

Г.М. Гевко

## ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

Васильківська ЦРЛ Київської обл.

*Огляд літератури присвячений хронічному гепатиту С (ХГС). Розглянуто специфіку патогенезу та особливості вірусу, які зумовлюють його персистенцію в організмі. Проаналізовано роль цитокінів у механізмі імунної відповіді при ХГС. Обґрунтована можливість застосування рекомбінантних препаратів інтерлейкіну-2 у терапії таких хворих.*

**Ключові слова:** цитокіновий статус, хронічний гепатит С, лікування, рекомбінантний інтерлейкін 2.

Як відомо, вірусні гепатити займають одне з перших місць в інфекційній патології людини після грипу і респіраторних вірусних захворювань [1]. Гепатити В, С і D – найтяжчі форми гепатитів, що ведуть до хронізації з наступним формуванням цирозу печінки, первинного раку печінки і часто призводять до летальних вислідів [2]. Причому в хронічну форму найчастіше переростає гепатит С (ГС) [3], адже при гепатиті В хронізація процесу досягає 10 %, при гепатиті D – 10-15 %, при ГС – 70 % [1, 2].

Близько 15 % населення світу виявилось інфікованим ГС, з яких у 90 % клінічних симптомів немає [3]. Фактично більшість людей не знає про свою недугу, поки медичні аналізи не виявлять інфікування. Таким чином, від моменту зараження і до встановлення діагнозу часто минають роки, протягом яких печінка повільно руйнується [3, 4].

Досі не розроблена специфічна профілактика ГС. Основними проблемами на шляху розробки вакцини є наявність гіперваріабельних ділянок у геномі HCV, висока частота мутацій вірусу і слабка гуморальна відповідь на вакцину [1, 2].

Термін «вірус гепатиту С» об'єднує гетерогенну групу вірусів, що містять РНК. Їхня класифікація заснована на генетичній подібності. Найбільш визнана номенклатура (Simor, 2002) розрізняє шість основних генетичних груп і ряд виділених підтипів, що мають найбільшу подібність [5]. Типи нумеруються, починаючи з одиниці, а підтипам приписують букви a, b і c відповідно до року [1, 3].

Нині визначено 6 основних генотипів і понад 100 субтипів HCV. Генотипи 1a, 1b, 2a, 2b, 3a і 3b складають більше 90 % HCV-ізолятів, отриманих у Північній і Південній Америці, Європі, Росії, Китаї, Японії й Австралії/Новій Зеландії. Генотипи 4, 5a і 6 відповідно реєструються в Центральній і Південній Африці, Південно-Східній Азії. У Росії і країнах СНД зареєстрована перевага генотипу 1b (не менше 68,9 %) [6]. Вважається, що пацієнти, інфіковані генотипом 1 (особливо 1b), гірше відповідають на лікування порівняно з пацієнтами, інфікованими іншими генотипами вірусу [5, 6].

HCV належить до родини флавівірусів, є невеликим (30-40 нм в діаметрі), покритим оболонкою вірусом. Геном представлений одноланцюжковою позитивно зарядженою РНК, яка кодує 3 структурні та 5 неструктурних білків вірусу [1, 3, 5]. До структурних належить нуклеокапсидний білок (С-core) і глікопротеїни оболонки (Е1-Е2). Неструктурним є комплекс білків з ферментативною активністю (NS1, NS2, NS3, NS4, NS5). Найбільш консервативні С-протеїн і NS5, гіперваріабельні білки зовнішньої оболонки Е1, Е2 і NS1. До структурних і неструктурних білків виробляються антитіла (анти-HCV), які можна виявити у крові [6, 7].

HCV вирізняється високим ступенем мінливості з утворенням мутантних штамів, які і забезпечують тривале персистування вірусу шляхом його «вислизання» від імунної відповіді [2, 7, 8]. При HCV мінливість вірусу стає перманентною. Найбільш лабільними є його поверхневі антигени, які є основною мішенню для імунної відповіді. Здатність до зміни різна у різних генотипів вірусу [5, 7]. Особливо високою варіабельністю з великою швидкістю мутації вирізняється генотип 1b. Завдяки великій кількості варіантів збудників репродукція HCV відбувається у вигляді величезної кількості близьких, але імунологічно розмежованих штамів (квазірізновидності), які володіють значними можливостями адаптації та уникають

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

імунного нагляду [3, 6]. При цьому швидкість мутації значно перевищує швидкість реплікації вірусу, що і визначає його багаторічне персистування [7-9]. При такій мінливості вірусу утворення нових антигенних варіантів випереджає механізм їх нейтралізації. Утворені віруснейтралізуючі антитіла є високоспецифічними і не здатні нейтралізувати нові вірусні варіанти, що не тільки створює умови для «імунного вислизання», але і не виключає можливість повторного інфікування [6, 9]. Ще одним механізмом вірусної персистенції при HCV може бути здатність збудників до позапечінкової реплікації, зокрема в циркулюючих макрофагах-моноцитах. У цьому випадку віруси стають недосяжними для імунного контролю [9]. Персистенція вірусів в організмі є найважливішою ланкою патогенезу хронічних вірусних гепатитів [5].

