

DOI: 10.26693/jmbs05.05.009

УДК 578.891: 616.36-002.2

*Валецкий Н. И., Зак М. Ю., Чернышов О. В.,
Свердлова М. В., Поточняк В. С.*

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С: ЭВОЛЮЦИЯ НАУЧНЫХ ВЗГЛЯДОВ

Черноморский национальный университет имени Петра Могилы,
Николаев, Украина

nikmastermd@gmail.com

Проблема заболеваемости вирусным гепатитом С актуальна и по сей день. Несмотря на то, что появляются новые методы лечения данного инфекционного заболевания, проблемой остаются осложнения, которые развиваются с годами у пациентов. Фиброз, цирроз, портальная гипертензия, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная карцинома и различные внепеченочные проявления, являясь основными причинами летального исхода. Даже при полной элиминации вируса после прямой противовирусной терапии, развитие осложнений продолжает влиять на продолжительность жизни. Мы достоверно не можем говорить о заболеваемости в связи с тем, что вирусный гепатит С чаще всего диагностируется на стадии осложнений. Все это связано с бессимптомным, хроническим развитием этого заболевания. До сих пор диагностируются осложнения от вирусного гепатита С, инфицирование которым могло произойти еще 10 лет назад.

Нередко у пациентов больных вирусным гепатитом С обнаруживают вирус иммунодефицита человека, что чаще всего напрямую связано с особенностями механизма и путей передачи инфекций. Это коинфицирование способно влиять на скорость развития осложнений и на тяжесть течения заболевания в целом. Несмотря на появление различных превентивных мер для уменьшения инфицирования вышеперечисленными вирусами, по типу бесплатной раздачи одноразовых шприцов, барьерных контрацептивов, повсеместной пропаганды здорового образа жизни, информирование населения об опасности заражения и т.д., заболеваемость остается на высоком уровне.

Важным вопросом в Украине является отсутствие достоверной и качественной статистической информации про распространенность вирусного гепатита С как моноинфекции, так и в

ассоциации с вирусом иммунодефицита человека. Так же существует малое количество данных про доминирование тех или иных генотипов в нашей стране, что мешает четкому пониманию ведущих путей передачи инфекции и целенаправленному воздействию на них. Не существует четких скрининговых программ среди групп риска. Отсутствует четкий контроль над пациентами, особенно за теми, кто успешно прошел противовирусную терапию. Данная категория пациентов исчезает из поля зрения медицинских работников, не зная, что отсутствие вируса в крови, все равно оставляет высокий риск развития цирроза печени и других осложнений, так как печень была предварительно скомпрометирована. Что еще раз доказывает важность диспансерного наблюдения за всеми пролеченными независимо от их ответа на терапию.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, фиброз печени, ВИЧ.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Клинико-патогенетическое обоснование систем первичной и вторичной профилактики социально значимых хронических неинфекционных заболеваний внутренних органов», № гос. регистрации 0120U101641.

Введение. Гепатит С – это инфекционное контагиозное заболевание, которое вызывается вирусом гепатита С (HCV) [1]. Вирус распространен по всему миру и по данным различных исследований от 80 до 180 млн. человек заражены данным вирусом [1-3]. Из истории вирусного гепатита С (HCV) известно, что расцвет его пришелся на пик потребления инъекционных наркотиков, путем использования нестерильных

шприцов. Различия указывают на низкую распространенность инфекции HCV на севере и западе [4, 5], и на распространение достигающее высокого уровня на юге и востоке [6-8]. Наиболее высокие показатели распространенности HCV наблюдаются в развивающихся странах Африки и Азии, в то время как в развитых странах Европы и Северной Америки эти показатели ниже [1]. Одним из главных путей передачи HCV в Африканских странах, является инъекции с использованием зараженного медицинского инвентаря – как в случае с Египтом, где в распространении гепатита С приоритетную роль играет длительное применение парентерального антишistosомозного лечения с использованием многоразовых стеклянных шприцев [1].

