

- Le. Pinchon, M. Jalfre // Nature. – 1977. – Vol. 266. – P. 730-732.
33. Stahl S.M. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications / S. M. Stahl. - NY.: Cambridge University Press, 2005. – P.601.
34. Steru L. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru, R. Chermat, B. Thierry [et al.] // Psychopharmacol. - 1985. -Vol.85. - P.367-370.
35. Zohar J. Fluvoxamine as effective as clomipramine against symptoms of severe depression: results from a multicentre, double-blind study / J. Zohar, H. Keegstra, L. Barrelet // Hum Psychopharmacol. – 2003. – Vol.18, № 2. –P.113-119.

Реферат

ДЕПРЕССИЯ, ПРОБЛЕМЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Сидоренко А.Г., Луценко Р.В., Девяткина Т.О., Колесник С.В.

Ключевые слова: депрессия, модели депрессии, антидепрессанты.

В этой статье рассматриваются проблемы депрессии, ее основные симптомы, развитие и распространенность. Показана патогенетическая роль основных нейромедиаторов ЦНС в формировании депрессивных нарушений. Проведена сравнительная характеристика основных экспериментальных моделей депрессии. Рассмотрена характеристика основных групп антидепрессантов, проанализировано их побочное действие и недостатки тимолептической терапии.

Summary

DEPRESSION: PROBLEMS OF ITS MODELING AND ITS THERAPY

Sydorenko A.G., Lutsenko R.V., Deviatkina T.O., Kolisnyk S.V.

Key words: depression, modeling, antidepressants.

The paper is centered around the depression, its main symptoms, its development and prevalence. There has been shown the role of key CNS neuromediators in the development of depressive impairments. We have carried out the comparative characteristics of the main experimental models of depression. The paper also presents the characteristics of the major groups of antidepressants, describes their side effects and disadvantages of thymoleptic therapy.

УДК 616.98:578.891:612.017.1

ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ HCV-ИНФЕКЦИИ

Соломенник А.О., Бондар А.Е., Могиленец Е.И., Анциферова Н.В., Винокурова О.Н.

Национальный медицинский университет, г. Харьков

В статье приводится обзор отечественной и зарубежной литературы, касающейся иммунных реакций при различных формах HCV-инфекции. Освещены особенности специфического гуморального звена иммунитета, специфического и неспецифического клеточного иммунитета, цитокинового профиля, интерфероногенеза, а также аутоиммунных реакций при данной патологии с патогенетической, диагностической и прогностической интерпретацией показателей. Приведены результаты собственных исследований.

Ключевые слова: HCV-инфекция, гепатит С, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины, интерферон, аутоиммунные реакции

Более 900 млн. населения мира инфицированы вирусом гепатита С (HCV), который представляет серьезную угрозу здоровью людей из-за высокой вероятности развития хронического гепатита, приводящего в дальнейшем к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

У большинства лиц, перенесших острый гепатит С (ОГС), иммунная система оказывается неспособной элиминировать вирус, что позволяет ему длительно реплицироваться в гепатоцитах и ряде других клеток, в том числе и клетках иммунной системы. Поэтому вирус гепатита С называют «ускользающим» из-под иммунного надзора. Известно, что его антигены обладают слабой иммуногенностью и не индуцируют, по крайней мере, выраженных иммунологических реакций. При этом больные часто имеют детектируемый гуморальный и клеточный иммунный

ответ как на структурные, так и на неструктурные белки вируса [1-9].

Чем же характеризуется гуморальный ответ у лиц с HCV-инфекцией? Во-первых, медленным появлением вирус-специфических антител или, иными словами, отсроченной сероконверсией: антитела появляются в среднем спустя 6-15 недель от начала развития гепатита. Этот период обозначают как серонегативную фазу ОГС. Таким образом, в первые несколько месяцев после заражения и развития гепатита anti-HCV в крови могут не обнаруживаться. Во-вторых, низким титром антител, что определяет трудности их индикации [1,6,9]. Прежде всего выявляются антитела к структурным белкам: core и оболочечным E1, E2, а несколько позже - к неструктурным белкам NS3 и NS4. По мере развития процесса происходит нарастание титра Ig M и по-

* Работа выполнена согласно плана научно-исследовательской работы ХНМУ «Удосконалення лікування вірусних, бактеріальних інфекцій на основі вивчення компенсаторно-адаптаційних реакцій хворих», № державної реєстрації 0107U001391

