

32. *Kruskal J.B.* Virtual colonoscopy // UpToDate.com. — 2000.
33. *Lambert R.* An overview of the epidemiology and prevention of digestive cancer // World Gastroenterol. News. — 2003. — Vol.8. — № 2. — P. 21–25.
34. *Letsou G. et al.* Screening for colorectal neoplasms. A comparison of the fecal occult blood test and endoscopic examination // Dis Colon Rectum. — 1987. — № 30 (11). — P. 839–843.
35. *Lieberman D.A. et al.* Of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer // N. Engl. J. Med. — 2000. — № 343. — P. 162–168.
36. *Lieberman D.A. et al.* One-Time Screening for Colorectal Cancer with Combined Fecal Occult-Blood Testing and Examination of the Distal Colon // N. Engl. J. Med. — 2001. — № 345. — P. 555–560.
37. *Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., Snover D.C., Bradley G.M., Schuman L.M., Ederer F.* Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study // N. Engl. J. Med. — 1993. — № 328. — P. 1365–1371.
38. *Mandel J.S.* Colorectal cancer screening // Cancer metastasis REV. — 1997. — Vol. 16. — P. 263–279.
39. *Calabresi Ed.P., Schein Ph.S., Rosenberg S.A.* Medical Oncology. Basic Principles and Management of Cancer. — New York-Toronto — London, 1985.
40. *Muller A.D., Sonnenberg A.* Protection by endoscopy against death from colorectal cancer // Arch Intern Med. — 1995. № 155. — P. 1741–1748.
41. *Nakama H., Zhang B., Fattah A.S.M.A.* A cost-effective analysis of the optimum number of stool specimens collected for immunochemical occult blood screening for colorectal cancer // Eur. J. of Cancer. — 2000. — Vol. 36. — P. 647–650.
42. Recommendations on cancer screening in the European Union: Position Paper/ Advisory Committee on Cancer Prevention // Europ. J. Cancer. — 2000, — Vol. 36. — P. 1473–1478.
43. *Rex D.K.* Surveillance colonoscopy after resection of colorectal polyps and cancer // ISSN 1070. — 7212–1998. — Vol. 6. — № 2. — P. 1–5.
44. *Rozen P. et al.* The relative value of fecal occult blood tests and flexible sigmoidoscopy in screening for large bowel neoplasia // Cancer. — 1987. — № 60 (10). — P. 2553–2558.
45. *Selby J.V.* Sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer: the Kaiser Permanenter Multifase Evaluation Study // J. Clinical Epidemiology. — 1988. — № 41. — P. 427–434.
46. *Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P., Weiss N.S.* A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer // N. Engl. J. Med. — 1992. — № 326. — P. 653–657.
47. *St. John D.S.B. Young G/P.* Stool occult blood testing for colorectal cancer: a critical analysis // Pract. Gastroenterol. — 1992. — № 8. — P. 19–23.
48. *Winawer S.J. et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup // N. Engl. J. Med. — 1993. — № 329. — P. 1977–1981.
49. *Winawer S.J.* Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112. — P. 594–642.
50. *Winawer S.J. et al.* A Comparison of Colonoscopy and Double-Contrast Barium Enema for Surveillance after Polypectomy // N. Engl. J. Med. — 2000. — № 342. — P. 1766–1772.
51. *Winawer S., Classen M.* The International Digestive Cancer Alliance // World Gastroenterol. News. — 2003. — Vol. 8. — № 1. — P. 23–26.
52. *Yoshida Y.* Mass screening of colorectal cancer. Abstracts of Russia — Jap. Med. Symposium. — Khabarovsk, 1998. — P. 318.

Поступила 08.08.2005

УДК 616.36-002-036.12-097

АУТОИММУННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Демчило А.П.

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен обзор литературы по аутоиммунным проявлениям при хроническом вирусном гепатите С — частота встречаемости, клинические особенности заболевания и принципы лечения.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, аутоантитела, аутоиммунный гепатит, интерферон.

