

УДК 616.36 – 002:616.02.092

Б. С. ИЛЬЯСОВА

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В Обзор литературы

(НИИ кардиологии внутренних болезней)

Освещены современные представления об иммунологических механизмах персистенции вируса гепатита В. Причинами персистенции являются взаимодействие неспецифических и специфических факторах иммунитета, особенности репликации вируса и возникновение мутации вируса под действием противовирусной терапии. Важным фактором является также особенность цитоархитектоники печени и функций гепатоцитов.

Более 350 миллионов человек в мире в настоящее время инфицировано вирусом гепатита В (HBV), и около 1 миллиона ежегодно умирает в результате осложнений, причинами которых являются взаимодействие между вирусами и иммунной системой хозяина при остром и хроническом заболевании печени и гепатоцеллюлярная карцинома (HCC) [1, 2].

Вирус гепатита В представляет собой покрытый оболочкой, гепатотропный и онкогенный гепадновирус, который является нецитопатогенным для гепатоцитов [3]. Острая инфекция приводит к целому ряду повреждений печени от острой печеночной недостаточности до самоизвестно разрешившейся острой инфекции. Хроническая HBV-инфекция также ассоциируется с различными исходами в пределах от незначительного повреждения без формирования фиброза до цирроза печени с рисками соответствующих осложнений: портальной гипертензии, печеночной недостаточностью и преждевременной смерти до пересадки печени. HBV является онкогенным вирусом, который увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы у лиц с хронической инфекцией даже в отсутствии цирроза [4, 5]. Исходами действия HBV-инфекции является различные результаты, которые определяются количеством, качеством и кинетикой неспецифического и специфического иммунных ответов. Будет ли HBV-инфекция элиминирована или персистировать как прогрессирующее или непрерывное заболевание печени определяется как фактором вируса так и фактором хозяина [3, 6–9]. Промежуточные продукты репликации могут персистировать в печени под иммунологическим контролем после разрешения острого или хронического гепатита В и тем самым

представлять собой риск реактивации на фоне иммуносупрессивной и ли химиотерапии.

В настоящее время известно, что HBV является скрытым вирусом, который не приводит к апоптозу инфицированных клеток, изменяя экспрессию генов в гепатоците или непосредственно запускает продукцию эндогенного интерферона- β или - α (INF β / α) [3]. Таким образом, патогенез повреждения печени опосредуется через иммунный ответ Т- и В-лимфоцитов на пептидный антиген вируса гепатита В путем продукции цитокинов и путем активации и рекрутования неспецифических эффекторных клеток – лейкоцитов в инфицированную вирусом печень [10–14].

Зрелость иммунологических функций, инициированное количество и качество и активность иммунного ответа макроорганизма на HBV определяет – состоится ли HBV-элиминация или HBV-инфекция перейдет в состояние персистенции. Поскольку эти неравенства исходов являются результатом кумулятивных эффектов врожденного и приобретенного иммунных ответов необходимо иметь представление о факторах иммунного ответа.

Врожденный иммунитет является первичным ответом макроорганизма на микробную инфекцию [23]. Он представляет запускает эффекторный механизм адаптивного иммунного ответа системы комплемента при элиминации инфекции и оптимизирует эффективность адаптивного иммунного ответа. Врожденный иммунитет опосредуется экспрессией системы распознавающих рецепторов (PRRs), которые распознают чужеродные микробные лиганды, называемые патоген-ассоциированные молеклярные системы (Pathogen-associated molecular pattern-PAMPs) [29, 30]. PAMPs напрямую активизируют PRRs

