

pathogenesis clinical manifestation, peculiarities of specific diagnostics, treatment and prevention of Lyme borreliosis.

Key words: *lyme disease, Borrelia, tick-borne borreliosis, immune blotting, antibacterial therapy*

Стаття надійшла до редакції 6.11.2012 р.

© Шпонька І.С., Мніхович М.В., Кириленко В.А., Харковенко Р.В.

УДК: 616.36-002.2:611-053

Шпонька І.С., Мніхович М.В.*, Кириленко В.А.*, Харковенко Р.В.****

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044, Україна); * ФГБУ "Науково-дослідний інститут морфології людини РАМН" (вул. Цюрупі, 3, м. Москва, 117418, РФ); ** Вінницький медичний університет імені М.І.Пирогова (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ПАТОГЕНЕЗ УШКОДЖЕНЬ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ В ТА С

Резюме. Хронічні захворювання печінки залишаються актуальною проблемою сучасної клінічної медицини як в Україні, так і в світі завдяки їх широкій поширеності та прогресивному перебігу з розвитком важких ускладнень. Заданими МОЗ в Україні має місце епідемія парентеральних вірусних гепатитів і дані статистики не відображають її реальних обсягів, оскільки в Україні офіційна реєстрація хронічних гепатитів В і С розпочалася лише з червня 2009 року. Патогенез ГС недостатньо вивчений. Формування хронічних форм ГС зумовлене "вислизанням" вірусу від імунного контролю. Механізм цього явища остаточно не з'ясований. З HCV-інфекцією пов'язують 40% цирозу печінки в термінальній стадії і 60% випадків гепатоцелюлярної карциноми.

Ключові слова: *цироз печінки, хронічний вірусний гепатит, гепатоцелюлярна карцинома, рецептори HCV.*

Вступ

Гепатит С займає центральне місце в проблемі вірусних гепатитів понад 20 років. В Росії, на думку багатьох вчених, гепатит вже створив загрозу національній безпеці. Відмінною рисою ХГС є латентний та малосимптомний перебіг, що вкрай ускладнює своєчасну діагностику.

На думку більшості фахівців, нині у світі кількість хронічних носіїв HCV становить у межах від 170 млн. до 1 млрд. Щороку захворюваність на ГГС становить 3-4 млн. випадків. Дослідження проведені Гуралем А.Л. показали, що Україна належить до регіонів із масовим поширенням HCV серед населення [Гураль, 2002]. Вірусний гепатит В є поширеною хворобою серед населення Земної кулі. Більш як 2 млрд. осіб із 6,5 млрд., які проживають на Землі, впродовж життя перенесли в тій чи іншій формі ГВ, а близько 350-400 млн. лишилися хронічно інфікованими HBV.

В організм людини HCV попадає парентеральним шляхом. Проте, ця перша ланка патогенезу - взаємодія вірусу ГС з клітиною, а відповідно і механізм чутливості HCV до різних органів і тканин, залишається остаточно не з'ясованими. Чисельні роботи зарубіжних дослідників за останні роки дають певну відповідь на механізми взаємодії HCV з клітиною. Установлена значна кількість рецепторів, що експресуються багатьма клітинами організму.

Зараження клітини вірусом гепатиту С відбувається шляхом приєднання вірусної частки до поверхні клітини завдяки взаємодії білків оболонки вірусу (E1 і E2) з відповідними молекулами, розташованими на поверхні оболонки клітини. Це - рецептори HCV. Одним із головних рецепторів є CD81, який експресується багатьма клітинами. Дослідження останніх років показують, що наявність лише одного CD81 замало для проникнення

HCV в клітину. Виявлені клітини, що не експресують CD81, проте інфікуються HCV. Виділяють декілька провідних ланцюгів у патогенезу гепатиту В. Серед них: проникнення вірусу в організм людини з подальшим інфікуванням гепатоцитів, розмноження і вихід новоутворених віріонів на поверхню гепатоцитів і в кров, залучення імунологічних реакцій, націлених на нейтралізацію і виведення віріонів із організму, ураження інших органів і систем, формування імунітету, звільнення від збудника і видужання.

