

SEPSIS: RECOGNITION AND TREATMENT

Zh.O. Rebenok

SUMMARY. From the evidency position it has been substantiated the absolute disability of spread syndromes hypotesis of sepsis (S) as a syndrome of system inflammatory response (SSIR). The absolute majority of patients with S, who were treated from the position of syndrome hypotesis, died. Instead of it, infectiological theory considers S as a nosological independent bacterial or fungal immune-suppressive infectious disease with specific sepsis

pathomorphological tissual processes. Treatment of such patients from the positions of infectiological theory is accompanied with lethality which approximates to 1 %.

It is adduced the scientifically substantiated vision of etiology, pathogenesis, clinics and diagnostics of S. From the infectiological positions has been considered classification of this disease as well as the most effective treatment directed onto elimination of the immediate cause of the disease – a pathogen/pathogens and overcoming of immune insufficiency.

Key words: sepsis, diagnostics, treatment.

© Телегін Д.Є., 2008
УДК 616.36-002-022.6-092-07-08

Д.Є. Телегін

ПОЛІЕтіОЛОГІЧНІ ФОРМИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ – ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО ТЕРАПІЇ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

На основі огляду літератури проаналізовано патогенез поліетіологічних форм хронічних вірусних гепатитів. Показано інтерференцію вірусів гепатитів В, С і D, особливості імунної відповіді, зокрема інтерферогенезу макроорганізму. На основі цього узагальнено терапевтичні підходи й предиктори вилікування.

Ключові слова: гепатити В, С, D, поліетіологічні форми хронічних вірусних гепатитів.

Спільність шляхів передачі гепатитів В, С, D та їх патогенетична схильність до хронізації зумовлюють високу частоту ураження печінки одночасно кількома вірусами. Наслідком такого явища далеко не завжди є звичайне потенціювання патологічних впливів на гепатоцити. Адже гравцями у такій ситуації стають не лише патоген і макроорганізм, але й фактори міжвірусної взаємодії, зовнішнього середовища та вторинні, індуковані збудниками, імунopatологічні реакції. Все це вимагає переглянути дещо спрощений погляд на патогенез і лікування мікст-гепатитів. Сучасний стан проблеми поліетіологічних вірусних гепатитів можна охарак-

теризувати як період накопичення даних. Більшість повідомлень стосується частоти вірусних гепатитів змішаної етіології, спостережень за їх клінічним перебігом та ефективністю традиційних схем протівірусної терапії [1-4]. Значний внесок у дослідження клініко-імунологічних та епідеміологічних особливостей мікст-гепатитів зробили наукові колективи провідних клінік, лабораторій та дослідницьких центрів різних країн світу: Італія (Rizetto M., Bonino F., Farci P., 2004), Велика Британія (Lau J.Y., Portman B.C., Williams P., 2000), Німеччина (Korner T., Moller B., 1998), США (Ackerman Z., Govindaradjan A., 1999), Іспанія (Jardi R., Morante A., Castro A., Buti M., Esteban B., 2002), Індія (Guptan R.C., Thakur V., Raina V., 2002), Китай (Chen C.R., Lai Mai, Sung J., 1997), Польща (Muszytovski M., Manitius J., Ruzkiewicz-Folda M., 1996), Росія (Сюткин В.Е., 1998, Гусев Д.А., 2001), Японія (Akuta N., Suzuki F., Kobayashi M., 2004) [5-10].

В Україні проблема гепатитів змішаної етіології активно вивчається на базі Київського НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Грошавського та Національного медуніверситету

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ім. О.О. Богомольця [11, 12]. В числі перших досліджень поліетіологічних форм вірусних гепатитів в Україні було вивчення однієї з найпоширеніших комбінацій гепатотропних вірусів – ко- та суперінфекції гепатитів В та D [13]. Отримані результати засвідчили, що середня частота HBV-HDV мікст-гепатиту в Україні складає 11,3 %, і найвища його поширеність спостерігається серед гематологічних хворих (17,5 %), пацієнтів відділень гемодіалізу (16 %) та медпрацівників, що мають контакт із кров'ю (10,7 %). Встановлено, що суперінфікування HDV призводить до пригнічення реплікативної активності HBV і тому серед хворих з маніфестним перебігом хронічної HB-вірусної інфекції гепатит D частіше виявляється при інтегративному (35,4 %), ніж при реплікативному типі існування HBV (3,2 %). Важливим клінічним та епідеміологічним аспектом встановленого факту є те, що маніфестування хронічного гепатиту В інтегративного типу можна вважати вагомою підставою для обстеження таких хворих на маркери гепатиту D. Показано, що D-інфекція може перебігати і за відсутності HBsAg. В ході імунологічних досліджень одержано достатньо підстав, щоб пояснити скорочення інкубаційного періоду, притаманне D-коінфекції, бурхливішим, ніж при моноетіологічному гепатиті В, розвитком імунної атаки на інфіковані гепатоцити. Встановлено, що загострення у вигляді 2-ї хвили цитолізу, притаманні природному перебігу D-інфекції, зумовлені не стільки імунопатологічними реакціями, скільки ЦПД HDV [13, 14]. Сучасні дослідження підтверджують міжвірусну взаємодію HBV та HDV, зокрема, Hsuan Hui Shih та співавт. у 2008 р. встановили, що саме рівень HBsAg-емії (а не тільки HBV-DNA) визначає ступінь тяжкості гепатиту D, з чого автори роблять висновок про важливість моніторингу HBsAg-емії в лікуванні D та ко- і суперінфекції [15].