AUTOIMMUNE MANIFESTATIONS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Demtchilo A.

Gomel state medical university

Review of the literature is presented in article on autoimmune manifestations in chronic viral hepatitis C — a frequency of finding, clinical particularities of the disease and principles of the treatment.

Key words: chronic viral hepatitis C, autoantibodies, autoimmune hepatitis, interferone.

Хронический вирусный гепатит С является одной из актуальных проблем в гепатологии. Характерной особенностью инфекции является ее высокая хроничность, составляющая 60–80%, с возможным развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Для хронической HCV-инфекции характерно малосимптомное течение и отсутствие клинико-биохимических признаков, несмотря на прогрессирующий характер гистологических изменений в ткани печени. В большинстве случаев хронический гепатит С (ХГС) имеет бессимптомное течение вплоть до поздних стадий, когда развивается цирроз печени. У некоторых больных заболевание выявляется только при развитии декомпенсации цирроза или развитии гепатоцеллюлярной карциномы [7].

В патогенезе хронической HCV-инфекции имеют значение прямое цитопатическое действие вируса, высокая способность вируса к изменчивости, что обуславливает неполноценность протективного иммунитета, Т-клеточная анергия, отсутствие вируснейтрализующих свойств у антител, аутоиммунные реакции [5]. Участие аутоиммунных механизмов в повреждении печени при ХГС предполагается на основании высокой частоты выявления серологических маркеров аутоиммунитета. Выявление сывороточных аутоантител отражает наиболее частый феномен аутоиммунизации при HCV-инфекции, который диагностируют у 40–65% больных [1]. В качестве ключевого звена в патогенезе развития внепеченочных проявлений HCV-инфекции рассматривается лимфотропность вируса с преимущественной репликацией в В-лимфоцитах, следствием которой становятся снижение порога активации В-лимфоцитов, их клональная пролиферация, повышенная продукция иммуноглобулинов (различных аутоантител, поли- и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора) и об-

разование иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов [8]. В ряде исследований продемонстрирована повышенная частота развития аутоиммунных осложнений у больных с гаплотипами главного комплекса гистосовместимости HLA DR3, DR4, DR52 и DQ2, т.е. с гаплотипами, ассоциированными с аутоиммунным гепатитом (АИГ) и другими аутоиммунными заболеваниями.

Персистенция вируса гепатита С в организме приводит к нарушениям функционирования иммунной системы, основным проявлением которых является появление органоспецифических и неспецифических аутоантител в сыворотке крови, во многих случаях сопровождаемое аутоиммунным поражением соответствующих органов.

Спектр аутоантител достаточно широк и включает антинуклеарные (ANA, у 8–63% больных), антигладкомышечные (SMA, 5–65%), антимитохондриальные (AMA, 4–8%), антифосфолипидные — до 25%, антиуреидные (10–20%), к печеночно-почечным микросомам (ЛКМ — 1,0–20%), антитела к ДНК и нуклеопротеинам, антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA) [1, 2]. Чаше всего титры этих антител не достигают значений, являющихся диагностическими для той или иной патологии. У 90% больных титры антинуклеарных и антимитохондриальных антител не превышают 1:80, еще реже встречаются больные, серопозитивные одновременно по двум антителам [1, 9]. Кроме того, нередко аутоантитела при ВГС-инфекции являются поликлональными, в то время как при аутоиммунных заболеваниях печени они контактируют со строго определенными эпитопами. Высказывается предположение, что все выявляемые при HCV-инфекции аутоантитела являются вторичным феноменом по отношению к деструкции ткани и поликлональной активации В-лимфоцитов ци-

