

ЗАКОНОМІРНОСТІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Динник Н.В.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, загальноадаптивні реакції організму, резистентність та реактивність

Відкриття вірусу гепатиту С в 1989 році як інфекційного агенту, що викликає гепатит не А і не В, з парентеральним механізмом передачі, стало черговим викликом і черговий раз засвідчило глобальне значення вірусної інфекції. Поміж розмаїття інфекційних факторів вірус гепатиту С (HCV) посідає одне із чільних місць серед причин захворювань як у цілому світі, так і в Україні зокрема. Грізними є наслідки його персистування в організмі людини – цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК). Широке розповсюдження хронічного гепатиту С (ХГС) як одного із результатів інфікування HCV й особливості самого вірусу породжують велику кількість медико-соціальних та загально-клінічних проблем. Вірус гепатиту С є причиною 20% усіх випадків гострого гепатиту, а хронічна HCV-інфекція відповідальна за розвиток 70% випадків хронічного гепатиту, 40% спостережень термінального цирозу печінки, 60% гепатоцелюлярної карциноми і в 30% є причиною направлення пацієнта на трансплантацію печінки. Вищевикладене зумовлює активне вивчення цієї патології. [3, 8]

Після створення в 1990 році діагностичних систем для виявлення специфічних антитіл до HCV (анти – HCV) більшість робіт з інфекційної епідеміології були направлені на визначення серопозитивності донорів крові та різних соціальних груп. Згідно останніх даних, що основані на проведених в різних країнах скринінгових дослідженнях, загальна кількість інфікованих сягає 170 млн людей, що складає від 2,2 до 3 % населення Земної кулі. Дані про частоту виникнення гепатиту с неоднорідні і коливаються від 0,5 – 3 % від загальної кількості населення (США, Західна Європа) до 4 – 20% (Африка, Азія, Східна Європа). Настільки значні розбіжності в результатах вибіркових епідеміологічних досліджень в різних країнах і регіонах пояснюються як різною доступністю діагностичних систем останнього покоління, так і надмірною неоднорідністю HCV. На території колишнього Радянського Союзу найчастіше гепатит зустрічався в республіках Середньої Азії та в Молдові (5 – 10%). Існує певний зв'язок між високим рівнем розповсюдження HCV і низьким рівнем життя. Разом з тим, навіть в економічно розвинених країнах, кількість HCV – інфікованих часто перевищує кількість носіїв HBsAg (маркер вірусного гепатиту В) в декілька разів і ще більше – ВІЛ – інфікованих. [9, 12]

HCV є РНК-вмісним вірусом із родини Flaviviridae, має 6 генотипів і більше 80 субтипів та володіє вираженими мутаційними властивостями. Відсутність активної Т-клітинної імунної відповіді призводить до високої частоти формування хронічної інфекції. Генетична гетерогенність HCV створює діагностичні та клінічні труднощі, ускладнює створення вакцин і ефективних лікувальних препаратів. Для генотипу 1, що в більшості випадків є причиною гепатиту С як у Європі, так і в США, є характерною дуже низька позитивна вірусологічна відповідь на проведене лікування. [5, 11]

Вивчення шляхів передачі HCV-інфекції дозволило виділити основні фактори ризику:

- 1) ін'єкційні наркомани, з характерною частотою інфікування після початку регулярного введення наркотиків: 30% після 3 років та більше 50% після 5 років;
- 2) переливання крові та її дериватів, трансплантація органів і тканин від інфікованих донорів;
- 3) професійний контакт з кров'ю;
- 4) вертикальний шлях трансмісії – від HCV – позитивної матері дитині;
- 5) статевий контакт з інфікованим партнером. [7, 13]

За даними Інституту епідеміології та інфекційний хвороб імені Л.В. Громашевського найвищі показники серопозитивності реєструють серед осіб, що практикують внутрішньовенне введення наркотиків – 60,1%, інфікованих вірусом імунодефіциту людини – 53,8%. Високий процент анти – HCV виявлений серед пацієнтів, що перебувають на системному гемодіалізі – 27,5%, у гематологічних хворих – 8,8%, у пацієнтів гастроентерологічних та пульмонологічних стаціонарів – 8,4% та 7,1% відповідно. Середній показник виявлення анти- HCV у персоналі лікувальних закладів в середньому в 2,5 – 3 рази вищий, ніж у донорів. [7]

