

## ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С ПРИ ПЕРЕДАЧЕ ОТ МАТЕРИ К РЕБЕНКУ (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.В. Лобзин<sup>1</sup>, Д.А. Гусев<sup>2</sup>, А.А. Луцкий<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Immune and genetic mechanism of hepatitis C virus persistence after mother-to-child transmission (Review of English language publications)**

Yu.V. Lobzin<sup>1</sup>, D.A. Gusev<sup>2</sup>, A.A. Lutckiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific and research institute of children's infections FMBA of Russia, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Military medical academy named by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

**Резюме.** Хронический вирусный гепатит С является одной из основных проблем современного здравоохранения. В год около 3–4 млн пациентов вновь инфицируются вирусом гепатита С, пополняя резервуар инфекции, который, по оценкам экспертов, составляет более 170 млн человек. После введения в рутинную практику скрининга продуктов крови на вирус гепатита С передача вируса от матери к ребенку стала основной причиной инфицирования детей. В данной работе приводятся современные представления о генетических и иммунных механизмах персистенции вируса гепатита С после передачи от матери к ребенку, развитии врожденного хронического гепатита С, существующих практиках и перспективах по его профилактике, представленные в англоязычных источниках научной информации.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, беременность, передача от матери к ребенку, вертикальное инфицирование.

### Введение

Контроль над хроническими вирусными инфекциями с парентеральным механизмом передачи, такими как гепатит С, является одной из наиболее важных проблем здравоохранения в XXI в. из-за их отличной адаптации к современному образу жизни. Такие аспекты, как сексуальная свобода, широкий доступ к инвазивным медицинским и парамедицинским процедурам, употребление наркотиков лежат в области социальной профилактики, однако способность этих вирусов проходить через плацентарный барьер и инфицировать следующее поколение лежит в области медицинской науки.

В результате изучения отечественных литературных источников представлено большое количество работ, рассматривающих проблему вирусного гепатита С и беременности. Однако

**Abstract.** Chronic viral hepatitis C is one of the major health challenges in the present decade. Every year about 3–4 million of newly infected patients added to reservoir of infection that according to the experts estimates contain more than 170 million of individuals. After introduction of the routine blood products screening for hepatitis C virus, mother-to-child transmission became the major source of hepatitis C infection in childhood. This review represent the modern understanding of the genetic and immune mechanism of hepatitis C virus persistence after mother-to-child transmission, development of innate chronic hepatitis C, current practices and perspectives for its prevention presented in English language sources of scientific information.

**Key words:** viral hepatitis C, pregnancy, mother-to-child transmission, vertically acquired infection.

большинство из них носят наблюдательный характер и рассматривают либо различные эпидемиологические, клиничко-лабораторные особенности протекания гепатита С на фоне беременности, у инфицированных детей различного возраста либо особенности протекания беременности у женщин с хроническим гепатитом С (ХГС) [1–11]. При этом отсутствуют экспериментальные работы, направленные на изучение механизмов передачи вируса гепатита С (ВГС) от матери к ребенку, развитие врожденного ХГС. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение и систематизирование научных данных, касающихся молекулярной биологии и иммунопатогенеза персистенции ВГС при вертикальном инфицировании и развития врожденного ХГС, представленных в зарубежной литературе.

### Эпидемиология

ВГС-инфекция протекает в основном в скрытой/бессимптомной форме, поражая около 3% населения планеты. Следует отметить, что ВГС наиболее часто выявляется в популяции людей репродуктивного возраста, подтверждая существование огромного резервуара инфекции [12]. Распространенность ХГС среди беременных женщин не отличается от таковой в общей популяции [13]. Введение обязательного скрининга продуктов крови на вирусы гепатитов привело к почти полному исчезновению инфицирования детей при переливании компонентов крови. На сегодняшний день передача ВГС от матери к ребенку (ПМР) является основной причиной инфицирования детей. Фактически отсутствуют стандарты профилактики вертикальной передачи ВГС и специфические рекомендации для инфицированных беременных женщин. В рекомендациях Европейской педиатрической ассоциации 2005 г. приводятся следующие данные, связанные с целесообразностью антенатального скрининга на ВГС (табл. 1).

Там же приводятся следующие данные в отношении потенциальных факторов риска (табл. 2).

Таким образом, в европейских странах, с учетом неполного соответствия критериям эффективности скрининга и отсутствия способов модификации значимых факторов, обязательный скрининг на ВГС во время беременности не проводится [14]. Однако в последние годы имеет место существенный прогресс как в отношении понимания естественного течения у детей различных аспектов патогенеза ВГС-инфекции, так и в отношении разработки агентов для лечения и, потенциально, профилактики, что, несомненно, требует или в ближайшее время потребует пересмотра существующей медицинской практики.

### Инфицирование

По оценочным данным, в мире каждый год от 10 000 до 60 000 новорожденных инфицируется ВГС в результате ПМР. Заражение происходит почти исключительно от женщин с вирусемией. Хотя риск

Таблица 1

#### Соответствие ВГС-инфекции критериям введения антенатального скрининга [14]

Показания для введения антенатального скрининга	Ситуация в отношении ВГС	Соответствие критериям
Состояние является серьезной проблемой общественного здравоохранения	Глобальная распространенность ХГС – 3%, среди беременных женщин в Европе – 1 – 2,5%	Да
Естественное течение хорошо изучено	Естественное течение ХГС у детей изучено недостаточно	Нет
Безопасные достоверные и надежные скрининг-тесты применимы для целевой популяции	ИФА-тесты третьего поколения обладают удовлетворительной специфичностью 66 – 99% и высокой чувствительностью 98 – 100%, хотя низкой значимостью положительного результата	Да
Наличие эффективного лечения или профилактики	Существующее лечение противопоказано во время беременности, эффективная профилактика отсутствует	Нет
Потенциальный вред (физический и психологический) меньше, чем потенциальные преимущества	Положительный результат теста на ВГС во время беременности связан со значимым повышением тревожности, отсутствием преимуществ от постановки диагноза во время беременности в связи с отсутствием возможностей для лечения и профилактики	Нет

Таблица 2

#### Факторы риска передачи ВГС от матери к ребенку [14]

Фактор риска	Результаты исследований	Доказательность	Модифицируемость
Ко-инфекция ВИЧ	Двух-трехкратное повышение риска, риск меньше на фоне ВААРТ	Сильная	Нет
Вирусная нагрузка у матери	Очень низкий риск у женщин без вирусемии, высокая вирусная нагрузка повышает риск	Достаточная	Нет
Употребление наркотиков во время беременности	Противоречивые результаты	Недостаточная	Нет
Способ родоразрешения	Влияние не доказано	Достаточная	Да
Акушерские манипуляции	Продолжительный безводный промежуток может увеличивать риск, амниоцентез маловероятно повышает риск	Недостаточная	Да
Недоношенность	Влияние не доказано	Достаточная	Нет
Пол	Риск в 2 раза выше для девочек	Достаточная	Нет
Грудное вскармливание	Нет доказательств повышения риска при грудном вскармливании	Достаточная	Да

развития ХГС в результате ПМР составляет около 5%, транзиторная вирусемия регистрируется у новорожденных в 14–25% случаев. В связи с этим ПМР происходит чаще, чем официально регистрируется из-за более частого спонтанного клиренса ВГС у детей, чем взрослых. ПМР ВГС может приводить как к транзиторному вирусоносительству с последующим клиренсом ВГС, с или без сероконверсии, так и к врожденному ХГС с персистенцией вируса и выработкой антител [12, 15].

Исследования, направленные на определение времени инфицирования дают противоречивые результаты, однако считается, что инфицирование ребенка в 2/3 случаев происходит во время родов (перинатально) и в 1/3 случаев – во время беременности (внутриутробно). Отличить внутриутробное инфицирование от перинатального можно на основании филогенетического анализа популяции ВГС в организме матери и ребенка. Тождественность популяционного состава в организме матери и ребенка на момент родов свидетельствует о недавнем (т.к. прошло недостаточно для эволюции вируса времени) перинатальном инфицировании. В этом случае специфический иммунный ответ, который и определяет эволюцию ВГС, развивается спустя 6–12 месяцев после родов, совпадая по времени с появлением новых доминантных популяций вируса. Наличие в организме ребенка уникальных популяций ВГС на момент родов свидетельствует о состоявшейся эволюции ВГС и, следовательно, инфицирование произошло внутриутробно [16].