токинами, не связаны с этиологическим фактором и не имеют патогенетического и клинического значения [1]. Причиной появления ряда аутоантител, например, LKM-1 против печеночного микросомального цитохрома P450 2D6, может быть разрушение клеток печени и выход в кровяное русло внутриклеточных белков. Фрагменты этих белков могли не контактировать с Т-лимфоцитами в процессе их созревания, и клональная делеция специфичных к ним Т-лимфоцитов не произошла. Другая точка зрения предполагает этиологическую роль HCV в развитии аутоиммунных проявлений [11]. Среди возможных механизмов индукции HCV-аутоиммунных реакций основную роль отводят механизму молекулярной мимикрии между антигенными структурами вируса и эпитопами клеток хозяина [8]. Индукция аутоантител может происходить за счет сходства структуры эпитопов белков ВГС и белков организма-хозяина. Например, один из эпитопов белка нуклеокапсида ВГС имеет большое сходство с аутоэпитопом анти-GOR антител, и этот эпитоп ВГС может стимулировать образование анти-GOR антител. Это не аутоантитела, а анти-вирусные антитела с перекрестной реактивностью против белков организма-хозяина. Подобные механизмы индукции аутоиммунитета за счет сходства эпитопов белков вируса и организма-хозяина постулируются для аутоиммунных реакций, вызываемых различными вирусами, например, вирусом простого герпеса, а также другими инфекционными агентами.

Аутоиммунные реакции развиваются в тех случаях, когда в организме появляются специфические антитела или субпопуляции Т-клеток, способные взаимодействовать с собственными антигенами. В качестве аутоантигенов могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, сахара, стероиды.

Антинуклеарные аутоантитела (ANA) — гетерогенная группа аутоантител к нуклеопротеидам, гистонам и негистоновым белкам. В общем виде их часто объединяют названием антиядерные антитела или антинуклеарный фактор. ANA выявляются при самых различных заболеваниях человека. В частности, их наличие может быть связано с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, системная красная вол-

чанка, смешанные заболевания соединительной ткани, склеродермия, синдром Шегрена, дерматомиозит, полимиозит, аутоиммунный гепатит, а также при вирусном гепатите, циррозе, мононуклеозе и других вирусных инфекциях. Частота положительной реакции на ANA среди нормальной популяции составляет примерно 2–4% [6].

Антинуклеарные антитела подразделяются на три группы: истинные ядерные антитела (анти ANA — dsДНК, ssДНК, гистоны, ядерные РНК и ДНК), антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (анти ENA — Sm, sn-RNP, Scl 70, PM-1) и антитела к цитоплазматическим антигенам (SS-A (Ro), SS-B (La), Jo-1).

На сегодняшний день наиболее изученными являются двуспиральная (нативная) ДНК (dsДНК), односпиральная (денатурированная) ДНК (ssДНК), Sm — антитела к негистоновым белкам (soluble macroglobulin), sn-RNP (малые частицы ядерных нуклеопротеинов), комплекс RNP/Sm, который стабилизируется рибонуклеиновой кислотой, антиген Scl-70 (scleroderma antibody) — белок с молекулярной массой 70 kD, связанная с транспортной РНК гистидин РНК-синтетаза (Jo-1 антиген) [6].

Антитела к ДНК подразделяются на 2 группы — антитела, связывающиеся с денатурированной односпиральной ДНК — ssДНК, и антитела, связывающиеся с нативной двуспиральной ДНК — dsДНК

Антитела к односпиральной ДНК направлены против нуклеотидного компонента, который в нативной ДНК находится внутри спиральной пространственной структуры молекулы. Они являются главными составляющими большинства антиядерных антител. Эти антитела неспецифичны и выявляются при разнообразных заболеваниях соединительной ткани — системной красной волчанке, ревматоидном артрите, аутоиммунном гепатите, а также при миелолейкозах.

Антитела к двуспиральной dsДНК относятся к группе антинуклеарных антител, направленных против фосфатного компонента ДНК. Они являются более специфичными и появляются в основном при системной красной волчанке. При количественном обследовании на наличие антител к ДНК методом иммуноферментного анализа повышенным считается уровень более 20 Ед/мл.