Мета дослідження - на основі літературних даних виявити основні патогенез ушкоджень печінки при хронічних вірусних гепатитах В та С.

Зараження клітини вірусом гепатиту С відбувається шляхом приєднання вірусної частки до поверхні клітини завдяки взаємодії білків оболонки вірусу (E1 і E2) з відповідними молекулами, розташованими на поверхні оболонки клітини. Це - рецептори HCV. Одним із головних рецепторів є CD81, який експресується багатьма клітинами. Дослідження останніх років показують, що наявність лише одного CD81 замало для проникнення HCV в клітину. Виявлені клітини, що не експресують CD81, проте інфікуються HCV.

Доведено, що для проникнення в клітину вірус взаємодіє з декількома різними молекулами, що знаходяться на клітинній мембрані і в руслі крові. Функція цих молекул (корцепторів) полягає у концентрації та утриманні віріонів біля основного рецептора (яким, на думку більшості дослідників, є CD81) і подальшому проникненні їх у клітину. Так, вірусні частки можуть зв'язуватися з ліпопротеїнами низької (ЛНГ) і дуже низької густини (ЛДНГ). У руслі крові ЛНГ виконують транспортну роль холестерину і фосфоліпідів, а ЛДНГ - нейтральних ліпідів. ЛНГ і ЛДНГ проникають у гепатоцити шля-

хом специфічної взаємодії з відповідними рецепторами, розташованими на клітинній мембрані. Зв'язуючись з HCV, ліпопротеїди здатні транспортувати їх в клітинні мішені. Вірусним часткам, зв'язаним з ЛНГ і ЛДНГ, притаманна висока інфекційність, на відміну від віріонів з високою плавучою густиною (1,17г/см³). Останні не здатні інфікувати клітини, мабуть тому, що вони являють собою комплекс HCV з антитілами. Крім ліпопротеїдів існує ще цілий ряд корецепторів HCV. Одним із них є скевенджер - рецептор (рецептор-сміттяр) класу В типу 1 (SR-B1). Цей рецептор мають не лише гепатоцити, а й макрофаги і інші клітини. За допомогою SR-B1 із руслу крові видаляються ліпіди високої густини (ЛВГ) [Серов, Лапшин, 1999].

Провідне місце у довготривалій персистенції HCV в організмі належить високій генетичній мінливості вірусу, що і забезпечує йому уникнення негативного впливу імунної системи організму. Як зазначалося, нині відомо 11 генотипів HCV і велика кількість субгенотипів.

Останнім часом все більшу увагу фахівців привертає нове явище - апоптоз - це регульована або запрограмована смерть клітин, що виникає під дією внутрішніх або зовнішніх чинників і проявляється глибоким порушенням енергетики клітини, руйнуванням ДНК і втратою клітиною частини генетичного матеріалу. Апоптоз урівноважує дію клітинної проліферації, регулює видалення уражених, старих та інфікованих клітин. Апоптоз є фундаментальним процесом регулювання імунної системи.

Таким чином, апоптоз - це універсальний біологічний механізм пошкодження клітин печінкового і кістково-мозкового походження при гепатиті С і В та іншого етіологічного ґенезу [Абдурахманов, Коган, Демура і др. 2005].

Існує взаємозв'язок певних лейкоцитарних антигенів HLA-системи з розвитком фіброгенезу у печінці хворих на ХГС. Найбільший ризик розвитку цирозу печінки пов'язаний з наявністю у HLA-фенотипі антигенів В7, В27 і Сw1. Наявність у HLA-фенотипі антигенів В12, Сw5 і Сw6 також варто розглядати як вагомий чинник схильності до HCV-інфекції. Серед хворих на ХГС із мінімальними проявами фіброзу найчастіше зустрічаються особи з HLA-антигеном А2 і з HLA-антигенами А28, В35, В40, Сw3 і Сw4. Мабуть, належний контроль за специфічну імунну відповідь і її силу здійснюють не окремі алелі, а цілий комплекс генів. Автори вважають, що виявлені зв'язки HLA-антигенів з різним ступенем фіброзу печінки можуть бути прогностичними мітками клінічного перебігу ХГС.

