

Український Науково- Медичний Молодіжний Журнал

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

№ 4
2008

ISSN 1996-353X

ULRICH'S
PERIODICALS DIRECTORY™

The global source for periodicals information since 1932

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В

Вінницька О.В.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна

Ключові слова: гепатит В, Т-лімфоцити, γ -IFN, TNF- α , наслідки.

Гострий вірусний гепатит В (ГТВ) нині займає одне з провідних місць в інфекційній патології людини. За даними світової статистики, представлених Всесвітньою організацією охорони здоров'я, вірусом гепатиту В (ВГВ, HBV) інфіковано близько 2 мільярдів людей у світі, з них близько 350 мільйонів людей мають хронічну HBV-інфекцію. Також, за оцінками ВООЗ, щорічно 600 000 людей гинуть від гострої або хронічної форми гепатиту В. 25% дорослих людей, інфікованих у дитинстві вірусом гепатиту В, пізніше вмирають від цирозу або раку печінки, що розвиваються внаслідок хронічної інфекції [1]. Вірус гепатиту В є одним з найсуттєвіших професійних шкідливих факторів для працівників у галузі охорони здоров'я [1,2], оскільки ГВ є типовою ятрогенною інфекцією, це одна з найчастіших внутрішньолікарняних або післялікарняних інфекцій [3, 4].

Показники захворюваності в країнах Західної Європи коливаються від 1 на 100 тис. населення на рік (країни Скандинавії, Ірландії, Великої Британії) до 6 на 100 тис. населення на рік у північних країнах. В Центральній Європі рівень захворюваності більш високий – від 12 до 57 (в середньому – 20) на 100 тис. населення. В США кожний рік відмічається 300 тис. нових випадків інфікування вірусом гепатиту В, в тому числі – 90-120 тис. клінічно виражених форм інфекції [5]. До регіонів з низькою частотою виявлення ГВ відносять Північна, Західна, Центральна Європа, Північна Америка; з середньою частотою виявлення – Південна та Східна Європа, Південна та Центральна Америка, з високою – країни Азії та Африки [2, 5]. Багато мешканців Азії набувають HBV-інфекцію ще в дитинстві, в цьому регіоні від 8% до 10% дорослого населення стають хронічно інфікованими [1].

Гострий гепатит має циклічний перебіг у 80-85% випадків, затяжний – у 15-19% [6, 7]. Ризик переходу гострої HBV-інфекції в хронічне захворювання з віком знижується: при перинатальному зараженні він складає 90%, для дітей від 1 до 5 років – 25-50%, для дітей старше 5 років та дорослих – 1-5% [8]. Однак існують дані, відповідно до яких у 5-10% та, навіть, 15% дорослих хворих гострий гепатит трансформується в хронічний [5]. Хронічний гепатит може переходити в цироз, а згодом і в рак печінки [9]. Рак печінки, що викликаний ВГВ, є однією з трьох основних причин смерті від раку серед чоловіків, а у жінок ВГВ є однією з основних причин раку [1].

Епідеміологічний аналіз захворюваності на ГВ в Україні показав, що станом на 2003 рік вірусом ГВ інфіковано 14,5 на 100 тис. населення [10]. Однак необхідно враховувати, що справжній рівень захворюваності гострим ге-

патитом В значно перевищує дані офіційної статистики, основаної на реєстрації, головним чином, клінічно виражених форм хвороби, що зазвичай перебігають із жовтяницею. В той час як хворі з безжовтяничними, субклінічними формами гострого гепатиту В, з хронічними варіантами інфекційного процесу практично залишаються нерозпізнаними [5]. Так, за даними провідних українських дослідників В.Р.Шагінян, А.Л.Гураля, Т.А.Сергєєвої та інших (2008 рік), при дослідженні у 2006 році 900 вагітних з використанням серологічного маркера антиHBс, виявлено, що співвідношення захворюваності/поширеності серед дорослого населення України дорівнювало приблизно 1/1300 [11].

