

3.7 Погляди на значення імуногенетичних факторів у патогенезі HCV-інфекції в історичному аспекті

Два найважливіших проблемних питання, які стосуються інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С (HCV), та турбували вчених усього світу впродовж останніх 30 років, натеper певною мірою набули свого вирішення: сучасні наукові досягнення, що відбулися в гепатології, характеризуються насамперед розробленням і впровадженням у практичну діяльність безінтерференової терапії хронічного гепатиту С, а також розширенням арсеналу методів неінвазивної або малоінвазивної діагностики морфологічних змін у печінці [230-235]. Проте ціла низка питань не отримала остаточної відповіді, а певні дослідження, розпочаті та проведені з моменту відкриття збудника, й натеper не втратили свого ані теоретичного, ані практичного значення.

Широкий діапазон можливих наслідків HCV-інфекції від спонтанного одужання до декомпенсованого цирозу печінки (ЦП) та первинної гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) припускає складну багатфакторну систему відносин між вірусом і хазяїном. Цими факторами є вік хазяїна та тривалість інфекції, стать хазяїна, спосіб зараження, тип і субтип вірусу, наявність змішаної інфекції різними генотипами HCV і наявність квазивидів, ступінь віремії, функціональний стан імунної системи хазяїна і, можливо, інші. Гетерогенність клінічного перебігу хвороби, або інфекційного процесу, може відбивати як вірусну гетерогенність, так і варіації відповіді хазяїна [236-238].

HCV, як і збудники вірусних гепатитів іншої етіології, належить до гепатотропних вірусів [239]. Гепатотропність HCV доведена експериментально, коли вдалося відтворити його реплікацію в гепатоцитах. Розмноження вірусу в лабораторних умовах можливе й на Т-клітинних лініях [240, 241]. Невід'ємною умовою розвитку інфекції є проникнення HCV саме в гепатоцит, де й відбувається його подальша реплікація [239, 242].

Проведені дослідження показують, що якнайменше 50 %, а можливо і 70-95 % інфікованих не мають чіткої гострої фази хвороби перед тим, як інфекція

стає хронічною. Це пов'язують із тим, що антигени HCV мають слабку імуногенність та не індукують, принаймні, виражених імунних реакцій [239]. При цьому головним механізмом «вислизання» вірусу з-під імунного нагляду є висока мінливість збудника, яка реалізується, насамперед, шляхом безперервного відновлення його антигенної структури, до чого не встигає пристосуватися імунна система хазяїна. Таке існування в одного хворого безлічі антигенних варіантів HCV, що постійно змінюються, отримало найменування «quasispecies». Унаслідок цього залишаються найбільш гіперваріабельні штами, що переважають і підтримують активну реплікацію. До того ж важливо зазначити, що швидкість мутацій перевищує швидкість реплікації [239, 242-244]. Максимальна мінливість відбувається в антигенах оболонки, що кодуються ділянками E1, E2/NS1 генома HCV, які є основною мішенню імунної атаки [239, 243, 244]. Деякі автори вважають, що найбільша швидкість мутацій властива генотипові 1b на відміну від інших, що визначає більш високу частоту хронізації та особливі труднощі лікування шляхом призначення інтерферонотерапії в минулому [242].

Установлено, що низька імуногенність вірусу і, як наслідок цього, тривала його персистенція в організмі пов'язана зі здатністю HCV індукувати пептиди, які є функціональними антагоністами Т-лімфоцитарних рецепторів. Спричинена цим «Т-клітинна анергія», значною мірою блокує хелперну й цитотоксичну активність, що сприяє хронізації інфекційного процесу. Можливо, у пригніченні клітинної ланки імунної відповіді певна роль належить апоптозу вірусспецифічних Т-клітин [239, 242].

Існує думка, що HCV має прямий цитопатогенний вплив на гепатоцити, що зумовлює цитоліз і, відповідно, кліренс інфікованих гепатоцитів [238, 239, 242, 243, 245]. Доведено чіткий зв'язок між кількістю гепатоцитів, які містять реплікативні форми РНК-HCV, і ступенем ураження печінки [246]. Це дає підставу припустити, що активна реплікація вірусу в печінковій тканині може бути важливою детермінантою ушкодження печінки. Водночас є дані про

відсутність кореляції між вираженістю морфологічних змін і наявністю РНК-HCV у гепатоцитах [239, 242, 247].

Є факти, що вказують також на можливу роль у патогенезі гепатиту С різних генотипів вірусу. Якщо можливість розвитку ЦП і в минулому, і зараз пов'язують з усіма субтипами вірусу, то у формуванні ГЦК відводять особливу роль субтипам 1в і 2 [240, 248, 249]. Доведено, що одним з найпатогенніших для людини є саме генотип 1в, який частіше за інші спричинює тривалу персистенцію вірусу, призводить до розвитку ЦП і ГЦК [236, 239]. Гепатит С, зумовлений цим генотипом, особливо важко піддавався лікуванню препаратами інтерферону [237, 249, 250], що значною мірою спонукало вчених до пошуку нових, альтернативних, засобів терапії. Є дані про прискорені темпи прогресування хронічного перебігу HCV-інфекції, спричиненої саме генотипом 1в [248, 249].

