

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О HCV-ИНФЕКЦИИ

К. мед. н. Д.Б. ПЕНЬКОВ, О.И. ЧИРЮКИНА

Областная клиническая инфекционная больница, Харьков

Рассмотрены достижения в изучении этиологии, патогенеза и клиники HCV-инфекции. Описаны современные возможности лабораторной и инструментальной диагностики заболевания, основные принципы лечения в зависимости от тяжести течения и активности патологического процесса в печени.

Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи остаются одной из глобальных проблем как в инфекционной патологии вообще, так и в заболеваниях печени. Именно эти инфекции в основном формируют всю группу хронических заболеваний печени (хронические гепатиты, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) [1]. У больных с HCV-инфекцией хронизация патологического процесса в печени отмечается в 75–85% случаев, что более чем в 10 раз превышает аналогичный показатель при вирусном гепатите В. В последующем у 20–50% больных хроническим гепатитом С (ХГС) формируется цирроз печени, а у 20–30% заболевание трансформируется в рак печени или другую патологию, которая требует пересадки этого жизненно важного органа [2–4].

В связи с особенностями течения, постоянным ростом частоты и наличием тяжелых последствий именно HCV-инфекция обратила на себя больше внимания, чем все остальные вирусные гепатиты. Удельный вес больных с вирусным гепатитом С (ВГС) продолжает расти. Этому, с одной стороны, способствуют значительная инфицированность наркоманов, гомо- и гетеросексуалов, имеющих большое количество половых партнеров, и расширение показаний к различным медицинским вмешательствам. С другой стороны, совершенствование методов лабораторной диагностики позволило верифицировать вирусную этиологию гепатитов, которые ранее неправомочно связывали с иными этиологическими факторами (алкогольные, аутоиммунные, токсические, наследственные, медикаментозные и др.) [5].

По оценкам специалистов, в мире инфицировано вирусом HCV около 500 млн человек [3, 6]. В США количество зараженных HCV достигает 4 млн человек, а от хронических заболеваний печени, связанных с гепатитом С, умирают 8–10 тыс. человек ежегодно и 1 тыс. пациентов с этим заболеванием проводят трансплантацию печени. Согласно прогнозам к 2010 г. эта цифра увеличится втрое и превысит количество умирающих от СПИДа. Значительное распространение ВГС отмечается и в Европе, где общее количество инфицированных превышает 10 млн человек. В России от этой инфекции ежегодно гибнет около 14 тыс. заболевших [3, 5]. Большинство авторов хроническая форма HCV-инфекции оценивается как одна из наиболее распространенных хронических вирусных инфекций в мире. В Украине такой статистики пока нет, поскольку ВГС начали регистрировать только 2 года назад. HCV в настоящее время инфицировано до 3% населения Украины [7].

Возбудителем ВГС является РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Flaviviridae. Геном вируса кодирует структурные и неструктурные белки, варибельность соотношения которых определяет существование разных серотипов. Особенностью HCV является его генетическая неоднородность. Выделяют 6 генотипов вируса, каждый из которых делится на 2 субтипа. В Украине, как и во всей Европе, доминирует I генотип, который имеет наибольшую фармакологическую устойчивость, что осложняет лечение и ухудшает прогноз [5, 7].

До настоящего времени еще недостаточно изучены факторы, которые позволяют HCV сохраняться в организме, и условия, влияющие на развитие хронических форм заболевания. В связи с этим внимание исследователей все чаще привлекает взаимодействие вируса и иммунной системы организма, которое определяет дальнейшее течение болезни [8, 9].

При HCV-инфекции предполагается роль прямого цитопатогенного действия вируса, который вызывает цитолиз и соответственно клиренс инфицированных гепатоцитов [10]. В то же время в связи с отсутствием эффективных и надежных культуральных клеточных систем для данного агента патогенез инфекции остается до конца не выясненным. Выявление при патогистологическом исследовании лимфоидных фолликулов, наличие криоглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител свидетельствует об иммунологическом компоненте цитотоксичности. Кроме того, у многих больных с вирусом выявляются незначительные гистологические изменения в печени.