В основі патогенезу ураження органів при HCV – інфекції лежить прямий цитопатичний ефект вірусу і викликані ним імунологічні реакції, що обумовлюють пошкодження печінки та інших органів і тканин (реплікація вірусу відбувається, також, і поза печінкою – в тканинах лімфоїдного і нелімфоїдного походження). Розмноження вірусу в імуно-компетентних клітинах (лімфоцитах) призводить до порушення їх імунологічної функції. Один із білків HCV – ядерний білок – має відношення як до доброякісних аденом печінки, так і до гепатоцелюлярної карци-

номи, доброякісної лімфопроліферації та злоякісних лімфом. HCV core-протеїн, кооперуючись з H-gas геном, відповідає за трансформацію первинних ембріональних blastів. Вважають, що субклітинна локалізація HCV-core білка є важливою для його трансформаційного потенціалу. Туморогенний потенціал HCV здійснюється кількома генними продуктами, одні з яких асоціюються з мембранами ендоплазматичного ретикулу, інші мають переважно ядерну локалізацію. Здатність до клітинної трансформації має і неструктурний протеїн HCV NS 3. [8,10]

Більшість дослідників вважає викликаний персистенцією HCV стеатоз печінки основою, на якій розвивається гепатоцелюлярна карцинома.

За даними Панчишин М.В., Комарица О. Й. (2005) вірус гепатиту С для інфікування гепатоцитів використовує рецептори до апопротеїну-В. Віруси і їх антигени локалізуються у цитоплазмі і ендоплазматичній сітці, де відбуваються основні процеси синтезу, складання і катаболізму ліпідів, зокрема холестеролу. Впливаючи на утворення ранніх продуктів синтезу холестерину, вірус гепатиту може змінювати клітинний цикл, зменшувати здатність клітинної ДНК до репарації, веде до трансформації гепатоцитів у аденоми і гепатокарциноми. Вірус HCV інактивує мікросомальний тригліцеридтранспортний білок гепатоцитів, який забезпечує утворення ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛДНГ), що веде до зменшення їх екзоцитозу, тригліцеридів крові, ароВ-вмісних ліпопротеїнів (ароВ-ЛП) і розвитку стеатозу печінки. Впливаючи на утворення ранніх продуктів синтезу ХС, вірус гепатиту може змінювати клітинний цикл, зменшувати здатність клітинної ДНК до репарації, веде до трансформації гепатоцитів у аденоми і гепатокарциному. Порушення ліпідного обміну в гепатоцитах, зумовлене HCV-core білком, веде до розвитку стеатозу, що є фоном, на якому розвивається гепатокарцинома. Для виходу вірусу з гепатоцитів при реплікації теж використовують ліпідні продукти, які синтезуються печінкою. [4, 6]

Для діагностики HCV – інфекції використовують імуноферментний метод (ELISA), рекомбінантний імуноблотинг (RIBA) і полімеразну ланцюгову реакцію (PCR). Для верифікації активності і стадії патологічного процесу (наявність цирозу, гепатоцелюлярної карциноми) дозволяє верифікувати морфологічне дослідження печінки. РНК HCV може бути виявлена в крові через 1–3 тижні після інфікування. Анти-HCV виявляються з допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), лише в 50–70 % хворих при появі симптомів, досягаючи 90 % через 3 місяці. Через 2–8 тижнів про ураження печінки свідчить підвищений рівень аланінамінотрансферази (АЛАТ). Гостра інфек-