Перинатальное инфицирование происходит при тесном контакте слизистых оболочек и биологических жидкостей ребенка и матери во время родов и, как следствие, состояния, повышающие интенсивность или продолжительность (длительный безводный промежуток, травмы родовых путей и т.п.) контакта, повышают риск инфицирования в этот период [17].

Вертикальное инфицирование происходит при проникновении вируса через плацентарный барьер. Факторы, повышающие проницаемость последнего (инфекции, трофические нарушения), способны увеличивать риск инфицирования. Однако и при сохраненной барьерной функции плаценты инфицирование возможно. Репликация ВГС в лимфоцитах подтверждена несколькими исследованиями. При этом известно, что плод контактирует с материнской кровью и материнские клетки обнаруживаются в пуповинной крови с частотой 1 на  $10^4$ – $10^5$  клеток. Более того, установлено, что присутствие репликативной РНК ВГС в лимфоцитах матери связано с повышенным риском вертикального инфицирования. Однако ассоциацию репликации ВГС в лимфоцитах с вирусной нагрузкой или генотипом ВГС обнаружить не удалось [18].

### Плацента

Анализ клеточного состава популяции лимфоцитов в плаценте и децидуальной оболочке свидетельствует о том, что эти органы участвуют в защите плода от вирусных инфекций. Известно, что популяционный состав лимфоцитов в плаценте значительно не отличается от такового в пуповинной крови и децидуальной оболочке. У инфицированных ВГС беременных женщин наблюдается снижение числа дендритных клеток в пуповинной крови и плаценте, а также увеличение пропорции НКТ и CD  $\gamma\delta$  + клеток. Кроме того, имеет место снижение числа натуральных киллеров (НК) клеток в пуповинной крови, плаценте и децидуальной оболочке, а также снижение экспрессии рецепторов активации TRAIL и NKp44 на поверхности НК-клеток. К сожалению, до настоящего времени опубликованы результаты лишь единичных исследований, рассматривающих роль плаценты в реализации вертикального инфицирования ВГС, и дальнейшая работа необходима для лучшего понимания связанных с ней процессов. В единичных исследованиях, направленных на детекцию ВГС в амниотической жидкости, достоверных данных, подтверждающих присутствие вируса в околоплодных водах, не получено [19].

### Грудное вскармливание

Хотя ВГС иногда обнаруживается в грудном молоке, нет доказательств ассоциации грудного вскармливания с передачей вируса от матери к ребенку. Это обусловлено как небольшим количеством вируса в грудном молоке, так и его возможной нейтрализацией материнскими антителами, а также разрушением в кислом содержимом желудка. На сегодняшний день грудное вскармливание рекомендовано для женщин, инфицированных ВГС (при условии отсутствия трещин и патологических выделений из сосков – в этом случае рекомендовано приостановить грудное вскармливание до их санации), поскольку его преимущества перевешивают возможный риск инфицирования.

ВГС также удается обнаружить в слюне, однако роль слюны как источника инфицирования ребенка не доказана.

Далее последовательно рассмотрены современные представления в отношении основных факторов, определяющих передачу ВГС от матери к ребенку [20].

### Вирус

ВГС обладает низкой иммуногенностью, связанной с высокой генетической вариабельностью, способностью взаимодействовать с естественными процессами в инфицированных клетках. ВГС содержит 9,6 kb линейную, однонитчатую, поло-

жительную РНК, кодирующую полипротеин, из которого посттрансляционно синтезируются 10 структурных и неструктурных протеинов, формирующих репликативный комплекс на внутриклеточных липидных мембранах. В дополнение к участию в жизненном цикле вируса некоторые протеины способны взаимодействовать с молекулами внутриклеточных сигнальных путей, способствуя персистенции вируса.

Из-за низкой точности NS5B полимеразы репликация ВГС происходит с большим числом ошибок (приблизительно  $10^5$  ошибки на 1 основание или 1 ошибка на 1 цикл репликации), что приводит к появлению жизнеспособных мутантных вариантов, быстрой эволюции вируса и его высокому генетическому разнообразию. Различные генотипы вируса имеют 66–69% генетической идентичности, субтипы – 77–80%, а в рамках одного субтипа идентичность составляет 91–99%. В организме инфицированного человека ВГС циркулирует как популяция генетически близких вариантов, которые все вместе названы квазивидами. Образование популяции квазивидов является одним из механизмов ускользания вируса от иммунного ответа. Филогенетический анализ выявил шесть основных генотипов и большое число субтипов, которые неравномерно распределены по различным группам риска и географическим регионам [21].

К основным характеристикам квазивидовой популяции относят сложность (complexity) или общее число кодоминантных вариантов в популяции и разнообразие (diversity) или генетическое разнообразие популяций. Большое количество значительно отличающихся квазивидов дает ВГС возможность вызывать и поддерживать хроническую инфекцию, несмотря на активный иммунный ответ.

Генетическая вариабельность свойственна не всему геному ВГС. Его РНК содержит как консервативные регионы, обычно кодирующие жизненно важные белки, так и гипервариабельные. Установлено, что около 2/5 генетической последовательности ВГС консервативны как минимум на 80% [22].

Изучение взаимосвязи между спектром циркулирующих квазивидов и характером патологического процесса часто дает спорные результаты. Важно отметить, что выбор фрагмента РНК ВГС для анализа квазивидов (и, более того, выбор биологической среды) существенно определяет результаты. Тем не менее, большинство исследований показали связь между более высоким генетическим разнообразием ВГС и хроническим течением ВГС-инфекции. А освобождение от ВГС связано с низким генетическим разнообразием [23].

С другой стороны, исследования взаимосвязи между генетическими характеристиками квазивидовой популяции ВГС и степенью поражения

печени, фиброзом и риском развития гепатоцеллюлярной карциномы также показывают противоречивые результаты [24].

Исследования квазивидового состава ВГС у беременных женщин и их потомства показали, что инфицирование может происходить за счет наиболее вирулентных субпопуляций ВГС, возможно, минорных, представленных в организме матери. Установлено, что на этот процесс оказывают влияние нейтрализующие антитела, вырабатываемые материнской иммунной системой. Циркулирующий в крови вирус можно разделить на фракции, обладающие различной плотностью. Фракции с высокой плотностью, представляющие собой ВГС, связанный нейтрализующими антителами, в некоторых исследованиях демонстрировали низкую способность к инфицированию плода и редко обнаруживались в организме ребенка. Фракции с низкой плотностью, представляющие собой свободный вирус с высокой вирулентностью, значительно чаще обнаруживаются у инфицированных детей. Однако данные исследований остаются противоречивыми, т.к. показана способность к инфицированию плода и у фракций с высокой плотностью [25]. Таким образом, не всякое связывание вируса антителами приводит к снижению вирулентности.

После проникновения в организм плода наиболее вирулентная популяция ВГС становится доминирующей в организме ребенка и циркулирует в неизменном виде до появления эволюционных сил, заставляющих вирус адаптироваться. В качестве последних выступает иммунный ответ ребенка, который обычно развивается спустя 4–8 месяцев после инфицирования и сопровождается повышением АЛТ и появлением новых генетических популяций. Фактически это период соответствует острой фазе инфекционного процесса. Наиболее часто наблюдающееся в этот период спонтанное освобождение организма ребенка от вируса подтверждает эту гипотезу [26].

У детей выявлена ассоциация между высоким уровнем АЛТ и низкими сложностью/разнообразием ВГС (что, возможно, свидетельствует о более выраженном иммунном ответе). При этом выделяют два основных типа квазивидового состава ВГС. Первый тип характеризуется наличием одного доминирующего варианта в сопровождении небольшого числа альтернативных и низкой эффективностью ИФН-терапии. Второй тип, характеризующийся большим числом значительно отличающихся квазивидов, связан с устойчивым вирусологическим ответом на противовирусную терапию. Таким образом, у детей однородная популяция квазивидов ВГС связана с неэффективностью терапии интерфероном, а гетерогенная – с устойчивым вирусологическим ответом. Тем не

менее, снижение неоднородности на фоне терапии ИФН связано с успехом лечения [27].