У значної частини хворих на ХГС розвивається гепатоцелюлярна карцинома. Причина цього явища залишається не з'ясованою. На відміну від HBV, вірус ГС не інтегрується в геном інфікованої клітини, що виключає один із головних

Виділяють декілька провідних ланцюгів у патогенезі ГВ. Серед них: проникнення вірусу в організм людини з

подальшим інфікуванням гепатоцитів, розмноження і вихід новоутворених віріонів на поверхню гепатоцитів і в кров, залучення імунологічних реакцій, націлених на нейтралізацію і виведення віріонів із організму, ураження інших органів і систем, формування імунітету, звільнення від збудника і видужання [Ikura et al., 2004].

Milich D.R., Jones J.E. et al. (1990) вважають, що наявність HBeAg у вільному стані в крові пригнічує як клітинний, так і гуморальний імунітет. Блокуючи утворення гамма-інтерферону, він тим самим гальмує пізнання Т-клітинами вірусних антигенів і утворення специфічних антитіл В-лімфоцитами. Як зазначалося, звільнення гепатоциту від вірусу відбувається внаслідок його руйнування. З появою специфічних антитіл утворюються імунні комплекси, що захоплюються макрофагами і в подальшому виводяться із організму за допомогою нирок. Внаслідок накопичення імунних комплексів в організмі виникають різноманітні патологічні симптоми: висипи на шкірі, артеріїти, артралгії, гломерулонефрити, поліоміозити, нейропатії та ін.

Соринсон С.Н. (1998), Учайкин В.Ф. (1999) вважають, що в механізмі ураження печінки задіяні як вірусні, так і клітинні чинники. Головний пусковий механізм руйнування гепатоциту - активацію процесів перекисного окислення ліпідів і гідролаз лізосом. Стартовим моментом можуть бути лімфотоксини, що звільняються з ефektorних клітин при контакті з гепатоцитами. Не можна виключати і того факту, що ініціатором процесів пероксидації може бути сам вірус. Таким чином, унаслідок активації прооксидантних і пригнічення антиоксидантних систем клітини, виникає порушення регуляції, що, в свою чергу, спричиняє накопичення вільних радикалів. Наявність вільних радикалів і активація перекисного окислення ліпідів є причиною підвищення проникності всіх гепатоцелюлярних мембран (виникає синдром цитолізу). Відбувається перерозподіл біологічно активних речовин за градієнтом концентрації: втрата різноманітних клітинних ферментів, йонів калію і, навпаки, накопичення в клітинах йонів кальцію, натрію та інших, призводить до зсуву рН у бік внутрішньоклітинного ацидозу. Внаслідок ацидозу знижується біоенергетичний потенціал клітини, порушується синтез білків, вітамінів і в тому числі чинників зсідання крові. Погіршуються процеси засвоєння глюкози, переамінування та дезамінування амінокислот, перетворення холестерину в складний ефір, видалення сполук білірубину. Розпад гепатоцитів і звільнення печінкових антигенів стимулює Т- і В- системи імунітету, що призводить до утворення аутоантитіл і сенсibiliзованих Т-лімфоцитів до печінкового ліпопротеїду [Parola, Pinzani, 2009].

На думку Соринсона С.Н. (1998), прогресивний розвиток цитолізу гепатоцитів відбувається у дві стадії: біохімічну (доморфологічну) і морфологічну. При біохімічній стадії порушується функція метаболізму печінки і, як наслідок, відбувається збільшення вмісту індикаторних сироваткових ферментів, таких як АлАТ,

що є показником високої проникності клітинних мембран. При цьому в печінці поки що немає будь-яких морфологічних змін [Бабак и др., 2009].

