

УДК [616.36-002.12:578.891]-092

Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С

В.Т. Ивашкин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Immune system and damages of liver at chronic hepatitis B and C

V.T. Ivashkin

Цель обзора. Представить современные сведения о роли адаптивного иммунитета в развитии хронических вирусных повреждений печени и механизмы воздействия *вирусов гепатитов В и С* (HBV и HCV) на функциональную активность *цитотоксических лимфоцитов* (CTL).

Основные положения. Существует несколько механизмов подавляющего влияния HBV и HCV на звенья иммунного ответа: истощение функциональной активности вирусспецифических CTL в результате персистенции высоких концентраций вирусных антигенов; повышение активности регуляторных Т-клеток; способность HBV к существованию в форме устойчивой внутриклеточной матрицы – ковалентно замкнутой циркулярной ДНК (ccc ДНК); мутации генома HCV, позволяющие «ускользнуть» от иммунного надзора; прямое действие белков HCV на Т-клетки. Рассматривается также роль активированных тромбоцитов в иммунопатологических реакциях при хроническом вирусном повреждении печени.

Заключение. Применение при хронических гепатитах В и С современных схем противовирусной терапии, включающих препараты интерферона, рибавирин и аналоги нуклеотидов/нуклеозидов, не позволяет у значительной части пациентов достичь стойкого подавления вирусной репликации, что может приводить к персистенции репликации HBV или HCV, активации воспалительно-некротических процессов в печени, клинически проявляющихся обострением гепатита с последующим формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Оценка эффективности противовирусной терапии с помощью динамического определения вирусной нагрузки и других вирусных маркеров дает лишь косвенное представление об активности патологического процесса. Новейшие научные разра-

The aim of review. To present modern data on a role of adaptive immunodefence in development of chronic viral damage of liver and mechanisms of influence of hepatitis *viruses B and C* (HBV and HCV) on functional activity of *cytotoxic lymphocytes* (CTL).

Original positions. There are some mechanisms of HBV and HCV suppressing effect on immune response parts: exhaustion of virus-specific CTL functional activity as a result of persistence of high concentrations of viral antigens; elevation of activity of regulatory T-cells; ability HBV to exist in the form of sustained endocellular template – *covalently closed circular DNA* (ccc DNA); mutations of genome HCV, allowing «to escape» from immune supervision; direct operation action of HCV proteins on T-cells. The role of activated platelets in immunopathological reactions is also considered at chronic viral liver damage.

Conclusion. Application at chronic hepatitis B and C of up-to-date algorithms of antiviral therapy including agents like interferon, ribavirin and nucleotides/nucleosides analogues, does not allow to achieve at significant part of patients long-lasting suppression of viral replication that can result in persistence of replication HBV or HCV, activations of inflammatory and necrotic processes in the liver, clinically manifesting as relapse of hepatitis with subsequent development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Evaluation of efficacy of antiviral therapy with the help of dynamic assessment of viral load and other viral markers yields only indirect representation of activity of pathological process. The recent scientific development offer idea of monitoring of parameters of innate (congenital) and adaptive (acquired) immunodefence at patients with chronic viral hepatitis at antiviral treatment, and development of drugs, capable to sustain quantitative and functional stability of virus-specific T-cells.

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

ботки предлагают идею мониторингирования показателей иннатного (врожденного) и адаптивного (приобретенного) иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами в процессе противовирусного лечения, а также создание средств, способных поддерживать количественную и функциональную стабильность вирусспецифических Т-клеток.

Ключевые слова: вирусные гепатиты В и С, адаптивный иммунитет, вирусспецифические цитотоксические лимфоциты.

Вирусные повреждения печени

Проникновение *вируса гепатита В* (HBV) в организм человека приводит к развитию острого или хронического гепатита, *цирроза печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК). Свыше 350 млн лиц, инфицированных HBV, представляют собой источник его распространения путем горизонтальной и вертикальной передачи. HBV обладает способностью к репликации в гепатоцитах и не оказывает прямого цитопатического воздействия [7]. Повреждение печени при HBV-инфекции имеет иммуноопосредованный характер [1]. Главная роль в развитии иммунного ответа при инфицировании HBV принадлежит реакциям адаптивного (приобретенного) иммунитета, которые лежат в основе патогенеза повреждений печени и клиренса HBV. Иннатный (врожденный) иммунитет не вносит сколько-нибудь существенный вклад в последние.

