

ИММУНОКОМПРОМЕТАЦИЯ ЛИЦ ИЗ ГРУПП С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

М.К. Мамедов¹, А.Э. Дадашева², М.И. Михайлов³

¹Национальный центр онкологии МЗ Азербайджанской Республики, Баку;

²Научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Баку;

³Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва

Immunocompromentation of persons from groups with high risk of parenteral contamination with hepatitis B and C viruses: mechanisms of development and clinical pathogenetical significance

M.K. Mamedov¹, A.E. Dadasheva², M.I. Mikhailov³

¹National Center of Oncology, Baku

²Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Baku

³M.Chumakov's Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Резюме. Статья содержит данные, демонстрирующие, что у большинства лиц, относящихся к группам с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатита В и С, еще до их инфицирования этими вирусами выявляется комплекс иммунологических нарушений. Также представлены данные, отражающие важнейшие причины формирования этих нарушений у разных категорий таких лиц и обсуждены основные аспекты их патогенетического и клинического значения.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирус гепатита С, группы с высоким риском парентерального инфицирования.

Abstract. The paper contains data demonstrated that majority of persons belonged to groups with high risk of parenteral contamination with hepatitis B and C viruses yet before contamination with these viruses have complex of immunological disorders.

In the article is presented the data reflecting main causes of these disorders development at different categories of such persons and main aspects of their pathogenetical and clinical significance are discussed.

Key words: hepatitis B virus, hepatitis C virus, groups with high risk of parenteral contamination.

Инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ГВ) и гепатита С (ГС), характеризуются двумя общими и сближающими их эпидемиологическими особенностями [1].

Основу первой из них составляет способность вируса ГВ (ВГВ) и вируса ГС (ВГС) передаваться посредством 2 механизмов инфицирования: контактного механизма, обеспечивающего заражение естественными путями (половым, интранатальным и галактогенным), и парентерального, или гемоконтактного механизма, опосредующего все возможные искусственные пути заражения этими вирусами.

Вторая особенность состоит в том, что ВГВ и ВГС наиболее часто инфицируют лиц, относящихся к нескольким сходным по составу социально-поведенческим группам населения, называемым группами с высоким риском инфицирования.

Взяв за основу механизм инфицирования, преимущественно реализуемый в пределах всех известных групп с высоким риском инфицирования,

ранее мы разделили их на два типа, особо отметив, что в настоящее время ведущую роль в поддержании эпидемических процессов, обусловленных ВГВ и ВГС, играют группы с высоким риском парентерального инфицирования (ГВРПИ) [2].

И хотя такое разделение групп риска было осуществлено, исходя в основном из эпидемиологических соображений, существует ряд обстоятельств, свидетельствующих о целесообразности такого разделения и, главное, сегрегации ГВРПИ, с патогенетической и даже клинической точек зрения.

В частности, анализ имеющихся в литературе сведений, характеризующих лиц, относящихся к большинству известных ГВРПИ, позволяет прийти к заключению о том, что у этих лиц еще до инфицирования ВГВ или ВГС регулярно обнаруживаются разнообразные иммунологические нарушения.

Подобные нарушения обнаруживаются не только у лиц, инфицированных вирусом имму-

нодефицита человека (ВИЧ), но и у лиц из таких многочисленных ГВРПИ, как больные туберкулезом (ТБ), злокачественными опухолями (ЗО) и лейкозами (ЛЗ), пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящиеся на гемодиализе (ГД), больные различными персистирующими анемиями, требующими регулярной гемотранфузионной терапии и даже потребители инъекционных наркотиков (ПИН). Исключение в этом отношении составляют лишь медицинские работники, подверженные высокому риску инфицирования ВГВ и ВГС в силу своей профессиональной деятельности.

Заметим, что и в наших клиничко-лабораторных наблюдениях прямые или косвенные лабораторные признаки дисфункций иммунной системы были обнаружены у значительной части обследованных неинфицированных лиц из нескольких различных ГВРПИ [3, 4]. Эти данные позволяют полагать, что лица из разных ГВРПИ еще до их инфицирования ВГВ или ВГС являются иммунокомпрометированными, а их иммунокомпрометацию можно считать особенностью представителей данных групп риска.

Последнее обстоятельство предопределило нашу попытку охарактеризовать основные причины иммунокомпрометации указанных контингентов лиц и рассмотреть те аспекты возможного патогенетического и клинического значения такой иммунокомпрометации, которое она приобретает в случаях инфицирования этих лиц ВГВ или ВГС.