При морфологічній стадії цитолізу спостерігається "балонна" дистрофія печінкових клітин із подальшим розвитком некробіозу. Смерть клітини за механізмом некрозу супроводжується набряканням клітини і її органел із подальшим руйнуванням цитоплазматичної мембрани і виходом вмісту клітини в міжклітинний простір, що спричиняє запальний процес.

Тяжкість клінічного перебігу ГВ значною мірою залежить від вираженого цитолізу гепатоцитів і величини некрозу печінки. Некроз може охоплювати як окремі гепатоцити, так і всю паренхіму. Дистрофія і некроз гепатоцитів супроводжуються проліферацією мезенхімальних клітинних елементів. Зони некрозу оточені інфільтратом запалення, що складаються із лімфоцитів, плазматичних клітин, ендомієлоцитів і макрофагів. Зруйновані гепатоцити і їх продукти розпаду захоплюються макрофагами. Скупчення макрофагів у центрі печінкової часточки - характерна морфологічна ознака ГВ. У ділянках некрозу відбувається розростання сполучної тканини, що призводить до зморщування (фіброзу), а це, в свою чергу, спричиняє застій жовчі і набряк печінки. Таким чином, при вірусному ГВ у патогенезі синдрому цитолізу провідна роль належить чинникам гуморального і клітинного імунітету, а не прямій цитопатичній дії HBV [Myers et al., 2008].

Некроз при вірусних гепатитах тривалий час розглядався дослідниками як основна форма загибелі гепатоцитів. І хоч усі механізми пошкодження печінкової тканини ще до кінця не з'ясовані, проте, відкриття явища апоптозу (програмованої смерті клітини) наштовхнуло вчених різних країн на перегляд усталених поглядів смерті печінкової тканини. Апоптозу має надзвичайно важливе значення у регуляції фізіологічних і патологічних процесів.

Розглядається два механізми пошкодження гепатоцитів. Перший з них - це пряма віропатична дія вірусу на гепатоцит, що відбувається в процесі його репродукції. Так, при ГВ віропатична дія вірусу проявляється морфологічно у вигляді "пісочно-ядерних" гепатоцитів, що вказує на наявність у них HBsAg, і "матово-склоподібних" гепатоцитів, що є показником надлишку HBsAg унаслідок його неефективної секреції.

Останнім часом відкриті нові протизапальні властивості HBsAg. Рекombінантний HBsAg у культурі моноцитів людини здатний пригнічувати експресію циклооксигенази (COX2) і синтез інтерлейкіна - 18, спричинених ЛПС (бактерійним ліпополісахаридом). В обох випадках ця дія була зумовлена блокадою активації ядерного чинника транскрипції NF- κ B. Наслідком такої дії може бути знижене утворення медіатора запалення - простагландину E2 і протизапальних цитокінів IL-18 і IL-12. Така дія HBsAg дає підстави думати, що HBV може регулювати синтез головного медіатора клітинної імун-

ної відповіді, а саме IFN- γ , при цьому пригнічуючи утворення макрофагами IL-12 та IL-18 [Bataller, 2000].

Варто навести думку Lee W.M. (1997) про механізм імунної відповіді організму при ГВ і ХГВ. Автор вважає, що в процесі інфекції відбувається перш за все активація і проліферація цитотоксичних CD8+CTL і CD4+Th-лімфоцитів. Гепатоцит, на поверхні якого розміщений комплекс фрагментів H BcAg (18-27) з антигенами H LA-A2 класу I, стає мішенню для атаки CD8+CTL, унаслідок чого відбувається руйнування інфікованого гепатоциту. Аналогічна доля чекає й на інші клітини печінки, на поверхні яких містяться HBsAg.

