

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА КЛІНІКИ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

Динник Н.В.

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

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, “лагідний вбивця”, апоптоз, загально-адаптивні реакції організму, резистентність, реактивність

Вступ. Серед низки інфекційних захворювань, що загрожують людству, на сьогодні вірусний гепатит С (HCV) посідає одне з чільних місць. Лише згідно з даними офіційної статистики, близько 3 % населення світу (понад 200 мільйонів людей) є хронічно інфіковані вірусом гепатиту С. Ця інфекція належить до так званих новітніх інфекцій. Ще до кінця 80-х років ХХ століття існував термін гепатит “ні А, ні В” з парентеральним механізмом передачі. Пшуки причини посттрансфузійного гепатиту, що виникав у 75% реципієнтів донорської крові за відсутності при цьому у їх крові маркерів HAV та HBV, успішно завершилися в 1989 році. Тоді команді вченых Michael Houghton, Narwey J. Alter , George Kuо, Q-L Choo та D. Bradley вдалось за допомогою молекулярного клонування виділити новий вірус, який і назвали вірусом гепатиту С. З того часу в усьому світі ведеться постійний пошук удосконалення методів діагностики та лікування цього, так званого, “лагідного вбивці”. Виявилось, що вірус гепатиту С належить до роду *Hepacivirus* сімейства *Flaviviridae*. Структура геному HCV представлена однонитчастою лінійною молекулою РНК позитивної полярності, протяжністю близько 9600 нуклеотидів. На основі відмінностей нуклеотидних послідовностей РНК на сьогоднішній день розрізняють 6 основних генотипів віrusу гепатиту С та понад 80 субтипов. Порівняльний нуклеотидний аналіз послідовностей РНК HCV та аналіз ізолятів HCV, виділених від одного пацієнта на різних стадіях інфекційного процесу – дозволяє стверджувати про високу гетерогенність віrusу. Саме значна варіабельність специфічної РНК HCV лежить в основі теорії, яка пояснює тривалий перебіг інфекційного процесу та високий процент хронізації. Генотипи і підтипи HCV розподіляються нерівномірно: генотипи 1-3 значно поширені по всьому світу. Підтип 1а переважає в Північній і Південній Америці, Європі і Австралії, а також спостерігається в деяких частинах Азії. Генотип 2 зустрічається в більшості розвинених країн. В Європі найпоширеніший 1b генотип. Результати деяких досліджень дають підстави вважати, що генотипи HCV можуть асоціюватися з різними шляхами передачі віrusу. Підтип За переважає серед наркоманів [9,17].

Вірус гепатиту С в індустріальних країнах Європи є причиною 20% усіх випадків гострого гепатиту, а хронічна HCV-інфекція відповідальна за розвиток 70% випадків хронічного гепатиту, 40% термінального цирозу печінки, 60% гепатоцелюлярної карциноми і в 30% є причиною

направлення пацієнта на трансплантацію печінки. Дані про частоту виникнення гепатиту С в різних регіонах є суттєво 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 поширеності 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) у декілька разів і ще більше – ВІЛ-інфікованих. А щодо України, то лише за офіційними даними МОЗ України – понад 2 мільйони людей в Україні інфіковані вірусними гепатитами В і С, а темпи їх поширення – найшвидші у Європі. Відтак Україна належить до регіонів з масовим поширенням HCV серед населення. За даними Гураль А.Л. та співавт. (2006), анти-HCV серед донорів крові виявляються у 1,3%, серед ВІЛ-інфікованих – 84,8%, серед осіб, які практикують внутрішньовенне введення наркотиків – 77,4%, у пацієнтів шкірно-венерологічних диспансерів – 19,4%. Вражає і відсоток внутрішньолікарняного зараження: медичні працівники – 3,3%, пацієнти різноманітних лікувальних закладів – 4,6% [2,6,7,12]. У разі продовження сучасної тенденції поширення віrusу гепатиту С, неадекватного лікування пацієнтів, за прогностичними даними ВООЗ – до 2020 року хронічний гепатит С стане причиною зростання кількості хворих на цироз печінки до 60%, гепатоцелюлярну карциному – до 70% та печінкову декомпенсацію – до 80%. За цей час від хронічного вірусного гепатиту С може загинути приблизно 170 тисяч людей, з них близько 30 000 від гепатоцелюлярної карциноми. Прямі медичні збитки при цьому виростуть на 10,7 млрд. доларів США. Отже, вірусний гепатит С є надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення. [15,24]

Поміж шляхів передачі, за результатами досліджень Ястребової О.Н. (2005) [10], існує таке відсоткове співвідношення:

48% – внутрішньовенне введення психотропних речовин;

34% – татуювання, пірсинг, традиційні обрізання, використання спільніх приладів для гоління, зубних щіток, манікюрних приладів;

6% – внутрішньолікарняне інфікування;

4% – внутрішньолікарняне інфікування при переливанні крові;

3% – професійне інфікування медичних працівників;

2,5% – статевий;

1,5% – перинатальний;

0,5-1% – тісний побутовий контакт [10].