находящиеся на поверхности мембран и называемые «toll-like receptors» (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 TLR11), маннозные рецепторы макрофагов и рецепторы комплемента. Внутриклеточные рецепторы включают TLR7, TLR8 и TLR9. неспецифический ответ также опосредуется популяцией лейкоцитов: натуальными киллерами, натуральными Т-киллерными клетками, нейтрофилами, моноцитами и макрофагами, включая Купферовские клетки в качестве активированных тканевых макрофагов, дендритные клетки и базофилы и эозинофилы, содержащие воспалительные гранулы. Врожденный иммунитет также включает эффекты активирующие С-реактивный белок, белки острой фазы и различные цитокины и хемокины, которые запускают воспалительную реакцию и хемотаксис воспалительных клеток [31–33]. Неспецифический иммунитет способствует и усиливает антиген-специфический адаптивный иммунный ответ путем обеспечения костимулирующих сигналов, цитокинов и хемокинов необходимых для эффекторных функций Т- и В-лимфоцитов [34].

Процессированные HBV антигены из ядра, HBeAg, XAg презентируются наивным CD4 и CD8 Т-клеткам молекулами HLA I и II классов. Активация CD4 Т-клеток приводит к продукции антиген-специфических Т-хелперов Th1, Th2 и Т-регуляторных (Treg) клеток. Эти популяции производят цитокины, которые регулируют друг друга для создания динамического баланса. Th1 клетки обеспечивают митогенные цитокины и факторы роста для CD8 Т-клеток, приводящие к клonalной экспансии CD8 цитотоксических лимфоцитов. Кроме того, CD4 Th1 клетки активируют макрофаги, включая Купферовские клетки и натуральные киллеры. CD4 Th2 и Th1 клетки обеспечивают цитокин-опосредованную стимуляцию В-клетками антиген-специфических антител. Сетевым эффектом адаптивного иммунного ответа на HBV-антителы является генерация поликлональных CD4 и CD8 цитотоксических эффекторных клеток на множественные антигенные эпитопы и продукция HBV-специфических антител.

Трансэндотелиальная миграция активированных лейкоцитов происходит как при активации как факторов неспецифического так и адаптивного иммунного ответа [45]. Дендритные антигенпрезентирующие клетки содержащие поглощенные антигены мигрируют в региональные лимфати-

ческие узлы и селезенку, где они презентируют процессированные пептидные антигены на МНС молекулах для наивных Т- и В-клеток. Антиген активированные, функциональные Т-клетки входят в лимфоидную ткань и циркулируют в крови до связывания с их Р-селектиновыми лигандами, интегринами и хемокиновыми рецепторами, что вовлекает активированные эндотелиальные клетки, которые экспрессируют молекулы адгезии хемокины местно в очаге воспаления. Активированные Т-лимфоциты оседают на поверхности эндотелиальных клеток под влиянием селектиновых молекул адгезии с последующим комплементарным связыванием с помощью хемокиновых рецепторов и интегриновых адгезионных молекул с хемокинами и молекулами адгезии, экспрессируемыми активированным сосудистым эндотелием [45].

Костимулирующая молекула TCR CD54 (также известная как CD40лиганд – CD40L) экспрессию эндотелиальными клетками адгезионных молекул Е-селектина, внутриклеточной молекулой адгезии-1 (ICAM-1, CD54) и сосудистую молекулу адгезии (VCAM-1), которые усиливают процесс[46].

Печень млекопитающих является иммунологическим органом с уникальными особенностями, определяющими иммунопатогенез вирусных заболеваний печени [47]. Функции эндотелиальных синусоидальных клеток и Купферовских клеток в качестве антигенпрезентирующих клеток в окружении увеличения уровня ИЛ-10 определяются как супрессия Th1 ответа. Кроме того, поры синусоидальных клеток способствуют непосредственному контакту между гепатоцитами и дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами, а также NK и NKT клетками, и обеспечивают доступ для миграции внутрь пространства Диссе [46, 47]. Среди иммунокомpetентных клеток в печени преобладают NK, NKT и гу Т-клетки. Изолированные из донорской печеночной ткани NK, NKT, CD4 и CD8 Т-клетки во время трансплантации печени обладают высокой активностью [48]. Таким образом. Здоровая печень является иммунологически активным органом. В отличии от CD4 и CD8 лимфоцитов, TCRs на поверхности NK клеток активизируются гликолипидными антигенами, презентируемыми CD1d молекулами на АПК [49, 50]. NK и NKT клетки обеспечивают ингибиторные сигналы для предупреждения цитотоксичности [51, 52]. Молеку-