Перебіг HBV-інфекції може варіювати від самовилікування до персистуючої інфекції, що призводить у частини хворих до тяжкого ураження печінки. Досі остаточно не з'ясовано чим визначаються наслідки захворювання: масивністю вірусного навантаження, характером специфічної імунної відповіді, генотипом вірусу, генетичним «дрейфом» поверхневих імунодомінантних епітопів вірусу, що дозволяють йому частково уникати імунного нагляду хазяїна, набором експресованих HLA-антигенів або іншими, ще невідомими факторами [12].

Більшість дослідників сходяться на тому, що наслідки HBV-інфекції залежать від взаємодії вірусу з організмом хазяїна та визначаються, в першу чергу, потужністю та тривалістю імунної відповіді [12, 13]. В залежності від інтенсивності імунної відповіді хазяїна формуються ті чи інші наслідки хвороби (міцне реагування призводить до спонтанного одужання, помірне може призвести до персистенції інфекції) [14].

У теперішній час вивчено багато різноманітних аспектів імунної відповіді організму при HBV-інфекції. HBV індукує сильну гуморальну та клітинну імунні відповіді. Хоча активація HBV-специфічних ефекторних В- і Т-клітин може обумовлювати елімінацію вірусу, тим не менше у частини індивідумів він не в змозі перешкодити переходу HBV-інфекції в хронічну форму [15]. Відомо, що в імуннопатогенезі гострої самолімітуючої HBV-інфекції домінує Th1-шлях імунної відповіді, спрямований на вироблення цитотоксичних лімфоцитів, в той час як при хронізації процесу імунний баланс зсувається у бік Th2-відповіді [16,17].

Рання сероконверсія HBeAg в anti-HBe схильна до сприятливого кінця захворювання [18]. Для осіб, у яких формується хронічний ВГВ, характерна фаза імунної толерантності, при якій спостерігається повільна сероконвер-

сія HBeAg перифері пацієнти титу В у с HBV н сять імун інфекції відповід модулюю який мож токінами, ми, які при нах [14].

На най хазяїна ос механізма тори спеш двох видів ня та запоб -лімфоцит них вірус пригнічув крозапаль неспециф рофаги, не ше за все, зводить до вальність як

Цитот го боку пр іншого – в При дослі захворюва тично всі к ваних гепа на Т-кліти клітин-мі гось дода сичними Т нування і апоптозу т тернативн руктивних нос вірус-с зводить до вих механ Пізніше б які не суп місце при γ -IFN, TN вірусу та п них подій та поперед топлазмі [

Встан активному ня прозпа ризується токінів від

сія HBeAg та збереження помірного рівня ДНК ВГВ в периферійній крові (біля 100 000 копій на мл). Саме такі пацієнти складають більшість інфікованих вірусом гепатиту В у світі на сьогоднішній день [19].

HBV не справляє цитопатогенної дії. Ушкодження носять імунopatологічний характер [9]. Патологія HBV-інфекції обумовлена головним чином деструктивною відповіддю цитотоксичних Т-лімфоцитів хазяїна. Ці реакції модулюються розчинним пре-серцевинним е-антигеном, який може викликати імунологічну толерантність, та цитокинами, що продукуються цитотоксичними Т-клітинами, які пригнічують реплікацію вірусу в інфікованих клітинах [14].

На найбільш ранньому етапі розвитку імунної відповіді хазяїна основна роль належить неспецифічним імунним механізмам, включаючи цитокини та інші ефектори [20]. Ефектори специфічного адаптивного імунітету належать до двох видів. Це антитіла, які знижують вірусне навантаження та запобігають ураженню неінфікованих клітин; та CD8+ лімфоцити, які можуть викликати деструкцію інфікованих вірусом клітин шляхом некрозу або апоптозу, або пригнічувати реплікацію вірусу в уражених клітинах. Некрозопальні реакції можуть носити вірус-специфічний та неспецифічний характер, в яких приймають участь макрофаги, нейтрофіли та натуральні кілерні клітини. Частіше за все, участь імунологічних механізмів захисту призводить до елімінації вірусу через певний період часу, тривалість якого може варіювати [14].