Упродовж 90-х років були створені тест-системи I, II, III та IV поколінь, що дозволили у більшості країн світу контролювати всю донорську кров. Проте у частині донорської крові та її компонентів, що містять HCV, не вдається виявити анти-HCV навіть за допомогою тест-системи III та IV покоління. У США ризик зараження HCV при трансфузії однієї дози крові становить 1:103000 переливань, у Франції – 1:217000. Завдяки тому, що маркером HCV є сумарні антитіла, то завжди існує загроза несвоєчасного виявлення їх у донора, оскільки під час гострого періоду гепатиту С вірус перебуває у крові, а поява антитіл може запізнюватись. Саме тому за рекомендаціями ВООЗ кожну порцію крові та її компонентів, незважаючи на те, що вони обстежені на анти-HCV, – необхідно розглядати як потенційно інфіковану [8,17].

Тривале спостереження (з 1991 по 2008 роки) за розвитком захворюваності на гепатит С у Люксембурзі показало, що найчастіше на гепатит С хворіють особи до 40-річного віку, особливо чоловіки, з головним чинником ризику при цьому – внутрішньовенним введенням наркотиків (71,4%) та внутрішньолікарняним зараженням (17,6%) [22]. Не можна однозначно стверджувати, що гепатит С є “гепатитом наркоманів”. Наприклад, є можливістю передача вірусу статевим шляхом, проте інтенсивність такого поширення незначна і становить 3-5 %. Однак серед груп підвищеного ризику – осіб, які мають безладні статеві стосунки, повій, гомосексуалісти – частота виявлення анти- HCV та РНК HCV становить 4-30% (Tahan et al. 2005, Alary M. Et al, 2005). Чільне місце у поширенні гепатиту С посідають і такі популлярні серед молоді маніпуляції, як пірсинг та татуювання. Є дані дослідників про імовірність побутового шляху передачі вірусного гепатиту С – спільні зубні щітки, леза для гоління, рушники [18,23].

В основі патогенезу ураження органів при HCV-інфекції лежить прямий цитопатичний ефект вірусу і викликані ним імунологічні реакції. Власне, вони обумовлюють пошкодження печінки та інших органів і тканин. Для HCV характерна здатність до розвитку перsistентної інфекції у зв'язку з порушенням природного імунного захисту та подоланням імунної відповіді. За даними Панчишин М.В., Комариця О. Й. [5], вірус гепатиту С для інфікування гепатоцитів використовує рецептори до апопротеїну-В. Віруси та їх антигени локалізуються у цитоплазмі і ендоплазматичній сітці, де відбуваються основні процеси синтезу, складання і катаболізму ліпідів, зокрема холестеролу (ХС). Впливаючи на утворення ранніх продуктів синтезу ХС, вірус гепатиту може змінювати клітинний цикл, зменшувати здатність клітинної DNA до репа-

рації, веде до трансформації гепатоцитів у аденоми і гепатокарциноми. Вірус HCV інактивує мікросомальний тригліцеридтранспортний білок гепатоцитів, який забезпечує утворення ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛДНІ), що веде до зменшення їх екзоцитозу, зменшення тригліцеридів крові, ароВ-вмісних ліпопротеїнів (ароВ-ЛП) і розвитку стеатозу печінки. Таким чином, порушення ліпідного обміну в гепатоцитах веде до розвитку стеатозу, що є фоном, на якому розвивається гепатокарцинома.

Туморогенний потенціал HCV здійснюється кількома генними продуктами, одні з яких асоціюються з мембраними ендоплазматичного ретикулуму, інші мають переважно ядерну локалізацію. Здатність до клітинної трансформації має і неструктурний протеїн HCV NS3 [15,19,21]. Один із білків HCV – ядерний білок – має відношення як до доброкісних аденом печінки, так і до гепатоцелюлярної карциноми, доброкісної лімфопроліферації та злокісних лімфом. HCV core-протеїн, кооперуючись з H-ras геном, відповідає за трансформацію первинних ембріональних бластів. Вважають, що субклітинна локалізація HCV-core білка є важливою для його трансформаційного потенціалу. Для виходу віrusу з гепатоцитів при реплікації використовують ліпідні продукти, які синтезуються печінкою [5].

