

**АНТИГЕНИ ГОЛОВНОГО КОМПЛЕКСУ ГІСТОСУМІСНОСТІ ТА  
ХАРАКТЕР ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ  
ГЕПАТИТАХ**

**В.В. Рябіченко, аспірант;**

**М.Д. Чемич, д-р мед. наук, професор,**

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*У статті показані сучасні підходи до встановлення діагнозу та лікування хронічних вірусних гепатитів. Лікування гепатиту С противірусними засобами не завжди приводить до одужання. Існує велика кількість чинників, які прямо чи опосередковано можуть впливати на ефективність лікування. У сучасній літературі доведений вплив головного комплексу гістосумісності на перебіг багатьох захворювань. Планується проведення дослідження з метою прогнозування перебігу гепатиту С з урахуванням генетичних факторів макроорганізму.*

**Ключові слова:** *система НЛА, гепатит С, лікування, інтерферони, прогнозування.*

*В статье отражены современные подходы к диагностике и лечению хронических вирусных гепатитов. Лечение гепатита С противовирусными средствами не всегда приводит к выздоровлению. Существует большое количество факторов, которые прямо или косвенно могут влиять на эффективность лечения. В современной литературе доказано влияние главного комплекса гистосовместимости на течение многих заболеваний. Планируется проведение исследования с целью прогнозирования течения гепатита С с учетом генетических факторов макроорганизма.*

**Ключевые слова:** *система НЛА, гепатит С, лечение, интерфероны, прогнозирование.*

**ВСТУП**

Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) є однією з найактуальніших проблем сучасної інфектології. Не менше ніж 150-200 млн людей у світі є хворими на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС), інфікованість населення становить від 0,1 до 5 %, вищий показник захворюваності у країнах з низьким та середнім рівнями розвитку [1].

У процесі природного перебігу гепатиту С у переважній кількості хворих формується хронічна форма з подальшим розвитком цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми [2], що призводить до значних економічних та соціальних втрат. Вважається, що 80-95 % захворювань на хронічні гепатити (ХГ) та цирози печінки мають вірусну етіологію [3]. Особливості перебігу гепатиту С полягають у тому, що практично в усіх хворих гостра форма проходить субклінічно, без жовтяниці та діагностується дуже рідко. Майже всі пацієнти виявляються вже на стадії хронічного перебігу, інколи – при розвитку ускладнень. Так, не менше 8 % хворих звертається за медичною допомогою вже на стадії некомпенсованого ЦП або його комбінації з гепатоцелюлярною карциномою [4]. Розвиток ЦП відбувається у 20-30 % захворілих на ХВГС впродовж 30 років перебігу недуги [5]. Зважаючи на субклінічний перебіг ХВГ, певну роль у ранньому їх виявленні відіграють позапечінкові прояви, які рееструють у 10-20 % хворих на хронічний вірусний гепатит В (ХВГВ) та 45-50 % хворих на ХВГС [6]. Найвність позапечінкових проявів негативно впливає на самопочуття пацієнта та призводить до призначення малоєфективної симптоматичної терапії

різними фахівцями. Позапечінковими можуть бути шкірні, гематологічні, ендокринні прояви, васкуліти, ураження нирок та ін.

Щорічно у консультативно-діагностичному гепатологічному центрі Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні ім. З.Й. Красовицького реєструється близько 300 нових випадків захворювань на ХВГ. Майже третина з них припадає на ХВГВ, решта – на ХВГС, ХВГВ та ХВГС. Однак значна кількість хворих залишається невиявленою та створює додаткові джерела інфекції для оточуючих.

Виділення груп ризику зараження вірусними гепатитами (медичні працівники, споживачі ін'єкційних наркотиків, хворі, які перебувають на хронічному гемодіалізі, особи з безладним статевим життям тощо) є умовними, оскільки досить легко можна інфікуватися вірусами гепатитів при відвідуванні стоматологічного кабінету, кабінетів пірсингу та татування, інвазивних діагностичних дослідженнях, а також у побуті. Передача вірусу гепатиту В відбувається значно легше, ніж вірусу гепатиту С та ВІЛ.