явление Ig G к этим белкам [1,4,9]. Важное значение имеет выявление anti-HCV core Ig M, которые характеризуют острую фазу заболевания или обострение хронического процесса. Первым маркером острой фазы являются Ig M к core-белку вируса. В ранние сроки заболевания антитела к антигенам E2/NS1 обладают вируснейтрализующей активностью. Однако эффективность этих антител ограничена, что связано с гипервариабельностью оболочечных эпитопов и появлением огромного количества новых вирусных вариантов, часть которых ускользает от нейтрализующих антител. Поэтому по мере развития процесса их нейтрализующая способность резко падает, и на этапах хронического гепатита С (ХГС) с давностью 3-5 лет anti-HCV полностью лишены вируснейтрализующих свойств. У реконвалесцентов уровень антител к оболочечным белкам постепенно снижается. Следует отметить, что при генотипе вируса 1в ранние вирусные антитела регистрируются существенно реже, чем при других генотипах. При ОГС антитела к core-антигену определяются у 50%, а антитела к NS3 и NS4 у 20% обследованных, а к концу года от начала заболевания соответственно у 95% и 80-85% больных. Считается, что общая выраженность гуморального иммунного ответа не коррелирует с репликативной активностью HCV и не может использоваться для оценки активности инфекционного процесса [1,9]. Однако установлена связь между репликативной активностью HCV и усилением иммунного ответа на NS3 белок (т.е. anti-NS3 стойко определяется у всех РНК-позитивных лиц). В тоже время антитела к NS4 выявляются у 100% anti-HCV позитивных лиц независимо от репликативной активности процесса (вероятно, этот белок является наиболее иммуногенным) [7]. Появление антител к NS5 характерно для поздних стадий заболевания [1,6]. Причем при манифестных формах ХГС они детектируются чаще, чем при латентных [5]. Наличие антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови в 70-75% случаев совпадает с выявлением РНК вируса. Однако у части лиц со стойкой вирусемией не удается выявить сывороточные антитела к HCV. Это так называемые «серонегативные» больные ХГС. Известно, по крайней мере, несколько ситуаций, когда anti-HCV антитела не удается обнаружить при помощи иммуноферментного анализа: серонегативная фаза острого гепатита; иммунодепрессия с дефектом гуморального звена иммунитета; при заражении некоторыми генотипами (3 и 4); низкие титры антител [4,6].

Следует сказать, что даже высокие титры антител не приводят к элиминации возбудителя и не защищают от повторного заражения тем же самым или иным изолятом вируса [1,2].

Исследования последних лет показали, что выявления антител к тем или иным белкам вируса гепатита С может иметь не только диагностическое, но и прогностическое значение. Ин-

тересные данные в этом направлении были получены Л.И. Николаевой и др. (2009), которые провели сравнительный анализ с целью выявить зависимость между содержанием антител к отдельным белкам вируса гепатита С у пациентов перед началом комбинированной терапии и результатом лечения. Они показали, что единственным серологическим маркером, предсказывающим большую вероятность негативного результата лечения еще до начала терапии, являются anti-HCV Ig M в титре 1:32 и более; в то же время для пациентов с устойчивым позитивным ответом была характерна тенденция к более высокому содержанию антител к С-концевому В-эпиту 1-ой гипервариабельной области белка E2, к антигену NS4ab и почти всегда обнаруживались антитела к белку NS5a перед началом терапии [8]. Получены данные об изменении спектра антител к HCV – исчезновение антител к неструктурным протеинам через год после окончания терапии в случае достижения устойчивого вирусологического ответа [9].

Так как эффективность гуморального иммунитета очень низкая, центральная роль в элиминации вируса отведена антивирусному Т-клеточному ответу. В острую фазу ГС показана прямая зависимость исходов в выздоровление или хронизацию от разной активности клеточного звена иммунитета. ГС сопровождается появлением anti-HCV Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+), которые следует рассматривать не только как фактор протективного иммунитета, но и как патогенетически значимый механизм, нацеленный на уничтожение вирусинфицированных клеток. CD4+ Т-клеточный ответ на вирусные белки является важным механизмом защиты макроорганизма, поскольку CD4+ клетки стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и праймируют CD8+ Т-клетки, специфичные для вирусинфицированных клеток. Существует мнение, что развитие сильного вирусспецифического ответа CD4+ ассоциируется с элиминацией вируса из организма и благоприятным исходом заболевания [1,3,6,10-12].