Основное значение в повреждении печени и разрешении HBV-инфекции принадлежит специфическим *цитотоксическим лимфоцитам* (CTL). Персистенция HBV отражает неспособность CTL к обеспечению адекватного иммунного ответа и приводит к развитию хронического воспалительно-некротического процесса в печени с последующим формированием ЦП и/или ГЦК [2]. Известно, что ГЦК в большинстве случаев диагностируется у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне вялотекущего воспаления в печени и минимальной деструкции гепатоцитов. Такое воспаление поддерживается функционально неполноценными цитотоксическими вирусспецифическими Т-клетками (CTL), не способными обеспечить клиренс HBV в клетках печени. Таким образом, хроническое повреждение гепатоцитов вирусом гепатита В рассматривается в качестве потенциально предопухолевого процесса вследствие нарушения баланса между регенерацией гепатоцитов (синтез клеточной ДНК) и воспалением (продукция мутагенов) [7, 13]. Длительный процесс регенерации и воспаления в печени может приводить к возникновению спонтанных и множественных генетических/хромосомных расстройств, ответственных за развитие ГЦК.

Помимо клеток иммунной системы в последние годы установлена важная роль тромбоцитов в

Key words: viral hepatitis B and C, adaptive immunodefence, virus-specific cytotoxic lymphocytes.

хроническом вирусном повреждении печени. Так, в исследовании М. Яппасоне и соавт. продемонстрировано, что активированные тромбоциты принимают участие в патогенезе повреждения печени и клиренсе HBV и HCV с помощью привлечения вирусспецифических CTL. В результате взаимодействия с тромбоцитами в синусоидах печени CTL могут выходить из сосудистого русла, достигать паренхиматозных клеток (например, гепатоцитов) и обеспечивать патогенетический и/или противовирусный эффекты [7, 13].

Участие активированных тромбоцитов в привлечении вирусспецифических CTL дает основание предположить, что фармакологическое воздействие на молекулы, вовлеченные в активацию тромбоцитов, может предупредить миграцию CTL в печень и уменьшить степень повреждения гепатоцитов. Экспериментальные исследования показали, что комбинированная терапия низкими дозами аспирина и клопидогреля (антитромбоцитарные препараты, широко применяющиеся после проведения чрескожных внутрикоронарных вмешательств у больных инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией) приводит к выраженному угнетению обоих процессов [7]. При этом геморрагических осложнений не отмечалось. Приведенные наблюдения свидетельствуют, что, помимо предупреждения чрезмерной активации иммунных реакций в печени (например, при фульминантном гепатите) или замедления клиренса вирусов (что требуется при проведении генной терапии посредством гепатотропных вирусных векторов), длительный прием аспирина и клопидогреля сопровождается «смягчением» тяжести CTL-индуцированного хронического повреждения печени и предупреждает или замедляет темпы развития ГЦК.

У HBV-трансгенных мышей, представляющих модель «здорового» носительства у человека, формируется иммунологическая толерантность к вирусным антигенам и не наблюдается развития гепатита в течение жизни. При замещении толерантной иммунной системы такой мыши на иммунную систему сингенной нетрансгенной мыши, ранее иммунизированной белковыми продуктами HBV, развивается CTL-зависимый хронический гепатит с низкой активностью, приводящий к возникновению ГЦК. Эти данные могут служить основой для разработки принци-

пов применения антитромбоцитарных факторов в качестве меры профилактики развития ГЦК.

В настоящее время раскрыты многие механизмы немедленной активации и функционирования CD8⁺ Т-клеток при инфицировании HBV или HCV. Вместе с тем менее понятна программа Т-клеточной активности при персистенции вирусной инфекции. В этой связи рассматриваются концепции «истощения», «регуляции» и иммунного «ускользания» [8]. Под «истощением» понимают феномен, отражающий дисфункцию CD4 и CD8 Т-клеток при таких инфекциях, как HCV и ВИЧ. Угнетение функциональной активности Т-клеток и их последующая гибель, наблюдаемые при высокой вирусной нагрузке, обусловлены экспрессией молекулы *программированной смерти-1* (Programmed Death-1, PD-1) активированными и функционально неполноценными Т-клетками. Роль этой молекулы при HCV-инфекции требует дальнейшего изучения. В эксперименте установлена специфическая экспрессия CD161 (рецептор NK) на HCV-специфических CD8⁺ Т-клетках, которая может иметь отношение к PD-1 [8, 10].