#### МЕТА РОБОТИ

Вивчити питання можливості прогнозування перебігу ХВГС з урахуванням генетичних факторів макроорганізму та визначити основні пріоритети при проведенні наукового дослідження.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для проведення пошуку інформаційних джерел використані ресурси бібліотеки СумДУ, обласної медичної бібліотеки, електронні каталоги національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, матеріали наукової електронної бібліотеки elibrary.ru, пошуковий ресурс PubMed.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Можливості сучасної діагностики значно випереджають можливості ефективного лікування ХВГС. На сьогодні може бути використане широке коло досліджень для проведення своєчасного виявлення хвороби. Скринінговим є метод виявлення антитіл до вірусу з допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Поряд з цим для встановлення фази реплікації збудника визначають наявність у крові РНК HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Застосування пункційної біопсії, еластографії печінки, серологічних маркерів фіброзу дає змогу оцінити морфологічні зміни у тканині органа та прийняти рішення щодо початку терапії, діагностувати ускладнення та супутні захворювання. Оскільки від кількості вірусної РНК при ХВГС залежить подальша тактика ведення хворого [7], є необхідність у використанні кількісних методів визначення РНК вірусу [8]. Вирішальне значення для прогнозування ефективності лікування має визначення генотипу вірусу гепатиту С. Виділяють шість основних генотипів вірусу [9], у частини хворих, менше 3 %, визначити генотип вірусу не вдається, з частотою від 1 до 4 % визначається два генотипи [10, 11].

Сучасними дослідженнями доведений вплив вірусу гепатиту С на антиоксидантну та імунну системи, визначений перебіг ХВГС залежно від генотипу вірусу, доведено, що найбільш швидкі темпи прогресування процесу та малігнізація найчастіше спостерігаються при зараженні 1b генотипом вірусу гепатиту С [12-16].

Використання сучасних схем, що вміщують пегільовані інтерферони та рибавірин, приводить до стійкої вірусологічної відповіді у більше ніж 50% хворих [17, 18] та є ознакою клінічного одужання. Проте досягти даного стану в усіх хворих не вдається. Існує ряд факторів, або предикторів, при визначенні яких можна спрогнозувати ту чи іншу ефективність протівірусної терапії. До таких факторів, зокрема,

відносять вік, стать, генотип вірусу, його кількість та ряд інших. Останнім часом розвиток багатьох захворювань пов'язують з генетичними середниками, зокрема – з антигенами головного комплексу гістосумісності.

Головний комплекс гістосумісності (Major Histocompatibility Complex – МНС, який у людини має назву HLA – Human Leukocyte Antigen) - це група генів, які знаходяться на короткому плечі хромосоми 6, займають значну ділянку ДНК, що складається з 50 генів [19], він виконує важливу роль у розвитку трансплантаційного імунітету, тобто визначає вираженість реакції відторгнення; інша його вагома функція пов'язана з впливом на імунологічну реактивність організму. При цьому HLA генетично детермінує властивість імунної системи організму відповідати на конкретний антиген.

Усі гени системи HLA розподілені на три групи. Одним з найважливіших особливостей генів даної системи є їх значна полігенність – наявність декількох неалельних генів, білкові продукти яких схожі за структурою та виконують подібні функції, та поліморфізм – присутність багатьох алельних форм одного й того самого гена [19].

HLA – гени успадковуються за кодомінантним типом, що визначає однакові прояви у гібридів алоантигенів, визначених обома батьківськими алелями даного локусу. У людини є два гаплотипи, які у сукупності складають генотип. Антигени, що виявлені при вивченні клітин конкретної людини, складають його фенотип.

При дослідженнях на тваринах показано, що за здатністю розвивати імунну відповідь на конкретний антиген ссавців умовно поділяють на три групи: 1) відповідачі (респондери) – ті, хто розвивають сильну імунну реакцію; 2) невідповідачі (нореспондери) – ті, хто слабо реагують на антиген; 3) ті, які реагують помірно.

При ряді досліджень з'ясовано, що у осіб з певним HLA-фенотипом є схильність до того чи іншого захворювання, однак є неправильним стверджувати, що лише дана система єдина, це обумовлює підвищений ризик захворювання. При багатьох хворобах відмічений більш високий зв'язок з локусом DR HLA-системи, ніж для локусів А та В, які були вивчені раніше.

Для дослідження ділянок ДНК використовується ПЛР, що дозволяє швидко та якісно визначати молекулярний поліморфізм HLA.