В результате изучения группой итальянских исследователей продукции CD4+лимфоцитов в ответ на структурные (core, E1, E2) и неструктурные белки у лиц с различными исходами HCV-инфекции были сделаны следующие выводы: NS3 и NS4 являются наиболее иммуногенными белками HCV для CD4+ Т-клеток периферической крови независимо от течения инфекции; различие в реагировании мононуклеаров периферической крови с активным процессом и в стадии ремиссии носят в большей степени количественный, а не качественный характер; только у здоровых «серопозитивных» лиц отмечается ответ мононуклеаров на все белки вируса [13].

В биоптатах печени больных ХГС отмечается высокое содержание Т-клеток, несущих маркеры экспрессии CD69+ (активированные лимфоци-

ты). Установлена зависимость активности морфологических изменений в печени от уровня внутрипеченочных CD4+ клеток и отсутствие корреляции с выраженностью виремии и содержанием трансаминаз [14]. Сенсибилизация не только к структурным белкам является важной в иммунопатогенезе HCV-инфекции. Т-клеточный ответ на NS3 белок характеризуется как существенный для спонтанной элиминации возбудителя. Установлена связь между активной CD4+ пролиферативной реакцией на NS3 антиген и спонтанным разрешением ГС, а также положительным результатом интерферонотерапии. Функциональная роль CD4+ Т-клеток требует дальнейшего изучения, однако уже сейчас известно, что сильный CD4+ Т-клеточный пролиферативный ответ на антигены HCV характерен для больных ОГС с самоограничением инфекционного процесса, а не для хронической HCV-инфекции. Наоборот, пациенты, у которых инфекция становится персистирующей, показывают значительно более слабую Т-клеточную реактивность в ответ на вирусные антигены [3,12,15-17].

HCV-специфические цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ) постоянно обнаруживаются у больных как ХГС, так и в острой фазе заболевания, что свидетельствует о том, что ответ цитотоксических лимфоцитов (CD8+) не является достаточным для элиминации возбудителя и может оказывать повреждающее действие на клетки печени. У большинства больных ГС ответ ЦТЛ является мультиспецифичным, то есть направленным как на структурные, так и на неструктурные белки вируса, однако, ни один из белков не является иммунодоминантным. Даже с учетом незначительной инфицированности клеток печени (1-10%), ЦТЛ не способны элиминировать вирус путем лизиса. В то же время они могут секретировать цитокины, индуцирующие клеточную гибель без непосредственного контакта с ЦТЛ, что, вероятно, способствует развитию патологического процесса в печени [3,18,19].

Несостоятельность Т-клеточного ответа, или Т-клеточную анемию при ГС объясняют способностью вируса стимулировать пептиды, являющиеся функциональными антагонистами Т-лимфоцитарных рецепторов и, таким образом, блокировать хелперную и цитотоксическую активность, что способствует хронизации процесса. Кроме того, полагают, что в подавлении клеточного звена иммунного ответа определенная роль принадлежит апоптозу вирусспецифических Т-клеток [1,11,12,20,21].

Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2), основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов. Активированные Th1 продуцируют гамма-интерферон (ИФН), интерлейкин-2 (ИЛ-2) и, таким образом, стимулируют развитие иммунного ответа по клеточному типу, который играет ре-

шающую роль в защите от внутриклеточных возбудителей, включая вирусы. Th2 секретируют ИЛ-4,-6,-9,-10,-13. Эти цитокины стимулируют гуморальное звено иммунитета. Дефекты цитокиновой сети связаны с негативным влиянием Th1 и Th2 на активацию противоположных клонов (реципрокные отношения) [3]. Исследованиями последних лет показано, что нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками играет важную роль в иммунопатогенезе HCV-инфекции: преимущественное участие цитокинов, продуцируемых Th2-клетками ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса при HCV-инфекции, а Th1 – со спонтанным выздоровлением при ОГС и элиминацией возбудителя [2,310-13]. У больных ХГС способность лимфоцитов периферической крови к синтезу ИЛ-2, гамма-ИФН, ИЛ-12 снижена по сравнению с группой здоровых лиц. Эти изменения идут параллельно с повышением концентрации в крови и усилением продукции лимфоцитами таких цитокинов, как ИЛ-4,-6,-10 [22-24]. Так, Н.И. Гейвандова (2001), обследовав 44 больных ХГС, выявила у них снижение как спонтанной, так и стимулированной фитогемагглютинином продукции лимфоцитами периферической крови гамма-ИФН и усиление синтеза ИЛ-4 по сравнению со здоровыми лицами [22]. Исследования Поповой Л.Л. и др. (2009) показали, что у пациентов с активной вирусной репликацией содержание эндогенного ИЛ-2 в сыворотке крови достоверно ниже, чем у тех, у кого вирус в крови не обнаруживался (фаза естественной ремиссии заболевания) [25]. Однако встречаются и другие данные: А.Г. Дьяченко (2002) выявила у больных ХГС повышенный уровень в сыворотке крови ИЛ-2 и гамма-ИФН, усиление синтеза этих цитокинов, угнетение синтеза ИЛ-4 при нормальной продукции ИЛ-10 [27]. Это противоречит данным многих других исследователей и существующей концепции про связь персистенции HCV с недостаточностью Th1-цитокинового репертуара, так как именно дисбаланс между продукцией цитокинов Th1/Th2, характеризующийся повышением уровня ИЛ-10 и снижением ИЛ-2 и гамма-ИФН, обуславливает длительную виремию и лежит в основе хронизации ГС и фиброгенеза; существуют данные, что исходно высокий уровень ИЛ-10 у больных ХГС является неблагоприятным фактором, риском не ответа на противовирусную терапию [1,3,23-26,28].