Из-за того, что HCV имеет те же механизмы и пути передачи, что и ВИЧ, нередко встречается коинфекция [3, 9]. Также у лиц с ВИЧ, около 75% обнаруживают сочетанную инфекцию HCV и HBV [10, 11]. Частота ВИЧ, HCV и HBV выглядит следующим образом: ВИЧ + HCV + HBV – (более 32% пациентов с ВИЧ); ВИЧ + HCV (без HBV) – (более 27% пациентов с ВИЧ); всего ВИЧ + HCV (до 60%) [12].

В Украине количество носителей вирусного гепатита С превышает распространенность ВИЧ инфекции в 4-6 раз, а если брать в пересчете на население, то 3-5% населения инфицированы [13-15]. Путем обследования 10 394 пациентов с подозрением на HCV – инфекцию, за период с октября 2014 года по июнь 2016 года, в среднем выявляемость инфекции составляла 32,5% [16]. Во время ведения пациентов с HCV, приходится решать ряд вопросов, часто выходящих за рамки медицинских, а напрямую касающихся социальных аспектов жизни. Медицинские работники помогают в социальной адаптации, а именно интеграции больного в общество, влияют на качество жизни [17].

История исследования данного вируса начинается с 1989 года, когда после обнаружения его RNA, HCV вывели из ряда гепатитов “ни-А, ни-В” и дали соответствующее название. Изначально вирус был охарактеризован, как инфекция вторичной важности, так как затрагивал, на тот момент, определенные группы людей – инъекционных наркоманов и получателей препаратов крови [18]. Потребовались годы, для осознания опасности HCV, что напрямую связано с его течением. Известно, что вирус гепатита С в большинстве случаев протекает в хронической форме, минуя острую фазу [13]. Если взять процентное соотношение, то острая форма HCV 15-20%, в то время как на хроническую приходится 80-85% [13, 19]. Так как при остром гепатите С

отсутствует четкий серологический маркер, для предположения данного процесса можно говорить в следующих случаях [1]:

- Выраженное или умеренное повышение уровня АЛТ (иногда может превышать норму в 10 раз);
- Наличие или отсутствие желтухи;
- Определяемость сывороточного HCV RNA;
- Появление сероконверсии anti-HCV через несколько недель.

В тоже время, если anti-HCV и HCV RNA выявляются уже с начала заболевания, проведение дифференцировки между острым и хроническим гепатитом с подъемом АЛТ, может вызвать затруднение.

Из-за медленно прогрессирующего течения, часто при первичной диагностике у пациента выявляют уже сформировавшийся фиброз или цирроз печени. Существуют следующее прогностические факторы хронизации HCV [20]:

- Бессимптомная острая инфекции
- Возраст >25 лет на момент заражения
- Мужской пол
- Инфекция ВИЧ
- Иммуносупрессия
- Афроамериканская этничность

В последние годы структура путей передачи вирусного гепатита С изменилась. Уменьшилась, но осталась ведущей, доля заражений, напрямую связанных с инъекционной наркоманией, а выросло количество случаев инфицирования естественным путем (при сексуальном контакте, в быту, заражение новорожденных от матерей). В тоже время инфицирование HCV, связанное с медицинскими манипуляциями в амбулаторно-поликлинических условиях, осталось на достаточно высоком уровне, что может быть связано с нарушением техники утилизации шприцев, игл и другого медицинского оборудования, а также неадекватной стерилизацией медицинской техники [1]. Если проанализировать источники инфекций HCV в США, данные будут следующими (рис. 1) [1]:



Рис. 1. Источники инфекций HCV в США

С современных позиций к факторам и группам риска инфицирования HCV относят [1, 13]:

- Инъекционные наркоманы, ВИЧ инфицированные, люди с болезнями передающимися половым путем;
- Больные с заболеваниями крови, в том числе онкологическими, которые требуют повторных переливаний крови, а также лица, нуждающиеся в переливании крови или ее компонентов, до того, как в данной стране было начато регулярное скринирование;
- Лица, у которых были оперативные вмешательства или процедуры в странах, в которых на тот момент не было установлено регулярное скринирование;
- Больные, нуждающиеся в периодическом гемодиализе;
- Пациенты с заболеваниями гепатобилиарной системы;
- Медперсонал, который контактирует с кровью и другими биологическими жидкостями;
- Дети, рожденные от HCV положительной матери;
- Лица, контактирующие с больными на HCV, HBV и вирусносителями;
- Лица с беспорядочной половой жизнью;
- Любой пациент, получавший инъекции стеклянными или использованными шприцами;
- Лица, получавшие стоматологическое лечение;
- Лица с пирсингом или татуировками;
- Лица с повышенным и необъяснимым уровнем трансаминаз;
- Пациенты, которым была произведена трансплантация органов;
- Заключенные в тюрьмах;
- Лица, бредущие у парикмахеров.

В виду специфики течения хронического гепатита С (ХГС) возможно выделить, как внутрипеченочные, так и внепеченочные проявления (ВПП). Чаще всего именно осложнения являются причиной смерти. Ученые выявили прямую связь между ХГС и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [2, 18, 19, 21]. Примерно у 4-9% пациентов циррозом печени ежегодно развивается декомпенсация состояния, с 1-4% ежегодным риском развития ГЦК [22]. На сегодняшний день, исследователи информируют медицинское сообщество о важности продолжения наблюдения за пациентами с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) после лечения. Риск ГЦК хоть и снизился, но остался на небезопасном уровне [23-25]. Большой интерес представляют внепеченочные проявления, так как зачастую, могут быть первыми признаками поражения печени [26]. Согласно данным исследований у 40-74% пациентов, инфицированных HCV, может

быть, как минимум, одно ВПП – за время течения болезни [27]. Из ВПП при хроническом гепатите С возможны поражения [26]:

- кожи (от пурпуры и петехий на нижних конечностях до некротических язв);
- мышц (миалгии в сочетании артралгиями и кожным васкулитом);
- почек (гломерулонефрит);
- периферической нервной системы - невропатии (в основном сенсорная, которая характеризуется онемением, жжением, покалыванием, зудом, чаще всего на руках и ногах);
- легких (легочной васкулит, проявляющийся легочными инфильтратами, альвеолярным кровотечением);
- сердца (хронический миокардит), поражение суставов (артралгии и/или артриты);
- щитовидной железы (гипотиреоз);
- синдром Шегрена (из-за поражения слезных и слюнных желез) и неходжкинская лимфома.

Одна из не решенных проблем HCV – реинфекция. Она определяется повторным обнаружением RNA HCV (или HCV core-Ag) уже после УВО. Генотип вируса при этом может быть таким же, как и в первом случае, так и отличающимся от первичного заболевания. Есть сведения, что вирус гепатита С может сохраняться и реплицироваться в мононуклеарах периферической крови, так как имеет к ним тропность, следовательно они могут служить его резервуаром и местом репликации [26]. Предполагают, что именно данный фактор играет ключевую роль в возникновении рецидивов у больных после достижения УВО [28, 29].

Большой интерес представляет собой генотипирование RNA HCV. Этот процесс несет в себе не только прогностическую, но и социальную цель. В первом случае осуществляется возможность прогнозировать ответ на лечение у тех или иных пациентов с различными генотипами вирусного гепатита С. Во втором случае возможно осуществление эпидемиологического надзора путем оценки путей передачи и характерных для них генотипов.

Международное сообщество выделяет 6 основных генотипов и 67 субтипов вируса гепатита С [30], которые были определены благодаря выделения последовательности нуклеиновых кислот [31]. В тоже время, исследование и выявление новых генотипов не стоит на месте. Так существуют данные, которые информируют о существовании 7 генотип 7а субтипа HCV [32]. Во всем мире доминирующим по распространенности считается генотип 1 (G1) (46%) за которым следует G3 (22%), G2 (13%) и G4 (13%) [33] и G1 (49,1%), G3 (17,9%), G4 (16,8%), G2 (11,0%) [34]. Как видно, данные не сильно отличаются, что означает,