Известно, что в угнетении вирусспецифического иммунного ответа могут принимать участие механизмы, подавляющие активность аутореактивных Т-клеток. Важная роль в этом процессе принадлежит T_{reg} клеткам.

Характерной особенностью HCV служит способность к «ускользанию» от иммунного ответа. Это свойство вируса при разработке лечебных стратегий может быть изменено, например, с помощью снижения репликативной активности HCV.

Противовирусные препараты позволяют осуществлять контроль вирусной репликации, однако элиминация HBV наблюдается крайне редко. Причиной служит способность вируса к существованию в форме *ковалентно замкнутой циркулярной* (covalently closed circular) ДНК (cccДНК), которая может инициировать репликацию HBV немедленно после прекращения противовирусной терапии. Вследствие персистенции cccДНК элиминация HBV становится возможной лишь при индукции эффективного иммунного ответа. Подобный ответ может быть достигнут «настройкой» иммунной системы с помощью иммуномодулирующих препаратов, адекватной вакцинацией или посредством Т-клеточной терапии с применением активированных или перепрограммированных *ex vivo* Т-клеток [12].

Иммунопатогенез HBV

Хроническая HBV-инфекция характеризуется персистенцией в организме высоких концентраций вируса (до 10^{10–12} копий ДНК/мл) и его частиц, содержащих поверхностный антиген (HBsAg); продукция последних в 10^{4–6} раз превышает концентрацию полных вирионов [4].

В основе такой эффективной системы самовоспроизведения лежит способность HBV создавать очень стабильную эписомальную транскрипционную матрицу (рис. 1).

Наличие большого количества вирусных антигенов, как правило, сопровождается нарастающей недостаточностью (количественной и функциональной) HBV-специфических Т-клеток, что проявляется постепенным (в течение нескольких лет — десятилетий) уменьшением CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточных популяций практически до неопределяемого уровня. Недостаточность клеточного иммунитета наблюдается у пациентов разных рас (азиаты — европеоиды), инфицированных разными генотипами HBV. При этом отмечается широкий диапазон изменений HBV-специфических Т-клеток — от функциональной недостаточности вследствие угнетения потенциала пролиферации и снижения продукции цитокинов до избыточной продукции проапоптогенных молекул [5].

До сих пор не вполне ясно, каким образом при хронической HBV-инфекции вирусспецифические Т-клетки, недостаточные в количественном и функциональном отношении, способны регулировать иммунологические процессы в печени. Существует мнение, что эпизоды обострения хронического гепатита В отражают восстановление адекватного ответа HBV-специфических Т-клеток. В целом указанная упрощенная точка зрения не имеет экспериментальной основы и базируется на наблюдениях, указывающих на ограниченное восстановление HBV-специфических Т-хелперных клеток непосредственно после обострения. Ранее было продемонстрировано, что HBV-специфический ответ CD8⁺ Т-клеток коррелирует со способностью контролировать уровень виремии и не коррелирует с выраженностью повреждения печени. Пока отсутствуют достоверные сведения об участии других компонентов иммунной системы, в частности иннатного иммунитета, и лишь в последние годы получены данные о возможном вовлечении NK-клеток при активации их цитокинами в процессе клеточного повреждения и обострения хронического гепатита В [6].

Понимание кинетики иммунного ответа при обострении хронического гепатита В возможно с помощью анализа иммунологических показателей после отмены противовирусной терапии (рис. 2). Известно, что препараты *интерферона-альфа* (ИФН-α) и аналоги нуклеотидов/нуклеозидов, подавляющие активность обратной транскриптазы, в известной мере позволяют осуществлять контроль вирусной репликации, однако элиминация HBV происходит редко. По этой причине прекращение противовирусной терапии приводит к быстрой активации репликации HBV с последующим появлением клинических признаков обострения гепатита. Эти две фазы — активация репликации HBV и нача-

