ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА С НА ТКАНИ ПОЧЕК

© Парахонский А.П.[♣]
Кубанский медицинский институт, г. Краснодар

Определена высокая эпидемиологическая и клиническая значимость вируса в нефрологической практике. Адгезия вируса на клеточных поверхностях заканчивается проникновением в цитоплазму, что подтверждается экспериментально внутриклеточным обнаружением РНК вируса и вирусных протеинов в различных структурах почек. Выявление репликативных цепей РНК свидетельствует о возможности репликации вируса в почечной ткани. Механизмы этого процесса, исследованные на купферовских клетках, справедливы и в отношении почечной ткани.

Вирус гепатита С (HCV) впервые был выделен группой учёных во главе с M. Houghton и Q. Choo в 1989 г. Вирус относится к семейству Flaviviridae, внутри которого является единственным представителем рода Hepacivirus. Геном вируса представлен однонитевой линейной РНК размером 9,5 kb, включающей в себя две не транслируемые области (5, UTR и 3, UTR), между которыми расположена транслируемая область. Структурные белки формируют вирусную частицу и представлены ядерным протеином, образующим нуклеокапсид, и двумя поверхностными белками E1 и E2 [7]. Неструктурные белки (NS) участвуют в репликации генома HCV и процессинге полипротеина-предшественника и представлены семью протеинами, выполняющие в основном функции ферментов.

Активное изучение влияния HCV на развитие и прогрессирование патологии почек, начавшееся вслед за публикацией R.J. Jonson et al. [3], определило высокую эпидемиологическую и клиническую значимость вируса в нефрологической практике. При изучении эпидемиологических взаимоотношений HCV и почек в связи с их сложностью и наличием различных факторов влияния необходимо отдельно выделить работы, посвящённые изучению вируса и его роли у пациентов с патологией почек и работы, посвящённые изучению патологии почек у лиц с HCV.

Иммуногистохимически как структурные, так и неструктурные протеины HCV у больных гломерулонефритом (ГН) и хроническим гепатитом С (ХГС) определяют в капиллярных стенках, цитоплазме мезангиальных клеток, контактирующих с сосудами, макрофагальных инфильтратах, а также в перинуклеарных пространствах клеток, инфильтрирующих тубулоинтерстициальные пространства, и в перинуклеарных пространствах частично атрофированных и интактных тубулярных эпителиоцитов. Частота

[♣] Заведующий курсом Патологической физиологии, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры Фундаментальной и профилактической медицины Краснодарского муниципального медицинского института высшего сестринского образования, профессор и советник РАЕ.

выявляемости протеинов, по данным различных авторов, сильно колеблется и зависит от вида определяемого протеина. Так, A.A. Sabry et al. [8], выявили С-протеин HCV в 22 % случаев; D. Sansonno, et al. выявили С-протеин в 66,7 % случаев, NS1-протеин – в 66,7 % случаев, NS3-протеин – в 41,7 % случаев, NS4-протеин – в 16,75 случаев, NS5-протеин – в 33,3 случаев [9], а K. Kasuno, et al. определили совокупность неструктурных протеинов (комплементарных коммерческому клону TORDJI-22) в 100 % случаев [6]. Поскольку авторы использовали различные модификации иммуногистохимического анализа, возможно, различия в частоте выявления протеинов связаны также с чувствительностью применённых методик.

Выявляемость общих антител к HCV (HCVAb) среди пациентов с различными типами почечных повреждений зависит, по всей видимости, от распространённости вируса в популяции конкретного региона и характера почечной патологии. Так, A.A. Sabry et al. в 2002 году, исследуя пациентов Мансурского центра урологии и нефрологии в Египте, где распространенность вируса среди населения высока и составляет, согласно собственным исследованиям авторов, 16 % среди доноров крови, выявили HCVAb у 38 % (116/303) пациентов с различными формами хронических гломерулонефритов (ГН) [8]. A.J. Garcia-Valdecases et al. в 1994 году в Испании, где частота HCVAb среди доноров крови значительно ниже и составляет примерно 1,03 %, выявили антитела у 16,7 % (12/72) пациентов с хроническими ГН и у 4 % (6/154) пациентов с другими заболеваниями почек [2].