Важную роль в патогенезе HCV-инфекции играют иммуноопосредованные механизмы. Об этом свидетельствуют данные о «пусковой» роли гепатита С в формировании аутоиммунного гепатита. Кроме того, показано отсутствие прямой корреляции между степенью выраженности морфологических изменений и наличием РНК-HCV в гепатоцитах [11]. Вместе с тем иммуноопосредованные механизмы при ВГС до конца не объясняют длительную персистенцию HCV и процессы хронизации.

Согласно исследованиям последних лет ключевую роль в персистенции HCV-инфекции играет вирусный фактор, а именно генетическая неоднородность и высокая перманентная мультивариантная изменчивость генома HCV. Они приводят к образованию множества одновременно существующих, близких, но иммунологически различающихся антигенных вариантов вируса, так называемых квазиштаммов.

Кроме того, постоянно идущий мутационный процесс в зонах генома HCV приводит к тому, что специфические цитотоксические Т-лимфоциты теряют способность узнавать вирус [3, 5, 6, 12]. При такой мультивариантности HCV происходит как бы постоянное «соревнование на скорость» между образованием новых антигенных штаммов и продукцией нейтрализующих их антител, в котором побеждает вирус. Скорость мутаций существенно превышает скорость репликации вируса, что обуславливает его многолетнее персистенция.

Такая скорость мутаций, не имеющая прецедентов, держит иммунную систему в постоянном напряжении, иммунный ответ теряет свою «сфокусированность», что ограничивает его защитную активность и приводит к «ускользанию» вируса из-под иммунного надзора. Это относится как к клеточному, так и к гуморальному звену иммунитета [13]. Ослабление хелперной и цитотоксической активности характеризуют как «Т-хелперную анергию». Продукция вируснейтрализующих антител становится недостаточной. Развивающийся иммунный ответ оценивается как «изолятспецифический». Он защищает только от более ранних антигенных вариантов, которые индуцировали эти антитела [14]. Таким образом, антитела к HCV не играют защитной роли и в большинстве случаев являются только маркерами заболевания.

Еще один механизм персистенции HCV связан с его репликацией не только в гепатоцитах, но и в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. Доказана репликация вируса в мононуклеарных клетках периферической крови. Она приводит к недоступности вируса для иммунного контроля и способствует формированию затяжных и хронических форм инфекции. Кроме того, внепеченочная репликация HCV объясняет полиморфизм поражений при хронической HCV-инфекции, что заставляет рассматривать ее не просто как заболевание печени, а, скорее, как системный патологический процесс [15, 16].

Существует гипотеза, согласно которой к неадекватному иммунному ответу приводит неадекватная продукция интерферона при ВГС. Это облегчает распространение вируса из инфицированных гепатоцитов в интактные, увеличивает длительность его циркуляции в крови, что, в свою очередь, способствует персистенции вируса и хронизации патологического процесса [17].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что ни клеточный, ни гуморальный иммунитет не в состоянии полностью контролировать течение HCV-инфекции, и это обуславливает хронизацию процесса в печени.

Отличительной особенностью HCV-инфекции является многолетнее торпидное, латентное или малосимптомное течение, из-за чего она большей частью остается нераспознанной и приводит в последующем к развитию хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. ВГС протекает по типу медленной вирусной инфекции. В течении HCV-инфекции можно выделить три клинические фазы: острую, латентную и реактивации [5, 15].