#### **Алели основного комплекса гистосовместимости (МНС)**

Молекулы основного комплекса гистосовместимости играют ключевую роль в антиген-презентации. По сути, они являются универсальными рецепторами, осуществляющими антиген-презентацию, экспрессируясь на поверхности клеток в виде связанных с антигеном комплексов. МНС-I (их рецептором является молекула CD8) экспрессируются на поверхности различных клеток, часто не относящихся к иммунной системе. Их основная роль — презентация антигенов микроорганизмов, проникающих в клетки хозяина (в случае ВГС — гепатоциты) цитотоксическим лимфоцитам (за счет связывания с CD8), которые, в свою очередь, уничтожают инфицированные клетки. МНС-II (их рецептором является молекула CD4) экспрессируются в комплексе с антигеном на поверхности антиген-презентирующих клеток (клетки Купфера, тканевые макрофаги, дендритные клетки и др.) и осуществляют антиген-презентацию Т-хелперам. Таким образом, очевидно, что аминокислотная последовательность МНС и, как следствие, их трехмерная структура играют важную роль в связывании с тем или иным участком антигенов ВГС и определяют тот или иной эпитоп для антиген-презентации [28].

#### *Алели класса I основного комплекса гистосовместимости (МНС)*

Хорошо известно, что Т-клеточный (CD8+) иммунный ответ играет первостепенную роль в исходе ВГС-инфекции, а молекулы МНС, безусловно, играют решающую роль в его формировании. Установлено, что иммунная система у людей, гетерозиготных по классу МНСI, способна презентировать более разнообразные эпитопы антигенов ВГС-специфичным CD8+ Т-клеткам и, таким образом, более эффективно элиминировать вирус.

По результатам различных исследований обнаружена ассоциация HLA-A\*1101, В\*57 и Сw\*0102 с элиминацией вируса, а HLA-A\*2301 и Сw\*04, напротив, с персистенцией ВГС. Ассоциация HLA-Сw\*04 с персистенцией ВГС является ко-доминантной (т.е. две копии гена сильнее ассоциированы с персистенцией вируса, чем одна копия). А\*03, В\*27 и Сw\*01 чаще обнаруживаются у пациентов с клиренсом ВГС по сравнению с пациентами, у которых вирус персистирует. Генотип В\*08, напротив, связан с хронической инфекцией.

Генетические факторы представляются ключевыми детерминантами вирус-специфического

CD8+ Т-клеточного ответа и, таким образом, они влияют на исход в острой фазе инфекции, но не в хронической.

Защитные эффекты HLA-аллелей класса I связаны не только с CD8+ Т-клетками (CTL), но также и с НК-клетками. Иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIR) на НК-клетках участвуют в проведении активирующих и угнетающих сигналов, связываясь с молекулами класса HLA I.

Установлено, что лица, гомозиготные по KIR2DL3 и HLA-C1 аллелям, имеют больше шансов на спонтанный клиренс ВГС: частота гомозиготных генотипов составляет 20,4% у лиц с разрешившейся ВГС-инфекцией, но только 9,9% — у лиц с хроническим течением ВГС инфекции [29].

#### *Алели класса II основного комплекса гистосовместимости (МНС)*

Вирус-специфические CD4+ Т-клетки реализуют важные вспомогательные функции: модуляция гуморального и CD8+ Т-клеточного иммунного ответа, а также способны непосредственно секретировать противовирусные цитокины. Установлена связь между эффективным ВГС-специфическим CD4+ Т-клеточным иммунным ответом и разрешением острой ВГС-инфекции. В этом случае CD4+ Т-клеточный ответ направлен преимущественно на эпитопы неструктурных белков ВГС, в то время как при хронизации — на эпитопы Core-белка. На животных моделях показано, что блокирование CD4+ клеток специфическими антителами приводит к длительной виремии, появлению квазивидов, содержащих ускользающие мутации, и персистенции вируса. Учитывая, что CD4+ Т-клеточный ответ опосредован молекулами HLA класса II, предполагается, что аллели HLA класса II ассоциированы с различными исходами ВГС-инфекции.

Установлена ассоциация между разрешением ВГС-инфекции и присутствием аллелей HLA II класса: DRB1\*11, DRB1\*1101, DQB1\*0301, DRB1\*04 и DRB1\*15, с учетом этнической принадлежности и генотипа HCV.

В более поздних исследованиях всесторонний анализ ВГС-специфического CD4+ Т-клеточного ответа проводили с использованием перекрывающихся фрагментов белка NS3/NS4 и полного белка ВГС. В результате удалось идентифицировать 10 и 6 пептидов соответственно, ответ к которым обнаруживается у 30% пациентов с острой разрешившейся инфекцией ВГС. В ходе последнего исследования испытуемые, спонтанно элиминировавшие вирус, демонстрировали иммунный ответ как минимум к одному из этих эпитопов. Интересно, что специфичность, а также рестрикция по HLA в регионе NS3/NS4 значительно перекрываются в этих исследованиях. При этом уста-

новлено, что большинство иммунодоминантных эпитопов ограничены аллелями HLA класса II DRB1\*04,\*11 и \*15 [29].

Важно отметить, что мутации ВГС в рамках специфических иммунодоминантных эпитопов способствуют персистенции вируса. Возможно также, что иммунологические факторы, такие как разнородность TCR-рецепторов или отсутствие достаточной поддержки со стороны CD4+ Т-клеток, способствуют ускользанию вируса от CD8+ Т-клеточного ответа [30].

В отношении передачи ВГС от матери к ребенку установлено, что HLA-DRB1\*04 ассоциированы с защитой от инфицирования ребенка, в то время как HLA-DRB1\*10 является фактором риска. В отношении степени конкордантности в локусе HLA-DRB1 установлено, что различия между женщиной и ребенком в этом локусе являются защитным фактором, что говорит о том, что аллореактивный иммунный ответ играет роль в предотвращении вертикального инфицирования [31].

Установлено, что различные генетические факторы ответственны за вертикальное инфицирование/хронизацию и прогрессирование хронической ВГС-инфекции [31].

#### **Ил-28**

В последнее время особое внимание уделяется другим генетическим факторам, определяющим иммунный ответ на ВГС. Одним из наиболее значительных является генетический полиморфизм в регионах ДНК, кодирующих молекулы иммунологических сигнальных путей. Связь точечных мутаций (single nucleotide polymorphism – SNP) в локусе гена рецептора Ил-28В с патогенезом ВГС-инфекции была показана в 3 независимых широких исследованиях ассоциации генома (genome wide association study – GWAS). Установлено, что SNP в человеческой ДНК в регионе, кодирующем рецептор Ил-28В, не только влияет на эффективность противовирусной терапии, но и определяет возможность спонтанной элиминации ВГС, в том числе у детей с ПМР ВГС. На сегодняшний день выявлено более 30 аллелей в регионе ДНК, кодирующем рецептор Ил-28В, связанных с патогенезом ВГС-инфекции [32].

Таким образом, как генетические факторы организма хозяина, так и генетика вируса во многом определяют исход острой фазы ВГС-инфекции и, в частности, развитие ХГС после ПМР.

#### **Клеточный иммунный ответ**

Генетика организма хозяина представляется рамками, в которых происходит развитие того или иного механизма взаимодействия с вирусом. Однако конкретные механизмы у конкретного человека лежат в плоскости иммунологии. В частности,

иммунологические факторы играют важную роль в развитии хронической ВГС-инфекции у детей при вертикальном инфицировании.

Внутриутробный/перинатальный контакт с ВГС может привести к развитию специфического клеточного иммунного ответа (СКИО) к вирусу при отсутствии специфических антител и ВГС РНК. СКИО к ВГС обнаруживается у серонегативных пациентов, часто контактирующих с больными ХГС: медицинских работников, сексуальных партнеров, членов семьи, детей, рожденных от инфицированных ВГС матерей, заключенных, потребителей инъекционных наркотиков. Имеющиеся данные говорят о возможном использовании детекции СКИО к ВГС в качестве суррогатного маркера транзитной виремии в прошлом [33, 34].