Цитотоксичні Т-клітини грають подвійну роль, з одного боку приймаючи участь в імунному кліренсі HBV, з іншого – викликаючи сильне пошкодження печінки [14]. При дослідженні ролі цитотоксичних клітин в патогенезі захворювання було підраховано, що в печінці, у якій практично всі клітини були інфіковані вірусом, на тисячу інфікованих гепатоцитів припадало менш, ніж одна цитотоксична Т-клітина [21]. Таке виразне переважання потенційних клітин-мішеней навело на думку про існування ще якогось додаткового механізму опосередкованого цитотоксичними Т-клітинами кліренсу вірусу, окрім прямого руйнування інфікованих клітин шляхом активації сигналів апоптозу та некрозопальних реакцій. Було відкрито альтернативний механізм позбавлення від вірусу без деструктивних змін більшості клітин печінки – пасивний перенос вірус-специфічних цитотоксичних Т-клітин, який призводить до кліренсу вірусу шляхом залучення цитокинових механізмів, переважно за участю γ -IFN та TNF- α [14]. Пізніше було показано, що механізми виведення вірусу, які не супроводжуються цитопатичним ефектом, мають місце при HBV-інфекції у шимпанзе [22]. Цитокини – γ -IFN, TNF- α та, можливо, IL-2 пригнічують експресію вірусу та процеси реплікації на рівні пост-транскрипційних подій шляхом дестабілізації та руйнування РНК в ядрі та попередження збирання вірусного нуклеокапсиду в цитоплазмі [14, 23].

Встановлено, що цитокиновий профіль при нормореактивному типі імунного реагування (помірне підвищення прозапальних цитокинів та цитокинів Th1 і Th2) характеризується рівномірним підвищенням регуляторних цитокинів відповідно до ступеню тяжкості захворювання, тоді

як при дисоціативному типі (високі показники прозапальних цитокинів на тлі низьких значень цитокинів Th1 і Th2) виявляється низький рівень IL-2 і IL-4 на фоні підвищеного вмісту прозапальних цитокинів (IL-1 β , TNF- α і IL-6) [24].

Тяжкий перебіг ГГВ супроводжується появою великої кількості ЦК [6, 25, 26], в основному за рахунок середньо- та дрібномолекулярних фракцій, що є найтоксичнішими [25]. З підвищенням рівня ЦК корелює підвищення кількості плазматичного фібронектину, який за рахунок зв'язування з імуноглобулінами приймає участь в утворенні ЦК та входить до їх складу у вигляді продуктів деградації [27].

Певна кількість наукових досліджень присвячена вивченню проблеми розвитку затяжного та хронічного перебігу ВГВ-інфекції. Основною причиною хронізації гепатиту В є недостатня функція CD4-лімфоцитів та печінкових макрофагів, що зумовлює порушення утворення цитотоксичних клітин з попередників [23]. Т-клітинна цитотоксична реакція, що призводить до лізису HBeAg, є центральною ланкою в імунній відповіді, яка визначає перебіг та наслідки HBV-інфекції [28, 29]. Також важливим є рівень побічних продуктів запалення, особливо γ -IFN та TNF- α . Механізми їх участі у кліренсі ВГВ описані вище. Тому здається логічним, що зниження продукції ендogenous інтерферону може призвести до хронізації захворювання. Слід зазначити, що ко-чи суперінфекції (ВГС, ВГА) збільшують продукцію γ -IFN та TNF- α , що веде до припинення реплікації HBV [23]. Цей феномен може також пояснити пригнічення HBV-інфекції та іноді кліренс вірусу при хронічній HBV-інфекції у хворих із напарованим гострим гепатитом, що обумовлений іншими (не спорідненими) вірусами – LCMV, аденовірусом, цитомегаловірусом [13, 21, 30].