Імунопатогенез розвитку ХГС досі остаточно не вивчений. Причини нездатності імунної відповіді контролювати цю інфекцію слід шукати як серед особливостей вірусу, так і хазяїна. Фактори вірусу спрямовані на пригнічення реалізації імунної відповіді [10]. Важливим моментом є те, що антигени HCV характеризуються слабкою імуногенністю [11]. Низький рівень реплікації вірусу, що спостерігається при ХГС в гепатоцитах, обумовлює низьку експресію головного комплексу гістосумісності (МНС) на поверхні інфікованих клітин (нижче порогу індукції Т-клітинної відповіді) [2, 11]. При ХГС виявлена унікальна спроможність HCV до швидкої зміни антигенної структури, коли вірус існує одночасно в цілій серії близьких, але імунологічно розмежованих штамів (квазіштамів). Це перевищує спроможність імунокомпетентних клітин розпізнавати антигени, що безупинно оновлюються, а імунітет є частковим [10, 11].

Однак більшість авторів однією з причин хронізації інфекції вважають неповноцінність імунної відповіді. При потраплянні вірусу чи іншого чужорідного тіла в клітини макроорганізму однією з перших захисних ланок є природні кілери (NK), які розпізнають і знищують інфіковані клітини [12]. Реалізація функцій NK стосовно клітин-мішеней обумовлена експресією на їхній поверхні CD16<sup>+</sup>-трансмембранного глікопротеїду, що бере участь у механізмах передачі сигналу усередину клітини. CD16<sup>+</sup>-лімфоцити здатні до лізису інфікованих клітин. Активовані Т-лімфоцити починають активно продукувати інтерлейкін 2 (ІЛ-2), що зумовлює підвищення активності CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів. CD16<sup>+</sup>-лімфоцити здатні також уражати клітини, навантажені імуноглобулінами G. Це називають антитіло-

залежною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю [13]. А активовані NK продукують і секретиують  $\gamma$ -інтерферон (ІФН- $\gamma$ ), який контролює ефективність клітинної імунної відповіді [12, 14].

Для гострого ГС характерне підвищення в крові рівня CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів, а при хронічному – рядом авторів [15, 16] встановлено зниження їх вмісту, зменшення популяції внутрішньопечінкових NK і їх активності [12], що, вірогідно, відіграє роль у персистенції вірусу в організмі. Важливою особливістю є те, що для ХГС характерна персистенція вірусу не тільки в гепатоцитах, але і в гранулоцитах кісткового мозку, мононуклеарних клітинах крові [17, 18]. Це теж є фактором, що дозволяє вірусу уникнути імунного нагляду, більше того, клітини імунної системи можуть бути причиною повторного інфікування клітин печінки [12].

Антигенпрезентуючі клітини (АПК) здійснюють процесинг антигену і його презентацію CD4<sup>+</sup>-лімфоцитам, які розпізнають лише ті антигенні детермінанти, які вбудовані в молекули МНС II класу [10, 15]. Проте мутації епітопів HCV, які є мішенню для цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ), можуть призводити до порушення процесингу й їх презентації [13, 16], а наявність вірусу в АПК, у тому числі в макрофагах, порушує спроможність їх до презентації вірусу CD4<sup>+</sup>-лімфоцитам і веде до зниження активації останніх [17]. Вбудовування клітинних контактів супроводжується активацією Т-хелперів (Тх), при цьому ініціюється синтез ІЛ-2 і починають експресуватися на CD4<sup>+</sup>-лімфоцитах рецептори для ІЛ-12 [14], який є найважливішою сполучною ланкою між механізмами неспецифічного захисту й адаптивною імунною відповіддю [15, 18]. Цей цитокін може індукувати проліферацію Т-лімфоцитів незалежно від дії ІЛ-2, служить потужним стимулом продукції Тх 1-го типу й  $\gamma$ -ІФН NK клітинами, що, у свою чергу, потенціює синтез ІЛ-12 макрофагами.

ІЛ-12 спрямовує диференціювання CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у бік Тх 1-го типу, відповідальних за активність клітинної імунної відповіді [17, 19], посилює цитотоксичну активність NK клітин і їхню проліферацію, пригнічує ІgE, є антагоністом ІЛ-10 й ІЛ-4 [11, 13]. Варто зазначити, що при ХГС експресія моноцитами/макрофагами ІЛ-12 знижена [10].

CD4<sup>+</sup>-лімфоцити мають домінуючу роль у процесі імунної відповіді [16]. Серед їх субпопуляцій (залежно від типу цитокінового профілю) виділяють 2 основні типи клітин. Т-хелпери 1-го типу (Тх-1) секретиують  $\gamma$ -ІФН й ІЛ-2, стимулюючи NK, мак-

рофаги, Т-клітинну відповідь і цитотоксичну Т-лімфоцитарну активність, Т-хелпери 2-го типу (Тх-2) – інтерлейкіни 4, 5, 10, 13 та інші, стимулюючи В-клітинну відповідь [18, 20]. Цитокинам, які продукуються Тх-1, приділяється провідна роль у здійсненні регуляції протівірусного імунітету [20, 21]. Таким чином, Т-лімфоцити відіграють суттєву роль у регуляції імунної відповіді.

