

УДК: 616.36-002.43-036-092

## **РОЛЬ ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Донцов Д.В.**

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: d\_dontcov@mail.ru*

**Применение комбинированной противовирусной терапии позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С, однако у некоторых пациентов на фоне лечения развиваются побочные эффекты. Особое место среди нежелательных проявлений специфической терапии хронического гепатита С занимают гематологические нарушения. Резкое снижение числа эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов крови зачастую требует прекращения проводимой терапии. К сожалению, многие стороны патогенеза хронического гепатита С до настоящего времени остаются пока не расшифрованными, что может отрицательно сказаться на эффективности его диагностики, лечения и профилактики. В данной работе показаны некоторые патогенетические особенности хронического гепатита С, также в обзоре представлены клинико-лабораторные изменения системы крови в результате воздействия вируса гепатита С.**

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, эритропения, нейтропения, тромбоцитопения.

## **ROLE OF IMMUNO-HEMATOLOGIC ABNORMALITIES IN PATHOGENESIS OF CHRONIC HEPATITIS C**

**Dontsov D.V.**

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don*

*Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, street. Nakhichevan, 29), e-mail: d\_dontcov@mail.ru*

**The patients with chronic hepatitis C, who received combinational antiviral therapy, were able to achieve firmness virusological result. Some patients, however, during the treatment developed adverse effects. A special place among the adverse events of specific therapy for chronic hepatitis C occupy hematological disorders. When red blood cells, neutrophils and platelets in blood drops sharply, often required to stop the current treatment. Unfortunately, many aspects the pathogenesis of chronic hepatitis C so far are not studied, what could adversely affect the effectiveness of his diagnosis, treatment and prevention. In this work are shown some of the pathogenetic features of chronic hepatitis C. The review presents the clinical and laboratory changes of the blood as a result of the impact of hepatitis C virus.**

**Key words:** chronic hepatitis C, erythropenia, neutropenia, thrombocytopenia.

Хронический гепатит С (ХГС) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний печени и характеризуется высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [20; 26; 29].

Применение специфической противовирусной терапии позволяет добиться элиминации возбудителя у большинства больных ХГС и обеспечить тем самым предупреждение неблагоприятных исходов заболевания [6; 35]. Однако у некоторых пациентов на фоне лечения развиваются лекарственно-индуцированные эритро-, нейтро- и тромбоцитопения, требующие снижения терапевтической дозы противовирусных препаратов или же их полной отмены [1; 22]. Существующие схемы коррекции цитопенического синдрома характеризуются развитием у больных ХГС дополнительных побочных эффектов

и значительными материальными затратами, что не рационально с позиций фармакоэкономики. Для разработки мер, направленных на как можно раннее предупреждение гематологических осложнений у больных ХГС, получающих специфическую противовирусную терапию, необходимо четкое представление о механизмах действия самого возбудителя на пролиферативную активность гемопоэтических клеток макроорганизма.

В обзоре представлены обобщенные научные данные последних лет, касающиеся роли клиничко-лабораторных изменений системы крови и цитокинового дисбаланса в патогенезе ХГС.

### **Патогенез клиничко-лабораторных изменений со стороны системы крови у больных хроническим гепатитом С**

Вирус гепатита С (HCV), как известно, обладает гепатотропным действием, однако прогноз заболевания в ряде случаев определяется вовлечением в инфекционный процесс других органов и систем и развитием так называемых внепеченочных проявлений [4; 11].

Генерализованное поражение организма у пациентов, страдающих ХГС, происходит вследствие репликации возбудителя в клетках крови, костном мозге, селезенке, фолликулах лимфатических узлов, поджелудочной железе, почках, эпидермисе, эпителии протоков желез, эндотелии сосудов и т.д.; это создает дополнительный резервуар инфекции и способствует хронической персистенции HCV [1; 3; 19; 27; 34].

Благодаря способности вируса персистировать в эндотелиальных и ретикулярных клетках кроветворного микроокружения костного мозга у больных ХГС нередко наблюдается гипопластический тип пролиферативной активности стромальных клеток костного мозга, ведущий к дизрегуляции гемолимфопоэза, нарушению продукции цитокинов и формированию неполноценного иммунного ответа [20; 24; 34; 36].

Роль патологических изменений системы крови в патогенезе ХГС давно интересует многих исследователей. Так, Е.А. Лукиной с соавт. [17; 18] было обнаружено, что у 45–62% больных ХГС в общем анализе крови на разных стадиях заболевания выявляются нормо- и гипохромная анемия, лейкопения, лимфоцитоз, абсолютная гранулоцитопения и тромбоцитопения, причем цитопенический синдром периферической крови сочетается с нормальным или повышенным содержанием клеток данного ростка в костном мозге. В результате авторы пришли к выводу, что персистенция HCV в клетках кроветворной системы способствует избыточному апоптозу гемопоэтических клеток костного мозга, гиперпродукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), компенсаторному повышению активности моноцитов и макрофагов.