лы HLA I класса взаимодействуют с иммuno-глобулиноподобными рецепторами киллерных клеток и с CD94/NKG2A рецепторами для предотвращения цитолиза [53]. Гены цепи молекулы HLA I класса сцепленная с MICA (MHC I класса сцепленная с протеином А) и MICB (MHC I класса сцепленная с протеином В) кодируют лиганды экспрессируемые клетками, поврежденными инфекцией, стрессом или неоплазмой. CD94/NKG2D рецепторы на NK и NKT клетках, активированные макрофагами, и гу Т-клетки усиливают MICA и MICB лиганды, уничтожают клетки-мишени и секреции интерферон г (INF) и фактор некроза опухоли б (TNF).

Активированные CD8 лимфоциты устремляются в печень для элиминации после реализации иммунного ответа [54, 55]. Процесс внутрипеченочной кумуляции CD8 лимфоцитов регулируется возникновением TLR4 рецепторами гепатоцитов, которые появляются в ответ на эндотоксины кишечных бактерий и приводят к экспрессии молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, что в свою очередь иммобилизует CD8 клетки [56]. Апоптоз CD8 клеток опосредуется печеночным TNF β , при ингибиции которого происходит рециркуляция CD8 из печени в периферические лимфоузлы и селезенку [57]. Печеночный хоуминг большого количества активированных CD8 может быть причиной гепатита «невинного свидетельства», как показали исследования адаптивного трансфера антигенспецифических CD8 цитотоксических лимфоцитов [58]. Гепатит, обусловленный апоптозом гепатоцитов в эксперименте был опосредован лигандом FasL Т-клеток. Поскольку печеночное микроокружение способствует элиминации активированных ЦТЛ CD8, это несомненно влияет на длительность и выраженность гепато-специфического цитотоксического ответа.

Прямая антигенная активация наивных Т-клеток в печени. Очевидно, что наивные CD8 Т-клетки могут быть активированы непосредственно презентируемым антигеном в печени и глубоко вовлекаются в иммунопатогенез повреждения печени [59, 60]. Гепатоциты, экспрессирующие вирусные антигены или антигенпрезентирующие клетки, перекрестно презентирующие вирусные антигены могут непосредственно активировать внутрипеченочные ЦТЛ CD8 и данный процесс играет ключевую роль в обеспечении кумулятивной активности адаптивного иммунного ответа в процессе освобождения от HBV-ин-

фекции [59, 60, 65]. Внутрипеченочная активация ЦТЛ без формирования клеток памяти может влиять как на выраженность так и продолжительность цитотоксических функций, что обеспечивает элиминацию HBV-инфицированных клеток.

Как вирусные так и факторы макроорганизма вовлекаются в персистенцию HBV-инфекции с увеличением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, цирроза, печеночной недостаточности и потребности в трансплантации печени [3]. Вирусные механизмы включают HBV геном и определяют уровень репликации и мутации, а также продуцируемые протеины. Механизмы хозяина, которые потенциально объясняют генерацию ослабленного иммунного ответа, т.е. HBV специфических CD4 и CD8 Т-клеток.