Антимитохондриальные антитела (АМА) — гетерогенная группа аутоантител против различных белков, расположенных на внутренней и внешней мембране митохондрий. В настоящее время известны антитела к 9 антигенам внутренней и внешней митохондриальной мембраны. При использовании флуоресцентного анализа на срезах различных органов антимитохондриальные антитела проявляют различную специфичность. Для АМА-М1 аутоантигеном является кардиолипин, для АМА-М2 — белки альфа-кетодегидрогеназного комплекса, для АМА-М4 — белки, связанные с сульфитоксидазой, АМА-М7 — саркосиндегидрогеназа, АМА-М9 — белки, связанные с гликогенфосфорилазой. Для некоторых субтипов АМА их специфический основной белок-антиген остается неизвестным.

Субтипы анти-М2, -М4, -М8, -М9 выявляются при первичном билиарном циррозе печени. Титр антимитохондриальных антител часто коррелирует с активностью ПБЦ. АМА могут обнаруживаться на доклинической стадии и не исчезают на протяжении всего периода болезни. Антитела к антигену внутренней мембраны митохондрий М2 обнаруживают почти во всех случаях ПБЦ и считают патогномичными для этого заболевания. Антимитохондриальные антитела М4 выявляют при заболевании с чертами как ПБЦ, так и аутоиммунного гепатита (overlap-syndrome), М8 — при быстро прогрессирующей форме ПБЦ, М9 — на ранних стадиях ПБЦ. Остальные антитела ассоциированы с другими заболеваниями: анти-М1 — с сифилисом, анти-М3 — с лекарственным гепатитом или лекарственной красной волчанкой, анти-М5 — с заболеваниями соединительной ткани (СКВ, аутоиммунная гемолитическая анемия), анти-М7 — с миокардитом, кардиомиопатией [6, 9]. При количественном обследовании на наличие антимитохондриальных антител методом иммуноферментного анализа повышенным считается уровень более 10 Ед/мл.

При HCV-инфекции нередко обнаруживается ряд органоспецифических антител (антитела к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, к микросомам щитовидной железы, к тромбоцитам и др.), в основе образования которых, наряду с активацией В-лимфоцитов, предполагаются механизмы молекулярной мимикрии [1].

Многие авторы указывают на связь между HCV-инфекцией и тиреоидной патологией. Поражение щитовидной железы представляет собой один из наиболее частых аутоиммунных синдромов, ассоциированных с HCV-инфекцией. Аутоантитела к тканям щитовидной железы могут выявляться у 5,2–12,5% больных ХГС [1] и даже до 60% [2]. При HCV-инфекции регистрируются различные формы дисфункции щитовидной железы — гипо-, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), обнаружение антител к тиреоглобулину (анти-ТГ) и тиреопероксидазе (анти-ТПО) в диагностических титрах. Частота выявления антитиреоидных антител у больных ХГС колеблется в различных регионах от 4,6 до 61,1%. Наиболее часто обнаруживаются анти-ТПО — у 5,6–15%, анти-ТГ — у 4,7% [8]. Вместе с тем лишь небольшая часть больных, имеющих антитиреоидные антитела, страдает тиреоидной дисфункцией, протекающей, как правило, субклинически [2, 10].

С присутствием аутоантител связаны аутоиммунные заболевания, частота которых у больных ХГС достоверно выше, чем у неинфицированных ВГС: смешанная криоглобулинемия, аутоиммунные тиреоидит и тромбоцитопения, красный плоский лишай, поздняя кожная порфирия, кожные аллергические реакции, ксеростомия и ксерофтальмия, аутоиммунный гепатит в дополнение к вирусному, миозиты и миалгии, полиневропатия, синдром Шегрена, артралгии и артриты. Для больных гепатитом С характерна также большая частота встречаемости сахарного диабета по сравнению с неинфицированными лицами.