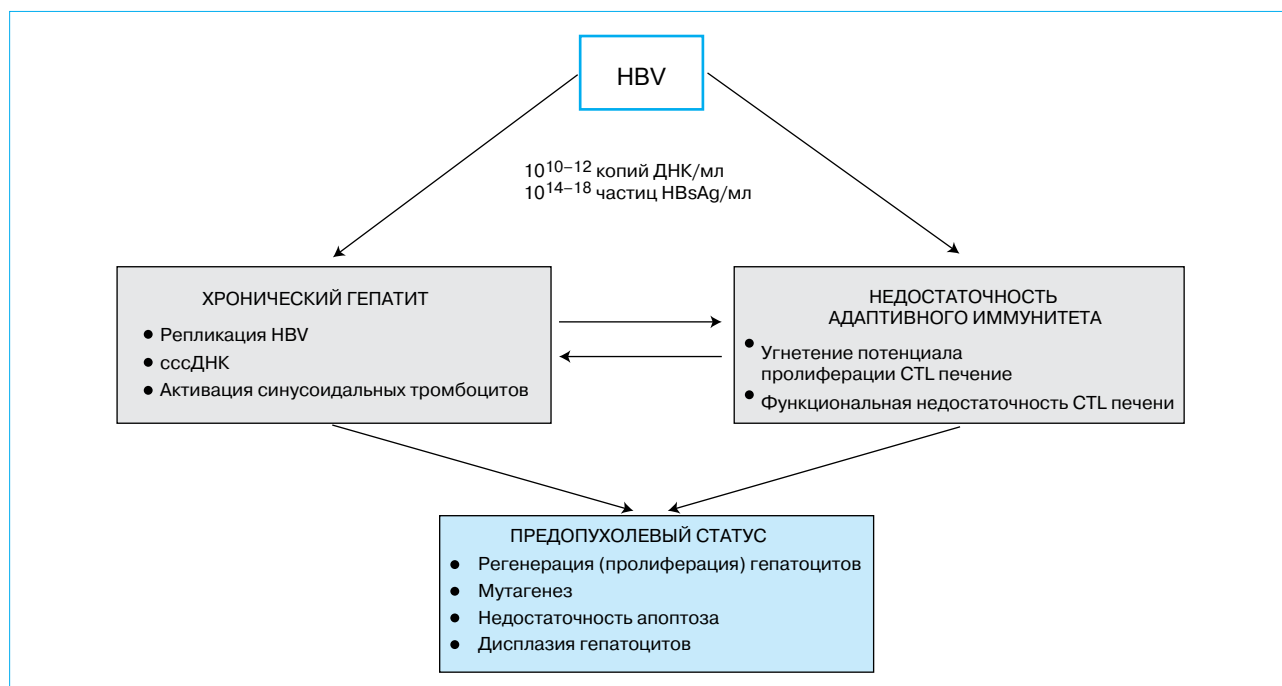


Рис.1. Патогенез хронического вирусного гепатита В. Высокая вирусная нагрузка служит ключевым фактором развития недостаточности адаптивного иммунитета, в частности цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) в печени. Хронический воспалительно-некротический процесс в печени поддерживается постепенной репликацией вируса на эписомальной (внехромосомной) матрице циклической ковалентно замкнутой циркулярной ДНК (сссДНК) и неспособностью функционально несостоятельных цитотоксических лимфоцитов печени элиминировать инфицированные вирусом клетки. Хроническое течение воспаления поддерживают активированные тромбоциты синусоидов, которые способствуют поступлению в печень цитотоксических лимфоцитов крови. Воспроизводство новых гепатоцитов сопровождается нарастанием мутаций в их геноме и диспластическими изменениями, а недостаточная элиминация гепатоцитов с повреждением ДНК посредством апоптоза способствует возникновению предопухолевого статуса

ло обострения гепатита — четко разграничены. В работе А. Bertoletti продемонстрировано, что активация вирусной репликации после отмены противовирусного лечения не приводит к повреждению печени [4]. Иммунный ответ с появлением клинических признаков обострения гепатита развивается лишь через 8–12 нед после отмены терапии. При этом иммунорегуляторные механизмы (например, IL-10 и T_{reg}) не принимают участия в задержке иммунного ответа, так как уровни IL-10 и T_{reg}-лимфоцитов не повышаются немедленно после отмены противовирусных препаратов, а следуют за повышением активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ). Обострение хронического гепатита В отчетливо ассоциируется с повышением в крови пациентов уровней хемокинов CXCL-9 и CXCL-10, индуцируемых *интерфероном-гамма* (ИФН-γ) [9].