Детальный анализ неспецифических популяций лимфоцитов у детей, вертикально инфицированных ВГС, выявил снижение числа наивных клеток и повышение числа клеток памяти. Кроме того, установлено повышение экспрессии факторов активации таких, как HLA-DR и Fas на поверхности Т-клеток, а также повышение числа периферических IFN- $\gamma$ -продуцирующих клеток при отсутствии корреляции с вирусной нагрузкой. Данные изменения могут говорить о смещении баланса иммунного ответа в сторону Th1 в результате длительной стимуляции антигеном.

Экспрессия цитокинов в лимфоцитах у ВГС-инфицированных детей отличается от таковой в обычной популяции и характеризуется снижением пропорции ИЛ-2, ИЛ-4. При этом повышенная экспрессия ИФН-гамма в CD41+ и CD81+ говорит о возможной инфекции этих клеток ВГС и, как следствие, сильной стимуляции к дифференциации [35].

Показано, что в норме слабый клеточный иммунный ответ у новорожденных имеет место в результате периферической поляризации неонатальных CD4+ клеток в сторону Th2-ответа. Это объясняет возрастные особенности таких заболеваний, как гепатит, токсоплазмоз или инфекционный мононуклеоз, протекающих у детей чаще бессимптомно по сравнению со взрослыми и симптомы которых значительно иммунообусловлены. У детей, инфицированных ВГС, наблюдаемое повышение числа CD41+ и CD81+ IFN-продуцирующих клеток также свидетельствует о переключении иммунного ответа в сторону Th1. Однако имеет место и повышение числа клеток с рецепторами Th2-фенотипа, но только в популяции CD4+ Т-клеток. Низкая активность воспалительного процесса, вызванного ВГС у детей, вероятно, обусловлена незрелостью иммунной системы [35].

Как уже отмечалось, анализ ВГС-специфического клеточного иммунного ответа показывает, что, несмотря на отсутствие антител к ВГС, более

чем у 70% детей, рожденных от инфицированных матерей, циркулируют CD4+ лимфоциты, реагирующие на специфические антигены ВГС. При этом у близнецов подобный иммунный ответ часто сфокусирован на различных антигенах вируса. Специфическая реактивность Т-клеток к ВГС у детей без репликации вируса значительно более выражена по сравнению с клетками хронически инфицированных матерей. Эти данные подтверждают концепцию нарушения в специфической клеточной иммунореактивности у пациентов с ХГС и подчеркивают защитную роль последней [36].

### Гуморальный иммунный ответ

На сегодняшний день в большом количестве исследований установлены основные закономерности взаимодействия ВГС и гуморального иммунного ответа хозяина, однако гораздо меньше исследований сфокусировано на роли гуморального ответа при вертикальном инфицировании и развитии врожденного ХГС у детей [37].

Установлено, что ВГС способен проникать и активно реплицироваться в В-лимфоцитах (используя для этого, в частности, рецептор CD81, а также Fc-подобных свойства Core-белка), приводя, с одной стороны, к формированию дополнительного резервуара ВГС в организме хозяина [38], а с другой стороны — к определенным изменениям в самих В-клетках. К последним можно отнести гипермутации в различных регионах ДНК В-клеток [39], снижение порога активации и, как следствие, развитие как моно-, так и поликлональной активации В-лимфоцитов, что обуславливает частые аутоиммунные осложнения хронического гепатита С, а в относительно редких случаях — их лимфобластическую трансформацию [40].

Одним из основных эффекторных механизмов гуморального иммунитета является выработка антител. В случае ВГС-инфекции значимую роль играют нейтрализующие (т.е. способные связывать свободно циркулирующие вирионы ВГС, тем самым блокируя проникновение их в клетки) антитела к белкам E1 и E2. Однако, учитывая высоковариабельную природу последних (антитела в большинстве случаев вырабатываются к гипервариабельным регионам), эффективные нейтрализующие антитела удается идентифицировать только в небольшом числе случаев. Это отчасти связано с отсутствием до настоящего времени надежных методов, позволяющих установить нейтрализующую активность антител к конкретным популяциям ВГС, циркулирующим в организме конкретного хозяина, а с другой стороны — с высокой эволюционной активностью вируса и, как следствие, с постоянным устареванием пула циркулирующих антител относительно вновь появляющихся квазивидов [41].

С другой стороны, анти-ВГС специфические антитела в зависимости от их количества могут оказывать противоположное действие на циркулирующие вирионы. При достаточном количестве и достаточной нейтрализующей активности они ингибируют проникновение вируса в клетку, однако при низкой их концентрации антитела проявляют прямопротивоположные свойства, увеличивая инвазивность ВГС (за счет Fc-фрагмента антител, специфически связывающегося с Fc-рецептором на поверхности клеток хозяина) [42].

Кроме того, продукция не нейтрализующих антител также угнетает активность нейтрализующих за счет феномена интерференции — блокирование специфических эпитопов ВГС антителами без нейтрализующей активности.

В отношении вертикального инфицирования известно, что антиВГС-специфические антитела матери способны проникать в организм ребенка при грудном вскармливании, в связи с чем их обнаружение у ребенка до 18 месяцев не является признаком врожденного ХГС. При этом связи между титром материнских антител, их нейтрализующей активностью и частотой вертикального инфицирования или развитием врожденного ХГС не обнаружено. Доступны результаты лишь ограниченного числа исследований, направленных на изучение роли нейтрализующих антител ребенка в развитии врожденного ХГС. В этих исследованиях достоверной связи между временем выработки, количеством и нейтрализующей активностью антиВГС-специфических антител и контролем над репликацией вируса при вертикальном инфицировании также установить не удалось, что, как уже отмечалось, может быть связано с невысокой специфичностью существующих методов исследования [41].

### Причины недостаточности иммунного ответа

Хорошо известно, что ИФН первого типа являются основными противовирусными цитокинами врожденного иммунитета и активно участвуют в иммунном ответе против ВГС. Вирус активизирует сигнальные пути, индуцирующие синтез ИФН I типа. Двунитчатая РНК, которая образуется во время репликации ВГС, является активатором для рецепторов распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (в человеческом организме двунитчатых РНК-структур не образуется): TLR3 и RIG-I. Активация TLR3 через адаптер TRIF приводит к фосфорилированию ИФН-регуляторного фактора-3 (IRF-3), активации факторов транскрипции AP-1 и нуклеарного фактора K $\beta$  (NF-K $\beta$ ). Фосфорилированные IRF-3 формируют димер, который перемещается в ядро, связывается с ДНК и регулирует экспрессию генов ИФН- $\beta$  в сотрудничестве с AP-1 и NF-K $\beta$ .

При детекции вирусной РНК RIG-I связывается с молекулой ИФН- $\beta$  зависимого стимулятора промотора-1 (IPS-1 или Cardif). IPS-1 локализован в митохондриях и играет важную роль в активации IRF-7, IRF-3 и NF-K $\beta$ . Димер IRF-7 перемещается в ядро и индуцирует экспрессию генов IFN  $\alpha/\beta$ ; гомодимер IRF-3 в ассоциации с NF-K $\beta$  вызывают экспрессию генов ИФН- $\beta$ . Аутокринно/паракринно секретируемые ИФН- $\alpha/\beta$  связываются с общим рецептором на поверхности клеток.

Связывание с рецептором вызывает активацию сигнальной системы Jak (Janus-киназы)-STAT (сигнал трансдукторов и активаторов транскрипции), которая вместе с ISGF 3C (IFN стимулированного генетического фактора 3, субъединица C) / IRF-9, активизирует систему ИФН-стимулированного ответа (ISRes), активируя транскрипцию IFN  $\alpha/\beta$ -индуцируемых генов. Это приводит к синтезу эффекторных молекул, таких как РНКазы L и протеинкиназы R (PKR), которые осуществляют разрушение вирусной РНК и блокируют ее трансляцию.

Белки ВГС могут препятствовать индукции ИФН типа I. Например, NS3-4A протеаза, которая блокирует индуцируемую двунигчатой РНК продукцию ИФН, влияя на фосфорилирование IRF-3. NS3-4A «отрезает» C-концевую область IPS-1/Cardif, что приводит к нарушению активации NF-K $\beta$  и IRF-3, что, вероятно, связано с дислокацией расщепленного IPS-1/Cardif из митохондрий. Кроме того, NS3-4A осуществляет протеолиз молекулы TRIF, что отражает множественность функций этой протеазы. Таким образом, белки вируса гепатита С могут блокировать как TLR, так и RIG-I-Mda5-зависимые сигнальные пути, противодействуя, таким образом, индукции ИФН типа I.