Роль HCV-инфекции как основного этиологического фактора доказана при смешанной криоглобулинемии. При В-клеточной лимфоме, иммунной тромбоцитопении, синдроме Шегрена, аутоиммунном тиреоидите, поздней кожной порфирии, красном плоском лишае имеются доказательства роли HCV-инфекции как одного из этиологических факторов. При других заболеваниях (узелковый периартериит, синдром Бехчета, фиброзирующий альвеолит, полимиозит, дерматомиозит, миокардит, полиартрит, ревматоидный артрит, миастения, системная склеродермия, сахарный диабет, витилиго, узловатая эритема, множественная миелома, аутоиммунная гемолитическая анемия, апластиче-

ская анемия и др.) роль HCV-инфекции как одного из этиологических факторов вероятна, требуются дополнительные доказательства [8].

Следует подчеркнуть ряд особенностей внепеченочных проявлений при HCV-инфекции:

- внепеченочные проявления наблюдаются чаще у женщин, за исключением узелкового периартериита и злокачественной лимфоопролиферации;

- частота их выявления нарастает по мере увеличения длительности персистенции вирусов и существования болезни печени;

- внепеченочные проявления болезни наблюдаются в разных сочетаниях, что создает картину системного заболевания;

- активность хронического заболевания печени не всегда совпадает с наличием и выраженностью внепеченочных проявлений;

- внепеченочные проявления могут приобретать ведущее значение в картине болезни и определять ее прогноз (миокардит, узелковый периартериит, васкулит);

- позднее распознавание хронических вирусных заболеваний печени может быть обусловлено преобладанием внепеченочных проявлений;

- при лечении хронического вирусного гепатита должен учитываться иммуномодулирующий эффект интерферона, что может привести к нарастанию иммунологических нарушений, прогрессированию и появлению новых внепеченочных проявлений;

- внепеченочные проявления вирусных гепатитов заслуживают внимания в связи с интенсивно изучаемой в последние годы ролью вирусов гепатита в развитии аутоиммунного гепатита;

- отмечается идентичность внепеченочных проявлений (аутоиммунных синдромов) и изменений ряда лабораторных показателей (гипергаммаглобулинемия, аутоантитела) при аутоиммунных гепатитах и хронических вирусных гепатитах В и С [8].

Важным самостоятельным аспектом проблемы является взаимосвязь HCV-инфекции и аутоиммунного гепатита. Аутоиммунный гепатит в самостоятельную нозологическую форму выделен с 50-х годов, однако стандартные критерии его диагностики сформулированы лишь в самое последнее время [9]. Появилась возможность исключать вирусную инфекцию с помощью чувствительных и специфичных диагностических методов, подтверждать наличие иммунных реакций с помощью диагностических наборов с иммуносерологическими маркерами. Это позволило считать существование аутоиммунного гепатита доказанным, а стандартизацию методов его диагностики — вполне оправданной. Детальный серологический анализ подтвердил гетерогенность аутоиммунного гепатита. Выделяют четыре типа аутоиммунного гепатита в зависимости от сочетания выявляемых аутоантител (табл. 1).

Таблица 1

Серологические отличия разных типов аутоиммунного гепатита [7]

Тип аутоиммунного гепатита	Аутоантитела					
	ANA	LKM1	SLA	SMA	AMA	HCV
1	+	-	-	+	-	-
2a	-	+	-	-	-	-
2в	-	+	-	-	-	+
3	-	-	+	+/-	+/-	-
4	-	-	-	+	-	-

Примечание: Аутоантитела: ANA — антинуклеарные, LKM1 — печеночно-почечные митохондриальные, SLA — к растворимому печеночному антигену, SMA — к гладкой мускулатуре, AMA — антимитохондриальные.

Стандартизированные критерии позволяют поставить определенный диагноз ау-

тоиммунного гепатита, но при использовании этих критериев отсеиваются многие

больные с признаками аутоиммунных нарушений. Атипичные формы аутоиммунного гепатита встречаются достаточно часто.

Классификация атипичных форм аутоиммунного гепатита [9].