У патогенезі HCV підтверджено значну роль імуногенетичних факторів [238, 239, 251–254]. Так, у США в процесі проведення скринінгових досліджень маркери HCV з переважною частотою зареєстровано в Південних штатах, у регіонах з генетично неоднорідною популяцією. Серед донорів африканського й латиноамериканського походження частота виявлення анти-HCV сягає 4–20 %, що, як уже було відзначено, істотно перевищує показники інфікування серед донорів європейського походження. Приблизно те саме співвідношення частоти виявлення HCV-інфекції зареєстровано й у процесі порівняння результатів обстеження донорів у країнах Африки та Західної Європи [252, 255].

Як відомо, гени головного комплексу гістосумісності HLA впливають на сприйнятливість організму до інфекції та потужність імунної відповіді. Існують численні, хоча й не однозначні дані про асоціацію антигенів HLA II-класу з елімінацією або персистенцією вірусу [253, 254, 256]. Гетерогенність етнічного складу груп, відмінності щодо генотипу вірусу та вірусного навантаження, різноманітна частота фенотипу індивідуальних алелей, тривалість перебігу захворювання ускладнюють інтерпретацію отриманих даних. Проте дослідження останніх років з використанням техніки ПЛР дали змогу

підтвердити слабкий, але стійкий зв'язок HCV-інфекції, що елімінується, з гаплотипами HLA DRB1*1101 і DQB1*0301. Інфекція, що персистує, асоціюється з алелями HLA DRB1*0701 і DRB4*0101. Ті самі алелі пов'язані з вираженим фіброзом, тоді як HLA DRB1*1501, DRB3*0101 і DQB1*0604 асоційовані з легким ступенем патологічного процесу [253, 254].

Установлення можливості позапечінкової реплікації HCV, зокрема в клітинах кісткового мозку й крові, лімфатичних вузлів і селезінки, стало важливим науковим відкриттям [240, 243, 245, 251]. Особливу увагу привернув до себе доказ активної реплікації HCV у макрофагах-моноцитах і лімфоцитах, що циркулюють у периферичній крові. Така реплікація HCV у лімфоцитах і моноклеарах, яку не контролюють імуніцити, є ще одним шляхом вислизання вірусу з-під імунного нагляду. Ця позапечінкова імунонедоторкана локалізація вірусу є однією з причин не тільки хронізації процесу, але й неефективності лікування противірусними препаратами, яку спостерігали аж до розроблення та впровадження препаратів-інгібіторів вірусної протеази, полімерази тощо [239, 245]. Крім того, реплікація HCV у периферичних моноклеарах може бути встановлена за наявності негативних результатів маркерів вірусу в сироватці крові. Це підтверджує особливу епідеміологічну небезпеку таких хворих. Також РНК-HCV знаходили у щитоподібній і слинних залозах, сім'яних пухирцях, молоці, слині, сечі, слюзах. Деякі з цих даних є вельми суперечливими та досі не отримали однозначної трактовки [232, 240].

Одне з центральних місць у патогенезі HCV-інфекції посідають взаємовідносини між вірусом та імунною системою хазяїна. Імунологічні особливості організму визначають можливий початок, перебіг і наслідки гепатиту С [238, 239, 251, 257, 258]. Оскільки аналіз імунної відповіді може допомогти ідентифікувати вдалу противірусну стратегію організму [238], характер імунної відповіді, його інтенсивність, баланс субпопуляцій клітин, продукція імунорегуляторних молекул при гепатиті С були і залишаються об'єктом численних досліджень. Так, характеристика HCV-специфічної Т-клітинної відповіді у хворих на гепатит С була ключовою задачею більшості

наукових праць через провідну роль цих клітин у патогенезі ураження печінки та елімінації вірусу. CD4⁺ Т-клітинна відповідь на вірусні білки є важливим механізмом захисту макроорганізму, оскільки CD4⁺ клітини стимулюють продукцію антитіл В-лімфоцитами й праймують CD8⁺ Т-клітини, специфічні для вірусінфікованих клітин [251]. Існує думка, що виникнення потужної вірусспецифічної відповіді CD4⁺ із продукцією цитокінів T1-репертуару пов'язаний із елімінацією вірусу з організму та сприятливим наслідком хвороби [257-259]. Так, вивчення групою італійських дослідників проліферації CD4⁺ лімфоцитів у відповідь на структурні (core, E1, E2) і неструктурні (NS_{3,4,5}) білки в осіб з різними наслідками HCV-інфекції показало, що NS₃ і NS₄ є найбільш імуногенними білками HCV для CD4⁺ Т-клітин периферійної крові незалежно від перебігу інфекції, а відмінності в реагуванні мононуклеарів периферійної крові у хворих на хронічний гепатит С з активним процесом і в стадії ремісії мають здебільшого кількісний, а не якісний характер [258]. Лише в здорових «серопозитивних» осіб відзначено відповідь мононуклеарів периферійної крові на всі білки вірусу [260].