З іншого боку відбувається взаємодія віріонів HBV з активованими макрофагами, внаслідок чого на їх поверхні експонуються вірусні антигени в комплексі з антигенами HLA класу II. З цим комплексом вступають у взаємодію CD4+Th-лімфоцити, починається їх активація і посилена продукція цитокінів, що, в свою чергу, збільшує презентацію антигенів HLA класу I на гепатоцитах і підсилює активацію макрофагів. Активовані Th2-лімфоцити взаємодіють із B-лімфоцитами, що після своєї активації та диференціації в цитоплазматичні клітини починають активно виробляти вірусспецифічні імунoglobуліни.

Проте, на думку багатьох зарубіжних фахівців, найважливіший механізм руйнування інфікованих гепатоцитів - апоптоз, опосередкований ЦТЛ. ЦТЛ спричиняють апоптоз інфікованих клітин та порушують реплікацію HBV і експресію вірусних білків у інфікованих гепатоцитах та інших клітинах, завдяки секреції цитокінів: гамма-інтерферону і чинника некрозу пухлин (TNF- α) [Jiao et al., 2009; Gentilini et al., 2000].

На думку авторів, апоптоз відіграє подвійну роль. З одного боку, він виконує захисну функцію і блокує поширення інфекції, з другого - індукція апоптозу значної кількості паренхіматозних клітин призводить до непоправимих втрат їх популяції, руйнуванню і порушенню функціональної активності печінки і, як наслідок, розвиток цирозу [Покровский и др., 2003].

Характерними ознаками апоптозу гепатоциту є зменшення об'єму клітини, деградація ДНК і руйнація білків цитоскелета, фрагментація клітини на мембранні везикули, що називаються апоптозними тільцями.

Таким чином, неадекватне підсилення апоптозу і його пригнічення спричиняє розвиток патологічних змін у печінці.

Виявлення антигенів pre-S1 і pre-S2 HBsAg у сироватці крові хворих на ГВ указує на активне розмноження вірусу в організмі і високу заразність крові. У гострий період ГВ виявляються анти-pre-S1 антитіла, тоді як анти-pre-S2 антитіла виявляються в сироватці крові на стадії реконвалесценції ГВ і є маркером видужання. При ХГВ HBsAg постійно виявляється в крові хворих.

Серцевинний HBcAg, як зазначалося, у вільному стані, подібно до HBsAg і HBeAg, не буває, тому його

можна виявити в ядрах і цитоплазмі інфікованих гепатоцитів. За даними Smilovici W. et al. (1984) ядерно-цитоплазматичне місцеперебування HBcAg у гепатоцитах спостерігається при хронічному перебігу ГВ. Розміщення HBcAg у цитоплазмі інфікованих клітин найчастіше спостерігається при хронічному активному гепатиті. На думку авторів, місцеперебування HBcAg у цитоплазмі гепатоцитів є ознакою активної реплікації HBV, що призводить до формування хронічного гепатиту. Переважна наявність HBsAg у цитоплазмі гепатоциту - ознака доброякісного перебігу інфекційного процесу. HBcAg притаманна висока імуногенність, внаслідок чого в крові дуже швидко до нього з'являються антитіла (анти-HBcIgM, анти-HBcIgG) [Inagaki, Okazaki, 2007].

Соринсон С.М. (1998) вважає, що руйнівна дія HBV на печінку імуноопосередкована, де вірус виступає як пусковий механізм цілого каскаду послідовних імунопатологічних реакцій.

