

доз альфа-интерферона и обязательным выполнением клинико-лабораторного мониторинга является высокоэффективной, особенно у больных с не 1в генотипом.

2. Побочные эффекты, развившиеся на фоне лечения, являются характерными для противовирусных препаратов, не требуют отмены терапии и исчезают с уменьшением доз или к завершению курса лечения.

# Аутоиммунные процессы и противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С

Д. Ш. ЕНАЛЕЕВА, В. Х. ФАЗЫЛОВ, Э. Г. ГАЙФУЛЛИНА.  
Кафедра инфекционных болезней КГМУ.

Хронический гепатит С (ХГС) из-за быстрого роста числа инфицированных занимает лидирующее положение среди вирусных гепатитов (ВГ). Это связано с отсутствием вакцины от ВГС, а также с особым «характером» самого вируса и реакцией организма на его внедрение.

В настоящее время существует понимание многих граней инфекционного процесса при ХВГС, хотя патогенез этого заболевания далеко не раскрыт.

В подавляющем большинстве случаев в ответ на внедрение вируса гепатита С (HCV) иммунная система организма не способна элиминировать вирус, несмотря на «запуск» неспецифических факторов защиты и вовлечения в инфекционный процесс клеточных и гуморальных звеньев иммунитета. В итоге вирус длительно персистирует в организме хозяина, и у 70-80% формируется медленная хроническая инфекция, длящаяся не один десяток лет и приводящая у части больных к таким грозным осложнениям, как цирроз и рак печени.

Одной из особенностей взаимодействия РНК вируса гепатита С (RNK HCV) и организма инфицированного является способность вируса выходить за пределы печени — основного органа-мишени. В результате длительной персистенции в других органах и системах формируются внепеченочные очаги инфекции.

Внепеченочная репликация RNA HCV доказана не только в ряде органов и тканей, но и в клетках самой иммунной системы. RNA HCV обнаружена в мононуклеарных клетках крови (1, 2, 3, 4), клетках костного мозга (5, 6), а также в почках, сердце, поджелудочной железе, кишечнике (7), слизистой полости рта (8, 9) и других органах.

Одним из ключевых звеньев патогенеза является лимфотропность вируса гепатита С, приводящая через цитокиновые реакции к снижению порога активации В-лимфоцитов, их клональной пролиферации и выработке широкого спектра аутоантител с последующим образованием и отложением в тканях иммунных комплексов.

Как известно, около 50% всех аутоиммунных заболеваний связано с вирусами. В этом плане вирус гепатита С не является исключением.

Примером может служить такое давно известное, но не расшифрованное по этиологии, аутоиммунное заболевание как смешанная криоглобулинемия (СКГ). Только после открытия вируса гепатита С в 1989 г. была отмечена тесная связь криоглобулинемии, особенно II типа с HCV-инфекцией. Это привело к пониманию с новых позиций проблемы СКГ и разработке современных методов ее лечения.

Цель исследования: выявить аутоиммунные реакции и определить влияние альфа-интерферонотерапии (α-ИФН) на эти процессы при ХГС.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 168 пациентов ХГС. Клинико-лабораторная характеристика больных (до начала α-ИФН) приведена в статье В. Х. Фазылова с соавторами (журнал «Практическая медицина», 2006 г.). Дополнительно изучались ряд других параметров, характерных для аутоиммунитета.

Определение органоспецифических аутоантител — антинуклеарных (ANA), антигладкомышечных (ASMA), антимиохондриальных (AMA), печеночно-почечных микросомальных (LKM) и антител к париетальным клеткам желудка (анти-GPA) — проводилось методом флуоресценции в иммунологической лаборатории института ревматологии РАМН (г. Москва), органоспецифические аутоантитела к щитовидной железе — ИФА. Исследование в сыворотке крови криоглобулинов (КГ) осуществлялось спектрофотометрическим методом в иммунологической лаборатории РКБ № 1 (г. Казань).

Клеточные и гуморальные факторы иммунитета определялись в иммунологической лаборатории РЦПБ «СПИД» (г. Казань) в непрямой реакции иммунофлуоресценции на проточном цитофлуориметре. Общеклеточная активность сыворотки крови изучалась по 50% гемолизу эритроцитов барана, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — методом преципитации полиэтиленгликолем. Выявление аутоиммунных реакций у больных ХГС проводилось по специально разработанному опроснику.