Острая фаза регистрируется только в 10 – 20% случаев. Клиническое течение острого гепатита С преимущественно легкое (у 75 – 85% больных) и характеризуется скудной симптоматикой, астеновегетативным (общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность) и диспептическим (снижение аппетита, непереносимость отдельных видов пищи, тошнота, чувство тяжести в правом подреберье) синдромами, умеренной гепатомегалией. Желтуха либо отсутствует, либо выражена незначительно. Из биохимических показателей отмечается значительное (в 8 – 10 раз и более) повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), а при наличии желтушного синдрома – умеренное увеличение содержания в сыворотке крови общего билирубина с преобладанием его прямой фракции.

Латентная фаза HCV-инфекции соответствует хроническому персистирующему течению заболевания с сохранением вирусемии при полном или практически полном отсутствии клинических проявлений. Она может продолжаться длительное время (15 – 20 лет). На протяжении этого периода большинство инфицированных лиц считают себя здоровыми. Иногда может наблюдаться чувство тяжести в правом подреберье, умеренное увеличение и уплотнение печени. Уровень АлАТ преимущественно остается нормальным. Продолжительность латентной фазы сокращается при наличии дополнительных отягощающих факторов (алкогольное, токсическое, лекарственное, вирусное поражение печени).

Фаза реактивации соответствует началу клинически манифестной стадии ХГС. В клинической картине доминирует астеновегетативный синдром. Наблюдаются также ухудшение аппетита, чувство тяжести и болезненность в правом подреберье, увеличение и уплотнение печени, нередко в сочетании со спленомегалией. Из лабораторных показателей регистрируются повышенный уровень АлАТ (в 3–5 раз превышающий норму), умеренная диспротеинемия.

Желтуха, телеангиэктазии, пальмарная эритема, а также проявления портальной гипертензии (расширение вен передней брюшной стенки, асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода) характерны для выраженной активности хронического гепатита (хронический активный гепатит – цирроз печени).

У 40 – 50% больных наряду с печеночными наблюдаются разнообразные внепеченочные проявления: васкулиты, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, криоглобулинемия, тиреоидит, нейропатии, синдром Шегрена, плоский лишай, апластическая анемия и др. Внепеченочные симптомы могут выявляться даже при отсутствии манифестной печеночной патологии и нередко выходят на первый план в клинической картине, что маскирует вирусную природу заболевания и приводит к длительному и малоэффективному лечению больных в различных неспециализированных стационарах [6, 15, 18].

Основной этиологической диагностики HCV-инфекции является метод иммуноферментного анализа (ИФА), который позволяет выявлять в сыворотке крови больных основные серологические маркеры

ВГС: anti-HCV (суммарные), anti-HCV Ig M и G, anti-HCV core и anti-HCV NS-3, -4, -5. К сожалению, обнаружение anti-HCV (суммарных) не свидетельствует о продолжающейся репликации вируса, не характеризует активность патологического процесса в печени и указывает только на наличие перенесенной (или переносимой) HCV-инфекции. Совершенствование тест-систем в настоящее время позволило выявлять антитела к структурным и неструктурным белкам HCV с разграничением их классов на Ig M и G. Это во многом расширило возможности диагностики ВГС. Так, anti-HCV core Ig M в высоких титрах и anti-HCV NS-3, -5 чаще обнаруживаются у больных острой формой гепатита С. В то же время anti-HCV NS-4, выявляемые в значительно более поздние сроки (при высоком их содержании), отмечаются преимущественно при хронических формах заболевания.

Помимо метода ИФА в настоящее время широкое применение получил относительно новый метод лабораторной диагностики — полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая выявить в сыворотке крови больных и печеночных биоптатах генетический материал — РНК-HCV. Благодаря ПЦР удастся подтвердить вирусную этиологию гепатита, что имеет большое значение для ранней диагностики, определения показаний к противовирусной терапии и последующей оценки ее эффективности. Обнаружение в крови РНК-HCV является основным арбитражным критерием, который характеризует вирусемию, свидетельствующую о продолжающейся активной репликации HCV. Снижение концентрации РНК в процессе лечения служит хорошим прогностическим признаком, подтверждающим эффективность применяемой терапии.