Вітчизняні дослідники [12, 31, 26, 32, 33] в залежності від наслідків гострого гепатиту В отримали наступні результати. В період розпаду гострого гепатиту В у всіх хворих встановлено суттєве зниження кількості CD3+ клітин [11, 31, 32], переважно за рахунок CD8+, підвищення CD4+ і, відповідно, підвищення імунорегуляторного індексу T4/T8 [12, 31, 26, 33]. При цьому у осіб із формуванням затяжного перебігу гепатиту В ці зміни були більш виразними [26, 31, 32]. Відмічено, що зниження кількості CD3+, CD8+ та підвищення T4/T8 пропорційно важкості перебігу хвороби [31]. Також відмічено зниження абсолютної та відносної кількості CD22-лімфоцитів [12], що викликає розгальмування активності Т-кілерів, підвищення синтезу антитіл та утворення імунних комплексів, що викликає автоімунне ураження [31, 32]. В період ранньої реконвалесценції при гострому гепатиті кількість та співвідношення субпопуляцій лімфоцитів відновлюються, при повторному обстеженні хворих із затяжним перебігом дисбаланс імунорегуляторних клітин триває [31, 32]. Проте є дані згідно яких при формуванні хронічного гепатиту В (ХГВ) з мінімальною або помірною активністю, починаючи з гострої фази, виявляється зниження кількості Th при практично нормальній кількості Т-супресорів; при максимальній активності – в усі періоди пригнічена супресорна й хелперна активність при напруженому гуморальному імунітеті [33].

При вивченні фагоцитарної ланки імунітету в стадії розпаду ГТВ у всіх хворих було виявлено зниження активності нейтрофілів, зниження відсоткового відношення фагоцитуючих нейтрофілів та індексу їх активності, у хворих із затяжним перебігом ГВ спостерігалось більш виразне пригнічення показників фагоцитозу [26, 31]. Також відмічався зв'язок між пригніченням активності фагоцитозу та важкістю перебігу інфекційного процесу [31, 34].

При вивченні гуморальної ланки імунітету виявлено, що показники ЦІК у всіх обстежуваних були підвищені, та по мірі хронізації процесу спостерігалось подальше збільшення їх рівня. Нейтрофіли елімінують ЦІК із організму, а з огляду на неспроможність фагоцитарної ланки імунітету, у хворих вірусним гепатитом В спостерігається високий рівень ЦІК [26].

Також спостерігається суттєве підвищення IgM та IgG, причому при одужанні відбувається нормалізація сироваткових імуноглобулінів. При затяжному перебігу гепатиту відмічається збільшення кількості IgG в динаміці захворювання [31, 33]. Отже, в період розпаду хвороби рівень сироваткового IgG у хворих гострим гепатитом вищий, ніж у хворих затяжним гепатитом, а в фазі ранньої реконвалесценції спостерігається зворотна залежність [31].

При дослідженні вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів в крові хворих на ГТВ встановлено збільшення в сироватці крові концентрації γ -IFN та TNF- α в порівнянні зі здоровими донорами. Але при дослідженні протизапальних цитокінів в період розпаду відмічено повну відсутність IL4 в сироватці хворих з подальшим збереженням вірусу. У реконвалесцентів хворих з одужанням рівень γ -IFN та TNF- α залишався високим, в той час як у хворих із хронізацією процесу рівень γ -IFN залишався підвищеним, TNF- α був значно зниженим, а IL4 мав нульовий рівень [12].