Доведено, що при HCV-інфекції внаслідок дії вірусної протеази NS3/4A відбувається пошкодження ретиновою кислотою сигнальної системи гена – 1 (RIG1). Останній бере активну участь у передачі сигналу на промотор гена в-інтерферона (INF- в), що індукує РНК HCV у гепатоцитах людини. Порушення передачі сигналу RIG1 пригнічує активацію регуляторного чинника 3 INF та NF-кВ, що зменшує експресію генів противірусного захисту. На рис.1 показана багатофакторна імунна відповідь на HCV-інфекцію. Вона включає тісну кооперацію клітин зачучених, як в процесі вродженого імунітету (дендритні клітини, природні кілери та клітини Купфера), так і адаптивного імунітету (CD4 + i CD8 + Т-клітин), а також ілюструє, зумовлений недосконалістю їх взаємодії, подальший розвиток ураження печінки при перsistенції HCV [14,20].

Найбільш важливою діагностичною та несприятливою прогностичною ознакою при багатьох формах гепатиту вважається некроз паренхіми. Однак останній значно відрізняється від типових ознак змертвіння, що спостерігаються морфологом у типових випадках. Насамперед, в тканині печінки відсутні некротизовані гепатоцити, а видні лише ділянки печінкової часточки, що заміщені мононуклеарними інфільтратами. Друга особливість – відсутність поліморфноядерних лейкоцитів – стереотипної реакції на некроз у всіх тканинах. Справа в тому, що в більшості випадків хронічного ураження вірусом гепатиту С основним механізмом смерті клітин служить апоптоз – регульована або запрограмована смерть клітин. Вона є результатом прямої апоптичної дії білків вірусу гепатиту С та опосередкована цитотоксичним лімфоцитозом. Ще за багато років до відкриття апоптозу була описана характерна гістологічна ознака вірусного гепатиту – округлі гомогенні еозинофільні утворення, що часто містять пікнотичне ядро. Дані утворення, названі тільцями Каунсильмена, і є не що інше, як гепатоцити в стані апоптозу

[4,16]. Філогенетично сформований процес апоптозу полягає у виведенні з клітини іонів калію, що необхідні для її життєдіяльності. Для цього в клітинних мембранах є спеціальні іонні канали, які відкриваються, коли життєвий цикл клітини завершується. При хронічній HCV-інфекції білки вірусу гепатиту С виступають в якості регуляторів апоптозу. Ядерний білок при взаємодії з TNF-б *in vitro* призводить до розвитку апоптозу, як у гепатоцитах, так і в імуно-компетентних клітинах. А у сироватці крові хворих на ХГС виявляється високий рівень проапоптичних цитокінів (TNF-б, г-інтерферону, трансформуючого фактору росту і т.п.). Британські дослідники з Університету Лідса з'ясували, що закодований в геномі вірусу гепатиту С білок, відомий як NS5A, здатен блокувати відкриття калієвих каналів у клітинах печінки. Таким чином, оберігаючи "укріття" вірусу гепатиту С від природної смерті, сприяє його персистенції. На думку керівника даного дослідження Марка Харриса, раніше ні в одного вірусу таких здатностей не було виявлено [16,23]. Отже, оскільки в мертвій клітині реплікація стає неможливою, запуск процесів апоптозу при проникненні вірусу гепатиту С в гепатоцит варто розглядати як своєрідний захисний механізм організму.

Виходячи з описаних особливостей вірусу, його взаємодія з організмом є тривалою боротьбою між мультифакторними механізмами захисту організму та його здатністю модифікуватись, регулювати процеси апоптозу гепатоцитів та імуно-компетентних клітин. Це і визначає специфіку клінічного перебігу HCV під маскою "лагідного вбивці": в більшості випадків HCV-інфекція має латентний перебіг, тривало і без клінічних проявів, у превалюючої частки пацієнтів діагноз хронічного гепатиту виявляється лише при лабораторному скринінгу (підвищений рівень печінкових проб) або уже за наявності ускладнень, таких як цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Останні розвиваються в термін від 15 до 25 років після інфікування HCV. Як і для більшості гепатітів, для HCV характерний симптомокомплекс: астенічні прояви, синдром цитолізу, мезенхімального запалення, диспептичні явища. При хронічному гепатиті С він часто поєднується з різноманітними позапечінковими проявами, які представлені у таблиці 1. Персистування HCV – інфекції зумовлює широкий спектр клініко – морфологічних варіантів: від стійких ознак активного захворювання і тривалого пошкодження печінки з розвитком в подаль-