что в различных исследованиях отличия могут быть в незначительном количестве процентов, а повсеместное доминирование генотипа 1 остается фактом. Генотип 4 и 5 в основном встречаются в Африке, а G6 распространен в Азии [18]. На Африканском континенте распространенность HCV неоднородная, так в Западной Африке (G1, G2), Западной Центральной Африке (G4), Центральной Африке (G4). На Индийском субконтиненте (G3), в Юго-Восточной Азии (G6). В тоже время эндемическую область для генотипа 5 не было выявлено, кроме как округ во Франции, где был выявлен HCV 5a. Данный генотип был выявлен у жителей села Вик-ле-Комт, который по мнению экспертов, распространялся ятрогенным путем до 1972 года, а далее через переливание крови продолжил распространение по всему округу [18].

Для правильного подбора лечения и определение его длительности, необходимо точное генотипирование и субтипирование HCV [16]. На данный момент метод, который основывается на обратной гибридизации при помощи анализа с использованием олигонуклеотидных зондов, является широко применяемым [31, 35]. Но так как доступность тестирования не является 100%, существует такое понятие как пангенотипный режим лечения [35], в котором перекрывается широкий спектр штаммов и субтипов HCV.

Генотипов HCV имеет собственные особенности клинического течения заболевания и формирования печеночных и внепеченочных осложнений. Так генотип 3, характеризуется более частым развитием стеатоза печени [36], субтип 1b – ассоциирован с повышенным риском канцерогенеза печени [37, 38]. Генотип 2a преобладает у пациентов с сахарным диабетом второго типа [39] и HCV-ассоциированной криоглобулинемией [40], генотип 1b превалирует у пациентов с Неходжкинской В-клеточной лимфомой и HCV-ассоциированной поздней термальной порфирией [41].

Многие ученые в ходе исследования вируса и материалов с ним связанных, стараются выявить определенные корреляции между HCV и различными факторами организма и образом жизни пациентов. Так в расчет берут: пол, возраст, группу крови, сопутствующие заболевания. Так, в исследовании [42] при анализе распространенности генотипов 1 и 3 взяли в расчет пол пациентов. Так выявили, что у женщин чаще встречается генотип 1 (84,4%), а у мужчин – (58,6%). Это связано с особенностями путей передачи вируса. Генотип 3 доминирует среди наркоманов и лиц моложе 20 лет, а генотип 1 у пациентов, имевших какие-либо медицинские манипуляции. В тоже время

статистически значимых возрастных различий в распространенности генотипов 1 и 3 не было выявлено.

Часто проводят корреляцию с образом жизни пациентов. И это является наиболее значимым аспектом, так как от образа жизни зачастую напрямую зависит путь и механизм передачи вируса. По данным [43] среди пациентов, употребляющих инъекционные наркотики доминирует генотип 3a (70,6%), реже 1b (26,5%), а среди не употребляющих вышеперечисленные вещества – генотип 1b (66,7%). В общей структуре обследованных пациентов первенство имел генотип 1 субтип 1b (57,2%), а 3a – (35,1%).

Значимую роль в долгосрочной перспективе развития HCV имеют две олигонуклеотидных последовательности (ОНП): тимин/гуанин (Т/Г) – rs8099917 и цитозин/ тимин (С/Т) – rs12979860. Для прогнозирования результатов лечения HCV-инфекции возможно определение генетического статуса пациента в виде анализа олигонуклеотидных замен rs8099917 и rs12979860 в гене IL28B, который кодирует синтез ИФН-лямбда 3. Существует информация, что пациенты с генотипом rs12979860 С/С отвечают на ПВТ в 2 раза чаще, также этот генотип связан со спонтанной элиминацией вируса. Если говорить о аллели G в rs8099917, то данные пациенты имеют повышенный риск не ответить на ПВТ. По данным исследований предсказать ответ на терапию у больных, имеющих rs12979860 возможно при инфицировании генотипом 1, а также 3a несущих аллели СС и СТ [9].

В тоже время при выявлении генотипа rs8099917 достоверно не удалось предсказать ответ на лечение у больных с генотипом 2. Также при определении полиморфизма гена IL28B в участке rs8099917 с аллелями ТТ и ТГ/ГГ не позволило получить достоверные данные об прогнозе лечения пациентов с 2a/3a генотипом HCV [9].