Белки, называемые супрессорами цитокиновой сигнализации (SOCS), как известно, подавляют цитокиновые сигнальные пути через систему Jak-STAT. Core-белок ВГС индуцирует экспрессию SOCS3, который может подавлять сигнальные воздействия Jak-STAT и блокировать ИФН-индуцированную продукцию ISGF3 [28].

### Эпитопы ВГС

NS5B-полимераза может рассматриваться как основная молекула, ответственная за уклонение от иммунного ответа, потому что плодотворно генерирует минорные генетические варианты вируса (а иммунный ответ осуществляет селекцию наименее иммуногенных). При этом иммуногенность эпитопов вируса может быть утрачена в результате замены аминокислот, приводящей к протеасомному разрушению МНС. Кроме того, изменения в последовательности аминокислот могут нарушить распознавание эпитопа цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) [43].

Хотя ускользание от иммунного ответа за счет мутаций в ЦТЛ-эпитопах является одним из основных механизмов развития хронического течения ВГС-инфекции, некоторые эпитопы имеют меньшую способность к изменению. Вероятно, лучшим примером эпитопов с низкой вариабельностью является регион 1073 – 1081 в области NS3-протеазы. Иммунный ответ к этому эпитопу является ключевым и ассоциирован с клиренсом ВГС. Консервативная природа данного эпитопа связана с тем, что белок, кодируемый в этом регионе, сочетает протеазную и хеликазную активность и, соответственно, мутации в пределах данных ферментов могут быть летальными для вируса [44].

Мутации, ведущие к «ускользанию» от CD8-T-клеточного иммунного ответа, локализованные в HLAB57-рестриктированном эпитопе, связаны с геном, кодирующим NS5b-полимеразу, и значительно снижают способность вируса к репликации. Однако этот эффект может быть нейтрализован компенсаторными мутациями, появление которых может объяснять персистенцию вируса у HLA-B57 положительных пациентов [45].

Таким образом, мутации, лежащие в основе ускользания от иммунного ответа в пределах ключевых ферментов (например, NS3), негативно сказываются на репликативной активности и вирулентности, что объясняет консервативную природу этих регионов РНК. Это объясняет, почему определенные ускользающие от иммунного ответа варианты ВГС никогда не становятся доминирующими в организме хозяина [44].

Нужно добавить, что передача вируса новому хозяину или уменьшение иммунного давления у того же хозяина сопровождается реверсией мутаций в РНК ВГС и, как следствие, повышением жизнеспособности (fitness) ВГС до уровня, который представлен в среднем по популяции.

В *ex vivo*-исследованиях иммунного ответа у людей с вирусными инфекциями показано, что начальный T-клеточный ответ является сфокусированным и направлен на определенные белки-мишени. Острые вирусные инфекции связаны, в основном, с клональной экспансией патоген-специфического T-клеточного ответа. Расширение эпитопа (epitope spreading) – это процесс, при котором эпитопы перекрестно-реактивные с индуцирующими эпитопами становятся основными целями иммунного ответа. Примечательно, что сфокусированный клеточный и гуморальный иммунный ответ, направленный против конкретных антигенов ВГС, может привести к мутациям ускользания от иммунного ответа, интерферон-резистентности и персистенции вируса [46].

Маркеры T-клеточного ответа, позволяющие различать временный или постоянный контроль



над вирусной репликацией, на сегодняшний день не в полной мере определены. Сравнения должны быть сосредоточены на числе эпитопов-мишеней для Т-клеток острой фазы, их количестве и их судьбе в зависимости от исхода заболевания.

CD8+ Т-клеточный ответ на сегодняшний день изучен наиболее полно. Эффективный ответ направлен на множество эпитопов, ограниченных главным комплексом гистосовместимости I класса в структурных и неструктурных белках ВГС. Хроническое течение, как правило, характеризуется малым числом специфических ЦТЛ, направленных на малое число эпитопов, хотя сила и широта ответа может приближаться к таковой у пациентов с разрешившейся инфекцией.

ВГС-специфические ЦТЛ не обязательно исчезают при персистенции вируса, и, хотя их трудно обнаружить в крови, они могут локализоваться в печени в течение многих лет и в некоторых случаях быть направленными на широкий спектр целевых эпитопов.

Учитывая, что временный CD4+ Т-клеточный пролиферативный ответ, неотличимый от такового при острых разрешающихся инфекциях, наблюдается и при ВГС. Вероятно, что ВГС может персистировать, несмотря на изначально высокую CD4+ Т-хелперную клеточную активность. При этом устойчивая потеря ВГС-специфического иммунного ответа при остром гепатите С говорит о развитии хронической ВГС-инфекции.

Кроме того, CD4+ Т-клетки, выделенные у пациентов с хронической инфекцией, направлены лишь на небольшое количество эпитопов, ограниченных МНС класса II.

Установлено, что лишь небольшое число ВГС-специфических линий CD4+ Т-клеток обнаруживаются у людей с хронической инфекцией, тогда как у пациентов с разрешившимся ВГС CD4+ Т-клетки могут распознавать до 14 различных эпитопов. Важно добавить, что эффективный специфический CD4+ Т-клеточный ответ эволюционирует: изначально ориентированный на небольшое число доминирующих эпитопов, он затем распространяется и на дополнительные цели, даже после того, как виремия по большей части контролируется [47].

### **Т-клетки памяти**

Установление контроля над репликацией вируса обычно связано с уменьшением активности вирус-специфического CD4+ и CD8+ Т-клеточного ответа, с участием механизмов апоптоза.

В эту позднюю фазу иммунного ответа часто отмечается рецидив репликации ВГС, что может отражать тонкий баланс между медленной элиминацией внутрипеченочных вирусных геномов и ослаблением иммунного контроля в связи с исчезновением вирус-специфических Т-клеток [48].

Рецидив виремии может привести к персистенции ВГС после временного периода контроля, и это может отражать активное уклонение от Т-клеточного ответа на очень поздних стадиях острого гепатита С.

Напротив, при успешно контролируемой инфекции появляется стабильная популяция клеток памяти. Например, у большинства пациентов с самостоятельно разрешившейся ВГС-инфекцией наблюдается сильный HCV-специфический Т-клеточный иммунитет в крови даже спустя 18 лет от момента инфицирования, хотя серологические реакции на ВГС уже практически отсутствуют.

Стабильная внутрипеченочная иммунологическая память, вероятно, также имеет место, так как Т-клетки, специфичные к антигенам ВГС, удается выделить из печени шимпанзе через несколько лет после спонтанного освобождения от вируса. Наличие Т-клеток памяти может объяснить существенно более низкий уровень виремии при реинфекции после спонтанного разрешения острого ВГС в анамнезе. В подтверждение этой гипотезы иммунные шимпанзе, хотя и восприимчивы к повторному заражению, но демонстрируют сокращение длительности и пика виремии и массивную реиндукцию CD4+ и CD8+ Т-клеточного ответа. При этом искусственная элиминация CD8+ Т-клеток специфическими антителами ведет к длительной виремии после повторного контакта с тем же штаммом вируса, а разрешение инфекции связано с восстановлением популяции HCV-специфических CD8+ Т-клеток в печени.

Введение анти-CD4 антител в параллельном эксперименте привело к персистенции ВГС, демонстрируя значение CD4+ Т-клеток памяти для исхода инфекции [47].

### **Истощение иммунного ответа**

В случае несостоятельности специфического клеточного иммунного ответа инфекция переходит в хроническую форму, и далее рассматриваются изменения в иммунной системе, развивающиеся на фоне хронической антиген-стимуляции.