Сопоставление числа циркулирующих НК-клеток и вирусспецифических Т-клеток (наиболее вероятных продуцентов ИФН-γ) не выявило значимой корреляции между активацией НК-клеток или наличием HBV-специфических Т-клеток и началом обострения гепатита. Напротив, HBV-специфические Т-клетки обнаруживаются лишь

у пациентов без активации репликации HBV (сохраняющийся контроль репликации) и при отсутствии признаков повреждения печени. При этом распознавание инфицированных гепатоцитов HBV-цитотоксическими лимфоцитами осуществляется посредством преимущественно CXCL-10 и в меньшей степени CXCL-9; продукция гепатоцитами последнего хемокина осуществляется дополнительными сигналами, регулируемые ИФН-α [9].

Иммунопатогенез HCV

Переходя к проблеме HCV-инфекции, следует напомнить, что HCV представляет собой гепатотропный вирус, обладающий большим потенциалом персистенции. HCV принадлежит к семейству *Flaviviridae*, геном которого представлен покрытой оболочкой одноцепочечной спиральной РНК. В отличие от хорошо изученных структуры генов HCV, механизмов экспрессии полипротеина и стадий процессинга, ранний и поздний этапы цикла репликации HCV нуждаются в дальнейшем исследовании. Применение новых лабораторных технологий позволило получить интересные

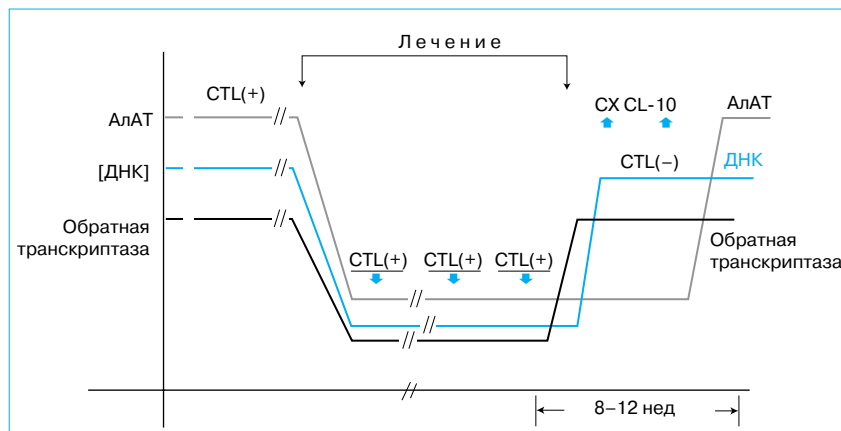


Рис. 2. Рецидив хронического гепатита В после отмены лечения. Прекращение противовирусной терапии сопровождается быстрым восстановлением активности обратной транскриптазы и репликации DNA HBV. Однако начало обострения гепатита происходит через 8–12 нед после отмены лечения. Этот процесс сопряжен с падением содержания HBV-специфических цитотоксических Т-клеток и с повышением в крови пациентов хемокина CXCL-10, индуцируемого интерфероном-гамма

данные. Например, оказалось, что липидные структуры играют важную роль в морфогенезе вириона, и «сборка» HCV осуществляется в тесном контакте с молекулами *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП) [3]. Установлено, что циклофилин обладает способностью активировать механизм вирусной репликации. Связывание циклофилина с помощью аналогов циклоспорины ведет к подавлению репликации HCV в клеточной культуре, а также у человека, что указывает на необходимость рассмотрения не только вирусных, но и преимущественно клеточных структур в качестве мишеней для терапевтического воздействия. Приведенные выше примеры демонстрируют различные клеточные механизмы HCV, позволяющие осуществлять эффективную репликацию РНК, сборку вируса и приобретение инфекционности (рис. 3) [3].