В результаті досліджень інших варіантів мікст-гепатитів подвійної (HBV+HCV) та потрійної (HBV+HCV+HDV) етіології нами встановлено, що у 14 % HCV-інфікованих одночасно виявляються і маркери гепатиту В. Показано, що різна частота мікст-гепатиту В+С у групах HBV- і HCV-інфікованих хворих при практично однаковій частоті моноетіологічних гепатитів В і С і загальних шляхах їх передачі може бути наслідком різної вірулентності вірусів та їх інтерференції в макроорганізмі. Виявлена низька частота реплікативних форм HB-вірусної інфекції в HBV-HCV коінфікованих пацієнтів і зворотна залежність між частотою HBV-віремії та реплікативною активністю HCV

свідчать, що HCV може пригнічувати реплікацію HBV [16].

Дані літератури свідчать, що проблема мікст-гепатитів особливо гостро стоїть серед наркоманів, і тому більшість досліджень стосуються саме цієї групи хворих [12, 17]. Поліетіологічні форми гепатитів в інших категоріях пацієнтів досліджено значно менше. Відмічається, що найпоширенішим варіантом мікст-гепатиту серед ін'єкційних наркоманів є HBV-HCV коінфекція і складає від 47,1 до 87,0 % [12]. Рідше реєструється коінфекція трьома вірусами HBV-HCV-HDV. За спостереженнями більшості дослідників, прогноз мікст-інфекції завжди гірший, ніж при відповідних моноінфекціях [2, 3]. У 30 % HCV-інфікованих ін'єкційних наркоманів виявляється одночасно і присутність вірусу гепатиту G. При цьому відмічається, що, на відміну від HBV-HCV мікст-інфекції, співіснування цих вірусів не супроводжується пригніченням їх реплікації [18]. На даний час існує 2 точки зору щодо клінічних особливостей HCV/HBV мікст-гепатиту: 1) подвійна (HBV/HCV) етіологія гепатиту зумовлює інтенсивніший цитоліз з вищою активністю сироваткових трансаміназ; 2) подвійна (HBV/HCV) етіологія гепатиту клінічно не відрізняється від HCV-монореплікативного гепатиту [12, 18]. Все частіше з'являються повідомлення про випадки поліетіологічних вірусних гепатитів за участю нового DNA-вмісного вірусу TTV [4]. Якщо його самостійне значення у розвитку захворювань печінки ще є предметом наукових дискусій, то дослідження його ролі в патогенезі поліетіологічних вірусних гепатитів тільки розпочинається. Перші спостереження за перебігом мікст-гепатиту за участі TTV-вірусу були проведені серед пацієнтів відділень гемодіалізу [19]. Проблема вірусних гепатитів мікст-етіології серед хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності є актуальною не лише в Україні, але і в багатьох країнах світу [20-22]. Ще одним аспектом даної проблеми є перебіг гепатиту В на тлі вторинної імуносупресії, зокрема у випадках HBV-HIV-коінфекції. Раціональний вибір засобів етіотропної терапії для таких хворих є питанням, яке сьогодні жваво обговорюється [23, 24].

Клінічні варіанти та діагностичні особливості перебігу гострих форм поліетіологічних гепатитів досліджено недостатньо. На сьогодні клініко-лабораторні ознаки мікст-гепатиту чітко окреслені лише для D ко- та суперінфекції – це скорочення інкубаційного періоду та загострення, що розвиваються на 14-21-й день хвороби у вигляді

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

2-ї хвили цитолізу гепатоцитів [25]. Щодо інших комбінацій вірусів при гострих і хронічних гепатитах, – у спостереженнях різних авторів немає однастайності. Поряд з повідомленнями про фульмінантний перебіг гепатитів HBV-HCV етіології трапляються і спостереження легшого перебігу, ніж моноетіологічних варіантів хвороби [3, 26, 27]. Дожовтрянничний період при гострому гепатиті-мікст, як і при моноінфекціях, може перебігати за диспепсичним, катаральним, артралгічним і змішаним варіантами, хоча повідомлення про переважання того чи іншого синдрому суттєво розрізняються в спостереженнях різних авторів [26, 28]. Клінічною особливістю поліетіологічних вірусних гепатитів вважається затяжна гіперферментемія та гепатомегалія, що визначається і в період реконвалесценції. Результати соноскопії та гістологічного дослідження пункційних біоптатів печінки при динамічному спостереженні виявляють ознаки ХАГ, у зв'язку з чим робиться висновок про необхідність тривалої диспансеризації хворих на мікст-гепатит як осіб з групи підвищеного ризику формування хронічного гепатиту [1, 29]. Описуються випадки HBV-HCV гепатиту, при яких після двохвильового підвищення рівня амінотрансфераз хвороба набувала хронічного перебігу з швидким розвитком цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [25, 30]. За даними, що наводять дослідники з інституту вірусології Російської АМН, суперінфікування вірусом гепатиту В anti-HCV-позитивних осіб, як правило, завершується видужанням з повною елімінацією HBV з макроорганізму [3]. Ці дані дозволили авторам дійти висновку, що у випадках мікст-гепатиту HBV-HCV етіології вірус гепатиту С не впливає на хронізацію HBV-інфекції, а можлива у таких випадках хронізація патологічного процесу частіше зумовлена персистенцією саме HCV. Такі висновки підтверджуються спостереженнями інших авторів про те, що серед anti-HCV-позитивних осіб з хронічною HBV-інфекцією серокліренс HBsAg спостерігається частіше, ніж у хворих, не інфікованих HCV [27]. Дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції сироваток крові хворих на мікст-гепатити В+С показало, що одночасне виявлення геномів обох вірусів (HBV+HCV) є досить рідким явищем, а у випадках їх одночасної індикації рівень HBV-DNA та HCV-RNA значно нижчий, ніж при моноетіологічному ураженні печінки цими вірусами [30, 31]. Все це можна розглядати як свідчення інтерференції вірусів HBV та HCV.