Сенсибілізація не тільки до структурних білків вірусу є важливою в патогенезі HCV-інфекції. Установлено зв'язок між активною проліферацією CD4⁺ на NS₃ антиген і спонтанним одужанням хворих на гепатит С, а також позитивними результатами інтерферонотерапії в минулому [261]. Однак не всі дослідники це підтверджують [262]. Відомо, що рестрикована за HLA класом II потужна CD4⁺ Т-клітинна проліферативна відповідь на антигени HCV характерна для хворих на гострий гепатит С із самообмеженням інфекційного процесу, а не для хронічної HCV-інфекції [258, 259, 263]. Навпаки, пацієнти, в яких інфекція персистує, виявляють набагато слабкішу Т-клітинну реактивність у відповідь на вірусні антигени з перевагою цитокінів, характерних для T2-клону Т-лімфоцитів [264].

Істотним фактором у формуванні імунної відповіді при гепатиті С, крім CD4⁺ лімфоцитів-хелперів, є активація CD8⁺ цитотоксичних Т-лімфоцитів, що зумовлює віруселімінуючі можливості організму [239, 265]. Відомо, що слабка

відповідь CD4⁺ Т-клітин при хронічній інфекції або її відсутність асоціюється з низьким рівнем відповіді цитотоксичних CD8⁺ клітин [266]. Велика кількість CD8⁺ клітин з внутрішньопечінковою компартменталізацією нещодавно належала до сприятливих прогностичних ознак ефективності інтерферонотерапії [267, 268]. Є дані, що у разі хронізації гепатиту С цитотоксична відповідь CD8⁺ лімфоцитів вище у носіїв anti-HCV антитіл, які позбавилися віремії, ніж у хворих з ознаками персистенції [265, 266].

Дослідження специфічної клітинної відповіді при HCV-інфекції завжди йшли поряд із вивченням нерозривно пов'язаного з нею цитокинового статусу таких хворих. Цитокини контролюють процеси проліферації, диференціювання та функціональну активність усіх імунокомпетентних клітин. Відомо, що характер імунної відповіді залежить від домінуючої участі клонів CD4⁺ Т-лімфоцитів 1-го або 2-го типів, що розрізняються цитокінами, які вони продукують, і ролі в стимулюванні розвитку імунної відповіді за клітинним або гуморальним типом. Нормальне функціонування імунної системи забезпечується балансом T1 і T2 завдяки рівноцінній продукції їх регуляторних цитокінів. Дефекти цитокинової мережі, зазвичай, пов'язані з негативним впливом T1 і T2 на активацію протилежних клонів (реципрокні відносини) [251]. Саме порушення балансу продукції цитокінів T1/T2-клітинами відіграє важливу роль в імунопатогенезі HCV-інфекції. Думки більшості дослідників збігаються щодо переважної участі цитокінів, що продукують T2-клітини, у процесах вірусної персистенції та хронізації при HCV-інфекції, а T1 – у спонтанному одужанні при гострому гепатиті С і елімінації збудника [251, 257–259, 264]. Тривала відсутність віремії асоціюється з тривалою вірусіндукованою відповіддю CD4⁺ лімфоцитів, що супроводжується продукцією гамма-інтерферону, інтерлейкіну-2, фактору некрозу пухлин-альфа та спричиняє стимуляцію Т-лімфоцитів, макрофагів і розвиток імунної відповіді за клітинним типом [263]. Дисбаланс між продукцією цитокінів T1/T2, що характеризується підвищенням рівня інтерлейкіну-10, зниженням гамма-інтерферону та

інтерлейкіну-12, зумовлює тривалу віремію, є основою хронізації гепатиту С і фіброгенезу печінки в подальшому [269-274].

Певні розбіжності в результатах досліджень, присвячених різним аспектам патогенезу HCV-інфекції, отриманих науковцями багатьох країн світу упродовж останніх десятиріч з моменту відкриття вірусу, і їхній інтерпретації, що виникали та виникають під час вивчення цього питання, на наш погляд, можуть бути пов'язані як з неконгруентним контингентом обстежених хворих (тривалість і фаза хвороби, вік, стать, наявність супутньої патології, позапечінкових синдромів, вживання наркотичних речовин, терапія як основного, так і супутніх захворювань, активність процесу, генотип вірусу тощо), так і з особливостями методичних підходів до проведення досліджень.