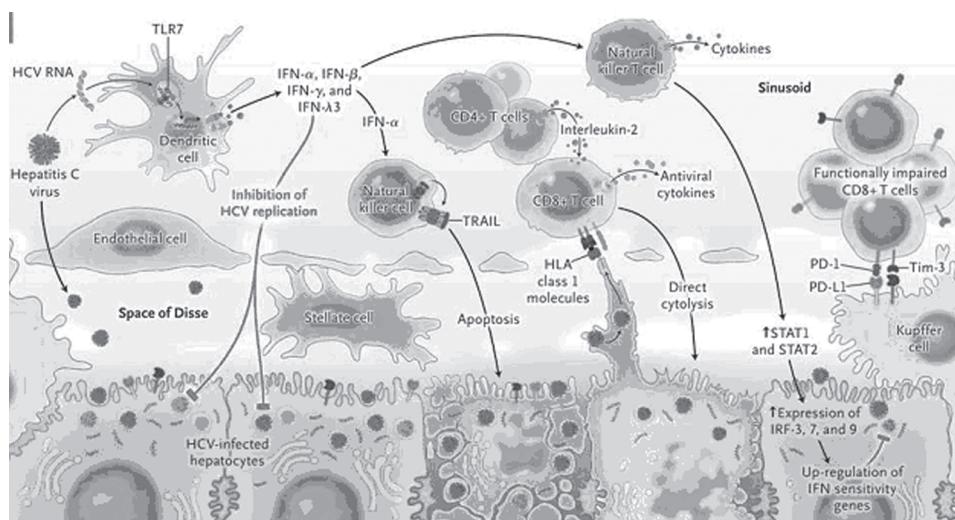


Рис.1. Каскад імунної відповіді на HCV-інфекцію та розвиток ураження гепатоцитів при персистенції HCV (за Hugo R. Rosen, 2011) [20]

Позапечінкові прояви хронічної HCV-інфекції

Таблиця 1

Ендокринні	Гіпертиреоз, гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит Хашimoto, цукровий діабет
Ураження шкіри	Некротизуючий васкуліт шкіри, пізня шкірна порфірія, червоний плоский лишай, мультиформна еритема, вузловата еритема, малакоплакія, крапивниця
Гематологічні	Змішана кріоглобулінемія, ідіопатична тромбоцитопенія, неходжкінська В-лімфома, макрограмблінемія Вальденстрема, апластична анемія
Нейро-м'язові та суглобові прояви	Міопатичний синдром, периферична полінейропатія, синдром Гійена-Барре, артрити, артракгії
Ураження слинних залоз та очей	Лімфоцитарний сіалоаденіт, виразки рогівки Моген, увеїт
Нирки	Гломерулюнефрит
Аутоімунні та ін.	Вузликовий периартеріїт, інтерстиціальний легеневий фіброз, легеневий васкуліт, гіпертрофічна кардіоміопатія, CREST-синдром, антифосфоліпідний синдром, синдром Бехчета, дерматоміозит

шому полісистемного ураження – 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). Ризик розвитку тяжких ускладнень зростає при інфікуванні осіб похилого віку, чоловічої статі і при наявності імунодефіцитних станів [11,13]. Важливе значення в розвитку ускладнень відіграє регулярне вживання алкоголю. Інші фактори, такі як неалкогольний стеатоз печінки, шистосомальна коінфекція, прийом потенційно гепатотоксичних препаратів, наявність забруднення навколошнього середовища, також можуть негативно впливати.

Така надскладна система взаємодії вірусу з організмом людини та нездатність захисних сил організму до повної ерадикації HCV спонукають дослідників усього світу до пошуку та удосконалення методів діагностики та лікування хронічного гепатиту С.

Між тим, наріжним каменем патогенезу хронічного вірусного гепатиту С є хронічна персистенція HCV. В цьому відношенні особливий інтерес становить з'ясування стану резистентності та реактивності організму у хворих на хронічний вірусний гепатит С.

Мета. Вивчити спектр загальноадаптивних реакцій організму при хронічній HCV інфекції.