Баланс між Тх-1 і Тх-2 підтримує ІЛ-12, який спроможний не тільки впливати на вміст Тх-1, але й стимулювати їхню проліферацію як паракринний фактор [20, 22].

Для початку гострої фази ГС характерна сенсифікація Т-лімфоцитів до різних антигенів HCV [16, 20]. Аналіз Т-клітинної відповіді у пацієнтів у гострій фазі виявив відмінності в інтенсивності Тх-відповіді. Рання інтенсивна Т-клітинна відповідь на NS3 білок у гострій фазі частіше супроводжується видужанням [21, 22]. У деяких пацієнтів, які часто мали нормальну або низьку активність АлАТ, виявлялась інтенсивна Тх-відповідь на широкий спектр вірусних білків і підвищений рівень цитокінів Тх-1-клітин [20, 22, 23]. Згодом у них відбулася елімінація вірусу. У хворих, в яких гепатит набував хронічного перебігу, в гострій фазі гепатиту вірус-специфічна Тх-відповідь була слабшою і її продуктом були цитокини Тх-2 типу [23, 24].

Одним з найважливіших цитокінів, секретованих Тх 1-го типу, є ІЛ-2 – пара- і аутокринний регулятор процесів проліферації й диференціювання практично всіх видів імунокомпетентних клітин, насамперед Т-лімфоцитів [16, 20]. ІЛ-2 регулює експресію на цитоплазматичних мембранах клітин рецептора ІЛ-2R й інших молекул, а також впливає на функціональну активність Т-хелперів, макрофагів, В-лімфоцитів [19]. Раніше ІЛ-2 був відомий як Т-клітинний ростовий фактор. Зв'язування ІЛ-2 з його специфічними рецепторами (ІЛ-2R), експресованими на різних клітинах імунної системи, викликає клональну експансію антигеноспецифічних CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів, підвищує функціональну активність нормальних кілерів, приводить до активації макрофагів. Останні, у свою чергу, не тільки розпізнають і переробляють антиген, але й активують МНС DR антигени й здійснюють функції презентації антигену [17, 20, 23].

Цитокини перебувають у тісному взаємозв'язку, можуть індукувати або пригнічувати продукцію інших цитокінів [17, 20]. Наприклад, ІЛ-2 відомий як потужний індуктор синтезу  $\gamma$ -ІФН, який характеризується антагоністичними відносинами з ІЛ-4 у механізмах реципрокної регуляції [19]. При цьо-

му існує прямий і зворотний зв'язок між синтезом ІЛ-2 й  $\gamma$ -ІФН. У той час як ІЛ-2 активує імунні реакції, інший цитокін – трансформаційний фактор росту (TGF- $\beta$ 1) – пригнічує їх [25]. Зменшення кількості HCV-RNA у сироватці крові супроводжується зниженням рівня ІЛ-4 й ІЛ-10. Зниження вмісту ІЛ-4 у сироватці крові хворих, які пройшли курс лікування, може служити предиктором формування первинної ремісії [15]. У той же час, високий рівень ІЛ-4 при зниженні рівня ІЛ-2 у сироватці крові свідчить про можливий дисбаланс субпопуляцій Тх-1 і Тх-2 на користь другого типу [25, 26], з яким пов'язують тривале персистування HCV в організмі.

Імунний цитоліз, індукований Т-клітинною цитотоксичністю, спрямованою проти вірусу й інфікованих вірусом клітин, посідає важливе місце в елімінації вірусу [19]. Для диференціювання CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у ЦТЛ, здатні здійснювати кілінговий ефект і проліферацію останніх, необхідне розпізнавання антигену, наявність часу для створення клону специфічних Т-кілерів, аутокринне й паракринне забезпечення CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів ІЛ-2, основним продуцентом якого є Тх-1 [8, 12, 20, 26].

Клітини організму, що містять молекули МНС 1-го класу, презентують інформацію про антигени збудника CD8<sup>+</sup>-лімфоцитам. ЦТЛ можуть мати як протективний, так і пошкоджувальний ефект, залежно від мікрооточення й функціональної спроможності [23, 25]. Наслідком взаємодії ЦТЛ й інфікованої клітини є загибель клітини-мішені шляхом апоптозу, що розвивається в результаті надходження в клітину молекул гранзимів, які секретуються Т-кілерами. Гранзими проникають у клітину-мішень крізь пори, які утворюються в її мембрані при полімеризації молекул перфोरину, що також секретуються кілерами [20, 22, 25]. ЦТЛ CD8<sup>+</sup>-лімфоцити тільки запускають цитологічну реакцію, але не беруть участі у безпосередньому руйнуванні клітин-мішеней. Кілерна клітина може брати участь у послідовному руйнуванні декількох клітин-мішеней, залишаючись при цьому неушкодженою і функціонально активною [12, 20]. Порушення генерації сигналів призводить до дефектів активації клітин [26]. ЦТЛ викликають апоптоз інфікованих клітин не тільки за допомогою перфорин-гранзимного комплексу, але й через систему Fas/Fas L внаслідок взаємодії розчинного й експресованого на активованих лімфоцитах Fas L з Fas-рецептором клітин-мішеней [21, 23]. Важливим моментом є те, що активація Т-лімфоцитів в умовах недостатнього вмісту або за відсут-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ності ІЛ-2 призводить до їхнього апоптозу [26]. Таким чином, важлива ланка захисного механізму імунної системи виявляється не ефективною.