Проведені дослідження показали взаємозв'язок генів системи HLA з розвитком тієї чи іншої хвороби або схильністю індивідуума до певного захворювання [20, 21]. Так, отримані дані щодо генетичної схильності до гострих лейкемій [22], вторинної неплідності внаслідок звиклого невиношування вагітності [23], виразкової хвороби дванадцятипалої кишки [24], атопічного дерматиту [25], ревматизму [26], ревматоїдного артриту, тиреоїдиту Хасимото та інших [27].

Також отримані дані щодо впливу поліморфізму системи HLA на перебіг вірусних гепатитів. Так, доведений зв'язок антигенів ГКГ з трансформацією гострого вірусного гепатиту у хронічний: генетичними маркерами хронізації при HBV-інфекції є гаплотипи HLA A3-B44, A28-B8, Cw3-A3 і Cw4-A25, хронізації HCV-інфекції – A3-B41, A9-B39, Cw3-B8, Cw4-A25, Cw6-A9 та Cw6-A10. Маркерами конституціональної імунорезистентності хронізації HBV-інфекції є антигени та гаплотипи A3-B18, AH-B 18 та A28-B27, HCV-інфекції – HLA Cw6, A9-B18 та Cw6-B40. Маркери конституціонального імунітету, які свідчать про хронізацію HBV- та HCV-інфекцій, виявляються у 3–8 та у 3–20 разів частіше, а імуногенетичні маркери імунорезистентності – у 3–8 разів рідше, ніж у здоровій популяції [28]. Згідно з іншими даними, ризик персистенції вірусу гепатиту С після гострої фази захворювання

асоційований з групами HLA-A\*2301 та HLA-Cw\*04, звільнення від вірусу – з групами HLA-A\*1101, HLA-B\*57 та HLA-Cw\*0102 [29].

При обстеженні хворих на ЦП, який є наслідком ХВГС, отримані дані щодо позитивного впливу деяких антигенів HLA-системи на перебіг захворювання та більш низьку інтенсивність фіброгенезу, зокрема за наявності HLA-антигенів A28, B35, B40, Cw3 та Cw4 [30]. Також виявлений зв'язок деяких генів ГКГ зі спонтанним звільненням від вірусу гепатиту С [31].

В одному із проведених досліджень показаний вплив системи HLA на ефективність лікування лінійними інтерферонами та рибавірином хворих на ХВГС; визначено, що ген HLA Cw7 значно частіше спостерігався у пацієнтів, терапія яких була успішною [32]. Згідно з даними інших авторів [33] показана позитивна роль DRB1\*11 та DQB1\*0301 у процесі звільнення організму від вірусу гепатиту С при генотипі 3а. У той самий час наявність DRB1\*07 самостійно або в комбінації з DQB1\*02 асоціювалася з персистенцією вірусу в організмі.

Досліджена роль системи HLA у розвитку комбінованих захворювань печінки. Так, алель DRB1\*04 був виявлений у 45,1 % хворих на оверлап-синдром ХВГС/автоімунний гепатит проти 3,4 % у групі порівняння [34].

Ризик трансмісії HCV від матері до дитини під час вагітності та пологів також пов'язаний з певним фенотипом системи HLA. У проведених дослідженнях визначено, що наявність HLA-DRB104 у матері асоціюється з низьким рівнем вертикальної трансмісії вірусу гепатиту С, в той час як наявність у дитини HLA-DRB110 відзначена як фактор ризику передачі інфекції [35].

Однак проведені дослідження не дають змоги визначити, чи впливає фенотип HLA на ефективність сучасної противірусної терапії пегільованими інтерферонами та рибавірином, чи є зв'язок між особливостями ГКГ людини та характером відповіді на лікування. Існує необхідність у визначенні HLA-антигенів перед початком терапії та прийнятті рішення щодо її проведення з урахуванням усіх можливих факторів, у тому числі генетичних. На наш погляд, фенотип системи HLA може впливати на результати лікування ХВГС і може служити своєрідним вагомим предиктором позитивної чи негативної відповіді на проведenu терапію.

## ВИСНОВКИ

1. ХВГ є однією з найбільш актуальних проблем медицини.
2. Сучасні методи діагностики, лікування та прогнозування розвитку патологічного процесу при гепатитах не можуть задовольнити ані лікарів-практиків, ані науковців.
3. Доведена роль ГКГ при низці різноманітних захворювань, у тому числі інфекційних.
4. Вивчення залежності характеру перебігу ХВГ від фенотипу HLA є перспективним та науково обґрунтованим, особливо за відсутності адекватної відповіді при проведенні сучасної противірусної терапії.

## ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У результаті проведеного дослідження планується визначити оптимальні підходи до проведення сучасної противірусної терапії пегільованими інтерферонами та рибавірином у кожного конкретного пацієнта з урахуванням як властивостей вірусу, так і функціонального стану органів і систем хворого, у тому числі генетично запрограмованих середників, тобто перспективним є розроблення гнучкої універсальної моделі при встановленні показань та протипоказань до лікування, можливих побічних реакцій та ускладнень терапії.

## SUMMARY

### HLA-COMPLEX AND CHARACTER OF IMMUNITY ANSWER AT CHRONIC VIRAL HEPATITIS

V.V. Ryabichenko, M.D. Chemich,  
Medical Institute of Sumy State University, Sumy

*This article shows the modern approach to diagnosis and treatment of chronic viral hepatitis. Treatment of hepatitis C by antiviral drugs does not always lead to recovery. There are many factors that directly or indirectly may affect the efficacy. In modern literature there are many proves of the influence of the main histocompatibility complex on the course of many diseases. The authors plan to conduct studies to predict the course of hepatitis C, taking into account genetic factors of macroorganism.*

**Key words:** system HLA, hepatitis C, treatment, interferon, prognosis.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зайцев И.А. Естественное течение вирусного гепатита С / И.А. Зайцев, В.Т. Кириенко, В.А. Шевлякова [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 86–90.
2. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. // Hepatology. – 2002. - Vol. 36. – S. 35–46
3. Андрейчин М.А. Інфекційні хвороби і демографічна криза в Україні / М.А. Андрейчин // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 533–542.
4. Корчинський М.С. Наслідки хронічних вірусних гепатитів / М.С. Корчинський // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 81–86.
5. Бурневич Э.З. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С / Э.З. Бурневич, Т.Н. Лопаткина, Е.Н. Николкина // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. – 2005. – № 2 (21). – С. 3–10.
6. Стерн С. От симптома к диагнозу: Руководство для врачей / С. Стерн, А. Сайфу, Д. Олткорн ; [пер. с англ.]. – М. : Гэотар-Медиа, 2008. – 816 с.
7. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R., Shiffman M.L., Lee W.M., Rustgi V.K., Goodman Z.D. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P.1485-1492.
8. Carithers R.L. Jr., Marquardt A., Gretch D.R. Diagnostic testing for hepatitis C // Semin Liver Dis. – 2000. – Vol.20. – P.159-171.
9. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus // J. Hepatol. – 1999. – Vol.31(suppl. 1). – P.54-60.
10. Blatt L.M., Mutchnick M.G., Tong M.J., Klion F.M., Lebovics E., Freilich B., Bach N. et al. Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States // J. Viral Hepat. – 2000. – Vol. 7. – P.196-202.
11. Nolte F.S., Green A.M., Fiebelkorn K.R., Caliendo A.M., Sturchio C., Grunwald A., Healy M. Clinical evaluation of two methods for genotyping hepatitis C virus based on analysis of the 5' noncoding region // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol.41. – P.1558-1564.
12. Імунні показники і антиоксидантна система у хворих на хронічний вірусний гепатит С / О.Ю. Ніколенко, О.Д. Якубенко, І.А. Зайцев [та ін.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2008. – № 2. – С. 262 – 266.
13. Андрейчин М.А. Цитокиновий баланс у хворих на хронічний гепатит С із супутньою кріопатією / М.А. Андрейчин, І.Я. Господарський // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 402–408.
14. Сучасна модель перебігу хронічного гепатиту С залежно від генотипу вірусу / Л.В. Мороз, О.М. Очерedyкo, О.Ф. Шкондина [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 1. – С.14–20.
15. Chu C.M. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: an immunopathological study / C.M. Chu, Y.F. Liaw // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol. 12. – P. 218-222.
16. Conclusions of the Barcelona - 2000 EASL Conference // J. Hepatology. – 2001. – Vol. 35. – P.421-430.
17. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., et. al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol.347. – P.975-982.
18. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et. al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: randomised trial // Lancet. – 2001. – Vol.358. – P.958-965.
19. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология: учеб. пособие / В.Г. Галактионов. – М. : ИКЦ “Академкнига”, 2005. – 408 с.: ил.
20. Svejgaard A., Morling N., Platz P. et al. HLA and disease associations with special reference to mechanisms // Transplant. Proc. – 1999. – Vol. 45. – P. 913–917.
21. Хайтов Р.М. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека / Р.М. Хайтов, Л. П. Алексеев // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 4–12.