Результаты исследования и их обсуждение. Кроме характерных «печеночных» симптомов вирусного гепатита, описанных в статье В. Х. Фазылова с соавторами (журнал «Практическая медицина», 2006 г.),

внепеченочные проявления с аутоиммунными реакциями наблюдались в виде отдельных жалоб или самостоятельных заболеваний, являющихся порой единственным признаком ХВГС. Нередко внепеченочные симптомы, маскируя истинную этиологию заболевания, служили одной из причин поздней диагностики ХГС. В то же время при аутоиммунных процессах ярко выраженной клиники может и не быть. В таких случаях обнаружение аутоиммунизации возможно только при помощи лабораторных тестов.

По нашим данным, из жалоб «внепеченочного» характера чаще отмечались боли в суставах (19,1%), мышечная слабость (15,5%), сухость во рту (15,5%), ощущение анемии и зябкости рук (9,5%) и др. Внепеченочные проявления как самостоятельные аутоиммунные заболевания и синдромы наблюдались у 15 пациентов (11,2%): аутоиммунный тиреодит, криоглобулинемический гломерулонефрит, ревматоидный артрит, красный плоский лишай, синдром Шегрена и др.

Наиболее демонстративным лабораторным параметром иммунных и аутоиммунных нарушений было увеличенное содержание криоглобулинов. Криоглобулины — сывороточные иммуноглобулины с аномальной способностью к обратимой преципитации при температуре ниже 37 °С.

При HCV-инфекции в криопреципитатах обнаруживаются анти-HCV и РНК HCV в концентрации, в десятки тысяч раз превышающих их в сыворотке крови, которые ведут к образованию иммунных комплексов с отложением их в мелких сосудах.

В крови у наблюдаемых нами больных (n=62) имело место увеличенное содержание криоглобулинов, в 2 раза относительно здоровых лиц (0,042±0,005 опт. ед. и 0,021±0,003 опт. ед. соответственно; p<0,001).

Неорганоспецифические аутоантитела отмечались у 40% больных, при этом наиболее часто обнаруживались анти-GPA (24,1%) и AMA (15,6%). Большая часть определяемых аутоантител была в невысоких титрах, не превышающих 1:80.

Кроме того, у пациентов с ХВГС (n=136) имело место увеличение на 79,6% антигенпрезентирующих клеток, несущих рецептор HLA-DR по сравнению со здоровыми лицами (0,37±0,002-103/мкл и 0,206±0,02-103/мкл соответственно; p<0,001). Обнаружение HLA-DR характерно для иммунного, а в случаях экспрессии его в гепатоцитах аутоиммунного воспаления.

Содержание ЦИКов в сыворотке крови также было повышено относительно здоровых (0,052±0,003 опт. ед. и 0,03±0,002 опт. ед. соответственно; p<0,001). Увеличение ЦИКов наблюдалось на фоне потребления комплемента у больных (44,68±4,42 Е/мл у больных; 60,5±2,54 Е/мл у здоровых, p<0,01), приводящем к снижению их показателя.

Вышеописанные лабораторные параметры, характерные для иммунных и аутоиммунных процессов, отражали на фоне иммунной тромбоцитопении (226,31±4,38-103/мкл у пациентов и у здоровых — 245,38±7,73-103/мкл; p<0,001).

Таким образом, при естественном течении ХГС у подавляющего большинства больных выявлялись в той или иной степени выраженности симптомы аутоиммунного процесса вплоть до возникновения у некоторых из них аутоиммунных заболеваний. Подобные нарушения подтверждались лабораторно.

В условиях проявления аутоиммунизации у пациентов с ХГС несомненный интерес представляет влияние противовирусной терапии на аутоиммунный процесс.

Известно, что α-ИФН может сам по себе инициировать аутоиммунные реакции организма (12, 13). Однако, в настоящее время нет альтернативы α-ИФН. Он обладает антивирусным, иммуномодулирующим, антипролиферативным действием, снижая воспаление и фиброз в ткани печени, и этим уменьшает риск развития гепатокарциномы. Причем антифибротическая активность α-ИФН не зависит от выраженности противовирусного эффекта (14-19). Если даже в процессе лечения у пациента не получен противовирусный эффект, то в таких случаях антифибротический — сохраняется.

