

46. Schenk U., Westendorf A.M., Radaelli E. et al. Purinergic control of T cell activation by ATP released through pannexin-1 hemichannels. *Sci. Signal.* 2008, Sep. 30; 1 (39): ra6.
47. Schuler P.J., Harasymczuk M., Schilling B. et al. Separation of human CD4+CD39+ T cells by magnetic beads reveals two phenotypically and functionally different subsets. *J. Immunol. Methods.* 2011, Jun 30; 369 (1-2): 59-68.
48. Shieh C.H., Heinrich A., Serchov T. et al. P2X7-dependent, but differentially regulated release of IL-6, CCL2, and TNF- α in cultured mouse microglia. *Glia.* 2014, Apr; 62 (4): 592-607. doi:10.1002/glia.22628. Epub 2014 Jan 28.
49. Shoji K.F., Sáez P.J., Harcha P.A. et al. Pannexin1 channels act downstream of P2X 7 receptors in ATP-induced murine T-cell death. *Channels (Austin).* 2014, 8 (2): 142-156.
50. Sung S.S., Young J.D., Origlio A.M. et al. Extracellular ATP perturbs transmembrane ion fluxes, elevates cytosolic Ca²⁺, and inhibits phagocytosis in mouse macrophages. *J. Immunol.* 2001, Feb 1; 166 (3): 1611-1617.
51. Velasquez S., Eugenin E.A. Role of Pannexin-1 hemichannels and purinergic receptors in the pathogenesis of human diseases. *Front Physiol.* 2014, Mar 14.
52. Weber F.C., Esser P.R., Müller T. et al. Lack of the purinergic receptor P2X (7) results in resistance to contact hypersensitivity. *J. Exp. Med.* 2010, Nov 22; 207 (12): 2609-2619.
53. Wiley J.S., Sluyter R., Gu B.J. et al. The human P2X7 receptor and its role in innate immunity. *Tissue Antigens.* 2011, Nov; 78 (5): 321-332.
54. Xie R., Xu J., Wen G. et al. The P2Y2 nucleotide receptor mediates the proliferation and migration of human hepatocellular carcinoma cells induced by ATP. *J. Biol. Chem.* 2014, Jul 4; 289 (27): 19137-19149.
55. Yao Y., Levings M.K., Steiner T.S. ATP conditions intestinal epithelial cells to an inflammatory state that promotes components of DC maturation. *Eur. J. Immunol.* 2012, Dec; 42 (12): 3310-3321.
56. Yip L., Woehrle T., Corriden R. et al. Autocrine regulation of T-cell activation by ATP release and P2X7 receptors. *FASEB J.* 2009, Jun; 23 (6): 1685-1693.

Поступила 30.06.15

Контактная информация: Семенова Ирина Борисовна, д.м.н.,
105064, Москва, М. Казенный пер., 5а, р.т. (495)917-49-00

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

И.П.Балмасова, Р.И.Сепиашвили, Е.С.Малова

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА В И ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Российский университет дружбы народов, Москва

Хронический гепатит В относится к категории социально значимых заболеваний в силу своей широкой распространенности во всем мире и высокой частоты неблагоприятных исходов этого заболевания. В основе развития хронической формы гепатита В лежат особенности взаимодействия вируса гепатита В с иммунной системой человека, сопровождающиеся развитием механизмов ускользания возбудителя от иммунологического надзора. В основе указанных механизмов лежат молекулярно-биологические особенности вируса гепатита В, рассмотрение которых входит в содержание данного обзора. При этом в основу характеристики взаимодействия вирусных белков с клетками иммунной системы положены стадии иммунопатогенеза данного заболевания, выделение которых принято в современной зарубежной литературе.

Журн. микробиол., 2016, № 2, С. 119—126

Ключевые слова: вирус гепатита В (ВГВ), репликация ВГВ, хронический гепатит В, иммунопатогенез, субпопуляции Т-лимфоцитов

MOLECULAR BIOLOGY OF HEPATITIS B VIRUS AND IMMUNOPATHOGENESIS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia

Chronic hepatitis B belongs to a category of socially significant diseases due to its wide abundance in the world and high frequency of unfavourable outcomes of this disease. Features of interaction of hepatitis B virus with human immune system, accompanying development of mechanisms of escape from immunological control, is the basis of development of chronic hepatitis B. Molecular-biological features of hepatitis B virus are the basis of the indicated mechanisms, and the content of this review is their examination. Herewith, stages of immunopathogenesis of this disease is the basis of characteristics of interaction of viral proteins with cells of immune system, and isolation of those is accepted in contemporary foreign literature.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 2, P. 119—126