ція може мати тяжкий перебіг, але це зустрічається дуже рідко. Симптоми хвороби не є специфічними, можуть відмічатись слабкість, анорексія та субіктеричність, що минають через декілька тижнів після зниження АЛАТ. Тому діагноз HCV-гепатиту ставлять на підставі виявлення РНК HCV в крові якісними або кількісними тестами як мінімум упродовж 6 місяців. Перспективними дослідженнями встановлено, що в більшості осіб, інфікованих HCV, розвивається хронічна форма інфекції. Факторами, пов'язаними зі спонтанною елімінацією вірусу, є молодий вік, жіноча стать, інфікування не більше 5 років і певне поєднання генів головного комплексу гістосумісності. [15]

Найбільш серйозними наслідками хронічної HCV-інфекції є фіброз печінки з прогресуванням у цироз та ГЦК. Імовірність розвитку цирозу печінки через 20 років після гострої інфекції представлена в табл. 1.

Персистування HCV – інфекції зумовлює широкий спектр клініко – морфологічних варіантів: від стійких ознак активного захворювання і тривалого пошкодження печінки з розвитком в подальшому полісистемного страждання – до стану клінічного одужання з дуже низьким рівнем вірусної реплікації і не прогресуючим характером гістологічних змін. Особливості перебігу хронічного гепатиту С визначаються рівнем віремії, генотипом вірусу, наявністю подвійної, потрійної інфекції (HBV, HDV, віруси герпесгрупи). Важливе значення в розвитку ускладнень відіграє регулярне вживання алкоголю. Інші фактори, такі як неалкогольний стеатоз печінки, шистосомальна коінфекція, прийом потенційно гепатотоксичних препаратів, наявність забруднення навколишнього середовища, також можуть негативно впливати. [5,13]

В Україні зростання захворюваності на гепатит С з високим рівнем хронізації процесу та розвитком таких важких наслідків, як цироз печінки та гепатокарцинома, створює значні медико-соціальні проблеми та спонукає до пошуку шляхів боротьби з даною інфекцією.

З огляду на вищевикладене ми поставили перед собою мету вивчити стан резистентності та реактивності організму хворих на хронічний вірусний гепатит С шляхом визначення типу загальноадаптивних реакцій за методикою градації лейкограми розробленої Гаркаві, Квакіною, Уколовою, Кузьменко (1999). [1]

Існують наступні рівні загальноадаптивних реакцій організму, які визначають стан реактивності організму до дії будь-якого чинника:

Реакція тренування – це неспецифічна антистресорна адаптаційна реакція організму на діючі фактори “порогової” величини, яка характеризується сигнальним показником – вмістом в крові лімфоцитів (20-27%), а також

Таблиця 1 [14]

Імовірність розвитку цирозу печінки залежно від ступеня гістологічних змін

Діагноз при виявленні ХГС залежно від ступеня запальної активності	Ризик розвитку цирозу печінки (%)		
	5 років	10 років	20 років
ХГС з мінімальною активністю	7	7	30
ХГС з помірною активністю	25	44	95
Тяжкий ХГС	68	100	100
Виражений фіброз	58	100	100

продукцією гормонів ендокринними залозами – щитоподібною, статевими, гіпофізом – в межах нижньої частини зони норми. Секреція АКТГ і глюкокортикоїдів – в межах верхньої частини зони норми, - з чим пов'язана м'яка (на відміну від стресу – без ознак імунодепресії) протизапальна дія реакції тренування.

Біологічний зміст реакції тренування – збереження гомеостазу в межах нижньої частини зони норми, за умов дії слабких, незначних подразників.

Реакція активації – це неспецифічна антистресорна адаптаційна реакція організму на діючі фактори “середньої” інтенсивності, яка буває двох видів: **спокійної активації** та **підвищеної активації**. Рівень лімфоцитів (сигнальний показник) складає 28-33% (при реакції спокійної активації), а при реакції підвищеної активації – 34-40% – 45% (залежно від індивідуальних особливостей). Реакція активації перебуває між реакціями тренування і стресу.

При збільшенні сили діючого фактору спочатку формується реакція спокійної активації, а надалі – реакція підвищеної активації. Зміни багатьох систем організму при даних реакціях відрізняються лише за ступенем вираженості. Так, при реакції підвищеної активації більш виражене збільшення активності органів тимико-лімфатичної системи, клітинного імунітету, секреції гормонів щитоподібною залозою, статевих залоз, тропних гормонів гіпофізу. При реакції спокійної активації це збільшення перебуває в межах верхньої частини зони норми, а при реакції підвищеної активації – захоплює верхню третину зони норми, верхню межу зони норми і дещо вище.