Дополнительными методами диагностики HCV-инфекции являются инструментальные исследования печени: УЗИ, сканирование, компьютерная томография и МРТ. УЗИ — наиболее распространенный метод, позволяющий выявлять гепато- и спленомегалию с возможными характерными нарушениями их структур. При ВГС на фоне гепатомегалии преобладают явления жирового гепатоза и склерозирующего холангита.

Один из важных методов диагностики ХГС — пункционная биопсия печени с последующим гистологическим, серологическим и молекулярно-биологическим исследованием биоптатов. Она позволяет уточнить стадию заболевания (наличие цирроза) и степень активности процесса, не всегда коррелирующую с уровнем трансаминаз и гамма-глобулинов в сыворотке крови [3, 18].

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиологии, патогенеза, клиники и диагностики HCV-инфекции, многие вопросы остаются нерешенными. Одна из наиболее сложных и актуальных проблем — лечение больных ВГС с целью предупреждения неблагоприятных исходов.

В соответствии с общими принципами лечения вирусных гепатитов программа комплексной терапии HCV-инфекции включает два основных направления. Первое представляет собой этиотропную терапию, на-

правленную на угнетение активной репликации HCV, его элиминацию и санацию организма; второе — патогенетическая терапия с целью снижения степени активности воспалительного процесса в печени и улучшения ее функции [5, 19, 20].

Центральное место в лечении HCV-инфекции занимает этиотропная терапия. Наибольшую популярность получили препараты экзогенного ИФН, обладающие противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью. Они ингибируют репликацию вируса, увеличивают экспрессию антигенов HLA I класса на поверхности клеток, стимулируют созревание цитотоксических Т-клеток и усиливают активность естественных киллеров. Эти механизмы обеспечивают очищение инфицированных клеток от вируса [21].

Известные и наиболее изученные медицинские препараты ИФН, которые используются в клинической практике, делятся по типу активного компонента (α , β , γ), а также по технологии синтеза на природные (ИФН первой генерации) и рекомбинантные (ИФН второй генерации). Наиболее широко используются препараты рекомбинантного ИФН- α — лаферон, реальдирон, роферон А, реаферон, интрон А. В последнее время с целью оказания постоянного воздействия на вирус одновременно с уменьшением частоты введения препарата разработаны пегилированные формы ИФН- α : пегасис (ИФН- α -2а) и пегинтрон (ИФН- α -2в).

Альтернативой монотерапии ИФН- α , применяемой также при ее неэффективности, при ВГС является комбинация ИФН- α с рибавирином. Перспективные результаты лечения больных HCV-инфекцией получены при комбинированном использовании пегилированных форм ИФН- α и рибавирина.

Другое направление терапии ВГС — индукция собственного (эндогенного) ИФН с помощью препаратов интерферогенов (неовир, полудан, циклоферон, амиксин). Они обладают антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами, стимулируя гуморальный и клеточный иммунитет.

Не потеряла своего значения патогенетическая терапия, объем которой зависит от фазы HCV-инфекции, тяжести и особенностей течения заболевания. Она включает дезинтоксикационную терапию с использованием как инфузионных растворов, так и широкого спектра энтеросорбентов. Для улучшения процессов обмена в гепатоцитах назначаются поливитамины и антиоксиданты. Широкое применение при ВГС, особенно при его хронической форме, получили гепатопротекторы (карсил, легалон, гепабене, эссенциале, гептрал и др.).

Сохраняющиеся признаки прогрессирования хронического гепатита с продолжающимся цитолитическим синдромом, а также признаки аутоиммунного процесса вызывают необходимость назначения малых доз глюкокортикостероидов, а в ряде случаев и плазмафереза. На поздних стадиях заболевания при развитии толерантности к известной консервативной терапии и тяжелых осложнениях с возможным неблагоприятным исходом требуется активная хирургическая тактика — трансплантация печени.