В исследовании Л.М. Леоновой [16], проведенном на 52 больных ХГС, показано, что у большинства пациентов в результате воздействия HCV снижается эластичность мембран и нарушается устойчивость эритроцитов, что приводит в конечном итоге к их гемолизу и впоследствии – развитию посттрансфузионных и гемолитических осложнений противовирусной терапии ХГС. Данные нарушения касались преимущественно лиц, инфицированных 1b-генотипом HCV.

Морфофункциональное состояние эритроцитов напрямую зависит от метаболизма сывороточного железа (Fe) – важного кофактора ферментов митохондриальной дыхательной цепи и цитратного цикла, играющего центральную роль в связывании и транспорте кислорода гемоглобином (Hb). С другой стороны, избыток Fe стимулирует процессы перекисного окисления липидного слоя мембран эритроцитов, что приводит к деформации клеток и образованию эритроцитарных конгломератов в расширенных синусоидах печеночных долек, это способствует нарушению тканевого обмена, воспалительно-деструктивным изменениям и прогрессированию хронических заболеваний печени, в том числе и ХГС [7; 9; 15; 20]. К.В. Козловым [12] и Ш.Р. Рамазановым [25] установлено, что у больных хронической HCV-инфекцией на ранних стадиях заболевания отмечается достоверное повышение показателей сывороточного Fe и ферритина, сочетающееся со снижением уровня гаптоглобина и церулоплазмينا, что является компенсаторно-приспособительной реакцией организма человека на HCV. Выявленные нарушения коррелируют с уровнем вирусной нагрузки и активностью инфекционного процесса. В периферической крови у данной категории пациентов наблюдается увеличенное содержание эритроцитов, Hb, моноцитов, повышение активности аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы. Нарушение метаболизма Fe у больных ХГС обусловлено разнонаправленными изменениями цитокинового статуса и играет важную роль в регуляции и развитии воспаления и фиброза печеночной ткани. Проводимая противовирусная терапия приводила к снижению показателей сывороточного Fe, трансферрина и ферритина, а более устойчивый вирусологический, биохимический и морфологический ответы отмечались у пациентов с изначально более высоким уровнем Fe и церулоплазмينا.

Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к развитию у больных ХГС иммунодефицитного состояния, характеризующегося снижением количества и нарушением метаболической активности лимфоцитов и нейтрофилов, вследствие чего блокируется распознавание цитотоксическими Т-клетками инфицированных гепатоцитов и снижается активность ферментов, ингибирующих синтез вирусных протеинов [10; 17; 23; 24]. Наиболее выраженное нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов у больных ХГС наблюдается на стадии цирроза печени, о чем косвенно свидетельствует угнетение метаболической

активности таких внутриклеточных ферментов, как сукцинат-, лактат-, и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа [8], причем адгезивная способность нейтрофилов при этом может компенсаторно повыситься [28].

Данные о направленности изменений функционального состояния тромбоцитов в условиях хронической HCV-инфекции весьма противоречивы. Согласно некоторым авторам, репликация вируса в клетках костномозгового микроокружения, повышение циркулирующих иммунных комплексов и снижение количества гликопротеина Ib на мембранах может приводить к ослаблению адгезивно-агрегационных и ретрактивных свойств тромбоцитов [18]. С другой стороны, у больных ХГС происходит повышение чувствительности тромбоцитов к агрегирующим агентам с преобладанием функционально активных клеток в печеночно-воротной крови, что вызывает высвобождение аденозиндифосфата, усиление агрегации и нарушение микроциркуляции в печени [30].

Одной из причин дисфункции тромбоцитов у больных ХГС может быть нарушение внутриклеточной передачи сигнала, в частности активация системы контроля над уровнем кальция (Ca). Это подтверждается повышением у пациентов активности циклических монофосфатов, блокирующих рецепторзависимые кальциевые каналы, что способствует изгнанию Ca во внеклеточную среду и ингибированию тромбоцитарной активности [2]. Причиной образования «неполноценных» тромбоцитов с нарушенными свойствами может быть также их первичное образование из мегакариоцитов вследствие репликации HCV в клетках костномозгового окружения или в результате нарушения синтеза тромбopoэтина [33]. Другим фактором является активирующее систему гемостаза влияние ИЛ-1, -6, -10, ФНО- $\alpha$ , что сопровождается повышением количества тромбоксана A2 и цистеиниловых лейкотриенов с развитием агрегации, реакции высвобождения содержимого гранул тромбоцитов и длительно текущего процесса внутрисосудистого свертывания крови [5; 32]. Определенный вклад в нарушение функционирования тромбоцитов при развитии хронического воспалительного процесса печени вносит и снижение концентрации основного поставщика АТФ – гликогена [33].