Key words: hepatitis B virus (HBV), HBV replication, chronic hepatitis B, immunopathogenesis, T-lymphocyte subpopulations

Вирусный гепатит В, несмотря на успехи вакцинации и противовирусной терапии данного заболевания, остается одной из актуальных медико-социальных проблем человечества. В мире насчитывается 350 — 400 млн человек, хронически инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ), распространенность ВГВ-инфекции в разных странах колеблется от 0,1 до 20% [4, 37], и ежегодно около 1 млн человек умирают от ассоциированных с ВГВ-инфекцией причин [4, 36].

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ХГВ), в 10 — 30% случаев связана с повышенным риском развития прогрессирующей болезни печени, сопровождающейся фиброзными и цирротическими изменениями в этом органе [1, 36, 28, 41]. В течение 5 лет примерно у каждого четвертого пациента с циррозом, обусловленным гепатитом В, наступает декомпенсация функции печени, еще у 5 — 10% пациентов развивается гепатоклеточная карцинома. Без лечения примерно 15% пациентов с циррозом умирают в течение 5 лет [33, 34].

В основе хронизации ВГВ-инфекции, патогенеза воспалительных и фиброзных изменений в печени, а также онкогенеза при развитии хронического гепатита В лежат сложные взаимодействия между вирусом и клетками макроорганизма, с иммунной системой организма-хозяина [4, 5, 7, 42]. Клинико-экспериментальные исследования этой проблемы уже приносят свои плоды в виде разработки способов диагностической оценки заболевания, его профилактики и лечения. Тем не менее, новые сведения о механизмах иммунопатогенеза хронического гепатита В постоянно требуют осмысления и служат основой для рождения новых идей.

ВИРУС ГЕПАТИТА В, ЕГО СТРУКТУРА И РЕПЛИКАЦИЯ

Вирус гепатита В — гепатотропный ДНК-содержащий вирус семейства *Hepadnaviridae*, вызывает острую и хроническую инфекцию печени, экспрессируя при этом довольно скудный репертуар вирусных белков [50].

Вирус гепатита В во многом уникален. Его геном представлен двуцепочечной молекулой ДНК — наименьшей из всех ныне идентифицированных у ДНК-содержащих вирусов. ДНК ВГВ состоит приблизительно из 3200 нуклеотидов и имеет линейную структуру. Наружная минус-цепь длиннее внутренней плюс-цепи на 15 — 45%. Минус-цепь в двунитевой части имеет разрыв на 5'-конце, к которому ковалентно присоединен белок с ферментативной активностью — обратная транскриптаза вируса. Плюс-цепь ДНК ВГВ также имеет линейную структуру с малой молекулой РНК на 5'-конце. Молекулы ДНК ВГВ заключены в белковую оболочку, состоящую из белка кора с антигенной структурой, обозначаемой как HBsAg, и белка прерора — HBeAg. Снаружи располагаются белки конверта — HBsAg, S1 (M), S2 (L) [9, 46, 52].

Ранние этапы жизненного цикла ВГВ в гепатоцитах включая проникновение ви-

руса, его раздевание, миграцию вирусного генома в ядро клетки раскрыты не полностью.

Так, известно, что в начале инфекционного процесса минус-цепь вирусного генома замыкается с образованием закрытой циркулярной ДНК в результате отсоединения обратной транскриптазы и малой РНК. Закрытая циркулярная ДНК служит матрицей для трех молекул вирусной матричной РНК (мРНК), а также так называемой прегеномной РНК (пгРНК), а сам процесс транскрипции зависит от большого числа печеночных транскрипционных факторов. Кроме того, вирусная ДНК обладает способностью к встраиванию в геном гепатоцита [26, 50].