В Украине статистических данных о распространенности генотипов не много. Самыми распространенными генотипа HCV-инфекции являются 1-й и 3-й [44]. Опираясь на данные [45], распространенность генотипов следующая: генотип 1 – 51,3%, 2/3-й – 48,4%, 4-й – 0,3%. В другом исследовании провели генотипирование у пациентов с коинфекцией HCV/HIV и с моноинфекцией HCV результаты представлены на **рисунке 2**.

Сложной и до конца не решенной проблемой является коинфекция HCV и ВИЧ, которая активно изучается последние 20 лет. Установлено, что у пациентов, имеющих обе инфекции, по сравнению с моноинфицированием HCV более выражены

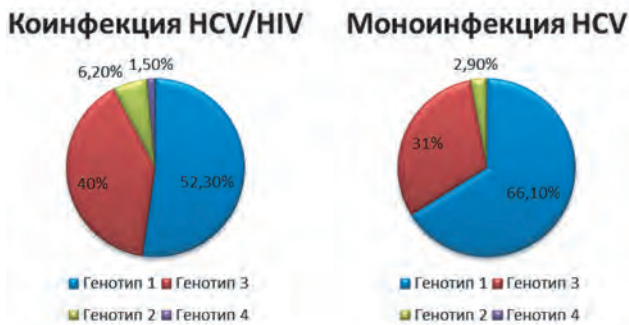


Рис. 2. Генотипирование у пациентов с коинфекцией HCV/HIV и с моноинфекцией HCV

изменения в показателях крови: повышение абсолютного числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, CD8+-клеток, Т-лимфоцитов/активированных HLA-DR, иммуноглобулина (Ig) G и доли CD8+, В-лимфоцитов/активированных HLA-DR; также было выявлено снижение абсолютного уровня CD3+ и комплемента, CD4+ (%), CD4+/CD8+; преобладание анти-HCV IgM [19]. Так же по данным некоторых исследований у пациентов с HCV/HIV коинфекцией скорость прогрессирования фиброза печени выше, чем у пациентов без иммунодефицитного состояния, даже с учетом следующих факторов, возраст, пол и употребление алкоголя [46, 47]. ВИЧ-инфекция развивающаяся в организме больного, увеличивает скорость прогрессирования поражения печени, особенно у пациентов уже с выраженным иммунодефицитом, так как способствует повышению [12]:

- Концентрации HCV в крови (в 2-8 раз), что значительно уменьшает шанс на спонтанную ремиссию при остром гепатите;
- Риск передачи HCV-инфекции от матери ребенку, а также половым путем;
- Частоты развития фиброза печени (в 2-5 раз), цирроза, печеночной недостаточности, ГЦК, а также смертности связанной с этими заболеваниями.

До появления высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) пациенты чаще всего не доживали до поздних осложнений от HCV ассоциированного поражения печени, так как умирали от осложнений и оппортунистических инфекций, вызванных иммунодефицитом [9, 12]. Благодаря эффективной на данный момент ВААРТ ВИЧ-инфекции на первый план вышли проблемы с поражением печени и осложнениями, как печеночными, так и внепеченочными. Помимо воздействия на печень HCV-инфекции терапия ВААРТ так же вносит вклад в поражение органа ввиду токсичного воздействия [12]. Больные с коинфекцией нередко имеют определенные патологические состояния, усугубляющие поражение печени (лекарственный гепатит, жировая дистрофия печени, злоупотребление

алкоголем и/или употребление наркотиков), которые способны не только увеличить частоту осложнений, но и ухудшить прогноз в целом [12].

Эволюция терапии HCV-инфекции условно состоит из нескольких этапов: эмпирическая фаза (период с 1990 по 2000 гг.); фаза усовершенствования; фаза специфической направленности терапии (с 2011 г.), переходящая в этап, предполагаемый как фаза “комбинации малых молекул” [48].