Проте, останніми роками встановлено, що головним механізмом загибелі гепатоцитів при хронічному вірусному гепатиті є апоптоз, а провідну роль у розвитку персистуючого запалення з подальшим апоптозом і некрозом цих клітин виконують цитокіни ІЛ-2, TNF- α , Fas-L. Galle P.R., Krammer P.H. (1998), Peter M. E., Krammer P.H. (1998) довели, що цитокін Fas-L, який синтезується клітинами імунної системи, разом із відповідним рецептором Fas-R, що міститься на гепатоцитах, має велике значення у регуляції апоптозу гепатоцитів. Розвиток фіброзу печінки стимулює персистуюче імунне запалення, а ключовою ланкою фіброгенезу є цитокін TGF β 1. Головна мішень для TGF β 1 - зірчасті клітини Іто, активація яких спричинює до стимуляцію надлишкового синтезу колагену та інших складових екстрацелюлярного матриксу, що відкладаються в простір Діссе, внаслідок чого порушуються процеси обміну між паренхімою і кров'ю. Ураження печінки при ХГВ відбувається у декілька стадій: інфікування гепатоцитів HBV \rightarrow розвиток персистентного імунного запалення \rightarrow фіброз \rightarrow цироз \rightarrow дисплазія гепатоцитів \rightarrow рак печінки. І на кожній з цих стадій провідний вплив мають вказані цитокіни [Schreuder et al., 2008].

Потреба у великій кількості цитокінів, якою оснащений клітинний імунітет, виникла внаслідок еволюційного розвитку імунної системи господаря в умовах постійної агресії з боку внутрішньоклітинних паразитів-вірусів.

Диференціація Th0 у Th2 відбувається за сприяння ІЛ-4. Медіаторами гуморального імунітету є: ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-25. Установлено, що ІЛ-4 пригнічує продукцію ІЛ-12, а це призводить до порушення балансу між Th1 і Th2, з преваленцією Th2 і його цитокінів з подальшим розвитком гуморальних чинників імунітету. Пригнічення Th1 спричиняє пониження активності клітинного імунітету як головної ланки противірусного захисту організму [Непомнящих и др., 2006].

Видалення циркулюючих віріонів HBV із організму

відбувається за допомогою антитіл, що зв'язується з білками оболонки віріону. Одночасно CD8+ Т-лімфоцити розпізнають вірусні антигени на поверхні інфікованих гепатоцитів (за допомогою молекул HLA I класу А, В, С) і лізують їх, зупиняючи, таким чином, подальшу репродукцію віріонів.

При порушенні балансу імунологічної відповіді, коли спостерігається нестача ІЛ-2, але переважають цитокіни гуморальної ланки (Th2) - ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, подальший клінічний перебіг хвороби стає тяжчим і набуває в подальшому хронічної форми з відповідними тяжкими наслідками.

Заслугує на увагу повідомлення Wu J. et al. (2008) про значну роль вродженої системи захисту печінки, що має місце при гепатитах В і С. Експериментально доведена активна захисна функція непаренхіматозних, синусоїдних і Купферівських клітин. Стимуляція цих клітин призводять до утворення інтерферону і пригніченню репродукції HBV і HCV. Автори висловлюють думку, що ці наукові знахідки дають перспективу на розробку нових підходів до лікування цих недугів.

Неефективність імунологічної відповіді, націленої проти інфікованих HBV гепатоцитів, може залежати від недостатнього функціонування імунної системи, внаслідок формування вторинного Th 1-імунодефіциту під дією HBV або від самого HBV, що в процесі мутаційних змін набуває здатності уникати імунологічної атаки. HBV-варіанти, що утворилися внаслідок мутації в пре-S/S ділянці генома, здатного уникати взаємодії з антитілами. Крім того, точкові мутації, віддалені від відомих антигенних детермінант, здатні спричиняти конфірмаційні зміни специфічних епітопів, що у неможливіють їх пізнання антитілами.