У хворих на гострий ГС перші ознаки гуморальної імунної відповіді у вигляді антитіл до структурних білків вірусу визначаються порівняно пізно – через 6-8 тижнів після інфікування; антитіла до неструктурних білків визначаються ще пізніше [12, 24]. До NS3-протеїну антитіла утворюються рідше, ніж до АТР/геліказного домену [22]. Часто в одужуючих пацієнтів наприкінці гострої фази відбувається зниження титру анти-NS3 антитіл, що передуює зникненню власне вірусу. Відповідно, тривало високі титри антитіл до NS3 у гострій фазі гепатиту С можна розглядати як сурогатний маркер хронізації. Антитіла до NS4 білка в гострій період інфекційного процесу можуть виявлятися як у високих, так і у низьких титрах і не залежать від прогнозу недуги. Антитіла до NS5 у високих титрах наприкінці гострої фази розглядаються як несприятлива ознака [24, 26]. Найчастіше фактори гуморальної імунної відповіді (специфічні антитіла) не виконують віруснейтралізуючої функції і не спроможні еліминувати вірус або захистити anti-HCV-позитивних осіб від повторного інфікування [23, 25]. Інфекційний процес, незважаючи на циркуляцію в крові anti-HCV, активно триває й може призводити до значних морфологічних змін у печінці хворих [27, 28]. Недосконалість гуморального імунітету при HCV-інфекції може бути зумовлена резистентністю вірусних варіантів до нейтралізації антитілами, запізненим синтезом вірусспецифічних антитіл, низькою імуногенністю білків HCV та низьким титром антитіл. Припускається, що центральна роль в елімінації HCV належить Т-клітинній ланці противірусної відповіді [25]. Таким чином, гуморальна імунна відповідь при HCV-інфекції не забезпечує контроль над інфекційним процесом [28]. Більше того, активація гуморальної ланки імунної відповіді при ХГС сприяє включенню автоімунітопосередкованого механізму пошкодження різних органів-мішеней, передусім – печінки [29].

Одним з найбільш несприятливих вислідів ХГС є фіброз і наслідок його прогресування – цироз печінки. Фіброгенез – це універсальний процес, основу якого становить надлишкове відкладення протеїнів позаклітинного матриксу (ПКМ), в тому числі й колагену [12, 15]. Клітинами-продуцентами всіх компонентів ПКМ є зірчасті клітини Іто, які розташовуються під ендотелієм у просторі Діссе й беруть участь у регуляції кровообігу в си-

нусоїдах і в нормі є основним депо вітаміну А [8, 10, 18]. Клітинам Іто належить визначальна роль у синтезі фіброзної тканини та в її руйнуванні [17, 20]. У здоровій печінці синтез, відкладення й видалення ПКМ є суворо регульованим процесом.

Фіброз є результатом повторюваного у часі процесу пошкодження-відновлення печінкових клітин. Після гострого пошкодження (наприклад, вірусного гепатиту) клітини паренхіми регенерують і заміщають некротизовані гепатоцити [6, 13, 16]. Цей процес асоціюється із запальною відповіддю й обмеженим накопиченням білків екстрацелюлярного матриксу. У разі персистенції шкідливого чинника регенерація сповільнюється і гепатоцити заміщуються надмірною кількістю білків ПКМ, включаючи фібрилярний колаген [7, 12].

Пошкодження печінки активує функцію зірчастих клітин, на їх поверхні збільшується кількість рецепторів до цитокінів, що стимулюють проліферацію і фіброгенез [2, 28]. У просторі Діссе формується патологічний колагеновий матрикс, що перешкоджає нормальному обміну речовин між кров'ю синусоїдів і гепатоцитами. Фіброз у початкових стадіях є зворотним процесом та після утворення фіброзних септ, що не містять клітин, стає незворотним [27].

Цитокіни відіграють важливу роль у процесі фіброгенезу. Індуктором синтезу цитокінів може виступати будь-який антиген, у тому числі HCV. внаслідок дії якого макрофаги печінки секретують цитокіни різноспрямованої дії – туморнекротизуючий фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ІЛ-1, ІЛ-6, TGF- $\beta$ 1. Висока концентрація TNF- $\alpha$  у сироватці крові хворих на хронічні гепатити опосередковано підсилює апоптоз гепатоцитів, що, у свою чергу, сприяє активації зірчастих клітин Іто і трансформації їх у міофібробласти [19, 25, 29]. TNF- $\alpha$  разом з інтерлейкіном-1 $\beta$ , не тільки активують проліферацію зірчастих клітин Іто, але й посилюють ефекти трансформаційного фактору росту  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) – потужного стимулятора синтезу колагену [27-29].