Эмпирическая фаза характеризовалась использованием известных на тот момент рекомбинантных интерферонов, так как они были эффективны при лечении вирусного гепатита В. Успех лечения, а именно устойчивый вирусологический ответ (УВО) наблюдался не более чем в 25% случаев при продолжительности лечения 24 недели. Было принято решение добавить к стандартному интерферону нуклеозидный аналог рибавирин. К началу столетия, медицинское и научное сообщество пришло к 47% УВО [48].

Фаза усовершенствования началась в конце XX, начале XXI веков, когда начали внедряться пегилированные интерфероны (ПИФН α -2a и ПИФН α -2b). Применение вышеперечисленных препаратов в комбинации с рибавирином, сделало прорыв в лечении HCV-инфекции. Частота УВО была близка к 66%. Так же большое внимание стали уделять лечению вируса в зависимости от его генотипов. Выявили проблемы с достижением УВО у пациентов с G1 и G4. Так у пациентов с 1 генотипом HCV обнаружили повышение процента УВО до 52% с 29% при продлении курса до 48 недель вместо 24. В тоже время как G2 и G3 отвечали на лечение и давали УВО в 79-84% вне зависимости от срока терапии. Благодаря этим данным фаза усовершенствования охарактеризовалась определением оптимальных сроков лечения в зависимости от генотипа HCV-инфекции и формулировкой более точных прогностических критериев. Быстрый вирусологический ответ (БВО)- HCV RNA отрицательная к концу 4-й недели лечения (<50 МЕ/мл). Полный ранний вирусологический ответ (РВО) – БВО отсутствует, но HCV RNA не определяется на 12-й неделе лечения (<50 МЕ/мл). Частичный РВО – нет БВО, HCV RNA выявляется на 12-й неделе, но при снижении 2log10 и более от исходной. Медленный вирусологический ответ (МВО) – отсутствует БВО, наличие частичного РВО и исчезновение вируса из сыворотки крови лишь на 24-й неделе лечения. Далее имея определенные критерии и информацию об ответе на лечение различных генотипов HCV- инфекции, изучались и предлагались новые схемы лечения, что повышало процент УВО у пациентов [48].

Фаза специфической направленности терапии HCV-инфекции. Фаза, которая продолжает свое развитие и по сегодняшний день, характеризуется появлением новых препаратов, механизм действия, которых основан на прямом противовирусном действии (ПППД). На эти препараты возлагаются большие надежды и на данный момент лечение HCV-инфекции показывает хорошие результаты [48].

При использовании ПППД существует ряд преимуществ и ограничений [1]:

Преимущества:

- Оральная терапия, отсутствие инъекций, что повышает приверженность лечению;
- Пангенотипические средства: последние исследования говорят о эффективности при всех ведущих генотипах HCV (G1 - G6);
- Отсутствие вирусологического прорыва во время лечения и высокий барьер к резистентности;
- Эффективность при вариантах IL28B, CT, TT;
- Простое дозирование, отсутствие связи с приемом пищи, минимальные побочные эффекты и короткий курс лечения;
- Эффективность у ранее пролеченных пациентов;
- Безопасны и эффективны у пациентов с циррозом.

Ограничения

- Высокая стоимость;
- Недоступность в некоторых странах;
- Лекарственные взаимодействия;
- Резистентность к ПППД.

Появление препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) существенно повлияло на течение HCV, а использование данных лекарственных средств в комбинациях привело к тому, что УВО удается достичь в более чем 95% случаев [3, 25].

Биопсия остаётся «золотым стандартом» в диагностике структурных изменений печени. Однако, патогистологическая диагностика оценки фиброза печени является дорогостоящей манипуляцией и требует достаточной технической подготовки. В последние десятилетия активно развивались неинвазивные способы диагностики и оценки фиброза. Методы визуализации (эластография) и

определение биомаркеров сыворотки (ФиброТест и тест APRI) крови стали использоваться почти во всех случаях диагностики и лечения HCV [3, 23-25, 49].