В первую очередь отметим, что большинство ГВРПИ представлено лицами с хроническими заболеваниями — именно их наличие служит основанием для объединения этих лиц в одну из таких групп, поскольку данные лица инфицируются ВГВ или ВГС при выполнении тех или иных инвазивных диагностических или лечебных вмешательств, проводимых в прямой связи с этими заболеваниями. Это положение обосновано и в отношении ПИН, так как болезненное пристрастие к психотропным веществам сегодня также считается хроническим заболеванием [5]. Все эти заболевания в контексте рассматриваемой проблемы мы условно объединили под общим названием фоновых заболеваний (ФЗ).

Протекая в хронической форме, ФЗ сопровождаются развитием комплекса устойчивых или прогрессирующих сдвигов в метаболическом гомеостазе. Так, при ТБ они обусловлены микобактериальной интоксикацией, к которой при поражении легких присоединяются и последствия вентиляционной гипоксии [6]. При ЗО и ЛЗ эти сдвиги, вместе с дистрофическими процессами во многих органах, обусловлены системным действием неопластических клеток [7]. При ВИЧ-ин-

фекции такие сдвиги — результат реализации плейотропного патогенного действия ВИЧ и развития wasting-синдрома [8]. У больных ХПН эти сдвиги связаны с метаболическими последствиями дисфункции почек [9]. При гематологических заболеваниях такие сдвиги обусловлены мультикомпонентным действием на метаболизм гемической гипоксии, связанной с анемией [10]. И, наконец, у ПИН метаболические нарушения индуцируются длительным токсическим действием наркотиков и сдвигами в вегетативной регуляции обмена веществ [5].

Кроме того, метаболические нарушения у лиц из ГВРПИ, будучи обусловлены ФЗ, могут усугубляться и под воздействием ятрогенных факторов, например, химиотерапии у больных ЗО и ЛЗ, антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных лиц или модифицирующим действием ГД на метаболические процессы.

Поскольку все органы и клеточные элементы иммунной системы существуют и функционируют на метаболической основе, нарушения в метаболическом гомеостазе закономерно приводят к развитию иммунологических расстройств — такой тип формирования иммунологических нарушений, наиболее характерный для онкологических и ряда эндокринных заболеваний, условно именуется «метаболической иммунодепрессией» [11]. Именно последняя составляет основу формирования иммунологических расстройств у лиц из большинства ГВРПИ и лишь у ВИЧ-инфицированных лиц они являются прямым следствием реализации иммунотропного действия ВИЧ [8].

Более того, у лиц из разных ГВРПИ иммунологические нарушения могут усугубляться под действием других факторов. Так, у больных ХПН они усиливаются воздействием на иммунциты «уремических токсинов» [12], а у больных ТБ — выработкой микобактериями иммуносупрессивных факторов [6]. У ПИН эти нарушения являются одним из проявлений продолжительной экзогенной интоксикации [13].

Существенную роль в развитии иммунологических нарушений у этих лиц играют и иммунопатологические реакции, продукты которых оказывают альтерирующее воздействие на иммунциты. Эта роль особенно велика при ВИЧ-инфекции, а также у больных ЗО, ЛЗ и лиц, которым регулярно переливается кровь. В последнем случае усиление аутоиммунных процессов инициируется постоянным поступлением в организм клеток гетерологической крови [10]. У ПИН активизация аутоиммунных процессов может инициироваться их частым парентеральным инфицированием различными патогенами [5].

Представленные выше данные демонстрируют то, что иммунокомпрометация лиц из разных

ГВРПИ является результатом комплексного дезинтегрирующего воздействия на структурно-метаболический гомеостаз патологических процессов, связанных с имеющимися у них ФЗ, а также с применением для их лечения терапевтических средств, побочное действие которых приводит к иммунодепрессии.

Эти воздействия в итоге приводят к формированию в организме особых пограничных и даже патологических состояний, которые в случаях их инфицирования ВГВ или ВГС приобретают существенное клиничко-патогенетическое значение в качестве преморбидного фона, на котором у них развиваются соответствующие гепатотропные вирусные инфекции [14, 15].

И хотя механизмы формирования и проявления таких преморбидных состояний у лиц из различных ГВРПИ могут быть различными, во всех случаях наиболее существенным патогенетическим компонентом становится наличие у них иммунологической недостаточности.