При реакції спокійної активації секреція адренотропічного гормону (АКТГ) і глюкокортикоїдів перебуває в межах нижньої частини зони норми, а при реакції

підвищеної активації – перебуває в межах її верхньої частини. Це визначає і різний вплив цих реакцій на запалення (більш виражена протизапальна дія при реакції підвищеної активації) і певне співвідношення активності згортальної та протизгортальної систем крові. При реакції спокійної активації вони добре збалансовані, а при реакції підвищеної активації помірно переважає активність антизгортальної системи. При реакції спокійної та підвищеної активації переважають процеси анаболізму, особливо при підвищеній активації. Пластичний і енергетичний обмін збалансовані. Обидві реакції активації викликають швидко і суттєво підвищення неспецифічної резистентності організму за рахунок істинного збільшення активності його захисних систем.

Біологічний зміст реакцій активації – в адекватному підвищенні активності захисних систем у відповідь на подразник середньої сили, що відповідає оптимальному рівню захисної відповіді організму. При даних реакціях відбувається найшвидша перебудова захисних сил у відповідь на ушкоджуючі впливи, швидко загоєння ран чи відновлення сил після хвороби.

Реакція переактивації

При впливі на організм сильнодіючих факторів розвиваються чи **реакція стресу** (класично описана Сельє, яка характеризується вираженою лімфопенією – менше 20%), чи **реакція переактивації**, яка характеризується надлишковим (вище верхньої межі норми) збільшенням рівня лімфоцитів в лейкоформулі. *Біологічний зміст переактивації* – в спробі зберегти активацію у відповідь на надзвичайне навантаження без переходу у стрес. Переактивація, дійсно, краща за стрес, проте небезпечна “зривом” в нього, а також є неспецифічною основою хвороб. [1]

Таблиця 2 [1]

Нейро-ендокринні закономірності становлення загальноадаптивних реакцій

	Стрес	Реакція тренування	Реакція спокійної активації	Реакція підвищеної активації
ЦНС	різке збудження чи запорогове гальмування	охоронне гальмування	помірне фізіологічне збудження	більш виражене фізіологічне збудження
АКТГ, глюкокортикоїди	вище норми	верхня половина норми	нижня половина норми	верхня половина норми
СТГ, ТТГ, ГТГ, тимус, лімфатичні вузли, селезінка, щитовидна залоза, статеві залози	Нижче норми	нижня половина норми	нижня половина норми	верхня третина норми та вище
Мінералокортикоїди	Нижче норми	нижня половина норми	верхня половина норми	верхня третина норми та вище
ШКТ: крововиливи	-	-	-	-
Лейкоцити	більше $8 \cdot 10^9$ /л	$4-8 \cdot 10^9$ /л	$4-8 \cdot 10^9$ /л	$4-8 \cdot 10^9$ /л
Лімфоцити	менше 21 %	21-27%	28-33%	34-40%
Сегментно-ядерні	більше 67%	61-67%	55-60%	менше 55%
Паличко-ядерні	1-4% і більше	1-4%	1-4%	1-4%
Базофільні	не більше 1%	не більше 1 %	не більше 1%	не більше 1%
Еозинофільні	о	1-6%	1-6%	1-6%
Моноцити	4-7% і більше	4-7%	4-7%	4-7%

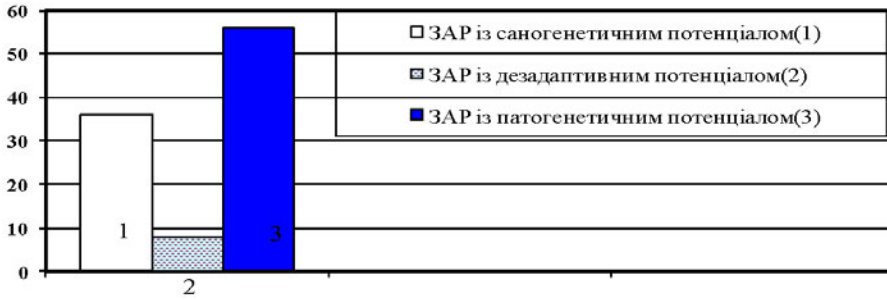


Рис. 1. Спектр потенціалів ЗАР у хворих на хронічний вірусний гепатит С у фазі реактивації.