Таким образом, хроническая HCV-инфекция характеризуется недостаточной продукцией Th1-цитокинов и превалированием ИЛ-4 и ИЛ-10, которые угнетают синтез гамма-ИФН и ИЛ-2 [3,11,12,22-26,28].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что у больных ХГС имеют место признаки вторичного иммунодефицита, выраженного в большей или меньшей степени [10,11,26,29-31]. Выявлена зависимость между степенью иммунных нарушений и наличием виремии. Л.Л.

Пинский (2002) показал, что у больных ХГС наличие HCV-виремии сопровождается более значительными нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, чем ее отсутствие [11].

Исследования, проведенные на базе ОКИБ г. Харькова показали, что у больных ХГС отмечается достоверное снижение общего числа лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD56+, коэффициента CD4/CD8 по сравнению с группой здоровых доноров, что свидетельствует о недостаточности клеточного звена иммунитета у этих лиц. Выявлено достоверное различие в процентном содержании CD4+ и CD8+ у лиц с нормальной и повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови, а также большей степенью гистологической активности. Повышенная активность сывороточной АлАТ и большая степень гистологической активности у больных ХГС сопровождалась более выраженным снижением количества CD4+ и CD8+ в периферической крови [31,32].

Противовирусную стратегию организма, кроме клеточного звена иммунитета, в значительной мере определяет состояние системы ИФН. Являясь фактором неспецифической резистентности, ИФН действует как цитокин, инициирующий каскад иммунологических реакций, обеспечивающих противовирусную защиту клеток. Характеризуя систему ИФН при HCV-инфекции, следует отметить, что вирус гепатита С отличается слабой способностью индуцировать синтез ИФН, поэтому он не вызывает достаточного повышения уровня циркулирующего ИФН для развития антивирусного состояния лимфоцитов и обеспечения необходимой защиты клеток, что также является одной из причин высокого процента хронизации HCV-инфекции [33]. Среди исследователей нет единого мнения в отношении содержания эндогенного ИФН в сыворотке крови больных ГС. Рядом ученых установлено резкое снижение продукции альфа- и гамма-ИФН в разгар болезни при ОГС и постепенное повышение ее в период реконвалесценции. При хронической инфекции эти изменения выражены менее резко, однако, восстановление в процессе терапии происходит более длительно и не достигает нормальных значений. Так, А.А. Яковлев и М.Г. Романцов (2000), анализируя и сравнивая состояние системы ИФН у пациентов с острым и хроническим ГС, выявили следующее: содержание сывороточного ИФН было умеренно повышено у пациентов обеих групп (22,2-38,0 МЕ/мл) по сравнению с группой здоровых доноров (3,1±1,6 МЕ/мл). Индуцированная продукция альфа-ИФН была снижена также в обеих группах, однако при ОГС значительно больше (9,5-34,6% от нормы), чем при ХГС (36,4-60,2% от нормы). Индуцированная продукция гамма-ИФН также была снижена как при ОГС, так и при ХГС [33]. Аналогичные результаты были получены Н.И. Гейвандовой [22]. По данным А.Г. Дьяченко

(2002), у больных с маркерами HCV-инфекции происходит значительное повышение концентрации гамма-ИФН в сыворотке крови. Причем более высокие показатели наблюдаются при ОГС. Спонтанная секреция гамма-ИФН лимфоцитами периферической крови у больных ХГС в 1,5 раза превышала нормальные значения, а индукция приводила лишь к незначительному нарастанию продукции этого цитокина (индекс стимуляции – 1,3; у здоровых – 2,6) [27]. В то же время, встречаются единичные публикации, в которых сообщается об отсутствии изменений со стороны показателей системы ИФН у больных ХГС. Е.А. Лукина и др. (2000) в процессе обследования 30 больных ХГС не выявили изменений в содержании у них сывороточного гамма-ИФН по сравнению с контрольной группой [4].