Надо особо подчеркнуть, что такая иммунокомпрометация имеет весьма важное патогенетическое, а в итоге и клиническое значение [16]. Последнее связано, прежде всего, с тем, что в патогенезе ГВ и ГС определяющую роль играют иммунопатологические процессы.

Учитывая, что иммунокомпрометация пациентов как таковая обычно играет роль фактора, ослабляющего иммунозависимое цитопатическое гепатотропное действие ВГВ и ВГС, можно ожидать, что у лиц, относящихся к ГВРПИ, будут преобладать вялотекущие или субклинические формы ГВ и ГС.

Однако однозначной трактовке препятствует то, что часть лиц из ГВРПИ подвергается воздействию ятрогенных факторов, оказывающих гепатотоксическое воздействие и в итоге приводящих к развитию у них субклинической дисфункции печени (СДП). У ПИН развитие СДП является результатом продолжительного применения некондиционных для парентерального введения форм наркотических препаратов, содержащих гепатотоксические примеси [13].

В этой связи отметим, что в наших наблюдениях у части лиц из нескольких ГВРПИ были выявлены лабораторные признаки СДП, которые чаще обнаруживались у больных ТБ, больных ЗО и ЛЗ и ПИН и заметно реже – у лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией и находящихся на ГД больных ХПН [17].

Поэтому приходится учитывать, что наличие у этих же лиц СДП при их инфицировании ВГВ или ВГС может выступить в роли фактора, усугубляющего повреждение печени и, соответственно, отягощающего течение ГВ или ГС [18].

Очевидно, что при подобной амбивалентности действия на печень у таких пациентов вы-

сока вероятность усиления клинического полиморфизма и патоморфоза этих заболеваний. При этом определить а priori направленность изменений клинических проявлений и характера течения ГВ и ГС достаточно сложно, поскольку они, скорее всего, будут зависеть от соотношения между выраженностью иммунокомпрометации и признаками преморбидной СДП [19]. А поскольку величина этого соотношения у лиц из разных ГВРПИ может быть различной, клиническую значимость иммунокомпрометации в качестве фактора, способного влиять на течение ВГВ- и ВГС-инфекций и их клинические проявления у таких лиц, еще предстоит исследовать и оценить.

Надо также отметить, что наличие изначально иммунокомпрометации лиц из ГВРПИ может затруднить серологическую диагностику ГВ и ГС и потребовать для ее осуществления специальных подходов.

Так, иммунокомпрометация у таких пациентов может стать причиной изменения обычной динамики появления серологических маркеров инфицирования. К примеру, у инфицированных лиц из некоторых ГВРПИ появление специфических антител может запаздывать на недели или даже месяцы, а их содержание в крови редко достигает достаточно высоких титров [16].

Другим примером может послужить и тот факт, что при ГВ и реже ГС у большинства больных ХПН, находящихся на ГД, активность аминотрансфераз в крови остается нормальной, что связывается с низкой интенсивностью иммунозависимой деструкции гепатоцитов, и лишь частично – с «вымыванием» молекул этих ферментов из крови и их инактивации в процессе проведения ГД [12].

И, наконец, изначально иммунокомпрометация таких пациентов может затруднить решение вопросов, связанных с выбором адекватной стратегии и тактики лечения. К примеру, препараты альфа-интерферонов, оказывающие на иммунную систему выраженное, но не всегда однозначное воздействие, противопоказаны пациентам с лейкоцитопениями и другими признаками развития дисфункции иммунной системы. Между тем эти лабораторные признаки нередко выявляются у нуждающихся в противовирусной терапии больных ГВ и ГС из числа лиц, относящихся к некоторым из ГВРПИ [18].

Таким образом, изложенное выше демонстрирует, что в основе своеобразия лиц из большинства ГВРПИ как потенциальных больных ГВ или ГС лежит характерное для них преморбидное состояние, важнейшим и общим компонентом которого является их изначально иммунокомпрометация – именно ее наличие позволяет объединить лиц из разных ГВРПИ в осо-

бый и достаточно многочисленный клинический контингент пациентов [15].

Вместе с тем, истинная роль иммунокомпрометации таких лиц в качестве фактора, способного влиять на развитие ВГВ- и ВГС-инфекций и их исходы, все еще остается малоизученной, а ее клиническое значение пока не получило объективной оценки.