Підсумовуючи все вищезазначене, можна зробити наступний висновок. Гепатит В є надзвичайно актуальною проблемою в світі та в Україні зокрема. Перебіг гострого гепатиту В нерідко може переходити в затяжний, а, згодом, і в хронічний перебіг. Причини хронізації HBV-інфекції суперечливі за результатами різних дослідників та остаточно не з'ясовані. Вирішальна роль в елімінації вірусу належить цитотоксичним Т-клітинним реакціям та дії прозапальних цитокінів – γ -IFN та TNF- α . При недостатності цих факторів формується затяжний та хронічний перебіг гепатиту В. Пацієнти із затяжним перебігом є групою ризику для розвитку хронічного гепатиту. Вказані особливості імунореактивності доцільно використовувати в якості додаткових прогностичних критеріїв несприятливого перебігу гострого гепатиту В та, можливо, бути показанням до проведення імунокорегуючої терапії та раннього призначення препаратів інтерферону з метою попередження хронізації інфекційного процесу.

Рецензент: к.мед.н., доцент А.М.Печінка

ЛІТЕРАТУРА:

1. Всесвітня організація охорони здоров'я. Інформаційний бюлетень №204 -2008. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/>

factsheets/fs204/ru/index.html

2. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты / Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М. – С.-Пб.: ИКФ «Фолиант», 1999. – 104с.

3. Андрейчин М.А. Вирусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52с.

4. Городецький М.М. Вирусний гепатит В – професійне захворювання медичних працівників / Городецький М.М., Курніта В.І. // Сучасні інфекції. – 1999. – №2. – С.55-59.

5. Гураль А.Л. Гепатити В і С: проблеми епідеміології // Здоров'я України XXI сторіччя: медична газета. – 2007. – №10. – С.30-31

6. Возіанова Ж.І. Особенности острого вирусного гепатита В, его лечение и профилактика / Возіанова Ж.І., Шкурба А.В., Корчинський М.Ч. // Журнал практичного лікаря. – 1999. – №3. – С. 9-16.

7. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты / СПб.: ТЕЗА, 1998. – 328с.

8. World Health Organization. Hepatitis B. Geneva, WHO, 2002 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf

9. Guidotti LG Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis / Guidotti LG, Chisary FV // Annu Rev Pathol, 2006. – №1. – P.23-61.

10. Марієвський В.Ф. Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних гепатитів В і С та стратегія їх профілактики в сучасних умовах: автореф. дис. на здобуття наук ступеня док. мед. наук: спец. 14.02.02 «Епідеміологія» / В.Ф.Марієвський. – К., 2006. – 35с.

11. Досягнення і проблеми клінічної інфектології: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоц. інфекціоністів України (21-22 трав. 2008 р.) / МОЗ України, Асоц. інфекц. України, ТДМУ ім.Г.Я.Горбачевського. – Т.: ТДМУ, «Укрмедкнига», 2008. – 387с.

12. Чуйкова К.И. Иммунологические особенности острого вирусного гепатита В в зависимости от исходного инфекционного процесса / Чуйкова К.И., Евстигнеева И.С., Уразова О.И. // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – №3. – С. 42-47.

13. Зайцев И.А. Вирусный гепатит В в вопросах и ответах / Зайцев И.А., Заплатная А.А. – Киев: ООО «Вольф», 2006. – 112с.

14. Maurice R. Hilleman Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeusis of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications / Maurice R. Hilleman // Vaccine. – 2001. – №19. – P.1837-1848.

15. Астахин А.В. Уровень фактора некроза опухоли-а и интерлейкина-4 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом / Астахин А.В., Левитан Б.Н., Афанасьев С.С. // Журн. микробиологии. – 2004. – № 2. – С. 46-50.

16. Kocabas, C. N. Do hepatitis B virus carriers develop atopic diseases? / Kocabas, C. N. // Allergy. – 2001. – № 56(11). – P.1100-1101.

17. Ивашкин В.Т. Взаимодействие вирусом гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма / Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – N 7. – С. 45-48.

18. Lin CL. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. / Lin CL, Kao JH. // *J Biomed Sci.* – 2008. – №15(2). – P.137-145.