В группе лиц, инфицированных HCV, в сравнении с неинфицированными лицами, достоверно чаще выявляют микроальбуминурию и значимую протеинурию. Причём частота выявления протеинурии коррелирует с наличием вирусемии (РНК+, HCVAb+) и зависит от возраста и расовой принадлежности [5]. Общие клинические проявления поражения почек у пациентов с HCV неспецифичны и могут варьировать от бессимптомных изменений в анализах мочи (протеинурии, микрогематурии) до развития быстро прогрессирующего нефротического синдрома и ренальной острой почечной недостаточности. В ряде случаев, особенно при латентном течении инфекции, почечная симптоматика может являться клиническим дебютом инфекционного процесса, доминировать в картине заболевания и определять ближайший прогноз [11].

Прямое патогенетическое влияние HCV и отдельных вирусных протеинов на почки до конца не исследовано. В целом патогенез любой вирусной инфекции складывается из нескольких этапов: попадание вируса в ткани, адгезия на поверхности клеток, проникновение внутрь клетки, репликации, сборка вирусных частиц, выход из клетки, часто сопровождающийся лизисом «хозяйской» клетки. В отношении тканей почек все эти вопросы остаются невыясненными. Первичное попадание вируса в структуры почек происходит, вероятно, с током крови, где вирус находится в свободной циркуляции, а также в комплексах с липопротеинами, в составе иммунных комплексов и внутри клеток макрофагального ряда [1].

По всей вероятности, часть вирусных частиц, несмотря на достаточно крупный размер (до 49 нм) и удельный вес (от 1,17 до 1,22 g/ml), при высокой исходной вирусной нагрузке и пока не определённых других условиях, способна к фильтрации через базальные гломерулярные мембраны, что подтверждается обнаружением вирусной РНК в моче у 11-62,5 % пациентов в концентрациях в 100 и более раз ниже, чем в сыворотке. Однако, какова судьба профильтровавшихся частиц и способны ли эпителиальные клетки канальцев к реабсорбции вируса, неизвестно. К настоящему времени существует большое количество исследований, посвящённых взаимодействию HCV с различными клеточными структурами: рецепторами CD81, рецепторами к липопротеинам, двумя подвидами С-типа лектинов: асиалогликопротеиновыми рецепторами и CD209-рецепторами, скэвенджер рецепторами человека класса В типа I (humen scavenger receptors class B type I SR-B1), гепарансульфатами клеточных поверхностей [10].

Экспериментальных работ, проведенных на срезах почечных биоптатов и посвящённых определению наличия, локализации и степени экспрессии рецепторов в тканях почек, нами в литературе найдено не было. Но существует ряд экспериментальных исследований на эмбриональных почечных клетках человека (HEK-293 клеточная линия), демонстрирующих степень экспрессии вышеупомянутых рецепторов. Адгезия вируса на клеточных поверхностях заканчивается проникновением в цитоплазму, что подтверждается экспериментально внутриклеточным обнаружением РНК вируса и вирусных протеинов в различных структурах клеток [6]. Выявление РНК вируса и вирусных протеинов в перинуклеарных пространствах клеток предполагает репликацию вируса в данной клетке с использованием ядерного аппарата клетки – хозяина для репликации, так как в процессе простой реабсорбции вирусные протеины отсортировывались бы в комплексе Гольджи, который располагается за пределами клеточного ядра.

Выявление репликативных цепей РНК также с большой долей вероятности свидетельствует о возможности репликации вируса в почечной ткани, поскольку репликативная РНК является отрицательно заряженной информационной РНК вируса, в обычных условиях выявляющаяся внутриклеточно. При этом выявление такой РНК даже из ткани печени сопряжено с определёнными трудностями, поскольку количество негативных цепей на один – три порядка ниже, чем позитивных РНК. Это объясняется тем, что одна молекула отрицательно заряженной информационной РНК может служить матрицей для синтеза нескольких геномных молекул, а также коротким периодом её жизни [6].

Учитывая значительное увеличение частоты выявления как геномных, так и репликативных РНК HCV, в периферических клетках крови у пациентов с депрессией иммунной системы, например, после трансплантации печени или у пациентов инфицированных вирусом иммунодефицита человек, нельзя исключить зависимость развития и / или усугубления почечной патологии за счёт повышения восприимчивости почечных тканей к вирусу у

иммуноскомпрометированных пациентов, которыми, по сути, можно считать всех пациентов с хронической патологией почек [4].