Факторы вируса и макроорганизма, которые способствуют персистенции вируса гепатита В

Факторы вируса	Факторы макроорганизма
Способность к стертому течению инфекции	Факторы врожденного иммунитета
Высокий показатель репликации и возникновение мутаций	Дефекты функциональной активности дендритных клеток
Высокий титр	Уменьшение TLR-2
Медленное начало заболевания	Маннозосвязывающий протеин
Заражает все гепатоциты	MCP-1 (матрикс-металлопротеиназа-1)
Непатогенный для гепатоцитов	Отсутствие нулевой делеции гена хемокина CCR5Δ32
Отсутствие индукции генов хозяина	CXCL9 (Mig), CXCL10 (IP-10), CCL4 (MIP-1 β)
Отсутствие противовирусных INF β / γ	IL-8
Уклонение от иммунных реакций	Адаптивный иммунитет
Возникновение мутационных epitопов для Т и В-клеток	Уменьшение молекул HLA I
Способность вызывать толерантность	CTLA-4 полиморфизм
Предварительная экспрессия секреции HBeAg	CD4 Т-регуляторных клеток (Treg)
'экспрессия HBsAg	Супрессия CTL рецепторами программированной смерти PD или лигандом PD-L1
Ингибирование HBx при процессинге антигена	
Трансактивация HBx аберрантных молекул HLA II и ICAM-1 для индукции анергии клonalных Т-лимфоцитов	

Некоторые вирусные факторы вируса запускают персистенцию инфекции. HBV действует как скрытый вирус путем отсутствия цитотоксического действия и недостаточной индукции гепатоцитами экспрессии генов факторов брожденного иммунитета для продукции INF β /в. [3].

Активация некрозовоспалительного повреждения печени происходит как в процессе эволюции вируса так и в результате мутации вируса. Клинически некротическое воспаление в печени проявляется резким подъемом АЛТ сыворотки в 5 и более раз. При HBeAg-позитивном хроническом вирусном гепатите причиной активации является спонтанная потеря HBeAg под действием иммуноопосредованной сероконверсии. В случае HBeAg-позитивного гепатита причиной внезапного подъема АЛТ является мутация вируса и вирусологический прорыв, который предшествует биохимическому прорыву. Данный процесс сопровождается и опосредуется возникновением специфических CD4 HBcAg-эпигаптолов, которые в большом количестве находят в печеночном инфильтрате. Причем интерпретировать подъем АЛТ необходимо по-разному в зависимости от тактики ведения пациента. Если пациент получает интерферон-б, то это благоприятный признак [26]. В то время как при применении нуклеозидами это считается признаком мутации вируса или неблагоприятного прогноза [25].

Цели лечения хронического гепатита В заключаются в стойком подавлении репликации HBV и ремиссии заболевания печени, что направлено на профилактику цирроза печени, печеночной недостаточности и ГЦК. Критерий ответа на лечение включают нормализацию уровня сывороточной АЛТ, снижение уровня HBV DNA, исчезновение HBeAg с/без появления anti-HBe и улучшение гистологической картины печени.