Хроническая стимуляция антигеном может привести к истощению Т-клеточного ответа, т.е. к снижению/исчезновению способности Т-клеток реагировать на этот антиген. Феномен истощения Т-клеток был впервые описан как дисфункция и в последующем исчезновение антиген-специфических Т-клеток при хронической вирусной инфекции у мышей. Истощенные CD8+ Т-клетки впервые были обнаружены во время хронической инфекции LCMV (лейкоцитарный хориоменингит) как вирус-специфические CD8+ Т-клетки, не способные производить цитокины в ответ на антиген-стимуляцию. В дальнейшем ис-

тощение Т-клеточного ответа было продемонстрировано на животных моделях и у людей с хроническими вирусными, бактериальными и паразитарными инфекциями, а также при онкологических заболеваниях. В реализации иммунного истощения участвуют как внешние отрицательные регуляторные воздействия (например, иммунорегуляторные цитокины), так и внутриклеточные супрессорные пути (например, регуляторный каскад рецептора PD-1 (programmed death)).

При истощении потеря функции происходит по иерархическому принципу, вначале истощаются отдельные функции: секреция Ил-2, способность к пролиферации и цитотоксичность. Другие свойства, такие как способность синтезировать фактор некроза опухолей, теряются на промежуточных стадиях дисфункции. Тяжелое истощение приводит к полному исчезновению способности производить интерферон, дегрануляции и, наконец, к полному физическому исчезновению вирус-специфических Т-клеток. Выраженное истощение CD8+ Т-клеток ассоциировано с высокой вирусной нагрузкой. При одинаковой вирусной нагрузке презентация большого количества эпитопов приводит к более тяжелому истощению, чем презентация меньшего количества. Установлено, что ВГС-специфические CD4+ Т-клетки также теряют эффекторные функции при хронической инфекции.

Сообщается, что во время хронической ВГС-инфекции CD8+ Т-клетки теряют способность производить ИФН- $\gamma$ , а длительный хронический процесс часто ассоциируется с недостаточностью HCV-специфического Т-клеточного ответа на периферии, отражая тяжелое истощение [49].

Центральную роль в иммунном истощении играют механизмы иммунорегуляции. Супрессорные регуляторные воздействия могут быть разделены на три группы:

1. Тормозные рецепторы на поверхности Т-клеток (например, PD-1 — programmed death receptor-1).
2. Растворимые факторы (например, ИЛ-10).
3. Иммунорегуляторные клетки (например, регуляторные Т-клетки (T-reg)).

### **Ингибирующие рецепторы**

Ингибирующие рецепторы играют ключевую роль во многих аспектах адаптивного иммунитета, включая иммунную толерантность и предотвращение аутоиммунных нарушений. Хотя функциональные эффекторные Т-клетки при активации могут временно экспрессировать тормозные рецепторы, продолжительная и/или высокая экспрессия нескольких тормозных рецепторов является ключевой особенностью истощенных CD8+ и CD4+ Т-клеток и у животных, и у человека.

Тормозные рецепторы PD-1 («запрограммированной клеточной смерти») являются достоверным маркером истощения вирус-специфических CD8+ Т-клеток. Блок специфического связывания PD-1 и его лиганда PD-L12 антителами приводит к восстановлению секреции цитокинов, пролиферации и цитотоксичности у истощенных вирус-специфических CD8+ Т-клеток и существенному снижению вирусной нагрузки.

Показано, что в острую фазу гепатита С наблюдается экспрессия PD-1 на поверхности ВГС-специфических CD8+ Т-клеток вне зависимости от исхода. Однако у лиц с разрешившейся инфекцией экспрессия PD-1 быстро и значительно снижается, в то время как у пациентов с хроническим течением инфекции ВГС-специфические CD8+ Т-клетки остаются PD-1-положительными.

Важным наблюдением является факт, что при хронической инфекции ВГС вирус-специфические CD8+ Т-клетки в периферической крови и в печени экспрессируют большое количество PD-1, а специфический блок PD-1 антителами восстанавливает способность клеток к производству цитокинов и пролиферации истощенных CD8+ Т-клеток *in vitro* как при острой, так и при хронической инфекции. Однако у животных с генетически удаленным рецептором PD вирусные инфекции приводят к летальной иммунопатологии (хотя и наблюдается значительное снижение вирусной нагрузки), а не к хронизации. Эти наблюдения демонстрируют опорную функцию регуляторного пути PD-1 в ауто толерантности.

PD-1 может регулировать истощение Т-клеток как самостоятельно, так и в сочетании с другими тормозными рецепторами на клеточной поверхности. Истощенные вирус-специфические CD8+ Т-клетки экспрессируют молекулы LAG-3, CD244 (2B4), CD160, TIM-3, CTLA-4 и другие тормозные рецепторы. Профиль коэкспрессии тормозных рецепторов и число рецепторов, экспрессируемых одновременно, существенно влияют на степень тяжести истощения. Также показано, что блокада PD-1 и LAG-3, CTLA-4 или TIM-3 приводит к восстановлению функции Т-клеток [50].

### **Ингибирующие цитокины**

Иммунорегуляторные цитокины играют важную роль в развитии истощения Т-клеток. Например, полиморфизм генов ИЛ10/ИЛ10RA ассоциированы различиями в характере прогрессирования заболевания при хронической вирусной инфекции у людей, а экспрессия ИЛ-10 выше при многих хронических инфекциях. Кроме того, ИЛ-10 связан с дисфункцией Т-клеток при многих вирусных инфекциях: блокада Ил-10 повышает контроль над вирусной репликацией и активизирует Т-клеточные реакции.

При ХГС продукция ИЛ-10 значительно повышена на ранних стадиях и ассоциирована с дисфункцией антиген-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток. Блок регуляторного пути ИЛ-10 иногда приводит к восстановлению функций Т-клеток и освобождению от инфекции.

При изучении пролиферативной и продуктивной активности лимфоцитов показано, что продукция ИЛ-10 лимфоцитами у инфицированных женщин значительно выше, чем у их неинфицированного потомства, и продукция ИЛ-10 имеет обратную связь с пролиферативным ответом и продукцией ИФН-гамма. Кроме того, блок ИЛ-10 приводит к восстановлению пролиферативного ответа.

В исследовании активности дендритных клеток также показано, что продукция ИЛ-10 у хронически инфицированных выше, чем у пациентов, освободившихся от ВГС, и активность продукции ИЛ-10 обратно взаимосвязана с ВГС-специфической пролиферацией Т-клеток [51].

Хотя во многих работах показана ассоциация между полиморфизмом ИЛ-10 и исходом ВГС, характером прогрессирования болезни, а также ответом на противовирусную терапию, другие исследования не подтвердили эти данные.

Установлено, что ИЛ-10 не только может вызывать дисфункцию Т-клеток и тем самым способствовать персистенции вирусов, но также способен уменьшить аутоиммунную патологию в хронической фазе инфекции. Важно отметить, что блок ИЛ-10/L-10R у мышей не приводит к серьезной иммунопатологии, в отличие от блока PD-1.

Однако точный механизм активации регуляторного пути ИЛ-10 при ВГС требует дальнейшего изучения. Установлено, что синтез ИЛ-10 моноцитами и НК-клетками индуцируется белками CORE, NS3 и NS4 ВГС. Также установлено, что ИЛ-10 (а также другие Th2-цитокины) играют важную роль и в прогрессии фиброза. Блок регуляторного пути ИЛ-10 при помощи антител (анти-IL10R) *in vitro* приводит к активации ВГС-специфического CD4+ Т-клеточного иммунного ответа.

Среди других цитокинов трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) связан с истощением Т-клеток, а также с переключением Th1- на Th2-ответ, поддерживая таким образом прогрессирование заболевания [47].

### **Т-регуляторные клетки (T-Reg)**

Популяция Т-рег-клеток неоднородна и включает в себя субпопуляции, которые развиваются в вилочковой железе (натуральные или центральные) и субпопуляции периферического происхождения (индуцируемые или адаптивные). Обе популяции обладают комплементарными и дублирующимися функциями в области контроля над

иммунными реакциями. Маркеров для дифференциации этих Т-рег-субпопуляций в настоящее время не существует, так как и центральные, и адаптируемые Т-рег-клетки экспрессируют транскрипционный фактор FOXP3.