Матеріали і методи. В ході нашого дослідження визначили тип загальноадаптивних реакцій (ЗАР) у 25 хворих на хронічний вірусний гепатит С у фазі реактивації. Середній вік хворих становив $41,9 \pm 5,2$ роки. Контрольну групу склали 25 клінічно здорових осіб такого ж віку. Загальноадаптивні реакції організму визначались за допомогою розробленої на базі встановленої Л.Х. Гаркаві та співавт. (1998) [1] градації лейкограми комп’ютерної програми “Визначення ЗАР (версія 1)” (М.І.Дземан, 2000) [3].

Результати та їх обговорення. З 25 хворих на хронічний вірусний гепатит С, які 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) становили реакції переактивації, реакції спокійної активації – реалізовані на низьких та дуже низьких рівнях реактивності – 12% (3), 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 –

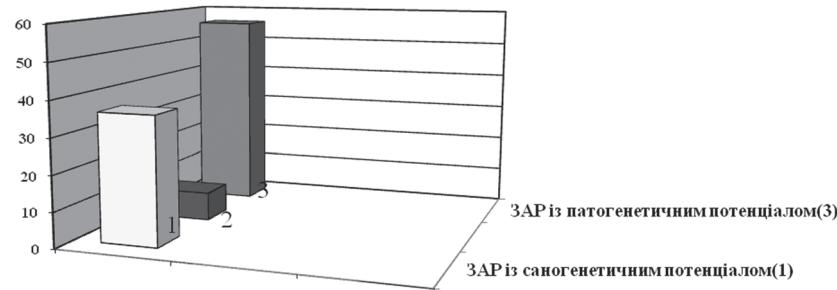


Рис. 2. Спектр потенціалів ЗАР у хворих на хронічний вірусний гепатит С у фазі реактивації.

4% (1). Слід зауважити, що у більш ніж третини хворих на вірусний гепатит навіть у фазу реактивації виявлені саногенетичні реакції і ще у такої ж кількості пацієнтів спостерігалась загальноадаптивна 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 [14]. Швидкі мутаційні зміни, з одного боку, перманентно активують 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.

Результати досліджень свідчать, що 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.

Виявлене нами у хворих із помірною хронічною HCV вірусемією тривале знаходження рівня лімфоцитів в межах верхньої межі їх норми, свідчить про неспособність імунної системи людини забезпечити ерадикацію вірусу гепатиту С в межах еволюційно сформованих саногенетичних реакцій організму.