Иммунологические механизмы определяют вариабельный спектр клинических проявлений: острую печеночную недостаточность, самопроизвольное выздоровление, хронизацию заболевания, внепеченные проявления, успех трансплантации печени. Знание иммунорегуляторных и иммунопатогенетических механизмов HBV-инфекции необходимо для поиска и разработки новой терапевтической стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J., et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop // Hepatology 45. (4): 1056-1075.2007; Abstract.
2. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B // Hepatology 45. (2): 507-539.2007; Citation.
3. Wieland S.F., Chisari F.V. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses // J Virol 79. (15): 9369-9380.2005; Citation.
4. Kremsdorff D., Soussan P., Paterlini-Brechot P., et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: paradigms for viral-related human carcinogenesis // Oncogene 25. (27): 3823-3833.2006; Abstract.
5. Lupberger J., Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis // World J Gastroenterol 13. (1): 74-81.2007; Abstract.
6. Chisari F.V., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis // Annu Rev Immunol 13. 29-60.1995; Abstract.
7. Bertoletti A., Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection // Hepatology 38. (1): 4-13.2003; Abstract.
8. Rapicetta M., Ferrari C., Levrero M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection // J Med Virol 67. (3): 454-457.2002; Abstract.
9. Rehermann B. Chronic infections with hepatotropic viruses: mechanisms of impairment of cellular immune responses // Semin Liver Dis 27. (2): 152-160.2007; Abstract.
10. Sprengers D., van der Molen R.G., Kusters J.G., et al: Analysis of intrahepatic HBV-specific cytotoxic T-cells during and after acute HBV infection in humans // J Hepatol 45. (2): 182-189.2006; Abstract.
11. Tang T.J., Kwekkeboom J., Laman J.D., et al: The role of intrahepatic immune effector cells in inflammatory liver injury and viral control during chronic hepatitis B infection // J Viral Hepat 10. (3): 159-167.2003; Abstract.
12. Tsai S.L., Sheen I.S., Chien R.N., et al: Activation of Th1 immunity is a common immune mechanism for the successful treatment of hepatitis B and C: tetramer assay and therapeutic implications // J Biomed Sci 10. (1): 120-135.2003; Abstract.
13. Guidotti L.G. The role of cytotoxic T cells and cytokines in the control of hepatitis B virus infection // Vaccine 20. (Suppl 4): A80-A82.2002; Abstract.
14. 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 204. (3): 667-680.2007; Abstract.
15. Nakamoto Y., Guidotti L.G., Pasquetto V., et al: Differential target cell sensitivity to CTL-activated death pathways in hepatitis B virus transgenic mice // J Immunol 158. (12): 5692-5697.1997; Abstract.
16. Schirmbeck R., Wild J., Stober D., et al: Ongoing murine T1 or T2 immune responses to the hepatitis B surface antigen are excluded from the liver that expresses transgene-encoded hepatitis B surface antigen // J Immunol 164. (8): 4235-4243.2000; Abstract.
17. Sette A.D., Oseroff C., Sidney J., et al: Overcoming T cell tolerance to the hepatitis B virus surface antigen in hepatitis B virus-transgenic mice // J Immunol 166. (2): 1389-1397.2001; Abstract.
18. Shimizu Y., Guidotti L.G., Fowler P., et al: Dendritic cell immunization breaks cytotoxic T lymphocyte tolerance in