Это обстоятельство с определенностью указывает на необходимость проведения специальных исследований круга вопросов, прямо или косвенно касающихся состояния иммунной системы названного контингента лиц, поскольку результаты таких исследований, по всей вероятности, смогут расширить теоретическую основу для дальнейшего совершенствования подходов к диагностике и, возможно, лечению вирусных гепатитов у лиц из названных групп высокого риска.

Литература

- Шахгильдян, И.В. Паренеральные вирусные гепатиты / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. — М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003. — 383 с.
- Дадашева, А.Э. О двух типах групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С: эпидемиологическое и клиническое значение / А.Э. Дадашева, М.К. Мамедов, М.И. Михайлов // В мире вирусных гепатитов. — 2011. — №1. — С. 12—14.
- Михайлов, М.И. Показатели врожденного иммунитета у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / М.И. Михайлов [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2011. — №18. — С. 13—17.
- Мамедов, М.К. Активность аденозиндезаминазы в лимфоцитах у лиц из некоторых групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / М.К. Мамедов [и др.] // Азербайджанский журнал метаболизма. — 2010. — №4. — С. 34—38.
- Наркология : национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. — 730 с.
- Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева и Ю.М. Репина. — СПб.: Элби, 2006. — 515 с.
- Мамедов, М.К. Современные представления о патогенезе онкологических заболеваний / М.К. Мамедов // Азербайджанский журнал онкологии. — 2005. — № 2. — С. 163—173.
- Барлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Барлетт, Дж. Галлант, Л. Фам. — М.: Р. Валент, 2010. — 496 с.
- Чупрасов, В.Б. Программный гемодиализ / В.Б. Чупрасов. — СПб.: Фолиант, 2004. — 288 с.
- Рагимов А.А. Трансфузионная иммунология / А.А. Рагимов, Н.Г. Дашкова. — М.: ГОУ ВУНМЦ, 2004. — 269 с.
- Мамедов, М.К. Метаболическая иммунодепрессия: механизмы развития и клиничко-патогенетическое значение / М.К. Мамедов // Биомедицина. — 2011. — № 2. — С. 3—10.
- Дадашева, А.Э. Пациенты, находящиеся на программном гемодиализе как группа иммунокомпрометированных лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов // Биомедицина — 2010. — № 2. — С. 31—33.
- Дадашева, А.Э. Показатели врожденного иммунитета у потребителей инъекционных наркотиков / А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов, М.К. Мамедов // Центрально-Азиатский журнал общественного здравоохранения. — 2010. — № 4. — С. 24—28.
- Дадашева, А.Э. Особенности преморбидного статуса лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / А.Э. Дадашева // Биомедицина. — 2011. — № 1. — С. 3—11.
- Мамедов, М.К. Лица из различных групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С, как потенциальные пациенты с особым преморбидным статусом / М.К. Мамедов, А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов // Медицинские новости (Минск). — 2011. — № 5. — С. 48—50.
- Дадашева, А.Э. Аспекты клинического значения иммунокомпрометации лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / М.К. Мамедов, А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов // Биомедицина. — 2010. — № 1. — С. 16—19.
- Дадашева, А.Э. Лабораторные признаки субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / А.Э. Дадашева // Современные достижения азербайджанской медицины — 2011. — № 1. — С. 53—57.
- Дадашева, А.Э. Патогенетические и клинические особенности лиц из групп с высоким риском, парентерального инфицированных вирусами гепатитов В и С // Украинский медицинский альманах. — 2011. — Т.14, № 3. — С. 34—37.
- Мамедов, М.К. Лица из групп с высоким риском, парентерально инфицированные вирусами гепатита В и гепатита С, как иммунокомпрометированные пациенты с гепатоцеллюлярной дисфункцией / М.К. Мамедов, А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов // Азербайджанский медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 126—130.

Авторский коллектив:

Мамедов Мурад Киясович — заместитель генерального директора по научной работе Национального центра онкологии МЗ Азербайджанской республики, д.м.н., профессор; тел. +994-55-590-61-61; e-mail: m.mamedov@inbox.ru;

Дадашева Айбениз Эльмаровна — научный сотрудник Научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии МЗ Азербайджанской республики, к.м.н.; тел. +994-50-212-21-17, e-mail: aibenz@inbox.ru;

Михайлов Михаил Иванович — директор Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН; тел.: +7(498)540-90-07, e-mail: michmich2@yandex.ru.