19. McMahon, B.J. Epidemiology and natural history of hepatitis B. / B.J. McMahon // *Semin Liver Dis.* 2005. Vol. 25. P. 3-8.

20. Rehermann B. Intrahepatic T cells in hepatitis B: viral control versus liver cell injury. / Rehermann B. // *J Exp Med.* – 2000. – №191. – P.1263-1268.

21. Chisari FV. The immunobiology of viral hepatitis. In: Crispe IN, editor. *T Lymphocytes in the Liver: Immunobiology, Pathology and Host Defense.* – New York: Wiley, 1999. – P.117-138.

22. Murray JM. Dynamics of hepatitis B virus clearance in chimpanzees / Murray JM, Wieland SF, Purcell RH, Chisari FV // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2005. – №102(49). – P.17780-17785.

23. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2005. – 372 с.

24. Лядова Т.І. Клініко-генетичні дослідження та роль цитокінової регуляторної мережі в патогенезі гострого вірусного гепатиту В: Автореф. дис. на здобуття наук ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.13 "інфекційні хвороби" / Лядова Т.І. – К., – 2004. – 23 с.

25. Петруня А.М. Імунні механізми в генезі мікроциркуляторних порушень у хворих на гострі вірусні гепатити та їх корекція / Петруня А.М. // *Інфекційні хвороби.* – 1996. – N 3. – С. 21-22.

26. Козько В.Н. Особенности иммунного статуса у больных вирусным гепатитом В / В.Н. Козько, О.Н. Ви-

нокурова, А.В. Чуб // *Експериментальна і клінічна медицина.* – 2005. – N1. – С. 104-106.

27. Шостакович-Корецькая Л.Р. Фибронектин в составе циркулирующих иммунных комплексов при остром вирусном гепатите В / Л.Р. Шостакович-Корецькая, П.Л. Хайкин, А.С. Маслак // *Лабораторна діагностика.* – 2002. – N2. – С. 20-22

28. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г.Н. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.

29. Хронические вирусные гепатиты / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – с. 389

30. Cavanaugh VJ. Inhibition of hepatitis B virus replication during adenovirus and cytomegalovirus infections in transgenic mice / Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV. // *J Virol.* – 1998. – №72. – P.2630-2637

31. Бондаренко А.Л. Роль иммунореактивности в формировании затяжного течения вирусного гепатита В / Бондаренко А.Л. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 1998. – N 3. – С. 42-46.

32. Бондаренко А.Л. Клинико-иммунологический и генетический анализ гепатита В. / Бондаренко А.Л. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 1999. – №1. – С. 42-46.

33. Волосянко А.Б. Наслідки гепатиту В у дітей і стан імунітету / Волосянко А.Б., Дикий Б.М., Зубик Б.А. // *Інфекційні хвороби.* – 2000. – №2. – С. 33-35.

34. Грижак І.Г. Зміни фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на гепатити А і В під впливом комплексного лікування із застосуванням літію карбонату / Грижак І.Г. // *Інфекційні хвороби.* – 1999. – №1. – С. 16-19.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В

Винницкая Е.В.
Национальный медицинский университет
имени А.А.Богомольца, Киев, Украина

Резюме. В обзоре представлены современные данные о иммунопатогенезе острого вирусного гепатита В. Рассмотрены гуморальные и клеточные механизмы иммунного ответа организма при инфицировании вирусом гепатита В.

Ключевые слова: гепатит В, Т-лимфоциты, γ -IFN, TNF- α , последствия.

CURRENT IMMUNOPATHOGENESIS VIEW OF ACUTE HEPATITIS B

Vynnytska O.V.
National O.O.Bogomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. In the review current data of immunopathogenesis of acute viral hepatitis B is presented. The humoral and cellular mechanisms of immune response of host organism are considered at infecting the virus of hepatitis B.

Key words: hepatitis B, T-lymphocytes, γ -IFN, TNF- α , consequences.