Специфічні мутації Т-хелперних епітопів, що виникають в ядерному білку HBV призводять до порушення, а інколи і до повного припинення Т-клітинної активації. Таким самим, мутації антагоніста Т-клітинного рецептора ЦТЛ-епітопів - одиниць чинників формування тривалого переживання HBV в організмі. Мутації, що виникають у пре-C/C ділянці генома, спричиняють виникнення HBeAg-негативного HBV. Інфіковані цим варіантом HBV гепатоцити не мають на своїй поверхні HBeAg і тому не є для ЦТЛ клітинами-мішенями. Крім того, ДНК HBV може інтегруватися в геном гепатоциту і стає недосяжною для атаки імунної системи. Усі ці і багато інших засобів маскування HBV від негативної дії імунної системи в науковій літературі мають назву імунологічна втеча.

При HBV-інфекції велике значення мають особливості імунореактивності організму людини, що відповідають за різні клінічні форми ГВ. У свою чергу головний комплекс гістосумісності людини (HLA-система) здійснює генетичний контроль за імунною відповіддю. Так, HLA-фенотип формує імунофункціональні особливості макроорганізму і відіграє головну роль у визначенні подальшого прогнозу ГВ. Установлено, що антигени HLA-B35,

Cw5, DR1 є маркерами повільнопрогресивного перебігу Х ГВ, у той час як антигени HLA-B8, Cw3 - маркер швидкоплинних клінічних форм. Китайські дослідники Yang Guitao et al. (2006) вивчали значення генотипу HLA-DR B1 на клінічний перебіг ГВ серед народностей Хан.

Слід зазначити, що в ході аналізу результатів відомого дослідження REVEA1 - Risk Evaluation of Viral load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus було доведено, що вірусне навантаження є незалежним чинником прогресування патологічного процесу в печінці у хворих з HBV-інфекцією і є чинником ризику розвитку як цирозу печінки, так і гепатокарциноми [Bolarin, Azinge, 2007].

Постійно зростає тенденція до поширення серед населення Земної кулі мікст-інфекції HBV і HCV. Так, від 10 до 15% хворих на Х ГВ інфіковані HCV. Серед інфікованих HBV і HCV переважають особи, які практикують внутрішньовенне введення наркотиків. Відомо, що гостра коінфекція може скорочувати період носій-

ства HBsAg і зменшувати активність сироваткових трансаміназ порівняно з моноінфекцією HBV. При змішаних формах гепатитів HBV може зменшувати реплікативну активність HCV, проте, коінфекція HBV і HCV та суперінфекція HCV призводять до більш тяжкого клінічного перебігу хвороби, включаючи розвиток блискавичної форми і збільшення ризику розвитку у майбутньому цирозу печінки і первинної гепатокарциноми порівняно з пацієнтами, інфікованими одним із цих вірусів.

Висновки та перспективи подальших розробок

Досі не вирішене питання про механізми руйнування гепатоцитів при HCV. Одні дослідники вважають, що HCV спричиняє цитопатичну дію гепатоциту, інші пов'язують руйнування гепатоцитів із специфічною і неспецифічною імунною відповіддю організму, що потребує подальших наукових досліджень.