22. Поліморфізм імуногенетичних чинників крові у пацієнтів з гострими лейкозіями / Ж.М. Мінченко, О. О. Дмитренко, Т. Ю. Шляхтиченко [та ін.] // Гематологія і переливання крові. – 2008. – Т.1, № 34.
23. Терпиляк О.І. Імуногенетичні маркери вторинного непліддя / О.І. Терпиляк // Львівський медичний часопис. – 2008. – Т.IV, № 1–2. – С. 19–23.
24. Сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби в дітей / Т.В. Сорочман, Д.Р. Андрійчук, С.В. Сокольник [та ін.] // Здоров'я ребенка. – 2009. – № 2 (17). – С. 85–88.
25. Зяблицев С.В. Влияние генетических и негенетических факторов на развитие атопического дерматита / С.В. Зяблицев, Е.А. Бочарова // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2008. – Т. 1, № 12. – С. 103–110.
26. Коваленко В.М. Стан ревматології в Україні: медико-соціальні аспекти та напрямки подальшого розвитку / В.М. Коваленко // Український ревматологічний журнал. – 2002. – № 2. – С. 3–8.
27. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл ; [пер. с англ.]. – М. : Мир, 2000. – 592 с.: ил.
28. Арямкина О.Л. Прогнозирование течения и исходов хронических гепатитов : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.00.05 “Внутренние болезни” / О.Л. Арямкина. – Ульяновск, 2006. – 39 с.
29. Chloe L. Thio, Xiaojiang Gao, James J. Goedert, David Vlahov, Kenrad E. Nelson, Margaret W. Hilgartner, Stephen J. O'Brien, Peter Karacki, Jacquie Astemborski, Mary Carrington, David L. Thomas. HLA-Cw\*04 and Hepatitis C Virus Persistence // Journal of Virology, 2002, May. - Vol. 76, No. 10. - P. 4792-4797.
30. Романова Е.Б. Ассоциации HLA-антигенов с различными вариантами течения хронической HCV-инфекции / Е.Б. Романова, Ю.М. Амбалов, И.В. Шестакова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 4. – С. 14–17.
31. Viviana Romero, Jose Azocar, Joaquin Zúñiga, Olga P. Clavijo, Daniel Terreros, Xiangjun Gu, Zaheed Husain, Raymond T. Chung, Christopher Amos, and Edmond J. Yunis. Interaction of NK inhibitory receptor genes with HLA-C and MHC class II alleles in Hepatitis C Virus infection outcome // Mol. Immunol. – 2008, May. – Vol. 45(9). – P. 2429–2436.
32. Ivi Ivo, Bradari Nikola, Puizina-Ivi Neira, Ledina Dragan, Lukši Boris, and Martini Roko. Hla-Cw7 Allele as Predictor of Favorable Therapeutic Response to Interferon- in Patients with Chronic Hepatitis C // Croat. Med. J. – 2007, December. – Vol. 48(6). – P. 807–813.
33. Ali L, Mansoor A, Ahmad N, Siddiqi S, Mazhar K, Muazzam AG, Qamar R, Khan KM. Patients HLA DRB1\* and DQB1\* allele and haplotype association with Hepatitis C virus persistence and clearance // J. Gen. Virol. – 2010, Apr. 14.
34. Tani C.M., Abrantes-Lemos C.P., Nakhle M.C., Preuhs-Filho G., Rodrigues H., Deguti M.M., Kalil J., Carrilho F.J., Cancado E.L. Analysis of classe II HLA in patients with chronic hepatitis c with characteristics of autoimmune hepatitis // J. Hepatol. – 2008. – Vol.48 (suppl. 2). – S.322-S323.
35. Bevilacqua E., Fabris A., Floreano P. et al. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection // Virology. – 2009, July 20. – Vol.390(1). – P. 64-70.

*Надійшла до редакції 17 червня 2010 р.*