1. Смешанные синдромы:

— аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз;

— аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит;

— аутоиммунный гепатит и хронический вирусный гепатит.

2. Обособленные синдромы:

— аутоиммунный холангит;

— идиопатический хронический гепатит.

Смешанный синдром: аутоиммунный гепатит / хронический вирусный гепатит — может быть с преобладанием вирусного компонента или с преобладанием аутоиммунного компонента.

Было установлено, что анти-НСV с преимущественной частотой обнаруживаются при аутоиммунном гепатите 2 типа - субтипе 2b. Избирательная частота НCV-инфекции при аутоиммунном гепатите подтверждается и при определении НCV-РНК методом ПЦР. Субтип 2b, в отличие от классического аутоиммунного гепатита (субтип 2a), весьма близок по течению к хроническому ГС. При данном субтипе регистрируется слабая реакция больных на ГКС. Высказывается предположение о том, что НCV-инфекция «запускает» механизмы формирования аутоиммунного гепатита, возможно, в результате нарушений процессов апоптоза гепатоцитов [7]. Такой преимущественной способностью обладает НCV 1a. Развитие аутоиммунных механизмов, только меньшей выраженности, описано и при некоторых других вирусных инфекциях (HDV, Herpes simplex-1, вирус Эпштейна-Барр). Остается невыясненным, какие механизмы лежат в основе трансформации транзиторных аутоиммунных реакций, присущих вирусным инфекциям, в стабильные, определяющие самопрогрессирующий характер патологических изменений в печени. Возможно, решающее значение имеет генетическая предрасположенность больных к формированию аутоиммунного гепатита. Особенности распределения разных HLA-фенотипов на разных территориях, наряду с неодинаковой структурой генотипов НCV, также мо-

гут обусловить отмеченные различия в частоте обнаружения анти-НСV у больных аутоиммунным гепатитом. Согласно третьему объяснению, избирательная частота выявления анти-НСV может быть связана с так называемой молекулярной мимикрией. Основным критерием установления аутоиммунного гепатита 2-го типа является накопление LKM 1-антител. Допускают, что в их присутствии индикация анти-НСV может давать ложноположительные реакции [7].

Многие исследователи отмечают, что нет гистопатологических признаков, которые могут быть патогномоничными для гепатита С. Невозможно поставить диагноз НCV-инфекции на основании только гистопатологических признаков, не имея клинических и серологических данных. Биопсия может дать гистологическую характеристику поражения печени, но не диагностировать НCV-инфекцию.

С другой стороны, не отрицается, что существует ряд гистологических признаков, которые часто встречаются при НCV-инфекции. К морфологическим признакам, которые могут с большой вероятностью встречаться при гепатите С, относят сочетание жировой и гидропической дистрофий, фокальные некрозы гепатоцитов, выраженную гетерогенность гепатоцитов, активацию синусоидальных клеток, цепочки лимфоцитов в синусоидах, наличие лимфоидных фолликулов в портальных трактах, поражение желчных протоков и их пролиферацию [12]. Наиболее достоверным, но непостоянным признаком гепатита С являются так называемые лимфоидные фолликулы, которые представлены скоплением В-лимфоцитов, вокруг которых располагаются Т-лимфоциты. При хроническом гепатите С чаще и более выражена гетерогенность гепатоцитов, проявляющаяся в дисплазии гепатоцитов вплоть до дисконфлюэнтности печеночных балок. В то же время при гепатите С, по сравнению с гепатитом В, менее выражены компенсаторно-приспособительные реакции, которые проявляются менее частой регистрацией многоядерных гепатоцитов и полиморфизмом их ядер. Гистологическая активность также зависит от иммуноопосредованных процессов, в частности, аутоиммунных, что косвенно подтверждается выраженной лимфоцитарной инфильтра-

цией перипортальной соединительной ткани вплоть до развития лимфоидных фолликулов [9].