Прегеномная РНК является основой для синтеза белков нуклеокапсида вируса и вирусной обратной транскриптазы. Этот процесс осуществляется в эндоплазматическом ретикулуле после выхода прегеномной RNA из ядра в цитоплазму гепатоцита. Вновь образовавшаяся обратная транскриптаза присоединяется к 5'-концу молекул прегеномной РНК, и этот комплекс упаковывается в нуклеокапсид, внутри которого начинается синтез вирусной ДНК. Вначале образуется минус цепь, которая, в свою очередь, служит матрицей для синтеза плюс-цепи. В результате формируется двуцепочечная вирусная ДНК, а нуклеокапсид достигает зрелости, покрываясь белками конверта после присоединения к эндоплазматической сети. Кроме того, вновь образованный нуклеокапсид может пополнять число кольцевых ДНК, образующихся в цитоплазме клетки с участием обратной транскриптазы [29, 50].

Другие три непрегеномные мРНК кодируют синтез поверхностных белков конверта и дополнительных генных продуктов ВГВ [29]. При репликации вирусных частиц синтезируются 3 типа поверхностных полипептидов конверта: L (длинные), M (средние) и S (короткие). Последние, образующиеся в избытке, традиционно именуется как HBsAg и наиболее часто определяются в крови инфицированных ВГВ [46, 52].

Функции дополнительных генных продуктов ВГВ — е антигена (HBeAg) и X-белка вируса (HBxP) очень тесно связаны с патогенезом хронического гепатита В и его исходами. Для X-белка вируса доказано участие в онкогенезе, HBeAg, как уже говорилось, представляет собой конечный продукт процессинга одной из четырех вирусных РНК, образующихся в ходе транскрипции кольцевой ДНК [46]. Известно, что обнаружение данного антигена в циркуляторном русле ВГВ-инфицированных является суррогатным маркером высокого уровня вирусной репликации [46, 52]. В зависимости от присутствия или отсутствия данного антигена в крови различают соответственно HBeAg-позитивный или HBeAg-негативный варианты течения хронического гепатита В [11]. Первый характеризуется более тяжелым течением с непредсказуемыми спонтанными вспышками печеночного воспаления, быстро прогрессирующего в выраженный фиброз печени [13].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

Столь сложный путь репликации вируса гепатита В, его тесная и разнообразная функциональную взаимосвязь с человеческим организмом порождают высокую вероятность изменчивости ВГВ.

Действительно, геном ВГВ проявляет определенную нуклеотидную дивергенцию, в соответствии с которой выделяют 8 основных генотипов этого вируса (А—Н). Исследования показали различное географическое распространение генотипов ВГВ. Так, генотип А чаще определялся на севере Европы, в Северной Америке, Индии, ряде стран Африки. Генотипы В и С преобладали в Восточной Азии и Тихоокеанском регионе, генотип D — в Центральной Европе, Среднем Востоке, части Центральной Азии, Северной Америки, Индии, Африке. Генотип Е был идентифицирован в Африке, генотипы F и H — в Центральной и Южной Америке, генотип G — во Франции, Германии, Мексике, США. Установлена взаимосвязь между генотипом вируса и клиническими проявлениями, а также эффективностью противовирусной терапии ВГВ-инфекции [23, 40, 43, 45].

Основным объектом мутации в процессе формирования генотипических вариантов у ВГВ, по мнению E. Domingo et al. [23], служит закрытая циркулярная ДНК. Именно закрытая циркулярная ДНК служит основой репликативной памяти гепатоцита и способствует эволюции ВГВ [31]. Именно закрытая циркулярная ДНК отвечает за развитие латентной ВГВ-инфекции у пациентов с низким уровнем или отсутствием поверхностного HBsAg, антител против HBsAg, низким уровнем или недектируемой ДНК вируса в сыворотке крови [17, 44]. Персистенция закрытой циркулярной ДНК ВГВ и возможность ее интегрироваться в клеточный геном способствуют развитию гепатоклеточной карциномы [49, 55].

Многовариантный характер ВГВ не только влияет на эффективность противовирусной терапии вызываемого им заболевания, но и в значительной мере определяет патогенез ВГВ-инфекции и особенности развития иммунного ответа на этот вирус [22, 53].