Так или иначе, убедительных данных о специфическом влиянии HCV на тромбоцитарное звено системы крови нет, а выраженные нарушения гемостаза у больных ХГС отмечаются, как правило, в терминальную стадию заболевания и могут быть обусловлены поражением печеночной ткани [14; 31; 33]. Данный факт представляется вполне логичным, поскольку печень, как известно, является центральным звеном в поддержании гемостатического баланса. Так, согласно П.В. Корой [13], генотип HCV и уровень вирусной нагрузки не оказывают существенного влияния на выраженность и направленность нарушений гемостаза, которые коррелируют, тем не менее, с уровнем ИГА и

ИФ печеночной ткани. Цитолиз и прогрессирующий печеночный фиброз вызывают повышение активности кровяных пластинок и выброс компонентов гранул, приводящее к накоплению в крови тромбоцитов, не способных к адекватному выполнению функции вследствие дисбаланса внутриклеточных структур и изменения адгезии, агрегации и реакции высвобождения.

Дисбаланс продукции тромбина, тромбоцитарного и трансформирующего факторов роста, в свою очередь, стимулирует развитие фиброза печеночной ткани, вследствие чего расстройство адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов у больных ХГС тесно сопряжено с выраженностью цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов и максимально выражено на стадии цирроза печени с гепатоцеллюлярной недостаточностью и декомпенсацией портального кровотока [14; 31; 33].

### **Заключение**

Таким образом, ХГС представляет собой инфекционный процесс системного характера, а иммуногематологические нарушения, развивающиеся у больных хронической HCV-инфекцией, играют важную роль в патогенезе заболевания и свидетельствуют, как правило, о неблагоприятном течении инфекционного процесса. Выраженные изменения со стороны системы крови и иммунокомпетентных органов, вполне возможно, могут иметь базовое значение и в развитии гематологических осложнений специфической противовирусной терапии ХГС. Данное обстоятельство могло бы быть использовано клиницистами в качестве одного из критериев прогноза такого рода нежелательных эффектов антивирусной терапии, но убедительных данных в пользу высказанного предположения в современной научной литературе пока нет. Дальнейшие исследования, выполнение которых планируется на базе кафедры инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, будут посвящены детальному изучению этой проблемы.

### **Список литературы**

1. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Редько Е.Н. и др. Вирусные гепатиты: стратегия и тактика терапии, организация медицинской помощи : пособие для врачей. – Краснодар, 2009. – 262 с.
2. Алмазов В.А., Гуревич В.С., Попов Ю.Г. Структура и функции рецепторов тромбоцитов человека // Гематол. и трансфузиол. – 1990. – № 10. – С. 25–29.

3. Апросина З.Г., Серов В.Г., Крель П.Е. и др. Внепеченочные проявления хронических вирусных заболеваний печени // Архив патологии. – 1999. – Т. 61. – № 5. – С. 51–55.
4. Арямкина О.Л., Бригиневиц В.Е., Виноградова И.Б. и др. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С // Рос. мед. журнал. – 2006. – № 1. – С. 6–8.
5. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. Физиология системы гемостаза. – М., 1995. – 244 с.
6. Баранова И.П., Афтаева Л.Н., Краснова Л.И. и др. Противовирусная эффективность различных форм интерферона в терапии хронического гепатита С // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. – № 2. – С. 13–16.
7. Гусев Д.А., Козлов К.В. Синдром «перегрузки железом» при хроническом гепатите С // Актуальные вопросы инфекционной патологии – 2005 : тез. докл. Всерос. научн. конф. молодых ученых с междунар. участием. – СПб., 2005. – С. 16.
8. Демидов А.А., Чамиашвили Г.Ш. Метаболическая активность нейтрофилов крови у больных циррозом печени // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 4. – С. 100–107.
9. Жданов К.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Клинико-лабораторные и морфологические показатели метаболизма железа у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 17. – № 1. – П. 27. – С. 27.
10. Жмуромская Л.С. Клинико-лабораторные и иммунологические особенности острых гепатитов В, С и манифестной формы микст-гепатита В+С у инъекционных наркопотребителей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2002. – 25 с.
11. Карпов С.Ю., Крель П.Е. Спектр, частота и прогностическая значимость системных проявлений при ХГС низкой активности // Тер. архив. – 2005. – № 2. – С. 59–65.
12. Козлов К.В. Патогенетическая характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 18 с.
13. Корой П.И. Механизмы нарушения и особенности регуляции функции тромбоцитов при хронических заболеваниях печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2003. – 23 с.
14. Корой П.И. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ставрополь, 2010. – 41 с.