- hepatitis B virus transgenic mice // J Immunol 161. (9): 4520-4529.1998; Abstract.
19. Wieland S.F., Vega R.G., Muller R., et al: Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes // J Virol 77. (2): 1227-1236.2003; Abstract.
 20. Wieland S.F., Guidotti L.G., Chisari F.V. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice // J Virol 74. (9): 4165-4173.2000; Abstract.
 21. Ciupu S.M., Ribeiro R.M., Nelson P.W., et al: Modeling the mechanisms of acute hepatitis B virus infection // J Theor Biol 247. (1): 23-35.2007; Abstract.
 22. Ciupu S.M., Ribeiro R.M., Nelson P.W., et al: The role of cells refractory to productive infection in acute hepatitis B viral dynamics // Proc Natl Acad Sci USA 104. (12): 5050-5055.2007; Abstract.
 23. Medzhitov R., Janeway, Jr., Jr.C. Innate immunity // N Engl J Med 343. (5): 338-344.2000; Citation.
 24. Seth R.B., Sun L., Chen Z.J. Antiviral innate immunity pathways // Cell Res 16. (2): 141-147.2006; Abstract.
 25. Staros E.B. Innate immunity: New approaches to understanding its clinical significance // Am J Clin Pathol 123. (2): 305-312.2005; Abstract.
 26. Ulevitch R.J., Mathison J.C., da Silva C.J. Innate immune responses during infection // Vaccine 22. (Suppl 1): S25-S30.2004; Abstract.
 27. Delves P.J., Roitt I.M. The immune system. First of two parts // N Engl J Med 343. (1): 37-49.2000; Citation.
 28. Delves P.J., Roitt I.M. The immune system. Second of two parts // N Engl J Med 343. (2): 108-117.2000; Citation.
 29. Rezaei N. Therapeutic targeting of pattern-recognition receptors // Int Immunopharmacol 6. (6): 863-869.2006; Abstract.
 30. Ulevitch R.J. Therapeutics targeting the innate immune system // Nat Rev Immunol 4. (7): 512-520.2004; Citation.
 31. Walport M.J. Complement. First of two parts // N Engl J Med 344. (14): 1058-1066.2001; Citation.
 32. Walport M.J. Complement. Second of two parts // N Engl J Med 344. (15): 1140-1144.2001; Citation.
 33. Charo I.F., Ransohoff R.M. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation // N Engl J Med 354. (6): 610-621.2006; Citation.
 34. Coelho A.L., Hogaboam C.M., Kunkel S.L. Chemokines provide the sustained inflammatory bridge between innate and acquired immunity // Cytokine Growth Factor Rev 16. (6): 553-560.2005; Abstract.
 35. Klein J., Sato A. The HLA system. First of two parts // N Engl J Med 343. (10): 702-709.2000; Citation.
 36. Klein J., Sato A. The HLA system. Second of two parts // N Engl J Med 343. (11): 782-786.2000; Citation.
 37. Campbell D.J., Ziegler S.F. FOXP3 modifies the phenotypic and functional properties of regulatory T cells // Nat Rev Immunol 7. (4): 305-310.2007; Abstract.
 38. Lohr J., Knoechel B., Abbas A.K. Regulatory T cells in the periphery // Immunol Rev 212. 149-162.2006; Abstract.
 39. Ghiringhelli F., Menard C., Martin F., et al. The role of regulatory T cells in the control of natural killer cells: relevance during tumor progression // Immunol Rev 214. 229-238.2006; Abstract.
 40. Picca C.C., Larkin, III, IIIJ., Boesteanu A., et al. Role of TCR specificity in CD4+ CD25+ regulatory T-cell selection // Immunol Rev 212. 74-85.2006; Abstract.
 41. Bleackley R.C. A molecular view of cytotoxic T lymphocyte induced killing // Biochem Cell Biol 83. (6): 747-751.2005; Abstract.
 42. Trapani J.A., Smyth M.J. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway // Nat Rev Immunol 2. (10): 735-747.2002; Abstract.
 43. Wajant H. CD95L/FasL and TRAIL in tumour surveillance and cancer therapy // Cancer Treat Res 130. 141-165. 2006; Abstract.
 44. Waterhouse N.J., Clarke C.J., Sedelies K.A., et al: Cytotoxic lymphocytes; instigators of dramatic target cell death // Biochem Pharmacol 68. (6): 1033-1040.2004; Abstract.
 45. Barreiro O., Vicente-Manzanares M., Urzainqui A., et al. Interactive protrusive structures during leukocyte adhesion and transendothelial migration // Front Biosci 9. 1849-1863. 2004; Abstract.
 46. Warren A., Le Couteur D.G., Fraser R., et al. T lymphocytes interact with hepatocytes through fenestrations in murine liver sinusoidal endothelial cells // Hepatology 44. (5): 1182-1190.2006; Abstract.
 47. Selmi C., Mackay I.R., Gershwin M.E. The immunological milieu of the liver // Semin Liver Dis 27. (2): 129-139. 2007; Abstract.
 48. Tu Z., Bozorgzadeh A., Crispe I.N., et al. The activation state of human intrahepatic lymphocytes // Clin Exp Immunol 149. (1): 186-193.2007; Abstract.
 49. Mcnerney M.E., Kumar V. The CD2 family of natural killer cell receptors // Curr Top Microbiol Immunol 298. 91-120. 2006; Abstract.
 50. Young D.C., Moody D.B. T-cell recognition of glycolipids presented by CD1 proteins // Glycobiology 16. (7): 103R-112R.2006; Abstract.
 51. O'Connor G.M., Hart O.M., Gardiner C.M. Putting the natural killer cell in its place. Immunology 117. (1): 1-10.2006.
 52. Orange J.S., Ballas Z.K. Natural killer cells in human health and disease // Clin Immunol 118. (1): 1-10.2006; Abstract.
 53. Moretta L., Moretta A. Killer immunoglobulin-like receptors // Curr Opin Immunol 16. (5): 626-633.2004; Abstract.
 54. John B., Crispe I.N. Passive and active mechanisms trap activated CD8+ T cells in the liver // J Immunol 172. (9): 5222-5229.2004.
 55. Park S., Murray D., John B., et al. Biology and significance of T-cell apoptosis in the liver // Immunol Cell Biol 80. (1): 74-83.2002; Abstract.
 56. John B., Crispe I.N. TLR-4 regulates CD8+ T cell trapping in the liver // J Immunol 175. (3): 1643-1650.2005; Abstract.
 57. Murray D.A., Crispe I.N. TNF-alpha controls intrahepatic T cell apoptosis and peripheral T cell numbers // J Immunol 173. (4): 2402-2409.2004; Abstract.
 58. Bowen D.G., Warren A., Davis T., et al. Cytokine-dependent bystander hepatitis due to intrahepatic murine CD8 T-cell activation by bone marrow-derived cells // Gastroenterology 123. (4): 1252-1264.2002; Abstract.
 59. Bertolino P., Bowen D.G., McCaughey G.W., et al. Antigen-specific primary activation of CD8+ T cells within the liver // J Immunol 166. (9): 5430-5438.2001; Abstract.