Известно, что ВГВ не оказывает прямого цитопатического действия на клетки печени [1, 24, 54]. Один из типичных процессов, приводящих к гибели печеночных клеток при ХГВ, их апоптоз. В литературе имеются данные о том, что сам ВГВ напрямую и некоторые его белки (НВхР и НВсАг) способны индуцировать апоптоз гепатоцитов, в частности, TRAIL-опосредованным механизмом [18], доводя количество гибнущих клеток до клинически значимого уровня [35, 47]. Каков бы ни был механизм клеточной гибели при ВГВ-инфекции, любое повреждение ткани печени при данной инфекции является следствием иммунной агрессии против вирусных антигенов с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺, Т цтл) [1,2,3, 24, 38, 42]. Установлено, что степень повреждения гепатоцитов не имеет причинно-следственной связи с вирусной нагрузкой; не подтверждена также и ассоциация Т-клеточного повреждения ткани печени с НВсАг-позитивностью больных [27]. Тем не менее, каждый из основных вирусных белков в составе ВГВ или формирующихся в процессе вирусной репродукции обладает способностью влияния на иммунный процесс.

НВсАг ВИРУСА ГЕПАТИТА В И ЕГО РОЛЬ В ИНДУКЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Говоря об индукции иммунного ответа при ВГВ-инфекции, необходимо подчеркнуть, что отдельные структурные компоненты вируса обладают различными механизмами воздействия на иммунную систему и в значительной степени определяют развитие хронического инфекционного процесса, его прогрессирование и исходы [4].

Патогенез ВГВ-инфекции во многом обусловлен взаимодействием клеток иммунной системы с гепатоцитами, презентующими антигены ВГВ, в первую очередь, НВсАг. Указанный белок кора обладает способностью стимулировать иммунный ответ как Т-независимым, так и Т-зависимым механизмом [39, 51].

Т-независимый механизм обусловлен способностью нативного белка кора упаковываться в частицы, состоящие из многих копий этого белка, что создает возможность одновременного представления его эпитопов в концентрированном виде, что приводит к оптимальной связи этих эпитопов с распознающими рецепторами В-лимфоцитов и активации последних [25]. В результате возникает иммунный ответ, сопровождающийся активной выработкой антител на названный антиген. В то же время, необходимо подчеркнуть, что реализации этого механизма препятствует внутриклеточная локализация вирусного антигена, его маскировка в составе вириона белками конверта [4].

Параллельно идет презентация белков кора пораженными гепатоцитами для Т-клеточного звена иммунной системы, в результате чего НВсАг потенциально способен индуцировать довольно эффективный клеточный иммунный ответ с участием CD8⁺ Т-лимфоцитов, направленный против инфицированных гепатоцитов. При оптимальных условиях CD8⁺ Т-лимфоциты являются главными эффекторными иммунными клетками, ограничивающими в ходе острой ВГВ-инфекции активную репликацию и распространение вируса [57] посредством киллинга инфицированных гепатоцитов [24, 36, 54].

В работах последних лет появились сведения о том, что при остром гепатите В удалось зарегистрировать в крови НВсАг-специфичные CD4⁺ Т-лимфоциты, продуцирующие ИЛ-21 [32]. Можно предположить, что даже небольшое количество растворимого НВсАг, попадающее в кровотоки при разрушении вирионов или цитолизе инфицированных гепатоцитов, может взаимодействовать с рецепторами В-лимфоцитов и презентироваться ими CD4⁺ Т-клеткам. Как бы то ни было, но способность НВсАг стимулировать как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ используется в настоящее время при конструировании терапевтических вакцин против хронического гепатита В [14, 19], поскольку у 5 — 10% взрослых острый вирусный гепатит В переходит в хроническую форму [38, 41].

НВсАг ВИРУСА ГЕПАТИТА В И ЕГО РОЛЬ В ИНДУКЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

НВсАг играет важную роль в процессах взаимодействия вируса с иммунной системой, особенно на этапе презентации вирусных антигенов и распознавания их CD4⁺ лимфоцитами [7, 27, 56]. Этот антиген выполняет функции важнейшего маркера этапов иммунопатогенеза хронического гепатита В. Дело в том, что иммунопатогенез ХГВ в своем про-

грессирующем развитии проходит 4 стадии, каждая из которых, помимо определенных иммунологических сдвигов, сопровождается характерными клиническими и морфологическими изменениями [16, 47].

На первой стадии иммунной толерантности ХГВ характеризуется присутствием в сыворотке больных HBeAg, высокой вирусной нагрузкой, референсным сывороточным уровнем аминотрансфераз и минимальными воспалительными изменениями (или их отсутствием), определяемыми при биопсии печени. Описанное состояние иммунологической толерантности к HBeAg показательно для лиц, инфицированных в период новорожденности или в раннем детстве, и редко встречается у взрослых пациентов с ХГВ [47].