В останніх дослідженнях R. Jardi та співавторів остаточно доведено взаємосупресивний вплив HBV та HCV з переважним пригніченням реплікації HBV. У випадках подвійної (HBV+HCV) та потрійної (HBV+HCV+HDV) інфекції автори відмічають домінуючу роль HCV [32]. Іншої точки зору дотримуються вчені з Пекінського університету: за їх даними, саме HBV має здатність пригнічувати HCV [32]. Виходячи з цих даних, стратегія лікування хворих з поліетіологічними формами вірусних гепатитів вимагає чіткого з'ясування домінуючого патогену в кожному окремому випадку, оскільки лише це дозволяє обрати найоптимальніші засоби та схему етіотропної терапії.

Однак, як відомо, в патогенезі хронічних гепатитів беруть участь не лише вірусні фактори патогенності. У дослідженнях проблеми мікст-гепатитів не завжди приділяється належна увага іншому важливому чиннику патогенезу, що часто має визначальний вплив і на вірусну активність, – це фактори імунної відповіді макроорганізму на вірусні антигени та на антигенні детермінанти окремих структур макроорганізму. Так, доведена у 2001 р. дисоціація між розвитком основних мутацій вірусу HBV (*Precore* і *Basal Core Promoter*) та його реплікативною активністю у хворих на гепатити подвійної та потрійної етіології спонукає до пошуку інших потужних механізмів впливу на геном збудника, зокрема факторів імунної відповіді макроорганізму [9]. На сьогодні ця проблема досліджувалась лише при моноетіологічних гепатитах. Участь факторів імунітету в поліетіологічному інфекційному процесі, зокрема при подвійних (HBV+HCV) та потрійних (HBV+HCV+HDV) гепатитах, практично не вивчена.

Існуючі на сьогодні дані про перебіг поліетіологічних форм вірусних гепатитів не дозволяють сформулювати закономірності впливу факторів вірусу, зовнішнього середовища та макроорганізму на клінічний перебіг мікст-гепатиту. Поодинокі роботи, що вивчають зв'язок імунної відповіді (як фактора хазяїна), інфікуючої дози та реплікативної активності вірусу (як факторів збудника), доводять, що характер розвитку інфекційного процесу та швидкість фібро- та канцерогенезу визначається вже на початкових етапах взаємодії вірусу з певними ланками імунної системи [33]. Однак ці дані отримані при аналізі моноетіологічних форм гепатитів і не враховують можливої міжвірусної взаємодії. З іншого боку, в останні роки все частіше з'являються роботи, присвячені саме міжвірусній взаємодії, проте вони виконують-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ся *in vitro* і висвітлюють здебільшого питання вірусології та молекулярної біології, ніж практичної медицини. Так, наприклад, у роботі Arbutnot P. та співавт. показано взаємосупресивний вплив вірусів HBV та HCV, що дозволяє авторам прогнозувати перспективність пошуку ефективних засобів впливу на перебіг і хронізацію вірусних гепатитів у царині міжвірусних взаємин [34, 35]. Сьогодні нам видається актуальним та обґрунтованим пошук відповіді на запитання – чи зберігаються виявлені в експерименті *in vitro* закономірності міжвірусної інтерференції так само і в макроорганізмі під впливом імунної системи та факторів зовнішнього середовища, в тому числі при використанні сучасних схем протівірусної терапії. Можливо, одержані дані дозволять оптимізувати існуючі стандарти лікування, підвищуючи ефективність і зменшуючи вартість і частоту побічних ефектів терапії.

У хворих на гострий гепатит С 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 – ще пізніше [25, 36]. До NS3-протеїну антитіла утворюються рідше, ніж до АТР/геліказного домену [36, 37]. Часто у видужуючих пацієнтів наприкінці гострої фази знижується титр анти-NS3, 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 білку в гострій період інфекційного процесу можуть бути присутні як у високих, так і низьких титрах і не залежать від прогнозу захворювання. Антитіла до NS5 у високих титрах наприкінці гострої фази розглядаються як несприятлива ознака [36]. 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 [25, 36, 38]. Недосконалість гуморального імунітету при HCV-інфекції може бути зумовлена резистентністю вірусних варіантів до нейтралізації антитілами, запізнілим синтезом вірус-специфічних антитіл, низькою імуногенністю білків HCV і низьким титром антитіл. Припускається, що центральна роль в елімінації HCV належить Т-клітинній ланці протівірусної відповіді [39]. Т-хелперні (Th) лімфоцити розпізнають вірусні антигенні пептиди, представлені HLA комплексом II класу на поверхневій мембрані антиген-презентуючих клітин. Залежно

від типу цитокинового профілю Th клітини поділяються на 2 групи: Th1 і Th2. Th1 продукують IFN- γ і IL-2, стимулюючи Т-клітинну відповідь і цитотоксичну Т-лімфоцитарну активність. Th2 продукують IL-4 та IL-10, стимулюючи В-клітинну відповідь [40]. Таким чином, Th лімфоцити відіграють істотну роль у регуляції імунної відповіді.

На початку гострої фази гепатиту С у периферичній крові вдається виявити сенсibilізацію Th-лімфоцитів до різних антигенів HCV [37]. Проліферативна відповідь Th лімфоцитів на усі структурні й неструктурні білки HCV свідчить про наявність Th епітопів у всіх вірусних білках. Рання інтенсивна Th-клітинна відповідь на NS3 білок у гострій фазі частіше супроводжується видужанням. Аналіз Т-клітинної відповіді у пацієнтів у гострій фазі виявив відмінності в інтенсивності Th-відповіді. У деяких пацієнтів, що часто мали нормальну або низьку активність АлАТ, виявлялась інтенсивна Th-відповідь на широкий спектр вірусних білків і підвищений рівень цитокінів Th1-клітин. Згодом у них відбулася елімінація вірусу. У хворих, в яких гепатит набував хронічного перебігу, в гострій фазі гепатиту вірус-специфічна Th-відповідь була слабшою і її продуктом були цитокіни Th2 типу [36, 40].