Список літератури

- Абдурахманов Т.Д., Коган Е.Н., Демура С.М. и др. Роль апоптоза гепатоцитов и клеточных факторов его регулирования в прогрессировании хронического гепатита В // РЖГГК. - 2005: т. XV; № 2, с. 42-46.
- Апросина З.Г., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита В // Арх.патол. - 2001: № 2, с. 58-62
- Бабак О.Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - №2(46). - С. 5-17.
- Непомнящих Д.Л. Биопсия печени: Патоморфогенез хронического гепатита и цирроза / Д.Л. Непомнящих, С.В. Айдагулова, Г.И. Непомнящих // М.: Изд-во РАМН, 2006. - 368 с.
- Покровский В.И. Хронический гепатит С: современные представления о пато- и морфогенезе. Концепция антивирусной стратегии гепатоцитов / В.И. Покровский, Г.И. Непомнящих, Н.П. Толоконская // Бюл. экпер. биол. - 2003. - Т. 135, № 4. - С. 364-376.
- Серов В.В. Морфологическая диагностика заболеваний печени / В.В. Серов, К. Лапиш // М.: Медицина, 1999. - 336 с.
- Bataller R. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells / R. Bataller, P. Gines, J. M. Nicolas [et al.] // Gastroenterology. - 2000. - Vol. 118 (6). - P. 1149-1156.
- Bolarin D. M. Biochemical markers, extracellular components in liver fibrosis and cirrhosis / D. M. Bolarin, E. C. Azinge // Nig Q J Hosp Med. - 2007. - Vol. 17 (1). - P. 42-52
- Gentilini A. Phosphatidylinositol-3 kinase and extracellular signal-regulated kinase mediate the chemotactic and mitogenic effects of insulin-like growth factor-I in human hepatic stellate cells / A. Gentilini, F. Marra, P. Gentilini [et al.] // Hepatol. - 2000. - № 32. - P. 227-234.
- Ikura Y. Expression of the hepatic endothelin system in human cirrhotic livers / Y. Ikura, M. Ohsawa, T. Naruko [et al.] // J Pathol. - 2004. - Vol. 204 (3). - P. 304-310.
- Inagaki Y. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis / Y. Inagaki, I. Okazaki // Gut - 2007. - Vol. 56 (2). - P. 284-292.
- Jiao J. Hepatic fibrosis / J Jiao, S. L. Friedman, C. Aloman // Curr Opin Gastroenterol. - 2009. - Vol. 25 (3). - P. 223-229.
- Myers R. P. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies / R. P. Myers, A. Fong, A. A. Shaheen // Liver Int. - 2008. - Vol. 28 (5). - P. 705-712.
- Parola M. Hepatic wound repair / M. Parola, M. Pinzani // Fibrogenesis Tissue Repair. - 2009. - № 25;2 (1). - P. 4-11.
- Schreuder T.C. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment / T. C. Schreuder, B. J. Verwer, C. M. van Nieuwkerk [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 14 (16). - P. 2474-286.

Шпонька І.С., Мнихович М.В., Кириленко В.А., Харковенко Р.В.

ПАТОГЕНЕЗ ПОВРЕЖДЕНІЙ ПЕЧЕНІ ПРИ ХРОНІЧЕСКИХ ВИРУСНИХ ГЕПАТИТАХ В І С

Резюме. Хронические заболевания печени остаются актуальной проблемой современной клинической медицины как в Украине, так и в мире благодаря их широкой распространенности и прогрессирующему течению с развитием тяжелых осложнений. По данным Минздрава в Украине имеет место эпидемия парентеральных вирусных гепатитов и данные статистики не отражают его реальных объемов, поскольку в Украине официальная регистрация хронических гепатитов В и С началась только с июня 2009 года. Патогенез ГС недостаточно изучен. Формирование хронических форм ГС обусловлено "ускользанием" вируса от иммунного контроля. Механизм этого явления до конца не выяснен. С HCV-инфекцией связывают 40% цирроза печени в терминальной стадии и 60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: цирроз печени, хронический вирусный гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, рецепторы HCV.

Shpon'ka I.S., Mnihovsch M.V., Kirilenko V.A., Kharkovenko R.V.

THE PATHOGENESIS OF LIVER DAMAGE IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

Summary. Chronic liver disease remains an urgent problem of modern clinical medicine both in Ukraine and in the world due to their

high prevalence and progressive course with the development of severe complications. According to the Ministry of Health of Ukraine has an epidemic of parenteral viral hepatitis and the statistics do not reflect its actual volume, as in Ukraine, the official registration of chronic hepatitis B and C only started since June 2009 roku. Patogenez GS poorly understood. Formation of chronic heavy due to "escape" of the virus from immune control. The mechanism is not completely understood. Infection with HCV-associated liver cirrhosis 40% of the terminal stage, and 60% of hepatocellular carcinoma.

Key words: liver cirrhosis, chronic viral hepatitis, hepatocellular carcinoma, receptors HCV.

Стаття надійшла до редакції 6.11.2012р.