15. Лазебник Л.Б., Потапова В.Б., Якимчук Г.Н. Морфологические изменения печени у больных хроническим гепатитом, обусловленным сочетанной вирусной инфекцией // *Материалы IV Национального конгресса терапевтов.* – М. : ООО «Издательский дом «Бионика», 2011. – С. 118.
16. Леонова Л.М. Особенности иммуногематологического статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 17 с.
17. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Луговская С.А. и др. Гематологические синдромы у больных хроническим гепатитом С // *Терапевтический архив.* – 2000. – № 7. – С. 60–62.
18. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Гущин А.Е. и др. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с неясными гематологическими синдромами печени // *Проблемы гематологии.* – 2001. – № 1. – С. 52–53.
19. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита : практ. рук. / пер. с нем. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 720 с.
20. Маммаев С.Н., Рамазанов Ш.Р., Буеверов А.О. и др. Динамика уровней цитокинов сыворотки крови при противовирусной терапии хронического гепатита С // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2008. – № 2. – С. 28–31.
21. Маммаев С.Н., Рамазанов Ш.Р. Показатели метаболизма железа у больных ХГС // *12-я Российская конференция «Гепатология сегодня». Материалы конференции.* – М., 2007. – С. 34.
22. Мангушева Я.Р., Фазылов В.Х. Влияние альфа-интерферонотерапии на фагоцитарные механизмы защиты при хроническом гепатите С // *Инфекционные болезни.* – 2009. – Т. 7. – № 1. – С. 26–32.
23. Мицура В.М. Значение показателей иммунного статуса в оценке эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2004. – 21 с.
24. Никитин В.Ю., Сухина И.А., Цыган В.Н. и др. Иммунологическая характеристика стадий хронического гепатита С и оценка факторов иммунной системы как прогностических критериев заболевания // *Журнал инфектологии.* – 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 30–40.
25. Рамазанов Ш.Р. Показатели метаболизма железа и системы цитокинов у больных хроническим гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Махачкала, 2009. – 20 с.
26. Романова Е.Б. Клинико-иммунологические и иммуногенетические аспекты фиброгенеза печени при хроническом гепатите С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 41 с.

27. Соринсон С.Н., Селиванов Н.А., Корочкина О.В. и др. Гепатит С: механизмы многолетней персистенции вируса и фазы течения инфекционного процесса // Клиническая медицина. – 1997. – № 10. – С. 27–30.
28. Тэфанова В.Т., Приймаги Л.С., Талло Т.Г. Функциональная и метаболическая активность нейтрофилов периферической крови при острых вирусных гепатитах В и С // Ж. М. Э. И. – 2001. – № 1. – С. 43–47.
29. Шахгильдян И.В., Ясинский А.А., Михайлов М.И. и др. Эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов в Российской Федерации // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – П. 32. – С. 108.
30. Щетников К.А., Морозова В.Т. Изменения лабораторных показателей системы гемостаза при вирусном гепатите // Клин. лаб. диагностика. – 1994. – № 2. – С. 54–55.
31. Ягода А.В., Шестопалова И.М. Простациклин и тромбоксан как альтернативные регуляторы кровообращения в печени у больных хроническим гепатитом и циррозом // Современные проблемы в гастроэнтерологии. – Курган, 1994. – С. 275–278.
32. Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Хубиев Ш.М. и др. Фактор некроза опухоли альфа при хронических вирусных гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 36–38.
33. Ягода А.В., Корой П.В., Касторная Н.В. Функциональная активность тромбоцитов при хронических вирусных заболеваниях печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 14. – № 2. – С. 29–34.
34. Blackard J.T., Kemmer N., Sherman K.E. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 15–22.
35. Cheong H.R., Woo H.Y., Neo J. et al. Clinical efficacy and safety of the combination therapy of peginterferon alpha and ribavirin in cirrhotic patients with HCV infection // Korean J. Hepatol. – 2010. – Vol. 16. – № 1. – P. 38–48.
36. Goutagny N., Fatmi A., De Ledinghen V. et al. Evidence of viral replication in circulating dendritic cells during hepatitis C virus infection // J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 187. – P. 1951–1958.

**Рецензенты:**

Яговкин Э.А., д.м.н., старший научный сотрудник, заместитель директора Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.

Ермолова Н.В., д.м.н., старший научный сотрудник ФГУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону.