IFN-gamma production and antibody dependent

cellular cytotoxicity in human NK cells / R. Frotta, I. D. Col, I. Yu [et al.] // J. Immunology. – 2008. – Vol. 181, N 6. – С. 77–89.

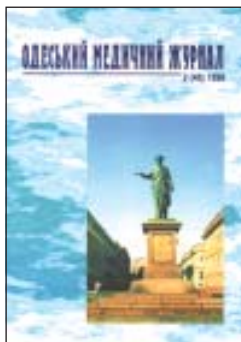
28. Natural killers cell functional dichotomy in chronic hepatitis C virus infection / B. Olivero, S. Varcheta, E. Paudice [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 31, N 3. – Р. 1151–1160.

29. Уровень цитокинов воспаления и характер аутоиммунных нару-

шений у больных вирусным гепатитом С / М. Н. Алленов, Е. В. Волчкова, К. Т. Умбетова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4. – С. 6–8.

30. Особенности HLA-архитектоники у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) / П. В. Карпов, Е. А. Попов, Б. Н. Левитан [и др.] // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 23. – С. 160–163.

*Передплачуйте
і читайте*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