По нашим данным, терапия α-ИФН в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином проводилась у 113 пациентах с ХГС. Дозы, схемы, побочные реакции на лечение α-ИФН изложены в статье А. И. Фазульязановой с соавторами.

Мы остановимся на аутоиммунных реакциях в ответ на лечение  $\alpha$ -ИФН.

Как и следовало ожидать, уже в первые месяцы терапии наблюдалось усиление аутоиммунных проявлений по клинико-лабораторным параметрам, которые в ходе лечения постепенно стихали. Однако, в единичных случаях в пределах уже первого месяца терапии наблюдались выраженные кожные васкулиты и таким пациентам приходилось отменять противовирусную терапию (ПВТ).

Усиление аутоиммунных процессов при лечении  $\alpha$ -ИФН особенно рельефно проявлялось развитием побочных реакций. У пациентов или усиливались симптомы, имевшие место до лечения или появлялись новые. Так, сухость кожи и слизистых нарастала в 2-3 раза, артралгии и миалгии — в 2 раза, астеновегетативный синдром — в 2 раза. В 60% отмечалось выпадение волос, в 13% — аллергические высыпания на коже.

Из «чистых», аутоиммунных феноменов наиболее часто (14 пациентов) наблюдалось поражение щитовидной железы от гипотиреоза до аутоиммунного тиреоидита. Аутоиммунный тиреоидит у таких больных, вероятнее всего был до лечения в латентной форме, а  $\alpha$ -ИФН сделала его явным. В настоящее время это осложнение в большинстве своем не требует отмены  $\alpha$ -ИФН, а только нуждается в наблюдении и соответствующем лечении у эндокринолога.

К концу ПВТ и особенно в течение 6 месяцев после ее прекращения подавляющее большинство аутоиммунных реакций исчезает.

Лабораторные показатели аутоиммуннизации в ответ на ПВТ имели те же тенденции, что и клинические проявления. Под влиянием  $\alpha$ -ИФН наступала настоящая «цитокиновая буря».

Вначале, особенно в первые 3 месяца, имели место увеличение частоты регистрации аутоантител, особенно ANA (на 20%), нарастающая криоглобулинемия. Так, уровень криоглобулинов до лечения был  $0,044 \pm 0,007$  опт. ед., через 3 месяца терапии — уже  $0,061 \pm 0,016$  опт. ед.;  $p < 0,05$ .

Наблюдался рост HLA-DR, ЦИКов, снижалось число тромбоцитов и т.д. Постепенно иммунные показатели на фоне нормализации АЛТ приходили к уровню здоровых лиц, особенно у пациентов достигших стойкого вирусологического эффекта к 6-ти месяцам после завершения  $\alpha$ -ИФН-терапии.

Так, ЦИК у ответивших на лечение больных ( $n=40$ ) снизились по сравнению с исходными и не отличались от уровня здоровых лиц ( $0,0-35 \pm 0,003$  опт. ед. против  $0,053 \pm 0,006$  опт. ед. до лечения;  $p < 0,01$ ). Также происходила нормализация концентрации гамма-глобулинов (до лечения  $17,22 \pm 0,5$  г/л, после терапии  $14,56 \pm 0,32$  г/л ( $p < 0,001$ )), которые не отличались от показателей здоровых ( $15,19 \pm 0,48$  г/л). Также снизился к концу лечения уровень криоглобулинов.

Таким образом, несмотря на всплеск аутоиммунных реакций в начале лечения больных ХГС, противовирусная терапия в случае ее эффективности приводит к их затуханию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hepatitis C virus persistence in human hematopoietic cells injected into SCID mice. / J. P. Bronowicki, M. A. Lorient, V. Thiers [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 31. — P. 598-603.
2. In vivo tropism of hepatitis C virus genomic sequences in hematopoietic cells: influence of viral load, viral genotype and cell phenotype. / H.

Lerat, S. Rumin, F. Habersetzer [et al.] // *Blood*. — 1998. — Vol. 91. — P. 3841-3849.

3. Negro F. Does the hepatitis C virus replicate in cells of the hematopoietic lineage? (editorials) / F. Negro, M. Levrero // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 28. — P. 261-264.