Пролиферация Т-рег-клеток может индуцироваться и поликлональной, и антиген-специфической стимуляцией, особенно при отсутствии ко-стимуляции CD28. Повторная стимуляция антигеном при дефектной ко-стимуляции CD28 может способствовать генерации Т-рег-клеток на периферии. Кроме того, одинаковое количество циркулирующих Т-рег-клеток у здоровых людей и больных с аутоиммунной патологией уравнивается сниженными супрессорными функциями Т-рег-клеток у последних. Т-рег-клетки, полученные от пациентов с длительной хронической инфекцией, обладают большей супрессорной активностью по сравнению с клетками, полученными от здоровых людей [52].

У большинства пациентов, освободившихся от ВГС, угнетение иммунного ответа Т-рег-клетками не обнаруживается. При этом популяции эффекторных Т-клеток значительно отличаются при разрешившейся и хронической ВГС-инфекции. Культивация эффекторных клеток, полученных в одной временной точке в присутствии Т-рег-клеток, полученных в различные периоды, показывает, что функциональная активность Т-рег-клеток изменяется с течением времени. Например, Т-рег, полученные от пациента с определяемой в сыворотке РНК ВГС, имеют большую супрессорную активность в отношении аутологичных эффекторных клеток, чем Т-рег-клетки, полученные через 6 месяцев (когда в сыворотке РНК ВГС определялась).

Следует отметить, что при хронической ВГС-инфекции Т-рег-клетки подавляют элиминацию ВГС и одновременно контролируют чрезмерное коллатеральное повреждение и иммунопатологию. Кроме того, установлено, что белки ВГС могут непосредственно индуцировать Т-рег-клетки с повышенной супрессорной активностью, что связывают с развитием вирусной персистенции. Напротив, спонтанное разрешение ВГС ассоциировано с временной потерей Т-рег-клетками супрессорных функций. Также установлено, что инфицированные ВГС В-лимфоциты также стимулируют появление Т-рег [53].

### **Заключение**

Изучение механизмов взаимодействия организма с вирусом при ПМР ВГС необходимо как для более полного понимания развития иммунного ответа, и, как следствие, поиска стратегии эффективной терапии, так и для разработки эффективной программы профилактики.

Известно, что риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы при ХГС ассоциирован с длительностью инфицирования. Таким образом, дети, инфицированные при рождении, имеют высокий риск развития тяжелой патологии в молодом возрасте. С другой стороны, эффективная профилактика вертикального инфицирования может иметь и экономический эффект за счет снижения затрат на лечение, поскольку стоимость лечения одного пациента с ХГС составляет от 10 до 20 тысяч евро.

Представляют интерес причины, по которым наблюдается столь низкая частота развития хронического гепатита С у детей, рожденных от инфицированных женщин, даже при реализованной ПМР. (Частота транзитной виремии достигает 25–30%, при этом врожденный хронический гепатит С развивается в 3–5% случаев — т.е. у приблизительно 1/7–1/5 вертикально инфицированных. В то же время после парентерального инфицирования частота развития ХГС составляет около 80% — т.е. 4/5). Частота спонтанной элиминации ВГС у вертикально инфицированных детей точно не определена и по различным данным составляет от 0 до 75%. Однако, учитывая отсутствие обязательного скрининга на ВГС во многих странах, диагноз врожденного ВГС часто устанавливают лишь при наличии клинической картины, что отражается на статистических данных.

Пары мать — ребенок являются моделью для изучения механизмов ускользания от иммунного ответа и персистенции ВГС в связи с достоверно известным моментом контакта с ВГС и возможностью точного определения всех значимых переменных.

Следует отметить, что применение химиопрофилактики ПМР ВИЧ привело к снижению риска врожденной ВИЧ-инфекции с 15–30% (без профилактики) до менее чем 1%. Учитывая высокую эффективность применения антиретровирусной терапии в третьем триместре беременности для профилактики ПМР ВИЧ, а также аналогичный механизм действия противовирусных препаратов прямого действия для ВГС, в будущем возможна также и химиопрофилактика передачи ВГС от матери к ребенку. Учитывая относительно низкий риск вертикальной передачи вируса гепатита С, разработка и применение специфических маркеров для оценки риска врожденного ХГС представляются крайне необходимыми с точки зрения фармакоэкономики и клинической безопасности. Высокая потребность в подобных маркерах определяется как необходимостью более конкретных рекомендаций на этапе планирования беременности (что делать раньше — рожать или лечить ВГС) и во время беременности (конкретные рекомендации по профилактике) [54].

Таким образом, крайне востребованы точные биомаркеры высокого риска ПМР ВГС и врожденного ХГС. В этой связи является актуальным изучение причинных связей и механизмов (генетика — иммунные эпитопы — ускользание/истощение иммунного ответа — персистенция вируса), лежащих в основе хронического течения заболевания для реализации этих знаний в области профилактики ВГС и разработки прогностических маркеров для своевременного распознавания повышенного риска ПМР, активного фиброгенеза и аутоиммунных осложнений, а также обоснованного выбора оптимального времени для терапевтического вмешательства.

Эта цель может быть достигнута путем проведения качественного проспективного исследования в клинически четко определенной когорте пациентов с использованием новых систем анализа генетического фона, вирусной динамики, иммунной функции и маркерных молекул. Требуются дальнейшие исследования с использованием высокопроизводительных технологий (транскрипционные/трансляционные, протеомные), которые позволили бы быстро определять риск развития врожденного ХГС после вертикального инфицирования у конкретного пациента.

#### Литература

1. Басараба, Н.М. Врожденный гепатит: современные подходы к диагностике и пути профилактики / Н.М. Басараба // Перинатология и педиатрия. — 2009. — Т. 40, № 4. — С. 79–83.
2. Белопольская, М.А. Особенности беременности, родов и состояния новорожденных у женщин с хроническим вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Белопольская. — М., 2003. — 121 с.
3. Гурская, Т.Ю. Беременность и хронический HCV-гепатит: вопросы патогенеза, клиники, диагностики, состояния фето-плацентарной системы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Ю. Гурская. — М., 2006. — 48 с.
4. Дегтярева, А.В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Дегтярева. — М., 2008. — 48 с.
5. Ершова, О.Н. Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С. / О.Н. Ершова, И.В. Шахгильдян, С.Н. Кузин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005. — № 1. — С. 39–41.
6. Игнатова, Т.М. Хронический гепатит С и беременность / Т.М. Игнатова // Клиническая гепатология. — 2008. — № 1. — С. 3–9.
7. Сологуб, Т.В. Характер течения беременности и родов у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от состояния внешней среды : пособие для врачей / Т.В. Сологуб, М.Н. Погромская, Т.Г. Невзорова. — СПб., 2003. — 38 с.
8. Татиева, З.Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С у беременных / З.Д. Татиева, О.В. Платошина, А.Н. Каменцева / Сб. мат. I конф. Северо-Западного региона России «Инфекционный контроль в ЛПУ». — СПб., 2000. — С. 16–19.