Следует отметить, что уровень сывороточного ИФН отражает с одной стороны репликативный статус, а с другой – реакцию иммунных механизмов защиты. Снижение индуцированной продукции гамма-ИФН на фоне значительного повышения сывороточного ИФН является прямым показателем активации механизмов интерфероновой регуляции иммунной системы. Если же это происходит при незначительном повышении или фоновом уровне сывороточного ИФН, следует думать о развитии тяжелого иммунодефицитного состояния [33].

Обговаривается роль дефектного ИФН, синтезированного в ответ на вирусную инфекцию, обусловленного генетическим дефектом противовирусного иммунитета макроорганизма [34]. Однако, исходя исключительно из этого, трудно объяснить такой высокий процент хронизации HCV-инфекции. Возможно, угнетение интерферонпродуцирующей функции лейкоцитов, а также синтез неполноценного (дефектного) ИФН связан с приобретенным повреждением структуры и нарушением функции хромосомного аппарата этих клеток. Это предположение представляется достаточно вероятным, если учитывать факт доказанной внепеченочной репликации HCV, в том числе в макрофагах, лимфоцитах и других клетках – продуцентах различных типов ИФН [1,2,4,6].

Таким образом, в целом интерфероновый статус больных ГС характеризуется повышенным уровнем сывороточного ИФН, в том числе и альфа-ИФН, и снижением индуцированной продукции альфа- и гамма-ИФН [1, 10, 22, 26, 27, 31, 33, 35].

По нашим данным, у 60% больных ГС альфа-ИФН в сыворотке крови отсутствует. Кроме того, нами установлена зависимость между уровнем сывороточного альфа-ИФН и вирусной нагрузкой, биохимической и гистологической активностью печеночного процесса. Нормальная активность АлАТ и отсутствие вирусной РНК в сыворотке крови больных ГС ассоциировались с достоверно более высокой концентрацией сыворо-

точного гамма-ИФН. Надо полагать, что высокий уровень этого цитокина отражает напряженность клеточного звена иммунитета и достижение, таким образом, биохимической и вирусологической ремиссии. В то же время, снижение продукции гамма-ИФН и, соответственно, подавление иммунных реакций по клеточному типу, повидимому, приводит к активации инфекционного процесса, что находит свое отражение в повышении активности сывороточной АлАТ и усилении вирусной репликации [10, 35].

В то время как при ОГС, заканчивающимся выздоровлением, наблюдается только формирование гуморального и клеточного ответа на вирус, персистирование вируса часто приводит к нарушениям функционирования иммунной системы. Основными проявлениями этих нарушений являются появление органоспецифических и органонеспецифических антител в сыворотке крови, сопровождаемое аутоиммунным поражением соответствующих органов, криоглобулинемия, лимфопролиферативные заболевания [1,4,36-43].

По данным различных авторов, аутоантитела обнаруживаются в сыворотке крови у 18-91% больных ХГС (антиядерные - у 8-63%, антигладкомышечные - у 5-65%, антимитохондриальные - у 4-8%, к ДНК и нуклеопротеинам, к микросомам печени и почек - у 0-20%, антитиреоидные - у 10-20%, антитромбоцитарные, к кардиолипину - у 22-34%, эпителиальным антигенам, к париетальным клеткам желудка - у 32%, антигенам цитоплазмы нейтрофилов и т.д.) [1,37,38,40,41]. С присутствием аутоантител связывают ряд аутоиммунных заболеваний, частота которых у больных ХГС достоверно выше, чем у неинфицированных HCV. К таким заболеваниям относят плоский лишай ротовой полости, позднюю кожную порфирию, аутоиммунный тиреоидит и тромбоцитопению, кожные аллергические реакции, ксеростомию и ксерофтальмию, аутоиммунный гепатит в дополнение к вирусному, миозиты и миалгии, синдром Шегрена, артралгии, артриты, полинейропатию, узелковый периартериит, васкулиты, апластическую анемию, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, фиброз легких. Механизмы развития аутоиммунных реакций и криоглобулинемии при ГС остаются неясными. Считают, что основными причинами аутоиммунных проявлений являются генетическая или приобретенная предрасположенность к аутоиммунным реакциям [1,2,4,36,38,39].