4. Peripheral blood neutrophils from hepatitis C-virus-infected patients are replication sites of the virus. / M. Crovatto, G. Pozzato, F. Zorat [et al.] // *Haematologia*. — 2000. — Vol. 85. — P. 356-361.

5. Hepatitis C virus infection involves CD<sub>34</sub>(+) hematopoietic progenitor cells in hepatitis C virus chronic carrier. / D. Sansonno, C. Lotosoriere, V. Cornacchiolo [et al.] // *Blood*. — 1998. — Vol. 92. — P. 3328-3337.

6. Persistence of hepatitis C virus in a human megakaryoblastic leukemia cell line. / X. Li, L. J. Jeffers, C. Garon [et al.] // *J. Viral. Hepat.* — 1999. — Vol. 6. — P. 106-114.

7. Yan F. Study of expression of hepatitis C virus antigens and viral replication in extrahepatic tissues. // F. Yan, F. Hao, L. Zhao // *Chung. Hua. Kan. Tsang. Ping. Tsa. Chin.* — 2000. — Vol. 8. — P. 40-42.

8. Detection of hepatitis C virus patients with and without oral lichen planus. / J. J. Arietta, E. Rodrigues-Inigo, M. Casgueiro [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 32. — P. 97-103.

9. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. / Y. Nagao, M. Sata, S. Noguchi [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* — 2000. — Vol. 29. — P. 259-266.

10. Игнатъева Т. М. Вирус гепатита С как основной фактор смешанной криоглобулинемии. / Т. М. Игнатъева // *Гепатологический форум*. — 2005. — № 3. — С. 11-13.

11. Козловская Л. В. Криоглобулинемия. / Л. В. Козловская, С. Ю. Милованова, С. В. Тэйри // *Гепатологический форум*. — 2005. — № 3. — С. 8-10.

12. Хронический вирусный гепатит. / З. Г. Апросина, Т. М. Игнатова, Л. В. Козловская [и др.] — М.: Медицина, 2002. — 384 с.

13. Autoimmunity induced by interferonalpha therapy for chronic viral hepatitis. / F. L. Dumoulin, L. Leifeld, T. Sauerbruch, U. Spengler // *Biomed. Pharmacother.* — 1999. — Vol. 53. — P. 242-254.

14. The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by meta-analysis. / C. Camma, M. Giunta, C. Linea, L. Pagliaro // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26. — P. 1187-1199.

15. A histopathological study of the effects of 6-month versus 12-month interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis C. / M. Ziol, J. T. Nhieu, F. Roudot-Thorval [et al.] // *J. Hepatol.* — 1996. — Vol. 25. — P. 833-841.

16. Histological improvement of fibrosis in patients hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. / Y. Shiratory, F. Imazeki, M. Moriyama [et al.] // *An. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — № 7. — P. 517-524.

17. Impact of interferon alpha-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. / T. Poynard, J. McHutchison, G. L. Davis [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — № 32. — P. 1131-1137.

18. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. / T. Poynard, J. McHutchison, M. Manns [et al.] // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122 (5). — P. 1303-1313.

19. Increased oxidative stress in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in the rat: effect of N-acetylcysteine and interferon-alpha. / G. Vendemiale, I. Grattagliano, M. L. Caruso // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 175 (2). — P. 130-139.

## Значение спектра антиНСV при остром гепатите С в оценке активности репликации вируса. Возможность клинического использования

А. Б. БУЗИНА, О. В. КОРОЧКИНА.  
Нижегородский гепатологический центр.

В лабораторной диагностике гепатита С основная роль принадлежит выявлению НСV РНК — «золотого стандарта» активности репликации вируса. Однако, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) до настоящего времени не регламентирован при обследовании больных гепатитом С. Кроме того, само по себе выявление РНК НСV не позволяет дифференцировать острый гепатит от хронического. Поэтому ИФА-диагностика гепатита С с оценкой антительного спектра в настоящее время остается актуальной.

Целью настоящего исследования явилось установление связи спектра антител к структурным и неструктурным белкам НСV с активностью вирусной репликации и возможности использования его для решения клинических задач.

Исследование проводилось в Нижегородском гепатологическом центре. Под наблюдением находилось 79 больных острым гепатитом С (ОГС). Среди них преобладали мужчины (49). Возраст больных был от 18 до 65 лет. Диагноз ОГС устанавливался с учетом наличия «точки от