У хронічно HCV-інфікованих пацієнтів значно збільшений вміст вірус-специфічних Th2 клітин та їх цитокінів. Порушення балансу Th1/Th2 цитокінової продукції може відігравати важливу роль в імунопатогенезі хронічної HCV-інфекції. Показано зниження рівня IFN- γ і IL-2 при ХГС. Цей дефіцит є наслідком підвищеного рівня IL-10 – негативно-го регулятора для IFN- γ . Підвищений вміст Th2 клітин при ХГС може знижуватися при комбінованій терапії рибавирином та IFN- α [41]. Виявлено, що у пацієнтів із клініко-біохімічним покращенням після лікування IFN- α відбулося збільшення рівня Th1 цитокінів і посилення Th клітинної відповіді на NS3 і NS4 білки, тоді як відсутність позитивного результату на IFN-терапію асоціюється із збільшенням Th відповіді на Core та NS5 білки [42]. Пацієнти з активним ХГС мають істотно підвищену проліферативну відповідь на пептиди Core-білка, ніж асимптоматичні носії HCV-інфекції та реконвалесценти після інтерферонотерапії. Ймовірно, Th-клітинна відповідь на деякі імунодомінантні епітопи в Core-протеїні корелює з активністю ХГС. В експериментах на мишах було показано, що корівський білок може викликати супресію імунної відповіді організму хазяїна на вакцинний вірус. Використовуючи серію рекомбінантів вакцинного вірусу та HCV, Large M.K. і співавтори

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

встановили, що корівський білок був відповідальним за імуносупресію, знижену продукцію IFN- γ та IL-2, тривалу віремію та підвищену смертність інфікованих мишей [43].

Характер відповіді цитотоксичних Т-лімфоцитів при гепатиті С зумовлений особливостями персистенції HCV. Фактично всі клітини організму експресують молекули HLA класу I, що скануються рецепторами Т-клітин, забезпечуючи механізм ідентифікації антигену та елімінації вірус-інфікованих клітин. Зазвичай будь-який вірусний білок, синтезований внутрішньоклітинно, може розщеплюватися в цитоплазмі до коротких пептидів. Пептиди транспортуються в ендоплазматичний ретикулум, де вони зв'язуються з HLA класу I молекулами. Такі пептиди містять структурний мотив, що має спорідненість до визначеного HLA гаплотипу. Оскільки вірусні білки експресуються на ранніх стадіях реплікаційного циклу вірусу, то вірус-інфіковані клітини можуть стати мішенями для цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTL) ще до появи нового вірусного покоління. HCV відрізняється від інших гепатотропних вірусів надзвичайно низьким рівнем віремії, і стимуляція CTL-відповіді відбувається при низьких концентраціях вірусних антигенів. Проте CTL-відповідь детектується як у пацієнтів із хронічним гепатитом С, так і в пацієнтів у гострій фазі [44, 45]. Роль CTL-відповіді в гострій фазі хвороби вивчена мало. У печінці шимпанзе з гострою HCV-інфекцією спостерігали CTL-відповідь, але вона не була достатньою для запобігання хронізації інфекційного процесу. Ibe M. зі співавторами ідентифікували епітоп, розташований в NS3-протеїні, що індукує потужну специфічну CTL-відповідь у гострій фазі гепатиту С [46]. Мутації в ньому впливали на його зв'язування з молекулою HLA, аж до повного припинення CTL-упізнавання. Хоча сильна CTL-відповідь на цей епітоп спостерігалась у гострій фазі хвороби, але вже через місяць після видужання вона не визначалась. Обмеженість експериментальних даних з цієї проблеми зумовлена невеликою кількістю CTL-епітопів, що може бути упізнано CTL у гострій фазі гепатиту С, а також відносною рідкістю доступних для досліджень випадків гострого гепатиту С, який частіше перебігає безсимптомно.

Дослідження, проведені на великих групах пацієнтів з хронічним гепатитом С, показали, що CTL-відповідь надзвичайно гетерогенна серед HCV-інфікованих пацієнтів. Помітна CTL-відповідь визначалась у 30-46 % випадків. Ступінь CTL-відповіді коливався від негативного до високо-

активного як у печінці, так і в мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC). Здатність до одночасної CTL-відповіді на декілька епітопів теж коливалась від відповіді на єдиний епітоп до одночасного упізнавання 5 різних епітопів. У ряді робіт показано, що рівень віремії значно нижчий у пацієнтів з наявною CTL-відповіддю, в інших роботах інформативність цієї ознаки заперечується: пацієнти з HCV-сенсibiliзованими CTL в печінці мали вищий рівень сироваткових аміно-трансфераз і значніше перипортальне і портальне запалення за даними гістологічних досліджень [44, 45, 47].

Вірогідно, CTL відіграють певну роль в обмеженні реплікації HCV. Ця відповідь недостатня для повної елімінації вірусу при хронічній інфекції і, крім того, може викликати ушкодження печінки. Відомо, що CTL здатні швидко упізнавати і спрямовано лізувати клітини, що презентують HCV-антигени, не викликаючи значного запалення, за шляхом перфоринового, Fas- і TNF- α -механізмів. Перфорин-опосередкований цитоліз є основним механізмом у знищенні інфікованих гепатоцитів [44]. Але активовані CTL можуть індукувати і загибель сусідніх Fas- та TNF-чутливих неінфікованих гепатоцитів, що знаходяться в прямому контакті з CTL. У такому випадку внесок перфоринового механізму дуже незначний. TNF- α і TNF- β , а також IFN- γ , що вивільняються з активованих CTL, можуть індукувати клітинну загибель навіть без відкритого контакту з CTL, однак цей процес є тривалішим, ніж перші два. Вважається, що TNF індукують апоптоз клітин через вивільнення цитохрому С з мітохондрій і наступне його зв'язування фактором Араф-1, що, в свою чергу, активізує каскад каспазних реакцій. Взаємодія нуклеокапсидного білка HCV із внутрішньоцитоплазматичною частиною рецептора TNF- β , ймовірно, і є еволюційно-відібраним механізмом, за допомогою якого вірус перешкоджає передчасному апоптозу клітини-хазяїна [40, 44, 47, 48].