Если связь различных аутоиммунных феноменов при HCV-инфекции с внепеченочными проявлениями можно считать доказанной, то их роль в непосредственном повреждении печени при ГС не совсем понятна. Многочисленные исследования свидетельствуют лишь о том, что при ХГС в крови накапливаются антитела, однако отсутствуют доказательства их способности к аутоагрессии. Не всегда имеет место соответ-

ствие между тяжестью клинического течения гепатита и содержанием в крови аутоантител [36,39-41].

Исходя из того, что роль различных аутоантител в патогенезе ХГС продолжают изучать, спорным остается вопрос, касающийся тактики лечения больных ХГС с аутоиммунными феноменами. Есть данные, что у некоторых из них возникают обострения заболевания на фоне лечения ИФН вследствие иммуностимулирующего действия последнего. Сывороточные антитела могут появляться на фоне терапии препаратами ИФН. Отмена ИФН и назначение преднизолона приводят к быстрой нормализации активности аминотрансфераз [39]. A.J. Czaja и H.A. Carpenter (1997) предложили выделить подгруппу ХГС с преобладанием аутоиммунных нарушений, который не поддается интерферонотерапии, но хорошо отвечает на лечение кортикостероидами [38]. Препараты ИФН показаны при системных проявлениях HCV-инфекции в виде криоглобулинемии, гломерулонефрита, васкулита, узелкового периартериита и др. [42,43]. Исследователями клиники Мейо предложена стратегия лечения больных ХГС с наличием одновременно и аутоантител и вирусных маркеров. В зависимости от преобладания аутоиммунного или вирусного компонента назначают иммунодепрессанты или противовирусные препараты. Так, выявление антитиреоидных антител и антител к микросомам печени и почек, по их мнению, не являются противопоказанием к назначению ИФН у больных с HCV-инфекцией [36]. Проведенные нами исследования показали, что антитела к микросомам печени в титре 1:100 в сыворотке крови выявлялись у 5,75%, к нативной ДНК – у 21,84%, к денатурированной ДНК – у 28,73% больных ХГС. Они с одинаковой частотой встречались у больных как со стабильно нормальной, так и с повышенной активностью трансаминаз, но чаще у женщин. Наличие вышеуказанных антител не влияло на эффективность проводимой противовирусной терапии [40].

Таким образом, ни гуморальный, ни клеточный иммунитет не в состоянии в большинстве случаев полностью контролировать течение HCV-инфекции, что приводит к «ускользанию» вируса из-под иммунного надзора. Предполагаемыми причинами этого являются: постоянно идущий мутационный процесс в зонах генома HCV, устойчивость отдельных квазиштаммов к нейтрализации антителами и цитотоксическому действию Т-лимфоцитов, слабая иммуногенность белков вируса, развитие иммунопатологических реакций, недостаточный синтез альфа-ИФН, нарушение баланса цитокинов Th1 и Th2 в сторону последних.

Недостаточность иммунных механизмов при HCV-инфекции является основанием для проведения соответствующей коррекции путем применения препаратов интерферона и его индукторов, иммуномодулирующей терапии. На-

личие аутоиммунного компонента в патогенезе заболевания требует неоднозначного подхода к лечению таких больных.