На этой стадии HBeAg выполняет иммунорегуляторные функции, способствует накоплению у больных CD4⁺ регуляторных Т-клеток с иммуносупрессорной активностью и подавлению цитотоксического Т-клеточного лизиса инфицированных гепатоцитов, что приводит к хронизации процесса [30, 47]. Действительно в современной литературе существуют сведения о роли CD4⁺, CD25⁺ регуляторных Т-клеток (FoxP3⁺) в развитии иммунологической толерантности при ХГВ [37, 48], показано, что основным индуктором таких Treg выступает HBeAg, хотя и, как правило, в комплексе с HBcAg.

Описан один из возможных механизмов толерогенного действия HBeAg. Так, предполагается, что в результате неонатальной или пренатальной ВГВ-инфекции секреция мономерного HBeAg гепатоцитами в условиях преимущественно Th2-ориентированной иммунной системы новорожденного приводит к активации HBeAg-специфичных Th2-клеток и продукции ими цитокинов, в том числе иммуносупрессорного действия (ИЛ-10). Это способствует подавлению воспалительного компонента инфекционного процесса и индукции регуляторных Т-клеток, в том числе и в результате возможного попадания HBeAg в тимус.

В ходе второй стадии иммунопатогенеза (стадии иммунного «очищения») ВГВ-инфекции происходит переход от состояния Th2-толерантности к активации Th1 клеток, нормализуется процесс распознавания антигенных детерминант ВГВ, появляются клоны низкоавидных HBeAg-специфических Т-хелперных лимфоцитов, снижается сывороточная концентрация HBeAg, подавляется репликация вируса, уменьшается вирусная нагрузка в крови. Однако параллельно закономерно усиливается секреция ИЛ-2, интерферона-γ и фактора некроза опухолей, нарастают опосредованные иммунными механизмами повреждения гепатоцитов и воспалительные изменения в печени, повышается активность сывороточных аминотрансфераз (в большей степени АЛТ) и, как следствие, возрастает вирусная нагрузка в крови, усиливаются фиброзные изменения в печени. Процесс переходит в активную фазу 2 стадии ХГВ [47], которая сопровождается ростом в печени активности Th17, индуцирующих воспалительный процесс [12]. По мнению ряда исследователей [6], именно в эту фазу хронической ВГВ-инфекции на пике воспалительной активности всех задействованных в процессе систем происходит ключевое событие при ХГВ — спонтанная сероконверсия HBeAg (то есть исчезновение из кровотока HBeAg и появление антител к данному антигену — AntiHBeAg) [6, 47]. Другие авторы придерживаются мнения, что сероконверсия HBeAg совпадает с ремиссией воспалительного процесса в печени [26]. При любом варианте сероконверсия HBeAg знаменует переход в иммунную стадию 3 течения ХГВ — стадию неактивного носительства HBsAg.

В 20 — 30% случаев неактивного носительства HBsAg происходит спонтанная реактивация гепатита В с риском развития прогрессирующего повреждения печени, декомпенсации печеночной функции, неблагоприятных исходов инфекции. Этот переход ХГВ к стадии реактивации иммунного процесса не всегда сопровождается реверсией HBeAg, поскольку вследствие многочисленных генных мутаций ВГВ может утрачивать способность к продукции данного антигена [8, 12, 47]. По мнению ряда авторов, утрата основного белка мишени для специфического иммунного ответа макроорганизма (HBeAg) может быть проявлением попытки уклонения ВГВ от иммунологического надзора путем целенаправленной мутации [20, 47]. Отсутствие циркулирующих HBeAg в очередной раз снижает активность специфического Th2-ответа и приводит к преобладанию Th1-опосредованного клеточного воспаления в печени [3, 6, 47]. Сравнительные исследования показали, что у HBeAg позитивных пациентов регистрируются более высокие показатели уровня АЛТ и ДНК ВГВ в крови, однако вследствие более выраженной активности фибротических процессов в печени у HBeAg негативных больных пессимистичнее долгосрочный прогноз

течения болезни, чаще в исходе ХГВ формируются цирроз печени и гепатоклеточная карцинома, реже происходит спонтанная инактивация процесса [24, 47].