60. *Wuensch S.A., Pierce R.H., Crispe I.N.* Local intrahepatic CD8+ T cell activation by a non-self-antigen results in full functional differentiation // *J Immunol* 177. (3): 1689-1697. 2006; Abstract.

61. *Rock K.L., Shen L.* Cross-presentation: underlying mechanisms and role in immune surveillance // *Immunol Rev* 207. 166-183.2005; Abstract.

62. *Abougergi M.S., Gidner S.J., Spady D.K., et al:* Fas and TNFR1, but not cytolytic granule-dependent mechanisms, mediate clearance of murine liver adenoviral infection // *Hepatology* 41. (1): 97-105.2005; Abstract.

63. *Kafrouni M.I., Brown G.R., Thiele D.L.* The role of TNF-TNFR2 interactions in generation of CTL responses and clearance of hepatic adenovirus infection // *J Leukoc Biol* 74. (4): 564-571.2003; Abstract.

64. *Barrie M.B., Stout H.W., Abougergi M.S., et al.* Antiviral cytokines induce hepatic expression of the granzyme B inhibitors, proteinase inhibitor 9 and serine proteinase inhibitor 6 // *J Immunol* 172. (10): 6453-6459.2004; Abstract.

65. *Klein I., Crispe I.N.* Complete differentiation of CD8+ T cells activated locally within the transplanted liver // *J Exp Med* 203. (2): 437-447.2006; Abstract.

Резюме

Гепатит В вирусының қазіргі заманға сай қалыпты механизмі көрсетілген. Бейспецификалық пен спецификалық иммунитеттің факторлары мен репликация вирусының ерекшелігі және вирустың ерекшелігі мен мутациялық вируска қарсы терапияның өсерінен қалыпты жағдай туындаиды. Бауырдың жақсы жұмыс істеуі мен гепатоциттің функционалы ен негізгі факторлардың бірі болып табылады.

Summary

In this review are described the modern statement about immunological mechanisms of hepatitis B virus persistence. The causes of the persistence are interaction nonspecific and specific immunity factors and the peculiarities of the replication of virus and the peculiarities of virus with mutations which appear after the antiviral treatment action. The important factor is peculiarities of liver structure and of the function of hepatocytes.