Крім TGF- $\beta$ 1 проліферацію фібробластів стимулює ІЛ-4 [26, 28]. Системи цих цитокінів перебувають у тісному взаємозв'язку. TGF- $\beta$ 1 синтезується макрофагами печінки, ендотелієм синусоїдів, зірчастими клітинами Іто, сприяючи міграції останніх у зону ушкодження та їхньої проліферації, тобто регуляція фіброгенної активності зірчастих клітин Іто здійснюється як за паракринним, так і автокринним механізмом [26, 27]. TGF- $\beta$ 1 може блокувати запальну реакцію, одночасно розгальмовується синтез колагену й забезпечується ре-

моделювання ПКМ [12]. Відтак у просторі Діссе формується патологічний колагеновий матрикс [19, 29].

Фіброгенез урівноважується процесами фібринолізу за рахунок посилення дії матричних металопротеїназ (ММП) (котрі також синтезуються активованими зірчастими клітинами) – родини цинкзалежних ендопептидаз, що відіграють провідну роль у перетворенні позаклітинного матриксу [27, 30]. На цей процес впливає цілий ряд регуляторів:  $\gamma$ -ІФН, ІЛ-6, простагліцин, простагландини E2, E1. Під дією  $\gamma$ -ІФН зменшується рівень ІЛ-4 й TGF- $\beta$ 1 [28, 31]. ІЛ-6 пригнічує продукування макрофагами печінки ІЛ-1 й TNF- $\alpha$ , бере участь в активації ММП [28, 29, 32].

Значне зростання вмісту TNF- $\alpha$  і TGF- $\beta$ 1, порівняно з контрольними даними, характерне при перевазі процесів фіброзування у хворих на ХГС [25]. Виявлено пряму кореляцію між підвищенням вмісту TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові та індексом гістологічної активності в тканині печінки у хворих на ХГС [15, 17, 33]. Можна зробити висновок, що реплікація HCV стимулює у хворих на ХГС коекспресію TGF- $\beta$ 1 і, таким чином, відіграє роль у створенні умов для гепатокарценогенезу [22, 23].

Відповідно до сучасних уявлень про патогенез ХГС, стандартні підходи до лікування таких хворих [34] полягають у призначенні інтерферону (ІФН) та рибавірину. Ефективність препаратів ІФН для лікування ХГС зумовлена їх здатністю пригнічувати реплікацію вірусу в інфікованих клітинах, здійснювати імуномодулюючий вплив та виявляти антифібротичний та протипухлинний ефекти.

На сьогодні широко застосовуються пегільовані препарати ІФН – пег-ІФН- $\alpha$ 2а та пег-ІФН- $\alpha$ 2b [35, 36]. Вони володіють більш високою противірусною активністю, низькою антигенністю і здатні до тривалої циркуляції в крові у потрібній концентрації, що дозволяє здійснювати ін'єкції 1 раз на тиждень. Незважаючи на це, стабільні результати лікування препаратами інтерферону при ХГС вдається досягти не більш ніж у 20-30 % хворих [35, 37]. До того ж ці препарати характеризуються токсичністю і рядом серйозних побічних ефектів. До найбільш поширених побічних реакцій, що спостерігаються на фоні прийому ІФН, належать грипозоподібні симптоми; зміни з боку ЦНС (депресія, іноді – із суїцидальними тенденціями, зміни настрою, агресія тощо) навіть в осіб, у яких психічних змін не було до початку лікування; висип і свербіж; нейтропенія і тромбоцитопенія; анорексія; алопеція; порушення функції щитоподібної

залози [38-40]. Характерні побічні реакції при застосуванні рибавірину: гемолітична анемія, нудота, шкірна екзантема, кашель, задишка, свербіж, діарея, безсоння, тератогенні й ембріотоксичні ефекти [39-41]. Також серед недоліків препаратів варто згадати їх високу вартість [41, 42].

Стратегія застосування лікарських засобів при інфекційних захворюваннях традиційно орієнтована на використання всього арсеналу сучасних хіміотерапевтичних препаратів як засобів етіотропної терапії. Повсюдне використання цих лікарських засобів, що широко і не завжди адекватно використовувались упродовж декількох останніх десятиліть, призвело до суттєвої трансформації інфекційних патогенів, різкого підвищення резистентності до їхнього впливу як на індивідуальному, так і на популяційному рівнях, зростання кількості та тяжкості ускладнень [30].

Спроби подолання згаданих проблем шляхом оптимізації тільки етіотропної терапії не приводять до однозначних результатів. Тому використовуються відповідні засоби, що передбачають розробку принципів і способів лікування інфекційних хворих із застосуванням комбінацій етіотропних і патогенетичних засобів. Один з практично реалізованих напрямків – вплив на реактивність організму з метою підвищення його стійкості до потенційних патогенів, так як неминучим наслідком інфекційного процесу, а часто і попереднім станом макроорганізму, є та чи інша форма імунної недостатності [16, 19, 22]. Описано різні шляхи компенсації дисфункції імунореактивності: фітотерапія та інші способи немедикаментозного впливу, лікувальні вакцини і варіанти неспецифічної імунотерапії, а також методи корекції дисбіозу. У кожному конкретному клінічному випадку різноманітність можливих підходів і методів створює труднощі в їх практичній реалізації [23, 25]. Альтернативою може бути імунотерапія з використанням універсальних засобів медикаментозної корекції. Найбільш перспективним варіантом імунотерапії є засоби імунореабілітації, що дозволяють відновлювати здатність імунної системи здійснювати регуляторні та захисні функції. Вдалим прикладом подібних засобів виявилися рекомбінантні препарати родини цитокінів [33, 34]. Рекомбінантні цитокіни – інтерферони, інтерлейкіни, ростові та колонієстимулюючі фактори – доволі широко застосовуються в комплексі з етіотропними препаратами як засоби імунотерапії при різних патологічних станах, які супроводжуються імунною недостатністю [14, 15, 32, 33]. Виконуючи

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

функції регуляторних біомолекул, цитокіни забезпечують дистантні міжклітинні взаємодії як усередині самої імунної системи, так і між основними інтегративними системами організму: імунною, нервовою, ендокринною [9, 10, 12].