Причини неефективності CTL-відповіді при ХГС, вірогідно, визначаються комплексом факторів збудника та макроорганізму. Індивідуальний набір HLA молекул пацієнта може не забезпечити ефективну презентацію CTL-епітопів імунній системі. CTL-відповідь також залежить від кількісної стимуляції, забезпечуваної вірусом, тобто від рівня віремії. Сильна CTL-відповідь може обмежити реплікацію вірусу на низькому рівні, але в наступний часовий проміжок менша кількість вірусу не забезпечить сильну стимуляцію і CTL-відповідь може

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

знижитися. Особливу роль відіграє надзвичайна гетерогенність вірусної популяції HCV. Кореляція між рівнем віремії і появою нових варіантів вірусу може бути як позитивною, так і негативною. Мутації в амінокислотних залишках, що контактують з Т-клітинними рецепторами, можуть викликати втрату упізнавання і також запобігти активації CTL.

Варіабельність в імунній відповіді асоційована з HLA поліморфізмом. Людський лейкоцитарний антиген – критичний генетичний фактор, що регулює імунну відповідь. Встановлено, що при гострому гепатиті С частіше видужують пацієнти з HLA гаплотипами DQB1*0301 і DKB1*1101. З прогресивним ураженням печінки при ХГС асоціюються гаплотипи класу I B54, тоді як з низькою активністю пов'язані гаплотипи класу DRB1*1302 – DQB1*0604 [45, 49].

Поодинокі дослідження, присвячені вивченню імунного статусу при змішаній формі HCV/HBV-інфекції, відмічають виражений дисбаланс в інтерфероновій системі, розвиток вторинного імунодефіциту, що проявляється пригніченням Т-ланки та активізацією В-ланки імунітету. При цьому відзначається гіперпродукція імуноглобулінів, особливо класу IgM, посилене утворення циркулюючих імунних комплексів [36, 40].

Взаємодія HCV з імунною системою організму-хазяїна не обмежується лише відповіддю цієї системи на вірус як на чужорідний біологічний об'єкт. В той час як при гострому гепатиті С, що закінчується видужанням, спостерігається тільки формування гуморальної антитілозалежної і клітинної цитотоксичної відповіді на HCV, персистенція HCV часто призводить до порушень функціонування імунної системи. Основні прояви цих порушень такі: 1) поява органоспецифічних і неспецифічних автоантитіл у сироватці крові, у багатьох випадках супроводжувана автоімунним ураженням відповідних органів; 2) кріоглобулінемія; 3) злаякісні лімфопроліферативні захворювання [36, 44, 50].

Автоантитіла виявляються в сироватці крові 18-91 % хворих на ХГС. Висока гетерогенність показників, вочевидь, є результатом розбіжностей у наборі обумовлених автоантитіл. У цілому при хронічному гепатиті С в сироватці крові можна знайти антиядерні (ANA, у 8-63 % хворих), антигладком'язові (SMA, 5-65 %), антимітохондріальні (AMA, 4-8 %), антитиреоїдні (10-20 %), антитромбоцитарні антитіла, антитіла до ДНК і нуклеопротеїнів, до мікросом печінки і нирок (LKM-1, 0-20 %), до кардіоліпіну (22-34 %), епітеліальних антигенів,

парієтальних клітин шлунка (GPC, 32 %) і антигенів цитоплазми нейтрофілів [36, 47]. З присутністю автоантитіл пов'язані автоімунні захворювання, частота яких у хворих на ХГС вірогідно вище, ніж у неінфікованих HCV: плоский лишай ротової порожнини, пізня шкірна порфірія, автоімунний тиреоїдит і тромбоцитопенія, шкірні алергічні реакції, ксеростомія і ксерофтальмія, автоімунний гепатит, міозити і міалгії, поліневропатія, синдром Шегрена, артралгії й артрити. Для хворих на гепатит С характерна також велика частота цукрового діабету порівняно з неінфікованими особами [36, 47, 51]. Присутність у пацієнтів з гепатитом автоантитіл, особливо LKM-1, може призводити до тяжкого ураження печінки, що підтверджується біохімічно і гістологічно.

Кріоглобулінемія – ще одне дуже поширене автоімунне порушення, асоційоване з ХГС. Вона виявляється в 11-62 % хворих на хронічний гепатит С (значна гетерогенність частоти, можливо, є результатом регіонального розподілу HCV-залежної кріоглобулінемії). У сироватці крові таких хворих містяться кріоглобуліни – імуноглобуліни, що випадають в осад при зниженні температури нижче нормальної. У хворих на гепатит С бувають змішані кріоглобулінемії II і III типів, що характеризуються наявністю поліклональних кріопреципітуючих IgG (III тип) або їх суміші з моноклональними IgM з активністю ревматоїдного фактора (II тип). Поява кріоглобулінів часто супроводжується зменшенням активних концентрацій факторів комплексу C3 і C4 за рахунок захоплення їх кріопреципітатом. Захоплення віріонів кріопреципітатом у деяких випадках може бути причиною спотворених і навіть несправжньонегативних результатів при визначенні HCV-RNA за допомогою PCR [36, 50].

Утворення кріопреципітатів у судинах призводить до порушення периферичного кровообігу та ураження відповідних органів і тканин. Кріоглобулінемія може призводити до периферичних і системних васкулітів, мембранопроліферативного гломерулонефриту, міалгій і міозитів, артритів, у першу чергу, ревматоїдного артрити, синдрому Шегрена, синдрому Рейно, периферичних нейропатій, фіброзу легень і низки інших автоімунних захворювань.