В ході нашого дослідження визначили тип загальноадаптивних реакцій (ЗАР) у 25 хворих на хронічний вірусний гепатит С у фазі реактивації. Середній вік хворих склав $41,9 \pm 5,2$ роки. Контрольну групу склали 25 клінічно здорових осіб такого ж віку. Загальноадаптивні реакції організму визначались за допомогою розробленої на кафедрі внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця комп'ютерної програми "Визначення ЗАР (версія 1)" (М.І.Дзєман, 2000). [2]

З 25 хворих на хронічний вірусний гепатит С, що були під нашим спостереженням, у 36% (9) пацієнтів ЗАР носили саногенетичний потенціал, у 8% (2) дезадаптивний і у 56% (14) патогенетичний. При цьому, серед загальноадаптивних реакцій 36% (9) склали реакції переактивації, реакції спокійної активації – реалізовані на низьких та дуже низьких рівнях реактивності 12% (3) та тренування 4% (1), хронічний стрес 4% (1), підвищена активація на високих рівнях 8% (2) та низьких рівнях – 8% (2), спокійна активація на високих та середніх рівнях 24% (6), тренування на середніх та високих рівнях 4% (1). Слід зауважити – у більш ніж третини хворих на вірусний гепатит навіть у фазу реактивації виявлені саногенетичні реакції і у такої ж кількості пацієнтів із загальноадаптивною реакція переактивації.

Даний стан резистентності та реактивності хворих на вірусний гепатит С у фазі реактивності відображає особливості взаємодії їх організму із вірусом з високою генетичною мінливістю. На сьогодні відомо 6 основних генотипів та понад 80 субгенотипів HCV і внаслідок постійних мутаційних процесів в організмі хворого одночасно присутні його чисельні "квазірізновиди". [14] Швидкі мутаційні зміни з одного боку тримають імунну систему хворого у постійній напрузі, а з іншого приводять до втрати його цілеспрямованої дії – антитіла до вірусу С з'являються в пізні терміни і в низьких титрах.

При цьому у даних пацієнтів присутній **прямий кореляційний зв'язок** між рівнем віремії та рівнем АлАТ, АсАТ, тимолової проби, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, лімфоцитів, ШОЕ та **зворотний** між рівнем віремії та рівнем холестерину та тромбоцитів.

Знаходження у хворих що були під нашим спостереженням рівня лімфоцитів в межах верхньої межі їх норми свідчить про неспроможність імунної системи людини забезпечити ерадикацію вірусу гепатиту С в межах еволюційно сформованих саногенетичних реакцій організму.

Той факт, що у фазу реактивації більш ніж у двох третях пацієнтів виявлено загальноадаптивні реакції за яких імунна система функціонує в максимальному режимі і, при

цьому, у 50% хворих із ознаками перенапруги на межі зриву, пояснює специфіку перебігу вірусного гепатиту С. Зважаючи на швидкі мутаційні зміни вірусу імунна система хворого перебуває у постійній напрузі і здатна тривалий час індукувати антитіла до його чисельних "квазірізновидів", що забезпечує відносно стабільний клінічний перебіг захворювання. При виснаженні та

зриві компенсаторних можливостей імунної системи стан пацієнта різко погіршується. Визначені особливості стану резистентності та реактивності хворих на вірусний гепатит С і є основою специфіки його клінічного перебігу під маскою "ласкавого вбивці".