Необходимо отметить высокое сходство общей гистологической картины при хроническом гепатите С и аутоиммунном гепатите, при котором также отсутствуют специфические гистологические признаки [3, 4]. С гистологической точки зрения АИГ представляет собой воспаление ткани печени, характеризующееся развитием перипортального гепатита со ступенчатыми или мостовидными некрозами, лимфомакрофагальной инфильтрацией в портальной и перипортальной зонах, нередко со значительным количеством плазматических клеток. В большинстве случаев АИГ ведет к нарушению дольковой структуры печени с избыточным фиброгенезом и к формированию цирроза печени. Цирроз имеет черты макронодулярного и формируется на фоне незатухающей активности патологического процесса. Изменения гепатоцитов представлены гидропической, реже жировой дистрофией [3, 9].

Выраженное морфологическое сходство не позволяет определить, какое из заболеваний преобладает — аутоиммунный гепатит или вирусный. Важно отметить, что у больных со смешанными признаками наличие умеренного или выраженного ступенчатого некроза и выраженной инфильтрации портальных трактов плазматическими клетками служит решающим доказательством преобладания аутоиммунного компонента, а выраженная жировая дистрофия, поражение желчных протоков или значительное скопление лимфоидных клеток в портальной системе свидетельствуют о преобладании вирусного заболевания [9].

При различных повреждениях печени происходит регенерация паренхиматозных клеток и восстановление стромы. При нарушении регенераторного процесса в печени происходит постепенное накопление соединительной ткани (склероз, фиброз), наступает структурная перестройка органа и формируется цирроз [12]. Доказано, что степень гистологической активности коррелирует со скоростью развития фиброза как при гепатите В, так и при гепатите С. В то же время такие морфологические проявления как лимфоидные фолликулы, стеатоз, холангит не имеют прогностического

значения для формирования цирроза печени [12]. Некоторые исследования показали, что при HCV-инфекции степень воспаления остается относительно постоянной в течение более чем 20 лет от момента инфицирования, но степень фиброза увеличивается со временем.

Лечение

Лечение случаев верифицированной ВГС-инфекции с выраженным аутоиммунным компонентом представляет особые трудности. Назначение α -интерферона (ИФН), который сам по себе является индуктором аутоиммунных процессов, может привести к обострению клинического течения заболевания, вплоть до развития прогрессирующего ухудшения функции печени [1]. Описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности на фоне применения α -ИФН у больных ХГС с наличием маркеров аутоиммунизации. В то же время кортикостероиды при вирусном гепатите способствуют усилению репликации вируса за счет подавления механизмов естественной противовирусной резистентности. Как правило, наличие аутоантител, не обладающих органоспецифичностью, и криоглобулинов не сказывается на эффективности терапии интерфероном. У таких больных практически не отмечено возникновение дополнительных побочных реакций по сравнению с больными ХГС без аутоиммунных проявлений. Более того, лечение одним интерфероном и интерфероном с рибавирином приводит к ослаблению аутоиммунных реакций и исчезновению клинических симптомов криоглобулинемии вместе с уменьшением или исчезновением виремии [8]. Это является дополнительным свидетельством тому факту, что ВГС может быть этиологическим агентом данных аутоиммунных заболеваний. Однако применение интерферона при наличии антитиреоидных и LKM-1 антител часто вызывает усиление аутоиммунной реакции. Присутствие данных аутоантител в сыворотке крови является противопоказанием к такому лечению. У пациентов с гепатитом С и аутоиммунными реакциями также повышен риск развития сахарного диабета при лечении интерфероном.

Предлагается применение кортикостероидов при титрах ANA или SMA более 1:320, в случае же меньшей выраженности

аутоиммунного компонента и выявления сывороточной ВГС РНК рекомендуется назначение а-ИФН [9]. Другие авторы предпочитают не придерживаться столь строгих критериев, указывая на хороший эффект иммуносупрессоров (преднизолона и азатиоприна) при ВГС-инфекции с выраженным аутоиммунным компонентом.