HBsAg ВИРУСА ГЕПАТИТА В И ЕГО РОЛЬ В ИНДУКЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Носители HBsAg составляют подавляющую группу больных ХГВ. Морфологические изменения в печени у таких больных варьируют в диапазоне от отсутствия или минимальных фиброзных изменений до вялотекущего цирроза [6, 47]. Долгосрочные эпидемиологические исследования показывают, что после сероконверсии у большинства носителей HBsAg сохраняется HBeAg негативный статус в сочетании с низким или неопределяемым уровнем ДНК ВГВ в крови при минимальной активности ферментативных печеночных систем. Меньшую группу носителей HBsAg составляют пациенты с преходящей биохимической и вирусологической активностью процесса [47]. Ежегодно у 1 — 2% находящихся на данной стадии инфекционного процесса пациентов независимо от выраженности фиброза печени происходит самопроизвольное исчезновение HBsAg из кровотока, что, однако, не предотвращает в полной мере вероятность формирования у них декомпенсации печеночной функции и развития гепатоклеточной карциномы [10, 47].

Как уже указывалось, вирусная ДНК обладает способностью встраиваться (интегрировать) в геном гепатоцитов и сохраняться в них (персистировать) в виде минихромосом в течение всего периода жизни этих долгоживущих клеток (от нескольких месяцев до нескольких лет), причем процессы интеграции и репликации ВГВ в печени могут протекать параллельно. При этом интегрированная ДНК может служить шаблоном для независимой транскрипции мРНК HBsAg, что объясняет постоянное присутствие данного антигена в крови ВГВ-инфицированных даже в отсутствие репликации ДНК. Далее в процессе деления гепатоцитов может происходить асимметричное распределение ДНК ВГВ между клетками-потомками. Это позволяет вирусу создавать мутантные копии генома и обеспечивает длительное внутрипеченочное выживание вируса-мутанта вне контроля иммунной системы, а также в условиях противовирусной терапии [27, 46]. Таким образом, процесс интеграции не обеспечивает репродукцию вирусных частиц, но способствует длительному сохранению (персистенции) ВГВ в инфицированных гепатоцитах.

Существует еще один молекулярный механизм ускользания вируса от иммунной системы организма хозяина. Так, образующиеся в клетках печени поверхностные антигены (HBsAg) ввиду их способности к быстрой полимеризации остаются невосприимчивыми к деградации клеточными протеасомами эндоплазматического ретикула гепатоцитов, что препятствует их презентации цитотоксическим Т-лимфоцитам (ЦТЛ) молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I) и позволяет длительно оставаться невидимыми для иммунных клеток [9, 46].

Свою лепту в иммунопатогенез хронического гепатита В вносит и такой белок ХГВ, как Х-протеин. Этот белок действует как потенциальный активатор транскрипции и стимулирует генерацию активных кислородных радикалов с их мутагенным эффектом, что может способствовать опухолевой трансформации гепатоцитов [15].

Описанные в обзоре стадии иммунопатогенеза хронического гепатита В, охарактеризованные в зарубежной литературе последних лет, не исчерпывают всех иммунологических сдвигов, сопровождающих развитие хронического гепатита В. Так, за рамки обсуждения остались клетки врожденного иммунного ответа и целый пласт иммунологических сдвигов, связанных с этими клетками. Тем не менее, следует признать, что обсуждаемая в настоящем обзоре взаимосвязь между ВГВ-белками и клетками адаптивного иммунного ответа отражает ключевые события, происходящие в иммунной системе при данном заболевании.

В связи с этим, целесообразно подчеркнуть, что предпосылки для хронизации ВГВ-инфекции заложены в молекулярной биологии вируса, его способности к мутациям и особом образе взаимодействия белков ВГВ с иммунной системой организма-хозяина, сопровождающимся развитием так называемого феномена иммунологического ускользания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Кабанова Е.В. и др. Вирус гепатита В: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции. Журн. микробиол. 2006, 6: 76-83.
2. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Иммунные синапсы: от теории к клинической практике. Молекулярная медицина. 2008, 1: 14-22.

3. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе. *Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова*. 2005, 8: 927.
4. Araki K., Miyazaki J., Hino O. et al. Expression and replication of hepatitis B virus genome in transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989, 86 (1): 207-211.
5. Balmasova I.P., Yushchuk N.D., Mynbaev O.A. et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. *World. J. Gastroenterol.* 2014, 20 (39): 14156-14171.
6. Baumert T.F., Thimme R., von Weizsäcker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World. J. Gastroenterol.* 2007, 13 (1): 82-90.
7. Beckebaum S., Cicinnati V.R., Zhang X. et al. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immune escape. *Immunology*. 2003, 109 (4): 487-495.
8. Bertoletti A., Gehring A.J. The immune response during hepatitis B virus infection. *J. Gen. Virol.* 2006, 87 (6): 1439-1449.
9. Biron C.A., Nguyen K.B., Pien G.C. et al. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Ann. Rev. Immunol.* 1999, 17: 189-220.
10. Block T.M., Guo H., Guo J.T. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin. Liver. Dis.* 2007, 11 (4): 685-706.
11. Block T.M., Mehta A.S., Blumberg B.S. et al. Does rapid oligomerization of hepatitis B envelope proteins play a role in resistance to proteasome degradation and enhance chronicity? *DNA Cell Biol.* 2006, 25 (3): 165-170.
12. Bonino F., Brunetto M.R. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *J. Hepatol.* 2003, 39 (1): 160-163.
13. Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat. Rev. Immunol.* 2005, 8: 641-654.
14. Brunetto M.R., Oliveri F., Coco B. et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J. Hepatol.* 2002, 36 (2): 263-270.
15. Buchmann P., Dembek C., Kuklick L. et al. A novel therapeutic hepatitis B vaccine induces cellular and humoral immune responses and breaks tolerance in hepatitis B virus (HBV) transgenic mice. *Vaccine*. 2013, 31 (3): 1197-1203.
16. Carson W.E., Fehniger T.A., Caligiuri M.A. CD56bright natural killer cell subsets: characterization of distinct functional responses to interleukin-2 and the c-kit ligand. *Eur. J. Immunol.* 1997, 27 (2): 354-360.
17. Chang J.J., Lewin S.R. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol. Cell. Biol.* 2007, 85 (1): 16-23.
18. Chemin I., Trépo C. Clinical impact of occult HBV infections. *J. Clin. Virol.* 2005, 34 (1): 15-21.
19. Chen G.Y., He J.Q., Lv G.C. et al. Involvement of TRAIL up-regulation of CD4+, CD8+ T cells in liver injury in chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2004, 12 (5): 284-286.
20. Chen C.H., Lee C.M., Lu S.N. et al. Clinical significance of hepatitis B virus (HBV) genotypes and precore and core promoter mutations affecting HBV e antigen expression in Taiwan. *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43(12): 6000-6006.
21. Chen M., Sällberg M., Hughes J. et al. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins. *J. Virol.* 2005, 79 (5): 3016-3027.
22. Das A., Hoare M., Davies N. et al. Functional skewing of the global CD8 T cell population in chronic hepatitis B virus infection. *J. Exp. Med.* 2008, 205 (9): 2111-2124.
23. Deng L., Tang H. Hepatitis B virus drug resistance to current nucleos(t)ide analogs: Mechanisms and mutation sites. *Hepatol. Res.* 2011, 41 (11): 1017-1024.
24. Domingo E., Sheldon J., Perales C. Viral quasispecies evolution. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012, 76 (2): 159-216.
25. Dunn C., Brunetto M., Reynolds G. et al. Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK cell-mediated liver damage. *J. Exp. Med.* 2007, 204 (3): 667-680.
26. Fehr T., Skrastina D., Pumpens P. et al. T cell-independent type I antibody response against B cell epitopes expressed repetitively on recombinant virus particles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998, 95 (16): 9477-9481.
27. Ganem D., Schneider R.J. Hepadnaviridae: The viruses and their replication. *In: Knipe D.M. et al. (ed.). Fields Virology*, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2001, p. 2923-2969.
28. Hui C.K., Lau G.K. Immune system and hepatitis B virus infection. *J. Clin. Virol.* 2005, 34 (1): 44-48.
29. Janssen H.L., van Zonneveld M., Schalm S.W. Hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350 (26): 2719-2720.