Литература

1. Эффективность лаферона в лечении взрослых больных некоторыми вирусными инфекциями / В.В. Гебеш, О.В. Дегтяренко, В.П. Галузинский, А.М. Голубенко и др. // Инфекции не знают границ.— Харьков, 1999.— С. 27–28.
2. Вірусний гепатит С — проблеми носійства, лікування і профілактики / А.А. Чумак, Н.В. Беляєва, Д.А. Базіна та ін. // Журн. АМН України.— 2000.— Т. 6, 1.— С. 65–81.
3. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практик. руковод.: Пер. с англ. / Под. ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.— М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999.— 864 с.
4. *Лопаткина Т.Н.* Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы.— 2000.— 2(9).— С. 5–6.
5. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты.— С.Пб.: Теза, 1998.— 325 с.
6. *Балаян М.С., Михайлов М.І.* Энциклопедичний словник — вірусні гепатити.— Львів: ЛДМУ, 2000.— 572 с.
7. *Зайцев И.А., Шипулин В.П.* Пегасис против «ласкового убийцы» // Здоров'я України.— 2004.— № 20.— С. 31.
8. *Cerτυ A., Chisari F.V.* Pathogenesis of Chronic Hepatitis C: Immunological Features of Hepatic Injury and Viral Persistence // Hepatol.— 1999.— Vol. 30, № 3.— P. 31–35.
9. *Дьяченко А.А., Красовицкий З.И., Дьяченко А.Г.* Вирусный гепатит С: этиопатогенез и иммунопатология // Сучасні інфекції.— 2001.— № 2.— С. 66–75.
10. *Abriгnani S.* Cellular immune reactions against hepatitis C core antigen in chronic hepatitis C // Gastroenterol.— 1995.— Vol. 108, 6.— P. 1957–1958.
11. Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection / H.M. Diepolder, R. Zachoval, R.M. Hoffmann et al. // Lancet.— 1995.— Vol. 346, № 8981.— P. 1006–1007.
12. *Возіанова Ж.І.* Інфекційні і паразитарні хвороби.— К.: Здоров'я, 2001.— Т. 1.— 856 с.
13. Limited Humoral Immunity in Hepatitis C Virus Infection / M. Chen, M. Sallberg, A. Sonnerborg et al. // Gastroenterol.— 1999.— № 116.— P. 135–143.
14. *Orland J.R., Wright T.L., Cooper S.* Acute hepatitis C // J. Hepatol.— 2001.— Vol. 33, № 2. P. 142–147.
15. *Майєр К.-П.* Гепатит и последствия гепатита.— М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999.— 432 с.
16. Внепеченочные проявления хронического гепатита С / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов и др. // Тер. арх.— 1998.— № 11.— С. 9–16.
17. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и при патологии.— М., Медицина, 1996.— 240 с.
18. *Яковлева Э.Б.* Вирусный гепатит С: особенности клинического течения, беременность, роды, новорожденные // Мистецтво лікування.— 2004.— № 8.— С. 18–21.
19. *Андрейчин М.А.* Достижения и перспективы фармакотерапии вирусных гепатитов // Инфекційні хвороби.— 1996.— № 3.— С. 5–12.
20. *Нейко Е.М., Новосядлий Р.С.* Вірусологічна діагностика та епіотропна терапія хронічних вірусних гепатитів // Лікування та діагностика.— 2001.— № 3.— С. 28–32.
21. *Надинская М.Ю.* Лечение хронических вирусных гепатитов // Рус. мед. журн.— 1999.— Т. 7, № 6.— С. 271–274.

Поступила 24.02.2005

MODERN IDEAS ABOUT HCV INFECTION

D.B. Penkov, O.I. Chiriukina

Summary

The achievements in the study of the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of HCV infection are discussed. Contemporary capabilities of laboratory and instrumental diagnosis of the disease as well as main principles of treatment depending on the severity of the course and activity of the pathological process in the liver are described.