Поява в сироватці крові кріоглобулінів, особливо II типу (моноклональних IgM), свідчить про процес перебудови генів важких ланцюгів імуноглобулінів і клональної експансії В-лімфоцитів в інфільтратах печінки, у лімфовузлах, кістковому

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

мозку і в периферичній крові. Ця клональна експансія В-лімфоцитів, супроводжувана їхньою проліферацією, є першою стадією неХоджкінської В-клітинної лімфоми. Дане захворювання (але не інші форми неХоджкінських лімфом) у більшості досліджень асоціюється з інфікуванням і тривалою персистенцією HCV у поєднанні з розвитком криоглобулінемії. Практично в 60 % хворих на хронічний гепатит С з криоглобулінемією спостерігаються ті чи інші порушення морфології лімфоїдної системи, що можуть бути провісниками злоякісного переродження В-клітин.

Механізми розвитку автоімунних реакцій і криоглобулінемії при гепатиті С залишаються нез'ясованими. Ці процеси не залежать від рівня віремії, але позитивно корелюють з тривалістю інфікування HCV. Поява автоантитіл не пов'язана з певним генотипом HCV, тоді як дані про асоціацію криоглобулінемії з генотипами HCV неоднозначні. У дослідженнях, проведених в Італії й Іспанії, було показано, що серед хворих на ХГС із γ-глобулінопатіями, включаючи криоглобулінемію, переважають субтипи HCV 2a/c. У Німеччині й у країнах Азії не виявлено превалювання визначеного генотипу HCV серед пацієнтів із криоглобулінемією. У формуванні криоглобулінемії важливу роль може відігравати вроджена чи набута недостатність системи комплементу та інші особливості функціонування імунної системи хворих. Наприклад, хворі на ХГС з криоглобулінемією мають нижчі концентрації антитіл до білка E1 у крові і часто не мають антитіл до ділянки 1921-1940, що відповідає білку NS4. Показані статеві та вікові відмінності: автоантитіла і криоглобулінемія частіші у пацієнтів старшого віку; криоглобулінемія спостерігається переважно у жінок. Клінічні прояви автоімунних реакцій при гепатиті С, ймовірно, залежать від факторів середовища: у Швеції й Ірландії не виявлена асоціація між гепатитом С та автоімунними захворюваннями, на противагу результатам, отриманим в Італії, Іспанії, Німеччині, Китаї, Кореї, Росії і ряді інших країн [25, 38, 49, 50]. Вірогідно, при гепатиті С у формуванні автоімунних порушень задіяні різні механізми, про що може свідчити різноманіття автоімунних реакцій. Одним з найважливіших механізмів впливу ВГС на імунну систему може бути персистенція вірусу в лімфоїдних клітинах. Кореляція між автоімунними проявами і тривалістю захворювання вказує на те, що тривалий вплив антигену на імунну систему хазяїна є передумовою розвитку автоімунних порушень.

Важливим науково-практичним напрямком вивчення особливостей мікст-гепатитів є аналіз морфологічної активності патологічного процесу при різних варіантах поліетіологічних гепатитів. У роботах фахівців з провідних гепатологічних клінік показано, що гістологічна активність у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки HBV+HCV-етіології більшою мірою залежить від реплікації саме HBV. Показано, що при коінфекції HBV та HCV ступінь морфологічних змін достовірно вищий, ніж при HCV моноінфекції [5, 26]. Гістологічне дослідження пункційного матеріалу від хворих на мікст-гепатити, особливо за участі HCV, виявляє пізніші стадії хвороби, ніж при моноетіологічних варіантах хронічного гепатиту. З іншого боку, суперінфікування третім вірусом хворих на гепатит подвійної етіології не впливає на морфологічну активність процесу [5, 26].

Серед механізмів патогенезу хронічних гепатитів В і С важливе значення має імуноопосередкований дефіцит продукції α-інтерферону, що призводить до зниження його противірусної дії та активації вірусної реплікації. Тому на сучасному етапі основним препаратом етіотропної та патогенетичної терапії хронічних вірусних гепатитів є саме препарати інтерферону [52]. Проте, як відомо, використання цих препаратів нерідко має тимчасовий терапевтичний ефект, а 50-70 % хворих не відповідають на монотерапію інтерфероном [25, 38, 53]. Нові лікарські форми інтерферонів (з'єднані з молекулою поліетиленгліколю), що забезпечують тривалу високу концентрацію препарату в крові, характеризуються дещо вищим відсотком позитивних ефектів. Найоптимальнішими сучасними схемами противірусної терапії вважається використання комбінованої (подвійної та потрібної) терапії гепатитів В та С – інтерферони в комплексі із синтетичними аналогами нуклеотидів, дія яких спрямована на пригнічення реплікації вірусів. При гепатиті В це – ламівудин, ентекавір, адефовір, телбівудин, а при гепатиті С – рибавірин [54]. Основним показом до початку противірусної терапії є реплікація вірусу [38, 40, 42]. Однак сучасні особливості перебігу хронічних вірусних гепатитів, зокрема часта поліетіологічність інфекційного процесу, вимагають перегляду традиційних схем діагностики віремії. Адже у випадках мікст-гепатитів з'ясування питання про домінуючу реплікацію того чи іншого вірусу становить серйозну проблему, особливо у випадках, коли внаслідок міжвірусної інтерференції, імунного пресингу або неадекватної противірусної те-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

рапії в геномі збудника виникають мутації, що спотворюють маркерограми, типові для реплікативних форм інфекції. Передусім це стосується HBeAg-мінус мутантних варіантів HBV-інфекції, де вірус втрачає здатність до синтезу е-антигену, зберігаючи свою реплікативну активність. У таких випадках єдиним маркером реплікації залишається HBV-DNA. Щодо гепатиту С, то, як згадувалось вище, притаманний йому розвиток імунопатологічних реакцій, зокрема криоглобулінемії, може ставати причиною несправжньонегативних результатів виявлення HCV-RNA [47]. Важливим аспектом проблеми мікст-гепатитів, що стосується профілактичної медицини, є вплив HCV на розвиток так званих прихованих, HBsAg-негативних, форм хронічного гепатиту В [29].