30. Kay A., Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus. Res.* 2007, 127 (2): 164-176.
31. Kimura K., Kakimi K., Wieland S. et al. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J. Immunol.* 2002, 169 (9): 5188-5195.
32. Levrero M., Pollicino T., Petersen J. et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2009, 51 (3): 581-592.
33. Li L., Liu M., Cheng L.W. et al. HBcAg-specific IL-21-producing CD4+ T cells are associated with relative viral control in patients with chronic hepatitis B. *Scand. J. Immunol.* 2013, 78 (5): 439-446.
34. Liang T.J. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology.* 2009, 49 (5): 13-21.
35. Liaw Y.F., Brunetto M.R., Hadziyannis S. The natural history of chronic HBV infection and geographical differences. *Antivir. Ther.* 2010, 15 (3): 25-33.
36. Lu Y.W., Tan T.L., Zhang J. et al. Cellular apoptosis induced by replication of hepatitis B virus: possible link between viral genotype and clinical outcome. *Virol. J.* 2007, 4: 117.
37. Malova E.S., Balmasova I.P., Shmeleva E.V. et al. Immunologic signs of fibrosis changes debut in the liver of patients with chronic hepatitis B. *In: Advances in allergy, asthma and immunology: from basic science to clinical management.* R.Sepiashvili (ed.). Medimond International Proceedings, 2010.
38. Mamun A.A., Mahtab M.A., Akbar S.M.F. et al. Impact of viral load on liver damage in Bangladesh. *J. Gastroenterol. Hepatol. Res.* 2013, 2: 824-826.
39. Meuleman P., Libbrecht L., Wieland S. et al. Immune suppression uncovers endogenous cytopathic effects of the hepatitis B virus. *J. Virol.* 2006, 80 (6): 2797-2807.
40. Milich D.R., McLachlan A. The nucleocapsid of hepatitis B virus is both a T-cell-independent and a T-cell-dependent antigen. *Science.* 1986, 234 (4782): 1398-1401.
41. Norder H., Couroucé A.M., Magnius L.O. Molecular basis of hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes. *J. Gen. Virol.* 1992, 73 (12): 3141-3145.
42. Pol S. Natural history of hepatitis B infection. *Presse Med.* 2006, 35 (2): 308-316.
43. Ratnam D., Visvanathan K. New concepts in the immunopathogenesis of chronic hepatitis B: the importance of the innate immune response. *Hepatol. Int.* 2008, 2 (1): 12-18.
44. Roman S., Panduro A. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G. *World J. Gastroenterol.* 2013, 19 (33): 5446-5453.
45. Said Z.N. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2011, 17 (15): 1927-1938.
46. Schaefer S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. *J. Viral. Hepat.* 2005, 12 (2): 111-124.
47. Seeger C., Mason W.S. Hepatitis B virus biology. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2000, 64 (1): 51-68.
48. Shi Y.H., Shi C.H. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2009, 15 (25): 3099-3105.
49. Stoop J.N., van der Molen R.G., Baan C.C. et al. Regulatory T cells to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2005, 41 (4): 771-778.
50. Tamori A., Nishiguchi S., Kubo S. et al. HBV DNA integration and HBV-transcript expression in non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan. *J. Med. Virol.* 2003, 71 (4): 492-498.
51. Tavis J. The replication strategy of the Hepadnaviruses. *Viral Hepatitis Rev.* 1996, 2: 205-218.
52. van der Molen R.G., Sprengers D., Binda R.S. et al. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2004, 40 (3): 738-746.
53. Vanlandschoot P., Cao T., Leroux-Roels G. The nucleocapsid of the hepatitis B virus: a remarkable immunogenic structure. *Antiviral. Res.* 2003, 60 (2): 67-74.
54. Wiegand J., Hasenclever D., Tillmann H.L. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir. Ther.* 2008, 13 (2): 211-220.
55. Wieland S., Thimme R., Purcell R.H. et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004, 101 (17): 6669-6674.
56. Wong D.K., Huang F.Y., Lai C.L. et al. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2011, 54 (3): 829-836.
57. You J., Sriplung H., Geater A. et al. Effect of viral load on T-lymphocyte failure in patients with chronic hepatitis B. *World J. Gastroenterol.* 2008, 14 (7): 1112-1119.
58. Zhang H.H., Mei M.H., Fei R. et al. Regulatory T cells in chronic hepatitis B patients affect the immunopathogenesis of hepatocellular carcinoma by suppressing the anti-tumour immune responses. *J. Viral. Hepat.* 2010, 17 (1): 34-43.

Поступила 23.08.15

Контактная информация: Балмасова Ирина Петровна, д.м.н., проф.,
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1