Литература

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике / Соринсон С.Н. – СПб.: ТЕЗА, 1998. – 331с.
2. Маммаев С.Н. Механизмы иммунного «ускользания» при хроническом гепатите С / С.Н. Маммаев, Е.А. Лукина, Ю.О. Шульпекова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 2. – С. 55-60.
3. Семенов Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С / Т.А. Семенов // Медицинский реферативный журнал. Додаток „Гастроэнтерология / Гепатология”. – 2000. – С. 4-16.
4. Лукина Е.А. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с цитопеническим и миелопролиферативными синдромами / Е.А. Лукина, Е.П. Сысоева, А.Е. Гушин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – №1. – С. 23-28.
5. Козько В.Н. Клиническое значение определения антител к структурным и неструктурным белкам вируса гепатита С у больных HCV-инфекцией / В.Н. Козько, А.Е. Бондарь, А.О. Соломенник [и др.] // Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині: Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету: Мат. конф. – Харків, 2005. – С. 207.
6. Макарик Т.В. Вирусный гепатит С: новое в эпидемиологии, методах диагностики и терапии (обзор литературы) / Т.В. Макарик, Е.А. Романова, О.А. Глинщикова [и др.] // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – Т. 46. – №3. – С. – 86-91.
7. Телегин Д.Е. Гуморальная иммунная відповідь до структурных та неструктурных белков вируса гепатита С при різних вариантах активности инфекционного процесса / Д.Е. Телегин, Б.А. Герасун, О.Б. Ворожбит [и др.] // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – К., 2001. – С. 141-146.
8. Николаева Л.И. Серологические предикторы успешной интерферонотерапии хронического гепатита С / Л.И. Николаева, В.В. Макашова, Е.И. Самохвалов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – № 1. – С. 41.
9. Демчило А.П. Диагностическое значение спектра антител к различным белкам вируса гепатита С / А.П. Демчило, Е.В. Воропаев, В.М. Мицура // Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2009. – С. 66-67.
10. Козько В.Н. Прогностическое значение некоторых иммунологических показателей у больных вирусным гепатитом С / В.Н. Козько, А.О. Соломенник, А.Е. Бондарь // Лаб. диагностика. – 2004. – № 1. – С. 25-31.
11. Пинский Л.Л. Математический анализ иммунологических показателей больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием HCV-виремии / Л.Л. Пинский // Лаб. диагностика. – 2002. – №1. – С. 13-21.
12. Дьяченко А.А. Вирусный гепатит С: этиопатогенез и иммунопатология / А.А. Дьяченко, З.И. Красовицкий, А.Г. Дьяченко // Сучасні інфекції. – 2001. – №2. – С. 66-75.
13. Missale G. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response / G. Missale, R. Berton, V. Lamonaka [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98. – P. 706-714.
14. Tran A. Phenotyping of intrahepatic and peripheral blood lymphocytes in patients with chronic hepatitis C / A. Tran, G. Yang, A. Doglio [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1997. – №42. – P. 2495-2500.
15. Diepolder H.M. The role of hepatitis C virus specific CD4+ T lymphocytes in acute and chronic hepatitis C / H.M. Diepolder, R. Zachoval, R.M. Hoffmann [et al.] // J. Mol. Med. – 1996. – №74. – P. 583-588.
16. Gerlach J. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4+ T cell response in acute hepatitis C / J. Gerlach, H.M. Diepolder, M.K. Jung [et al.] // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P. 933-941.
17. Cramp M. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia / M. Cramp, P. Carucci, S. Rossol [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 424-429.
18. Rehermann B. Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection / B. Rehermann, K.M. Chang, J.G. McHutchison [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98. – P. 1432-1440.
19. Chang K.M. Immunopathology of hepatitis C / K.M. Chang, B. Rehermann, F.V. Chisari // Springer Semin. Immunopathol. – 1997. – №19. – P. 57-68.
20. Абидов М.Т. Апоптоз лимфоцитов периферической крови у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) В и С / М.Т. Абидов, Б.С. Нароев, Ж.Б. Понезева // Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2007. – С. 24.
21. Вірстюк Н.Г. Взаємозв'язок апоптозу лімфоцитів периферичної крові та імунodefіциту у хворих на хронічний гепатит С / Н.Г. Вірстюк // Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2007. – С. 72-73.
22. Гейвандова Н.И. Цитокины мононуклеарных клеток больных хроническими вирусными гепатитами в динамике интерферонотерапии / Н.И. Гейвандова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 1. – С. 8.
23. Sarih M. Different cytokine profiles of peripheral blood mononuclear cell from patients with persistent and self-limited hepatitis C virus infection / M. Sarih, N. Bouchrit, A. Benslimane // Immunol. Lett. – 2000. – Oct. 3; V. 74, №2. – P. 117-120.
24. Рябоконт О.В. Цитокиновый статус хворих на хронічний гепатит С залежно від активності амінотрансфераз / О.В. Рябоконт, Ю.М. Колесник // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: VI з'їзд інфекціоністів України: Мат. з'їзду. – Тернопіль, 2002. – С.194-195.
25. Попова Л.Л. Сравнительная характеристика содержания интерлейкина-2 в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С в разные фазы заболевания / Л.Л. Попова, А.А. Суздальцев, Л.В. Беляева [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – № 1 (прил. №33). – С. 45.
26. Малий В.П. Характер імунної відповіді на HCV-інфекцію / Малий В.П., О.В. Гололобова, О.В. Волобуєва [та ін.] // Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2009. – С. 17-19.