Возможные варианты тактики лечения больных ВГС-инфекцией с аутоиммунным компонентом предусматривают:

— ориентирование на титры аутоантител;

— проведение иммуносупрессивной терапии, т.к. на основании отечественного и зарубежного клинического опыта следует признать, что применение иммуносупрессоров при ХГС с аутоиммунными проявлениями безопаснее, чем а-ИФН;

— подавление иммуносупрессорами аутоиммунных проявлений с последующим применением а-ИФН [9].

Терапия а-ИФН даже у больных без значительного исходного аутоиммунного компонента может приводить к появлению разнообразных аутоиммунных синдромов. Их выраженность варьирует от бессимптомного образования аутоантител до развернутой клинической картины классического аутоиммунного заболевания. По крайней мере, один вид аутоантител появляется на фоне интерферонотерапии у 33–87% больных ХГС. Наиболее частым из аутоиммунных синдромов является нарушение функции щитовидной железы в форме гипо- или гипертиреоза, развивающееся у 2,5–20% пациентов. При этом данная патология может сохраняться и после отмены а-ИФН [13].

К другим аутоиммунным синдромам и заболеваниям, возникающим или манифестирующим на фоне интерферонотерапии, относятся сахарный диабет, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, псориаз, ревматоидный артрит, СКВ-подобный синдром, саркоидоз, первичный билиарный цирроз.

Прогнозировать возникновение подобных осложнений затруднительно. Необходимыми до начала лечения а-ИФН представляются тщательная верификация диагноза гепатита С и определение максимально возможного исходного спектра аутоантител. Необходимо тестирование пациентов с гепатитом С на наличие аутоиммунных проявлений из-за частой необходимости особого подхода к их лечению. И наоборот, пациенты с опреде-

ленными аутоиммунными заболеваниями должны быть тестированы на инфицирование ВГС, поскольку системное действие ВГС, которое в настоящее время более чем очевидно, может вызывать аутоиммунные проявления.

Таким образом, вирус гепатита С, персистируя как в гепатоцитах, так и в лимфоидных клетках и приводя не только к органоспецифичным, но и к системным нарушениям, может считаться возбудителем мультисистемного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. — М.: Вести, 2001. — 102 с.
2. *Ключарева А.А.* Лечение вирусных гепатитов. — М.: Доктор Дизайн, 2003. — 216 с.
3. Критерии диагностики аутоиммунного гепатита. Отчет Международной группы по аутоиммунному гепатиту, 1999 г. // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 9 (1) — С. 12–15.
4. *Никитин И.Г., Стржаков Г.И.* Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 3. — С. 7–11.
5. *Подымова С.Д.* Болезни печени. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
6. *Потехин О.Е., Малышев В.С.* Современное состояние иммунологической диагностики аутоиммунных заболеваний // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 1 — С. 44–47.
7. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты. — СПб.: ТЕЗА, 1997. — 306 с.
8. Хронический вирусный гепатит / Под ред. *В.В. Серова, З.Г. Апросиной.* — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
9. *Czaja A.J.* The variant forms of autoimmune hepatitis. Translated with permission of the American College of Physicians. — 1996. — № 125. — P. 588–598.
10. *Broussolele C., Steineur M.P., Bailly F. et al.* Hepatitis C virus infection and thyroid diseases // Rev. Med. Intern. — 1999. — № 20 (9). — P. 766–773.
11. *Manns M.P.* Autoantibodies in chronic hepatitis: Diagnostic reagents and scientific tools to study etiology, pathogenesis and cell biology // Progr. Liver Dis. — 1994. — Vol. 12. — P. 137–156.
12. *Saaden S., Cammell G., Carey W.D. et al.* The role of liver biopsy in chronic hepatitis C // Hepatology. — 2001. — Vol. 33. — № 1. — P. 196–200.
13. *Wong V., Fu A.X., George J. et al.* Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. // Clin Endocrinol (Oxf). — 2002. — № 56 (6). — P. 793–798.

Поступила 18.10.2005