Таким чином, розуміння особливостей взаємодії гепатотропних вірусів у динаміці інфекційного процесу оптимізує серологічну діагностику вірусних гепатитів, зокрема їх поліетіологічних форм. Аналіз стану різних ланок імунітету та рівня реплікативної активності вірусів при мікст-гепатиті дозволяє використовувати найбільш ефективні схеми етіотропної, імуномодуючої та патогенетичної терапії, об'єктивно оцінювати тяжкість і циклічність інфекційного процесу, прогнозувати найближчі та віддалені наслідки, у тому числі визначати ймовірність розвитку та методи профілактики позапечінкових проявів хвороби. У майбутньому, використовуючи міжвірусну інтерференцію та модулюючи тип імунної відповіді, ми зможемо оптимізувати існуючі стандарти лікування вірусних гепатитів, знижуючи його вартість і частоту побічних ефектів сучасних противірусних засобів.

Література

1. Байкова И.Е., Никитин И.Т., Сторожаков Г.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронических микст-вирусных гепатитов // <http://www.rusmedserv.com/>, 2001.
2. Румянцев О.Н., Калинин А.В., Скворцов С.В. и др. Частота выявления и клинические особенности хронических болезней печени, ассоциированных с сочетанной инфекцией HBV и HCV // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., копропротол. – 1999. – №4. – С. 48-50.
3. Шкурко Т.В., Чешик С.Г. Острый гепатит В у анти-HCV-позитивных пациентов // Вопр. вирусологии. – 2000. – №3. – С. 32-35.
4. Zein N.N., Arslan M., Li H. et al. Clinical significance of TTV virus infection in patients with chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – N 94. – P. 3020-3027.
5. Сюткин В.Е., Лопаткина Т.Н., Попова И.В. Оценка степени морфологической активности и стадии процесса у больных хроническими заболеваниями печени, обусловленными коинфекцией вирусом гепатитов В, С и/или D // Архив патологии. – 1998. – № 6. – С. 37-41.
6. Akuta N., Suzuki F., Kobayashi M. et al. Effect of acute self-limited hepatitis C virus (HCV) superinfection on hepatitis B virus (HBV)-related cirrhosis. Virological features of HBV-HCV dual infection // Dig. Dis. Sci. – 2004. – V. 49, N 2. – P. 281-288.
7. Farci P., Roskams T., Chessa L. et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: Regression of advanced hepatic fibrosis // Gastroenterology. – 2004. – V. 126, N 7. – P. 1740-1749.
8. Gupta R.C., Thakur V., Malhotra V., Sarin S.K. Clinical implications of viral activity in dual infection with hepatitis B and C in chronic liver disease // J. Assoc. Phys. India. – 2002. – V. 50, N 5. – P. 651.
9. Jardi R., Rodriguez F., Buti M. et al. Role of hepatitis B, C and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference // Hepatology. – 2001. – V. 34, N 2. – P. 404-410.
10. Muszytowski M., Manitus J., Ruskiewicz-Folda M. Prevalence of response to anti-HBV infection inpatients on maintenance hemodialysis infected with hepatitis C virus (HCV) // Przegl. Lek. – 1996. – N 6. – P. 417-419.
11. Вовк А.Д., Федорченко С.В., Татьяна Н.В., Ляшок О.В. Клинічні варіанти дельта-інфекції // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 2. – С. 44-47.
12. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч., Сиротинський В.С. Проблема вірусних гепатитів-мікст // Сучасні інфекції. – 2000. – № 21. – С. 30-35.
13. Telehin D., Gerasun B., Gricko R. The epidemiological aspects of delta infection in western region of Ukraine // Falk Symposium, Liver Cirrhosis and its Development. – Basel, Acad. Publishers, 1999. – N 115. – P. 83.
14. Герасун Б.А., Телегін Д.Є. Особливості перебігу гепатиту Дельта з різними рівнями HBs-антигенемії // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 2. – С. 25-28.
15. Hsuan Hui Shih, King-Song Jeng, Wan-Jr. Syu. Hepatitis B surface antigen levels and sequences of natural hepatitis B virus variants influence the assembly and secretion of hepatitis D virus // J. Virology. – 2008. – V. 82, N 5. – P. 2250-2264.
16. Telehin D., Gerasun B., Fedoriv Ya. The frequency of virales hepatitis dual (hcv-hcv) etiology and replicative activity of viruses in coinfecting patients // Gut. – 2001. – V. 49, Suppl. III. – P. 1059.
17. Liaw Y.F., Yeh C.T., Tsai S.L. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95, N 10. – P. 2978-2980.
18. Хлопова И.Н., Быченко Д.В., Самохвалова Е.И. Влияние вирусного гепатита G на течение острого гепатита В и С. // Вопр. вирусологии. – 1999. – № 6. – С. 266-268.
19. Ikeuchi T., Okuda K., Yokosuka O. et al. Superinfection of TT virus and hepatitis C virus among chronic haemodialysis patients // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – V. 14, N 8. – P. 796-800.
20. Телегін Д.Є., Кондрат П.С., Грицько Р.Ю. та ін. Клинічні форми та наслідки вірусних гепатитів у хворих з хронічною нирковою недостатністю, коригованою сеансами гемодіалізу // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 1. – С. 9-14.
21. Reddy G.A., Dakshinamurthy K.V., Neelaprasad P. et al. Prevalence of HBV and HCV dual infection in patients on haemodialysis // Indian J. Med. Microbiology. – 2005. – N 23. – P. 41-43.
22. Yakaryilmaz F., Gurbuz O.A., Guliter S. et al. Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- hemodialysis patients // *Ren. Fail.* – 2006. – V. 28, N 8. – P. 729-735.
23. Зайцев И.А. Лечение вирусного гепатита В у больных с иммуносупрессией // *Сучасні інфекції.* – 2003. – № 4. – С. 119-125.