Цитокіни мають такі особливості:

- виробляються клітинами, різними за морфологією і функціональною активністю;
- виявляють мінімум системних проявів у стані спокою;
- характеризуються постійною готовністю до інтенсифікації у відповідь на активацію (основна умова функціонування);
- здатні до авто-і паракринного регулювання;
- характерне дублювання і перекирвання ефектів окремих компонентів мережі для забезпечення її надійності;
- позбавлені специфічності до конкретного антигену, хоча виробляються, в тому числі, у відповідь на антигенну стимуляцію;
- відрізняються універсальністю позитивних ефектів при нормальній продукції і здатністю викликати важку системну патологію при надмірній активації цитокінової мережі [28-30, 32, 33].

При інфекційному процесі цитокінова мережа різко активується, реалізуючи механізми природної резистентності спочатку в місці проникнення патогена (місцева запальна реакція), а при їх неефективності – на системному рівні (системна гострофазова відповідь) [31, 32]. Дещо пізніше включаються специфічні чинники та механізми імунореактивності, у запуску й координації яких вирішальне значення також мають цитокіни, зокрема ІЛ-2 [33, 34]. Багаторазово зростає і навантаження на цитокінову мережу, пов'язане із забезпеченням адекватного гемопоезу і функцій інтегративних систем [31, 33].

При імунній недостатності позитивні імунорегуляторні ефекти від введення цитокінів зумовлені їх біологічною функцією ендогенних регуляторів [29, 33].

Кінцевий результат біологічного ефекту цитокінів визначається їхнім кількісним вмістом, тимчасовою послідовністю синтезу різних цитокінів, взаємодією між собою й з іншими біологічно активними речовинами, такими як гормони [35]. За даними літератури [27, 29], такі фізіологічні й патологічні процеси, що відбуваються в печінці, як ріст і регенерація печінкової клітини, запальний вірусний процес, фіброз і цироз печінки контролюються саме цитокінами. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга – ключова

ланка імунних порушень при захворюваннях печінки [16, 30]. Цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями й специфічним імунітетом, діючи в обох напрямках [29].

ІЛ-2 – одна з ключових ланок цитокінової мережі, яка забезпечує всю гамму міжклітинних взаємодій при реалізації імунореактивності. Він продукується CD4-позитивними лімфоцитами: T<sub>H</sub>0 і T<sub>H</sub>1 у відповідь на антигенну стимуляцію або під впливом активаційного сигналу з боку ІЛ-1 [22, 23, 31]. ІЛ-2 є перш за все Т-клітинним ростовим фактором. Цей цитокін активує процеси проліферації і диференціювання Т-лімфоцитів та природних кілерів, регулює експресію на цитоплазматичних клітинних мембранах рецептора ІЛ-2 (ІЛ-2R) та інших молекул і рецепторів клітинної адгезії, а також продукцію самого ІЛ-2,  $\gamma$ -ІФН та інших цитокінів [18, 20, 25, 28]. Він проявляє різноманітні прямі та опосередковані ефекти відносно функціональної активності різних клітин: Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, природних кілерів, моноцитів, В-лімфоцитів, гранулоцитів [16, 20, 31]. Як результат впливу ІЛ-2 на перераховані типи клітин забезпечуються його основні регуляторні ефекти.

Спектр імунотропної активності ІЛ-2 привертає увагу до цього цитокіну як потенційного засобу корекції імунної недостатності, що супроводжує інфекційний процес [34]. Причому ІЛ-2 виявляється не лише потужним ендогенним індуктором процесу відновлення кількості витрачених при боротьбі з інфекцією клітин, але і біорегулятором, що має визначальне значення для підвищення їх функціональної активності: цитотоксичності специфічних і природних кілерів, активованих моноцитів, а також здатності активованих В-лімфоцитів секретувати імуноглобуліни всіх класів [32, 43].

Рекомбінантний ІЛ-2 – повний структурний і функціональний аналог ендогенного ІЛ-2, що характеризується тим самим спектром біологічної активності [41]. Протягом ряду років його успішно застосовують на клінічних базах кафедр інфекційних хвороб провідних медичних установ як засіб імунотерапії при інфекційній патології: сепсис різної етіології, мікотичні інфекції, гострі кишкові інфекції, ерсиніози, генералізована хламідійна інфекція, рецидивний герпес, туберкульоз та ін. [42, 43]. Останнім часом з'явилися публікації про успішне застосування препарату в терапії хворих на ХГС [30, 41].