Висновки. Все вищевикладене дозволяє нам заключити, що стан резистентності та реактивності організму хворих на хронічний гепатит С відображає особливості взаємодії їхнього організму з вірусом з високою генетичною мінливістю. У фазу реактивації більш ніж у двох третин пацієнтів спостерігаються загальноадаптивні реакції, при яких імунна система функціонує в максимальному режимі і, при цьому, у 50% із ознаками перенапруги на межі зриву. За умов швидких мутаційних змін вірусу імунна система хворого перебуває у постійній напрузі і здатна тривалий час індукувати антитіла до його чисельних “квазірізновидів”. Проте їх продукція не здатна досягнути належного для ерадикації рівня. На клітинному рівні запуск процесів апоптозу в уражених вірусом гепатиту С клітинах також є своєрідним захисним механізмом організму щодо блокування реплікації чужорідної інформації. Але, з іншого боку, апоптоз може сприяти й її тривалому збереженню. В цілому такий стан речей не лише забезпечує відносно стабільний клінічний перебіг захворювання, але і хронічну персистенцію вірусу гепатиту С. Проте, із часом, із розвитку стеатозу печінки та прогресуючого порушення обміну ліпідів виникають передумови для формування вторинного імунодефіциту. При виснаженні та зриві компенсаторних можливостей імунної системи стан пацієнта різко погіршується і розвиваються характерні ускладнення. Таким чином, визначені особливості стану резистентності та реактивності організму хворих на вірусний гепатит С є основою специфіки його клінічного перебігу під маскою “ласкавого вбивці”.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия [Текст] / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина. – М.: “ИМЕДИС”. – 1998.-656 с.
2. Гураль А.Л. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы [Текст] / А.Л Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева и др. // Сучасні інфекції. – 2008. – №1. – с. 53-56
3. Дземан М. І. Загальноадаптивні реакції – критерій резистентності та реактивності організму у практиці лікаря-інтерніста [Текст] / М. І. Дземан // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 43–48.
4. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение [Текст] / Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов, В. М. Волжанин, Д.А. Гусев – М.: Фолиант, 2006. – 192 с.
5. Панчишин Ю.М. Особливості метаболізму ліпідів у хворих на хронічні вірусні гепатити. Взаємозв'язки між HCV, HBV і метаболізмом ліпідів у гепатоцитах. Частина I [Текст] / Ю.М Панчишин, О.Й. Комаріця // Acta Medica Leopoliensis. – 2005. – № 3. – С. 173 – 179.
6. Порохницький В.Г. Вірусні гепатити [Текст] / В.Г. Порохницький, В.С. Топольницький. – Київ.: Книга-плюс, 2010. – 480с.
7. Сахарчук И.И. Вирусные заболевания: клиника, диагностика, лечение [Текст] / И.И. Сахарчук. – К.: Книга плюс, 2007. – 232 с.
8. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит [Текст]/ В.В Серов, З.Г. Апросина. – М.: Медицина, 2004. – 384с.
9. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография [Текст] / С.В. Федорченко. – К.: ВСИ “Медицина”, 2010. – 272 с.
10. Ястребова О.Н. Гепатит С [Текст] / О.Н. Ястребова // Информ.-метод.пособие. Кольцово. – 2005. – 36с.
11. Balasubramanian A. Structural proteins of hepatitis C virus induce interleukin 8 production and apoptosis in human endothelial cells [Text] / A.Balasubramanian, N.Munshi, M.J. Koziel et al. // J. Gen. Virol. – 2005. – Vol. 86. – P. 3291–3301.
12. Bruno S. Hepatitis C genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patient with cirrhosis: a seventeen year prospective cohort study. Hepatol [Text] / S.Bruno, A.Crosignani, P.Maisonneuve et al. – 2007. – Vol. 46 (5). – P 1350-1356.
13. Clinical Guidelines for the medical management of hepatitis C [Text]. New York State Department of Health, 2005. – P.25.
14. Stamp M.B. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia [Text] / M. B. Stamp, P. Catucci, S. Rossol et al. // Gut. – 1999. – P. 4-9.
15. Davila J.A. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. [Text] / J.A. Davila // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127. – P. 1372–1380.
16. Ghavami S. Apoptosis in liver diseases – detection and therapeutic applications [Text] / S. Ghavami, M.Hashemi, K. Kadkhova et al. // Med. Sci. Monit. – 2005. – Vol. 11. – P. 37–45
17. Linnen J. Molecular cloning and disease association of hepatitis C virus: a transfusion-associated agent [Text] / J. Linnen, J.Wages, Z. Y. Zhang-Keck // Science. – 1996. – Vol. 271. – P. 505–508.
18. Lock G. Hepatitis – contamination of toothbrushes: Mith or reality? [Text] / G.Lock, M. Dirscherl, F. Obermeier et al. // J.Viral Hepatitis. – 2006. – Vol. 13, №8. – P.571-573.
19. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management [Text] / M.W. Fried // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 237-244.
20. Hugo R. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection [Text] / R. Hugo, M.D. Rosen // The New England journal of medicine. – 2011.- Vol. 364 (25). – P. 2429–38.
21. Ortiz V. Contribution of obesity to hepatitis C – related fibrosis progression [Text] / V. Ortiz, M.Berenguer, J.M.Rayon et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – P. 2408-2414.
22. Francois R. Hepatitis C virus genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006 [Text] / R. Francois, K. Hawotte , Struck D. et al. // Word J. Gastroenterol. – 2008. – Vol.14, №8. – P.1237-1243.
23. Seto W. K. Natural history of chronic hepatitis C: Genotype 1 versus genotype 6 [Text] / W. K. Seto, C.L. Lai, J. Fung, I. Hung et al. // Journal of Hepatology – 2010.- Vol.53.- P. 444 – 448.
24. Thodore Sy, M. Mazen Jamal. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection [Text] // International Journal of Medical Sciences. – 2006. – Vol. 3. – P. 41-46.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Н. В. Дынник

Національний медичинський університет
імені А.А. Богомольця
г. Київ, Україна

Резюме. В статье представлены современные подходы к этиопатогенезу и клинике 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 виремии и уровнем АлАТ, АсАТ, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, лимфоцитов, СОЭ и обратной корреляционной связи между уровнем виремии 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, "ласковый убийца", апоптоз, общеадаптационные реакции организма, резистентность и реактивность.

ACTUAL PROBLEMS OF ETIOPATHOGENESIS AND FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS C

N. V. Dynnyk

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

Summary. The article presents the modern approach to the etiopathogenesis 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, "gentle killer", apoptosis, general adaptive behaviors, resistance and responsiveness