24. Зайцев И.А., Заплотная А.А., Домашенко О.Н. Вирусный гепатит В у ВИЧ-инфицированных // *Там само.* – 2005. – № 3-4. – С. 79-85.
25. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 424 с.
26. Гусев Д.А. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика манифестных форм микст-гепатита В+С у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2001. – 16 с.
27. Fukuda R., Ishimura N., Niigaki M. et al. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease clinical and virological significance // *J. Med. Virol.* – 1999. – V. 58, N 3. – P. 201-207.
28. Liaw Y.F., Yeh C.T., Tsai S.L. Institution Liver Research Unit, Chang Gung Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection // *Am. J. Gastroenterology.* – 2000. – V. 95, N 10. – P. 2978-2980.
29. Kazemi-Shirazi L., Petennann D., Muller C. Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatology.* – 2000. – V. 33, N 5. – P. 785-790.
30. Mathurin P., Thibault V., Kadidja K. et al. Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections // *J. Viral Hepatitis.* – 2000. – V. 7, N 1. – P. 15-22.
31. Wang Y.M., Ng W.C., Lo S.K. Suppression of hepatitis C virus by hepatitis B virus in coinfecting patients at the National University Hospital of Singapore // *J. Gastroenterol.* – 1999. – V. 34, N 4. – P. 481-485.
32. Fan C.L., Wei L., Jiang D. et al. Clinical and virological course of dual infection by hepatitis B and C viruses in China // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2003. – V. 25, N 83(14). – P. 1214-1218.
33. Серов В.В., Бушуева Н.В., Игнатова Т.М., Апросина З.Г. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С // *РЖГГК.* – 2006. – № 4. – С. 13-23.
34. Arbuthnot P., Longshaw V., Naidoo T., Weinberg M.S. Opportunities for treating chronic hepatitis B and C virus infection using RNA interference // *J. Viral Hepatitis.* – 2007. – V. 14, N 7. – P. 447-459.
35. Masayoshi Konishi, Wu C.H., Kaito M. et al. siRNA-resistance in treated HCV replicon cells is correlated with the development of specific HCV mutations // *Ibid.* – 2006. – V. 13. – P. 756-761.
36. Koziel M.J. Cytokines in viral hepatitis // *Sem. Liver Dis.* – 1999. – V. 19, N 2. – P. 157-169.
37. Чистова С.Т. Динамика маркеров гепатита В – специфического клеточного и гуморального ответа в процессе лечения рефероном детей с хроническим вирусным гепатитом // *Клин. медицина.* – 1995. – №1. – С. 154-160.
38. Шифф Ю.Р. Новое в гепатологии // *Междунар. журн. мед. практики.* – 2000. – №1. – С. 38-43.
39. Приймаги Л.С., Тэфанова В.Т., Талло Т.Г. и др. Иммунорегуляторные Th1- и Th2-цитокينات при хронических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С // *Вопр. вирусологии.* – 2003. – № 4. – С. 37-40.
40. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях // *Архив патологии.* – 1996. – Т. 58, № 6. – С. 3-7.
41. Gately M.K. Interleukin-12: potential clinical applications in the treatment of chronic viral hepatitis // *J. Viral Hepat.* – 1997. – V. 23. – P. 33-39.
42. Liu Zh., Hou J. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) dual infection // *Int. J. Med. Sci.* – 2006. – N 3. – P. 57-62.
43. Large M.K., Kittlesen D.J., Hahn Y.S. Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence // *J. Immunol.* – 1999. – V. 162. – P. 931-938.
44. Колесанова Е.Ф., Оленина Л.В., Соболев Б.Н. и др. Антигенная активность консервативных областей оболочечных белков вируса гепатита С // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* – 2001. – № 1. – С. 31-33.
45. Olenina L.V., Nikolaeva L.I., Sobolev B.N. et al. Mapping and characterization of B-cell linear epitopes in the conservative regions of hepatitis C virus envelope glycoproteins // *J. Viral Hepatitis.* – 2002. – V. 9. – P. 174-182.
46. Ibe M., Sakaguchi T., Tanaka K. et al. Identification and characterization of a cytotoxic T cell epitope of hepatitis C virus presented by HLA*3501 in acute hepatitis // *J. Gen. Virol.* – 1998. – V. 79. – P. 1735-1744.
47. Николаева Л.И., Финогонова М.П., Шибнев В.А. Выявление антител к консенсусной последовательности первого гипервариабельного региона белка Е2 вируса гепатита С в зависимости от фазы инфекции // *Вопр. вирусол.* – 2006. – № 4. – С. 16-19.
48. Понежева Ж.Б. Состояние иммунитета и цитокинового статуса при хронических вирусных гепатитах В, С, В+С: Дисс... канд. мед. наук. Кабардино-Балкарский гос. университет, 2005. – 160 с.
49. Николаева Л.И., Петрова Е.В., Финогонова М.П. и др. Антитела к оболочечным белкам Е1 и Е2 у людей, инфицированных вирусом гепатита С // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2006. – № 1. – С. 37-41.
50. Буеверов А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1998. – № 5. – С. 18-21.
51. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Кабанова Е.В. и др. Вирус гепатита С: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции // *Журн. микробиол.* – 2006. – № 7. – С. 109-116.
52. Hung C.H., Lee C.M., Lu S.N. et al. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – V. 20, N 5. – P. 727-732.
53. Арямкина О.Л. Хроническая HBV- и HCV-инфекция у соматических пациентов многопрофильного стационара // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2005. – № 6. – С. 33-37.
54. Gupta R.C., Thakur V., Raina V., Sarin S.K. Alpha-interferon therapy in chronic hepatitis due to active dual infection with hepatitis B and C viruses // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – V. 14, N 9. – P. 893-898.