В умовах вторинного імунodefіциту (що характерно для ХГС) продукція ендогенного ІЛ-2 може виявитися недостатньою або ж не буде забезпе-

чена необхідна швидкість напрацювання цього цитокіну [33, 42, 44]. За цих обставин введення з метою замісної терапії рекомбінантного ІЛ-2 забезпечує імуностимулювальний ефект, що компенсує прояви імунної недостатності і дозволяє імунній системі ефективно реагувати на вірус. Крім того, дуже важлива здатність ІЛ-2 як регуляторного цитокіну відновлювати порушені взаємовідносини між субпопуляціями імункомпетентних клітин, зокрема між Тх1 і Тх2 лімфоцитами [43, 45], що в підсумку регулює баланс проти- та прозапальних цитокінів. Результатом буде оптимізація всієї системи імунореактивності, що відповідає на інфекційний патоген і обмежує такий небажаний прояв ХГС, як автосенсибілізація [41, 45], яка, як відомо, є важливою ланкою патогенезу обговорюваного захворювання.

Таким чином, можна зробити висновок, що назріла потреба у пошуку альтернативних підходів до лікування хворих на ХГС. На нашу думку, перспективним напрямком такої терапії є вплив на основні патогенетичні ланки недуги за допомогою рекомбінантних препаратів родини цитокінів, оскільки часто саме дефіцит продукції одного з інтерлейкінів чи надмірний синтез іншого стає причиною неефективної протидії імунної системи при гепатиті С. Застосування рекомбінантного препарату дасть можливість «природно», без грубого втручання в тонкі механізми імунітету, оптимізувати активність імунної відповіді та реакцію на етіотропну терапію.

Незважаючи на цікавість наукового світу до цитокінів та спроби їх застосування із замісною метою, порушена тема потребує подальшого ґрунтовного дослідження. Основним постає питання про вибір конкретного цитокіну для імункорекції, адекватне формулювання клінічних показань до його використання та розробку стратегії застосування при ХГС чи іншій патології.

### Література

1. Гепатит С: Епідеміологія, діагностика, клініка, лікування: Методичні рекомендації / Л.Л. Громашевська, А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський та ін. – К.: МОЗ України, АМН України, УЦНМІ та ПЛР, 2007. – 34 с.
2. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
3. Гепатит С в Україні: епідеміологічні аспекти проблеми / Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. и др. // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 53-63.
4. Хронический вирусный гепатит – одна из наиболее важных проблем современной медицины / Серов В.В., Апросина З.Г., Крель П.Е. и др. // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 6. – С. 6-11.
5. Chevaliez S., Pawlotsky J. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 17, N 13. – P. 2461-2466.
6. Гриза П.В. Гемотрансмісивна передача гепатитів В та С: проблеми та шляхи вирішення // *Гепатологія.* – 2009. – № 1. – С. 66-73.
7. Dubuisson J. Hepatitis C virus proteins // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Мшд. 17, N 13. – P. 2406-2415.
8. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2003. – 349 с.
9. Moradpour D., Penin F., Rice C. Replication of hepatitis C virus // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2007. – Vol. 6, N 5. – P. 453-463.
10. Собчак Д.М., Монакова Э.А. Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С при различной гистологической активности // *Клин. медицина.* – 2004. – № 4. – С. 49-52.
11. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help / Grakoui A., Shoukry N., Woollard D. et al. // *Science.* – 2003. – N 24. – P. 659-662.
12. Рябоконь О.В. Клініко-патогенетична оцінка імунних і нейроендокринних змін та їх медикаментозна корекція при хронічному гепатиті С: Автореф. дисс. ... д.мед.н. – Київ, 2006. – 26 с.
13. Strader D.B. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39, N 4. – P. 1147-1171.
14. Покровский В.И., Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П. Хронический гепатит С: современные представления о патогенезе. Концепция антивирусной стратегии гепатоцитов // *Бюл. эксперим. биол. мед.* – 2003. – № 135. – С. 4-11.
15. Иммунологический статус больных с различными исходами острого гепатита С / Ющук Н.Д., Дудина К.Р., Знойко О.О. и др. // *Терапевт. архив.* – 2005. – № 11. – С. 32-37.
16. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // *Иммунология.* – 2002. – № 2. – С. 77-79.
17. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Северин Е.С. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2003. – № 5. – С. 7-13.
18. Bruno S., Faccioto C. The natural course of HCV infection and the need for treatment // *Ann. Hepatol.* – 2008. – Vol. 2, N. 7. – P. 114-119.
19. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / Ивашкин В.Г., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. и др. // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол.* – 2001. – № 3. – С. 24-29.
20. Субпопуляции лимфоцитов и уровень провоспалительных цитокинов в крови больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом С + В / Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Кожевникова В.С., Мальтийский М.Л. // *Журн. микробиол.* – 2002. – № 1. – С. 42-48.
21. Abayli B., Canataro lu A., Akkiz H. Serum profile of T helper 1 and T helper 2 cytokines in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Turkish J. Gastroenterology.* – 2003. – N 14. – P. 7-11.
22. Изучение показателей Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета у больных с хроническим гепатитом С / Никитин В.Ю., Жданов К.В., Гусев Д.А. и др. // *Terra Medica nova.* – 2004. – № 1. – С. 15-19.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

23. Иммунорегуляторные Th1- и Th2-цитокины при хронических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С / Приймаги Л.С., Тэфанова В.Т., Талло Т.Г. и др. // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 4. – С. 37-40.