Механизмы повреждения клеток почек HCV пока до конца пока не известны. Экспрессия клетками различных вирусных протеинов, экспериментально исследованная на ткани печени, приводит, с одной стороны, к активации иммунной системы, усилению провоспалительной активности, пролиферации клеток макрофагального ряда (к которым относятся и мезангиальные клетки почек), что ведёт к усилению фиброза, а с другой стороны, препятствует апоптозу инфицированных клеток, что способствует персистенции вируса в ткани.

Так, экспериментально продемонстрировано, что NS3-4A комплекс HCV, экспрессированный на клеточной поверхности, способен активировать Т-киллеры за счёт Fas-FasL взаимодействия, причём активация носит бустерный характер и наличия 0,8-1,5 % пептидпрезентирующих клеток достаточно для лизиса 10-29 % клеток. NS5 С-концевой фрагмент вируса способен взаимодействовать с клеточноадаптированным рецепторсвязывающим протеином 2 (Grb 2), что приводит к нарушению передачи внутрь клеток митогенных сигналов и, что более важно, блокирует инициацию апоптоза инфицированных клеток, в том числе интерфероноопосредованно [12].

Взаимодействие NS5A N-концевого фрагмента вируса с p85 фосфатидилинозотол 3-киназой, также за счёт нарушения клеточного сигнального пути способствует ингибированию апоптоза вирус инфицированных клеток и усилению канцерогенеза. Патогенетическая роль экспрессии NS3-NS5 генов HCV, исследованная на купферовских клетках, включает повышение секреции хемокинов и экспрессии молекул межклеточной адгезии 1-го типа (1CAM-1 intercellular cell adhesion molecule type 1) через NF-kappa B и c-jun N-terminal kinase путь. В результате усиливается провоспалительная активность, что является предпосылкой развития фиброза. Экспрессия С-протеина, E1, E2 и NS2 протеинов способствует ингибированию Fas-опосредованного апоптоза у трансгенных мышей [10].

Кроме того, экспрессия core-протеина ассоциируется с повышением пролиферации купферовских клеток. Протеины вируса взаимодействуют также с семейством toll-like, усиливая провоспалительную активность в тканях. Не исключено, что подобные механизмы и многие другие, ещё пока не изученные, справедливы и в отношении почечной ткани.

Список литературы:

1. Andre P., Komurian-Pradel F., Deforges S. et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus PNA-containing particles // J. of Virol. – 2002. – Vol. 76, N 14. – P. 6919-6928.

2. Garcia-Valdecasas J., Bernal C., Garcia F. et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in patient with renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 1994. – Vol. 5, N 2. – P. 186-192.

3. Johnson R.J. Gretch D.R., Yamabe H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated witn hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328, N 7. – P. 465-470.

4. Laskus T., Radkowski M., Lablonska J. et al. Human immunodeficiency virus facilitates infection / replication of hepatitis C virus in native human macropheges // Blood. – 2004. – Vol. 103, N 10. – P. 3854-3859.

5. Liangpunsakul S. Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III // Kidney Int. – 2005. – V. 67, N 1. – P. 285-290.

6. Kasuno K., Ono T., Matsumori A. et al. Hepatitis C virus – associated tubulointerstitial injuru // Am/ J. of Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41, P. 767-775.

7. Roccasecca R.M. et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions l and 2 // J. of Virol. – 2003. – Vol. 77, N 3. – P. 1856-1867.

8. Sabry A.A., Sobh M.A., Irving W.L. et al. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17, N 2. – P. 239-245.

9. Sansonno D., Lauletta G., Montrone M. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with lazer capture microdissection // Clin Exp. Immunol. – 2005. – Vol. 140, N 3. – P. 498-506.

10. Voisset C., Callens N., Blanchard E. et al. High density lipoproteins facilitate hepatitis C virus entry through the scavenger receptor class B type I // J. of Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – N 9. – P. 7793-7799.

11. Wong V.S., Egner W., Elsey T. et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – Vol. 104, N 1. – P. 25-31.

12. Wornle M., Schmid H., Banas B. et al. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis // Am. J. of Pathology. – 2006. – Vol. 168, N 2. – P. 370-385.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ В ФОРМИРОВАНИИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО КАПИТАЛА

© Пономарева И.В.♣

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

В работе представлены медико-социальные, экономические аспекты человеческого капитала. Показана роль общественного здоровья в формировании человеческого капитала. Приведены показатели здоровья населения по РФ и Самарской области в динамике за пять лет, определяющие капитал здоровья.

♣ Доцент кафедры Общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, кандидат медицинских наук, доцент.