Несмотря на быструю активацию иннатного иммунитета в ответ на проникновение HCV в организм человека, распространение вируса и повышение его сывороточной концентрации происходит в течение нескольких суток после инфицирования [16]. Об этом свидетельствует высокая вирусная нагрузка, обнаруживаемая уже в первые дни инфицирования. В основе этого феномена лежит способность HCV к включению различных активных и комплементарных механизмов, снижающих эффективность иннатного иммунитета [14]. В частности, блокируется ряд этапов внутриклеточных сигнальных каскадов, необходимых для продукции интерферона I типа и экспрессии *стимулируемого интерфероном гена* (ISG). Продукт неструктурного гена NS3/4A может блокировать сигнальные пути, индуцируемые толл-подобным рецептором 3 и R1G-1, которые обеспечивают активацию про-

дукции интерферона I; *core protein* HCV (HCV core) может блокировать реакции JAK-STAT сигнального каскада, которые служат важными звеньями в экспрессии ISG. Помимо этого, HCV может непосредственно противодействовать специфическим функциям ISG (ингибировать протеинкиназу R и 2'-5' олигоаденилат-синтетазу посредством NS5A и E2) и угнетать функцию компонентов иннатного иммунитета — NK-клеток и дендритных клеток.

Вмешательство HCV в реакции иннатного иммунного ответа может приводить к нарушениям в созревании клеток, осуществляющих адаптивный иммунитет, которые тесно взаимосвязаны с активностью иннатного иммунитета. Результаты исследований

указывают на то, что, несмотря на раннее начало репликации HCV, индукция HCV-специфических Т-клеток происходит спустя продолжительный временной интервал от момента инфицирования [16]. HCV-специфические CD8-клетки с момента их выявления отличаются снижением эффекторных функций, что проявляется в недостаточной продукции ИФН-γ и ИЛ-2.

Спонтанный клиренс вирусной инфекции характеризуется полноценным созреванием CD8-клеток памяти и проявляется в виде фенотипа CD127⁺/CCR7⁺, а также восстановлением функций CD8 [15]. Этот процесс протекает при участии CD4-клеток, и, как показано в ряде исследований, интенсивность опосредуемых CD4-клетками реакций более выражена у пациентов с самоограничивающейся инфекцией по сравнению с теми, у кого не наблюдалось спонтанного клиренса вируса.

В отличие от самоограничивающихся инфекций при хронизации HCV-инфекции HCV-специфические CD8-клетки остаются функционально неполноценными с фенотипом PD-1/CD127⁻. Эта субпопуляция HCV-специфических CD127⁻ и CD8⁺ Т-клеток доминирует в печени при длительных хронических инфекциях, тогда как большая фракция HCV-специфических CD8-клеток периферической крови имеет типичный CD127⁺ фенотип Т-клеток памяти. Этот феномен может отражать более глубокое «истощение» функциональных возможностей внутрипеченочных Т-клеток, что подтверждается более быстрым функциональным восстановлением HCV-специфических CD8-клеток при обработке печеночных Т-клеток антиPD-L1-антителами по сравнению с реакцией Т-клеток периферической крови [11]. В дополнение к феномену функционального «истощения» на