24. Корочкина О.В., Бузина А.Б. Прогностическое значение динамики антительного ответа на HCV в оценке эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // Мир вирусных гепатитов. – 2005. – № 2. – С. 2-3.

25. Exley M.A., Koziel M.J. To be or not to be NKT: natural killer T cells in the Liver // Hepatology. – 2004. – N 5. – P. 1033-1038.

26. Carreno V. Occult hepatitis C virus infection: a new form of hepatitis C // World J. Gastroenterol. – 2006. – N 12. – P. 6922-6925.

27. Телегін Д.Є. Сучасні можливості моніторингу фіброгенезу в менеджменті хронічного гепатиту С: [www.telegin.org.ua/page\\_83.htm](http://www.telegin.org.ua/page_83.htm)

28. Цитокиновый профиль при хроническом гепатите С / Скляр Л.Ф., Никифоров Н.Д., Маркелова Е.В., Попов А.Ф. // Клин. медицина. – 2005. – № 10. – С. 40-44.

29. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. – 2003. – № 2. – С. 5-14.

30. Ронколейкин: Иммунотерапия инфекционных заболеваний / Лобзин Ю. В., Козлов В. К., Журкин А .Т. и др.: [www.nature.web.ru/db/msg.html?mid=1165478&uri=2.html](http://www.nature.web.ru/db/msg.html?mid=1165478&uri=2.html)

31. Симбирцев А.С. Цитокины: новые подходы к диагностике и терапии // Аллергология и иммунология . – 2003. – № 2. – С. 62-63.

32. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР Медицина, 2005. – 356 с.

33. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клинико-иммунологические параллели / Наследникова И.О., Белобородова Е.В., Рязанцев Н.В. и др. // Клин. медицина. – 2005. – № 9. – С. 40-44.

34. Кетлинский С.А. Перспективы клинического применения рекомбинантных цитокинов // Вестн. РАМН. – 2003. – № 2. – С. 11-18.

35. Gish R. G. Treating hepatitis C: the state of the art // Gastroenterol. Clin. North Am.– 2004. – N 33. – P. 1-9.

36. Эффективность и безопасность 48-недельной комбинированной терапии пэг-интерфероном  $\alpha$ -2а и рибавирином у первичных больных хроническим гепатитом С. Многоцентровое российское исследование / Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Сторожаков Г.И. и др. // Клин. фармакол. – 2007. – Т. 1, № 16. – С. 22-26.

37. Randomized, controlled trial with IFN-alpha combined with ribavirin with and without amantadine sulphate in non-responders with chronic hepatitis C / Teuber G., Pascu M., Berg T. et al. // J. Hepatol. – 2003. – N 9.– P. 606-613.

38. Мамаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии // Клин. лаб. диагност. – 2002. – № 7. – С. 15-18.

39. A randomized controlled trial of pegylated interferon  $\alpha$ -2a (40 KD) or interferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin and amantadine vs inteferon  $\alpha$ -2a and ribavirin in treatment patients with chronic hepatitis C / Mangia A., Ricci G.L., Persico M. et al. // J. Virol. Hepatol. – 2005. – N 12. – P. 292-299.

40. The cytokine secretion of peripheral blood mononucleocytes from patients infected with HCV / Dong Y., Zhang H., Chen H. et al. // Science. – 2004. – N 20. – P. 331-333.

41. Скляр Л.Ф., Иванис В.А., Маркелова Е.В. Иммунотерапия Ронколейкином хронического вирусного гепатита С: [www.biotech.spb.ru/main.php?menu=books&list=find&id=363](http://www.biotech.spb.ru/main.php?menu=books&list=find&id=363).

42. Cytokine profile of peripheral blood mononuclear cells from patients with different outcomes of hepatitis C virus infection / Gramenzi A., Andreone P., Loggi E. et al. // J. Virol. Hepatol. – 2005. – N 12. – P. 525-530.

43. Centers for Disease Control (CDC). Fact Sheet. Viral Hepatitis C. Available at: [www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/fact.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/fact.htm).

44. Welker M.-W., Zeuzem S. Occult Hepatitis C: How Convincing Are the Current Data // Hepatology. – 2009. – N 49. – P. 665-675.

45. Esteban J.I., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe // J. Hepatol. – 2008. – N 48. – P. 148-162.

### CITOCINE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND ITS CORRECTION

H.M. Hevko

*SUMMARY. Review of literature is dedicated to chronic hepatitis C (CHC). It was considered the specificity of the pathogenesis and characteristics of the virus, which determine its persistence in the body. In this article was analyzed the role of cytokines in the mechanism of immune response of patients with CHC. It was justified the possibility of the use of recombinant interleukin-2 in the treatment of such*  
**Key words:** cytokine status, chronic hepatitis C, treatment, recombinant interleukin 2.

Отримано 30.01.2011 р.