27. Дьяченко А.Г. Взаємовідносини вірусу гепатиту С і хазяїна при хронічній інфекції та її наслідках / А.Г. Дьяченко // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: VI з'їзд інфекціоністів України: Мат. з'їзду. – Тернопіль, 2002. – С. 120-122.
28. Вірстюк Н.Г. Діагностичне значення інтерлейкіну-10 у хворих на хронічний гепатит С / Н.Г. Вірстюк // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи и их исходы. – К., 2001. – С. 87-90.
29. Худойберганава Н.А. Влияние эрбисола на клинико-иммунологические показатели у больных хроническим вирусным гепатитом В и С / Н.А. Худойберганава // Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2007. – С. 306-307.
30. Тюренкова Н.В. Иммунокорригирующая терапия больных хроническим гепатитом С / Н.В. Тюренкова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – № 1 (прил. №33). – С. 50.
31. Соломенник Г.О. Нові аспекти застосування пробіотиків у лікуванні хворих на хронічний гепатит С / Г.О. Соломенник, О.Є. Бондар, А.В. Бондаренко [та ін.] // Врачебная практика. – 2006. – № 1. – С. 52-56.
32. Козько В.М. Морфологічні зміни в печінці та їх взаємозв'язок з цитолітичним синдромом, імунологічними показниками і реплікативною активністю HCV у хворих на хронічний гепатит С / В.М. Козько, О.Є. Бондар, Г.О. Соломенник [та ін.] // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. – К., 2002. – С. 237-240.
33. Павлова Л.Е. Система интерферона при вирусных гепатитах / Л.Е. Павлова, В.В. Макашова, А.К. Токмалаев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 1. – С. 48-51.
34. Волкова М.А. Интерфероны и их противовирусное действие / М.А. Волкова // Медицинский реферативный журнал. Додаток „Гастроентерология / Гепатология“. – 2000. – С. 16-29.
35. Козько В.Н. Динамика альфа- и гамма-интерферона у больных вирусным гепатитом С // В.Н. Козько, А.О. Соломенник, А.Е. Бондарь // Врачебная практика. – 2002. – № 5. – С. 48-50.
36. Апросина З.Г. Аутоиммунный гепатит / З.Г. Апросина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 47-57.
37. Мороз Л.В. Аутоимунні прояви при хронічних вірусних гепатитах В та С / Л.В. Мороз // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. – К., 2002. – С. 270-273.
38. Czaja A.J. Histological findings in chronic hepatitis C with autoimmune features / A.J. Czaja, H.A. Carpenter // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P. 459-466.
39. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит / В.В. Серов, З.Г. Апросина, Т.М. Игнатова [и др.] // Вестник РАМН. – 2003. – № 4. – С. 34-38.
40. Козько В.М. Патогенетичне та прогностичне значення сироваткових аутоантитіл у хворих на хронічний гепатит С / В.М. Козько, Г.О. Соломенник, О.Є. Бондар [та ін.] // Профілактична медицина. – 2008. – №2. – С. 28-31.
41. Немов В.В. Частота выявления некоторых маркеров аутоиммунного процесса среди больных ХГС / В.В. Немов, М.И. Попкова, З.И. Никитина // Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2009. – С. 127-128.
42. Manns M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M.P. Manns, J.G. McHutchion, S.C. Gordon [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358, №9286. – P. 958-965.
43. Trepo C. Hepatitis C: therapeutic perspectives / C. Trepo // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2002, Apr. – Vol. 26, Spec. № 2. – P. 297-302.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ПРИ HCV-ІНФЕКЦІЇ

Соломенник Г.О., Бондар О.Є., Могиленець О.І., Анциферова Н.В., Винокурова О.М.

Ключові слова: HCV-інфекція, гепатит С, клітинний та гуморальний імунітет, цитокіни, інтерферон, аутоімунні реакції

В статті наводиться огляд вітчизняної та зарубіжної літератури стосовно імунних реакцій при різних формах HCV-інфекції. Висвітлені особливості специфічної гуморальної ланки імунітету, специфічного та неспецифічного клітинного імунітету, цитокинового профілю, інтерфероногенезу, а також аутоімунних реакцій при даній патології з патогенетичною, діагностичною та прогностичною інтерпретацією показників. Наведені результати власних досліджень.

Summary

PECULIARITIES OF IMMUNE RESPONSE UNDER HCV-INFECTION

Solomennik A.O., Bondar A.Ye., Mogilenets Ye.I., Ancipherova N.V., Vinokurova O.N.

Key words: HCV-infection, hepatitis C, cellular and humoral immunity, cytokines, interferon, autoimmune response.

The review of the national and foreign literature, concerning the immune responses under various forms of HCV-infection is presented in the paper. Peculiarities of specific humoral immunity, specific and nonspecific cellular immunity, cytokines' profile, interferonogenesis, and autoimmune responses under this pathology and pathogenetic, diagnostic and prognostic interpretation of the findings have been described. The results of our own studies are shown as well.