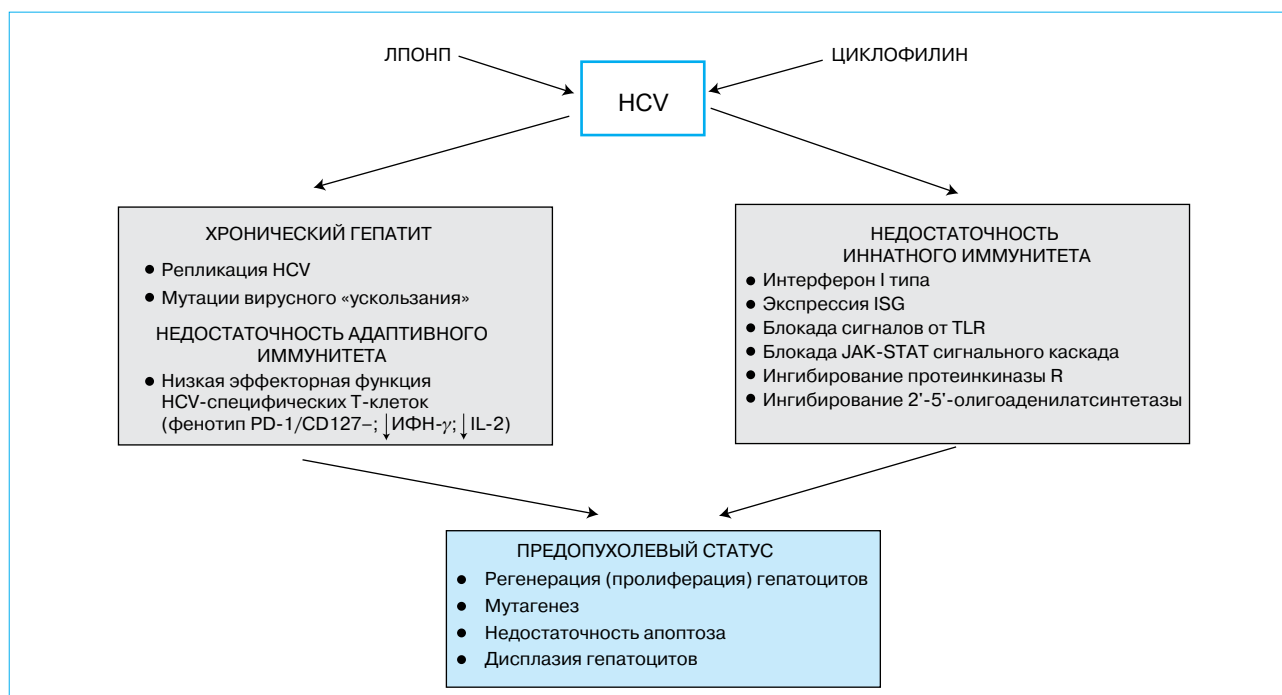


Рис. 3. Патогенез хронического вирусного гепатита С. В репликации вируса гепатита С принимают участие липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и цитоплазматический протеин циклофилин. Ключевым механизмом устойчивой репликации HCV служит его способность ко все новым мутациям и, следовательно, продукции «незнакомых» для гуморального и клеточного иммунитета антигенных эпитопов. Другим ключевым механизмом персистенции вирусной инфекции служит способность HCV к многочисленным угнетающим влияниям на иннатный иммунитет, что делает функционально несостоятельными клетки иннатной иммунной системы (NK-клетки, дендритные клетки, клетки Купфера). Функциональная недостаточность иннатного иммунитета сопряжена с подавлением эффекторной активности печеночных клеток адаптивного иммунитета в частности HCV-специфических $CD8^+$ Т-лимфоцитов. Длительная компенсаторная пролиферация гепатоцитов в сочетании с недостаточностью апоптоза и недостаточностью иннатного и адаптивного иммунитета на уровне печени создает предпосылки для формирования предопухолевого статуса.

фоне персистирующей экспозиции высоких концентраций антигенов дополнительные механизмы, включающие гиперактивность регуляторных Т-клеток, появление мутаций вирусного «ускользания» и прямое ингибирующее воздействие белков HCV на Т-клетки могут вызывать ослабление или прекращение ответа HCV-специфических Т-клеток при хронической HCV-инфекции.

Роль нейтрализующих антител в патогенезе HCV-инфекции недавно обрела веское подтверждение благодаря разработке метода получения инфекционных ретровирус-HCV-псевдочастиц, продуцируемых комплексом оболочечных гликопротеинов HCV на основе *core* белка ретровируса (retroviral core). Данный метод позволил обнаружить нейтрализующие антитела при острой форме заболевания, однако корреляция между наличием антител и клиренсом вируса не вполне очевидна. Нейтрализующие антитела с широким спектром активности были выявлены в высоких титрах также у пациентов с длительно протекающей хронической HCV-инфекцией. Сосуществование нейтрализующих антител и

вируса при хронической инфекции может быть следствием механизмов мутантного «ускользания», позволяющих HCV избегать иммунной нейтрализации. Это означает, что данные антитела могут нейтрализовать лишь ранее существовавшие вирусные штаммы в отличие от нейтрализации мутантного вируса.

Таким образом, размножение HCV обычно опережает вируснейтрализующие иммунные реакции вследствие динамичной кинетики репликации нарушения антивирусной функции иннатного иммунитета. Последующее распространение вируса сопровождается включением дополнительных механизмов повреждения функций Т- и В-клеток, что дает HCV преимущество перед иммунной системой, увеличивая тем самым возможность хронической персистенции.