9. Чуйкова, К.И. Хронические вирусные гепатиты В и С во время беременности (стратегия минимизации риска вертикальной передачи инфекции) / К.И. Чуйкова, Т.А. Ковалева, И.Д. Евгушенко // *Лечащий врач*. — 2009. — № 11. — С. 68–71.
10. Шехтман, М.М. Хронический гепатит и цирроз печени у беременных / М.М. Шехтман // *Гинекология*. — 2004. — № 6. — С. 3.
11. Kisteneva, L.B. Perinatal transmission of hepatitis C virus. / L.B. Kisteneva [et al.] // *Vopr Virusol*. — 2009. — V. 54, № 1. — P. 12–15.
12. Лобзин, Ю.В. Новые возможности и перспективы лечения поражений печени у детей. / Ю.В. Лобзин, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина // *Журнал инфектологии*. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 6–13.
13. Martins, T. Epidemiology of hepatitis C virus infection / T. Martins [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras*. — 2011. — V. 57, № 1. — P. 107–112.
14. Pembrey, L. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. / L. Pembrey [et al.] // *J. Hepatol*. — 2005. — V. 43, № 3. — P. 515–525.
15. Babik, J.M. The human fetal immune response to hepatitis C virus exposure in utero. / J.M. Babik [et al.] // *J. Infect. Dis*. — 2011. — V. 203, № 2. — P. 196–206.
16. Ishii, T. Evolution in the hypervariable region of the hepatitis C virus in two infants infected by mother-to-infant transmission. / T. Ishii [et al.] // *Pediatr Int*. — 2005. — V. 47, № 3. — P. 278–85.
17. Steininger, C. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. / C. Steininger [et al.] // *J. Infect. Dis*. — 2003. — V. 187, № 3. — P. 345–351.
18. Azzari, C. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. / C. Azzari [et al.] // *Blood*. — 2000. — V. 96, № 6. — P. 2045–2048.
19. Hurtado, C.W. Innate immune function in placenta and cord blood of hepatitis C-seropositive mother-infant dyads. / C.W. Hurtado [et al.] // *PLoS One*. — 2010. — V. 5, № 8. — P. 96–121.
20. Mast, E.E. Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding. / E.E. Mast // *Adv. Exp. Med. Biol*. — 2004. — V. 554. — P. 211–216.
21. Martell, M. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution / M. Martell [et al.] // *J. Virol*. — 1992. — V. 66, № 5. — P. 3225–3229.
22. Li, H. Genetic diversity of near genome-wide hepatitis C virus sequences during chronic infection: evidence for protein structural conservation over time / H. Li [et al.] // *PLoS One*. — 2011. — V. 6, № 5. — P. 113–119.
23. Farci, P. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies / P. Farci, R.H. Purcell. // *Semin Liver Dis*. — 2000. — V. 20, № 1. — P. 103–126.
24. Fishman, S.L. The quasispecies nature and biological implications of the hepatitis C virus / S.L. Fishman, A.D. Branch // *Infect Genet Evol*. — 2009. — V. 9, № 6. — P. 1158–1167.
25. Murakami, J. Evolution in the hypervariable region of hepatitis C virus in infants after vertical transmission. / J. Murakami [et al.] // *Pediatr Res*. — 2000. — V. 48, № 4. — P. 450–456.
26. Farmand, S. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children. / S. Farmand [et al.] // *Eur. J. Pediatr*. — 2012. — V. 171, № 2. — P. 253–258.
27. Farci, P. Evolution of hepatitis C viral quasispecies and hepatic injury in perinatally infected children followed prospectively / P. Farci [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2006. — V. 103, № 22. — P. 8475–8480.
28. Remington, J.S. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn: Expert Consult (INFECTIOUS DISEASES OF THE FETUS AND NEWBORN INFANT) / J.S. Remington [et al.] // — 2011. — V. 15 — P. 1280.
29. Asselah, T. Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C / T. Asselah [et al.] // *Semin Liver Dis*. — 2007. — V. 27, № 1. — P. 13–27.
30. Neumann-Haefelin, C. Success and failure of virus-specific T cell responses in hepatitis C virus infection / C. Neumann-Haefelin, R.N.-H. Thimme, R. Thimme // *Dig. Dis*. — 2011. — V. 29, № 4. — P. 416–422.
31. Bevilacqua, E. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection / E. Bevilacqua [et al.] // *Virology*. — 2009. — V. 390, № 1. — P. 64–70.
32. Ruiz-Extremera, A. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children / A. Ruiz-Extremera [et al.] // *Hepatology*. — 2011. — V. 53, № 6. — P. 1830–1838.
33. Hashem, M. Strong hepatitis C virus (HCV)-specific cell-mediated immune responses in the absence of viremia or antibodies among uninfected siblings of HCV chronically infected children / M. Hashem [et al.] // *J Infect Dis*. — 2011. — V. 203, № 6. — P. 854–861.
34. Della Bella, S. Hepatitis C virus-specific reactivity of CD4+ -lymphocytes in children born from HCV-infected women / S. Della Bella [et al.] // *J. Hepatol*. — 2005. — V. 43, № 3. — P. 394–402.
35. Giovannetti, A. T-Cell immune activation in children with vertically transmitted hepatitis C virus infection. / A. Giovannetti [et al.] // *Viral Immunol*. — 2001. — V. 14, № 2. — P. 169–179.
36. Boxall, E. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies / E. Boxall [et al.] // *J. Clin. Virol*. — 2007. — V. 38, № 2. — P. 91–95.
37. Tarr, A.W. The role of humoral innate immunity in hepatitis C virus infection / A.W. Tarr [et al.] // *Viruses*. — 2012. — V. 4, № 1. — P. 1–27.
38. Ito, M. Peripheral B cells may serve as a reservoir for persistent hepatitis C virus infection / M. Ito [et al.] // *J. Innate. Immun*. — 2010. — V. 2, № 6. — P. 607–617.
39. Machida, K. Hepatitis C virus (HCV)-induced immunoglobulin hypermutation reduces the affinity and neutralizing activities of antibodies against HCV envelope protein / K. Machida [et al.] // *J. Virol*. — 2008. — V. 82, № 13. — P. 6711–6720.
40. Ito, M. HCV infection and B-cell lymphomagenesis / M. Ito [et al.] // *Adv Hematol*. — 2011. — P. 57–84.
41. Meunier, J.C. Neutralizing antibodies to hepatitis C virus in perinatally infected children followed up prospectively / J.C. Meunier [et al.] // *J. Infect. Dis*. — 2011. — V. 204, № 11. — P. 1741–1745.
42. Meyer, K. Antibody-dependent enhancement of hepatitis C virus infection / K. Meyer [et al.] // *J. Virol*. — 2008. — V. 82, № 5. — P. 2140–2149.
43. Klade, C.S. Hepatitis C virus-specific T cell responses against conserved regions in recovered patients / C.S. Klade [et al.] // *Vaccine*. — 2009. — V. 27, № 23. — P. 3099–3108.
44. Soderholm, J. Relation between viral fitness and immune escape within the hepatitis C virus protease / J. Soderholm [et al.] // *Gut*. — 2006. — V. 55, № 2. — P. 266–274.
45. Oniangue-Ndza, C. Compensatory mutations restore the replication defects caused by cytotoxic T lymphocyte escape mutations in hepatitis C virus polymerase / C. Oniangue-Ndza [et al.] // *J. Virol*. — 2011. — V. 85, № 22. — P. 11883–11890.
46. Petrovic, D. Hepatitis C virus--T-cell responses and viral escape mutations / D. Petrovic [et al.] // *Eur. J. Immunol*. — 2012. — V. 42, № 1. — P. 17–26.

47. Klenerman, P. T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional / P. Klenerman, R.K. Thimme, R. Thimme // *Gut*. — 2011. — P. 321–326.
48. Bowen, D.G. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection / D.G. Bowen, C.M.B. Walker, C.M. Walker // *Nature*. — 2005. — V. 436, № 7053. — P. 946–952.
49. Wherry, E.J. T cell exhaustion / E.J.W. Wherry // *Nat. Immunol.* — 2011. — V. 12, № 6. — P. 492–499.
50. Raziouh, B. Inhibitory molecules that regulate expansion and restoration of HCV-specific CD4+ T cells in patients with chronic infection / B. Raziouh [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — V. 141, № 4. — P. 1422–1431.
51. Saito, K. Hepatitis C virus inhibits cell surface expression of HLA-DR, prevents dendritic cell maturation, and induces interleukin-10 production / K. Saito [et al.] // *J. Virol.* — 2008. — V. 82, № 7. — P. 3320–3328.
52. Bolacchi, F. Increased hepatitis C virus (HCV)-specific CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes and reduced HCV-specific CD4+ T cell response in HCV-infected patients with normal versus abnormal alanine aminotransferase levels / F. Bolacchi [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2006. — V. 144, № 2. — P. 188–196.
53. Smyk-Pearson, S. Functional suppression by FoxP3+CD4+CD25(high) regulatory T cells during acute hepatitis C virus infection / S. Smyk-Pearson [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2008. — V. 197, № 1. — P. 46–57.
54. Arshad, M. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period—are they opportunities for treatment? / M. Arshad [et al.] // *J. Viral. Hepat.* — 2011. — V. 18, № 4. — P. 229–236.

---

*Авторский коллектив:*

*Лобзин Юрий Владимирович* — директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н., профессор, академик РАМН; тел. (812)223-41-86, e-mail: niidi@niidi.ru;

*Гусев Денис Александрович* — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел. (812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru;

*Луцкий Антон Александрович* — научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н.; тел. +7-911-208-21-71, e-mail: lutsikij@gmail.com.