Рецензент: д.мед.н., професор С.О.Крамарєв

ЛІТЕРАТУРА:

1. Гаркави Л.Х., Квакіна Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. – М.: "ИМЕДИС". – 1998.-656 с.
2. Дзєман М.І. Значення резистентності, реактивності та загальноадаптивних реакцій організму в клініці внутрішніх хвороб. // Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні питання уражень внутрішніх органів та їх зв'язок із наслідками аварії на Чорнобильській АЕС. Особливості перебігу захворювань у працівників річкової флоту". Київ. – 1999 р., с. 43 – 46.
3. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов, В. М. Волжанин, Д.А. Гусев – М.: Фолиант, 2006. – 192 с.
4. Панчишин Ю.М., Комариця О.Й. Особливості метаболізму ліпідів у хворих на хронічні вірусні гепатити. Взаємозв'язки між HCV, HBV і метаболізмом ліпідів у гепатоцитах. Частина I // Acta Medica Leopoliensia. – 2005. – № 3. – С. 173_179.
5. Сахарчук И.И. Вирусные заболевания: клиника, диагностика, лечение. – К.: Книга плюс, 2007. – 232 с.
6. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. – М.: Медицина, 2004.-384с.
7. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография. – К.: ВСИ "Медицина", 2010. – 272 с.
8. Bruno S., Crosignani A., Maisonneuve P., et al. Hepatitis C genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patient with cirrhosis: a seventeen year prospective cohort study. *Hepatology* 2007;46 (5): 1350-1356.
9. Clinical Guidelines for the medical management of hepatitis C. New York State Department of Health 2005; p.25.
10. Stamp M.B. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia / M. B. Stamp, P. Catucci, S. Rossol [et al.] // *Gut*. – 1999. – P. 4-9.
11. Davila JA et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*, 2004, 127:1372–1380.

12. Linnen J., Wages J., Zhang-Keck Z. Y. *Molecular cloning and disease association of hepatitis C virus: a transfusion-associated agent* // *Science*. – 1996. – Vol. 271. – P. 505–508.

13. Fried M.W. *Side effects of therapy of hepatitis C and their management* // *Hepatology*. – 2002. – Т.36. – P. 237-244.

14. Ortiz V., Berenguer M., Rayon J.M., et al. *Contribution of obesity to hepatitis C – related fibrosis progression* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – P. 2408-2414.

15. Thodore Sy, M. Mazen Jamal. *Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection* // *International Journal of Medical Sciences*. – 2006. – Vol. 3. – P. 41-46.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Дынный Н. В.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. В статье представлены современные подходы к диагностике течения хронической персистенции вируса гепатита С. Изложены собственные результаты определения состояния резистентности и реактивности организма больных хроническим вирусным гепатитом С путем определения типа общеадаптационных реакций организма. В результате анализа клинико-лабораторных параллелей установили существование прямой корреляционной связи между уровнем вiremии и уровнем АлАТ, АсАТ, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, лимфоцитов, СОЭ и обратной корреляционной связи между уровнем вiremии и уровнем холестерина и тромбоцитов. Учитывая быстрые мутационные изменения вируса иммунная система больного находится в постоянном напряжении и способна длительное время индуцировать антитела к его многочисленным разновидностям, обеспечивает относительно стабильное клиническое течение заболевания под маской “ласкового убийцы”.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, общеадаптационные реакции организма, резистентность и реактивность

REGULARITIES OF RESISTANCE AND RESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Dynnyk N. V.

National O.O.Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The article presents the modern approach to the diagnosis of chronic persistent hepatitis C virus. Own results of resistance and responsiveness in patients with chronic viral hepatitis C by identifying the type of general adaptive behaviors are presented. The analysis of clinical-laboratory parallels established the existence of a direct correlation was found in these patients between the viremia level and ALT, AST, thymol test, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, lymphocyte levels, erythrocyte sedimentation rate, and an inverse correlation between the viremia level and the cholesterol and thrombocyte levels. Given the rapid mutational changes of the virus the immune system of the patient is in constant tension and induce antibodies to its numerous varieties for a long time, which provides a relatively stable clinical course of disease in the guise of “gentle killer”.

Keywords: chronic viral hepatitis C, general adaptive behaviors, resistance and responsiveness