Заключение

Повреждение печени при хронической HBV-инфекции имеет иммуноопосредованный характер, так как вирус гепатита В не обладает пря-

мым цитопатическим действием. Клиренс HBV и иммунное повреждение клеток печени осуществляется вирусспецифическими цитотоксическими лимфоцитами (CTL) адаптивной иммунной системы. Персистенция HBV отражает неспособность CTL удалять вирусы из организма, что инициирует хроническую некровоспалительную реакцию в печени, приводящую в конечном итоге к развитию цирроза или ГЦК. Хроническое повреждение печени при HBV-инфекции представляет собой потенциально предопухольный процесс, протекающий с нарушением баланса между регенерацией гепатоцитов и воспалением.

Роль активированных тромбоцитов в патогенезе хронического вирусного гепатита заключается в их способности привлекать в микроциркуляторное русло печени CTL. В качестве причин персистенции HBV и HCV рассматриваются следующие механизмы: 1) дисфункция CD4⁺ и CD8⁺ клеток вследствие длительной вирусной репликации — концепция «истощения»; 2) дисфункция регуляторных Т-клеток (T_{reg}) — концепция «регуляции»; 3) «ускользание» HCV от цитотоксического воздействия за счет исключительно высокой скорости мутагенеза — концепция иммунного «ускользания».

Отмена ИФН- α или аналогов нуклеозидов/нуклеотидов у пациентов с хроническим гепа-

титом В может приводить к активации репликации HBV, сопровождающейся клиническими и лабораторными проявлениями обострения. Иммунопатологический ответ в виде обострения гепатита чаще всего развивается через 8–12 нед после прекращения противовирусного лечения. Указанный временной интервал может рассматриваться в качестве «терапевтического окна», в пределах которого в случае обнаружения у пациента количественного и функционального дефицита HBV-специфических CTL необходимо возобновить противовирусную терапию.

При HCV-инфекции специфические CD8-клетки обнаруживаются в печени спустя длительное время после попадания вируса в организм человека. В этот период их функциональная активность ограничена. При хронической инфекции HCV-специфические CD8-клетки остаются функционально неполноценными. Другими причинами «истощения» CTL при хронической HCV-инфекции служат повышенная активность регуляторных Т-клеток, мутации «ускользания» HCV (virus escape) и прямое ингибирующее воздействие белков HCV на Т-клетки, что в целом приводит к ослаблению или неэффективности иммунного ответа HCV-специфических Т-клеток.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 8–13.
2. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 1–10.
3. Bartenschlager R. New insights the hepatitis C virus replication cycle. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. — Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.
4. Bertolotti A. Immune pathogenesis of HBV. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. — Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.
5. Boni C., Fiscaro P., Valdatta C. et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV) — specific T-cell dysfunction of chronic HBV infection // J. Virol. — 2007. — Vol. 81. — P. 4215–4225.
6. Dunn C., Brunetto M., Reynolds G. et al. Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK all-mediated liver damage // J. Exp. Med. — 2007. — Vol. 204. — P. 667–680.
7. Iannacone M., Sitia G., Guidotti L. Platelets promote liver injury induced by virus-specific CTL. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.
8. Kleenerman P.T. Cell responses in persistent virus infection. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. — Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.
9. Lang K.S., Georgiev P., Recher M. et al. Immuno-privileged status of the liver is controlled by Toll-like receptor 3 signalling // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 2456–2463.
10. Lopes A.R., Kellam P., Das A. et al. Bim-mediated deletion of antigen-specific CD8 T cells in patients unable to control HBV infection // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 1835–1845.
11. Nakamoto N. et al. Functional restoration of HCV-specific CD8 T cells by PD-1 blockade is defined by PD-1 expression and compartmentalization // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 1927–1937.
12. Protzer U. Virology of hepatitis B viruses. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. — Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.
13. Rehmann B., Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B and hepatitis C virus infection // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5. — P. 215–229.
14. Saito T. et al. Regulation of innate immunity against hepatitis C virus infection // Hepatol. Res. — 2008. — Vol. 38. — P. 115–122.
15. Urbani S. et al. Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses // Hepatology. — 2006. — Vol. 44. — P. 126–139.
16. Wieland S.F. et al. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice // J. Virol. — 2005. — Vol. 79. — P. 9369–9380.