В ряде исследований показано, что УВО приводит к регрессу фиброза. Однако, несмотря на «эрадикацию» вируса у пациентов имеет место повышенный риск образования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), что требует адекватного мониторинга [23-25]. Кроме этого, данные о ГЦК, показывают необходимость скрининга пациентов на данный вид рака с прогрессирующим фиброзом печени до начала лечения ПППД, так как часто недооцениваются риски злокачественного новообразования [23].

Исследования Gema Lledó указывают на регресс фиброза свыше 60% при достижении УВО в результате терапии ПППД [3, 24, 49]. В тоже время, решающим фактором остается момент начала лечения - 41,2 % пациентов с исходным уровнем F3-F4 сохраняли высокий риск формирования цирроза печени показатели [3].

Заключение. Таким образом, несмотря на высокий уровень образованности населения, внедрения новых методов HCV-превенции заболеваемость ХГС остаётся высокой как во всем мире, так и в Украине. Отсутствие национальных скрининговых программ среди групп риска обуславливает позднее выявление ХГС, часто на стадии фиброза и цирроза печени. Не смотря на новые возможности терапии HCV, проблема прогрессирования фиброза и формирования цирроза печени в постэрадикационном периоде остаётся открытой.

Перспективы дальнейших исследований. Вопрос диагностики и профилактики осложнений вирусного гепатита С остаётся актуальным и по сей день. Отсутствие достоверных, качественных, масштабных статистических исследований на территории Украины, не дает шанс медицинским работникам оценить настоящую ситуацию с распространением HCV в нашей стране, лишая возможности глобально влиять на факторы риска, пути передачи. Не видя полной картины заболеваемости, теряется ощущение глобальности этой проблемы, а вместе с этим и заинтересованность всех причастных.

References

1. Globalnye prakticheskie rekomendatsii Vsemirnoy Gastroenterologicheskoy Organizatsii. Diagnoz, vedenie i profilaktika Gepatita C [Global practice guideline. Diagnosis, management and prevention of Hepatitis C]. *World Gastroenterology Organisatio*. 2017; 1: 38. [Russian]
2. Cost of treatment for Hepatitis C virus infection in Ukraine. [Internet]. EQUIP POLICY REPORT AUGUST 2019. 2019. Available from: <https://sites.bu.edu/hiv/files/2019/08/EQUIP-Ukraine-cost-report-2019-08-06-final.pdf>
3. Lledó GM, Carrasco I, Benítez-Gutiérrez LM, Arias A, Royuela A, Requena S, et al. Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS*. 2018; 32(16): 2347–2352.

4. Zou S, Tepper M, Saadany S El. Prediction of hepatitis C burden in Canada. *Can J Gastroenterol*. 2000; 14(7): 575-580.
5. Palitzsch K D, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Schölmerich J, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Nov; 11(11): 1215-20.
6. Qureshi H, Bile K M, Jooma R, Alam SE, Afridi HU. Prevalence of hepatitis B and C viral infections in Pakistan: findings of a national survey appealing for effective prevention and control measures. *EMHJ*. 2010; 16: 15-23.
7. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000 Mar 11; 355(9207): 887-91. doi: 10.1016/s0140-6736(99)06527-7
8. Chen S L, Morgan T R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006; 3(2): 47-52. doi: 10.7150/ijms.3.47
9. Khokhlova ON, Serebrovskaya LV, Karandashova IV, Chulanov VP, Reyzis AR. Novyy prognosticheskiy test effektivnosti protivovirusnoy terapii HCV i ego sravnitel'naya otsenka s opredeleniem geneticheskogo polimorfizma IL28B [A new prognostic test of the effectiveness of antiviral therapy for CHC and its comparative assessment with detection of IL28B gene polymorphism]. *Infektsionnye bolezni*. 2017; 15(1): 10-15. [Russian]
10. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV HBV international panel. *AIDS*. 2008; 22(12): 1399-1410.
11. Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Research*. 2010; 85: 303-315.
12. Kosagovskaya II, Kosagovskaya II, Volchkova EV. Mediko-sotsialnye aspekty virusnykh gepatitov s parenteralnym putem peredachi [The medico-social aspects of viral hepatitis with the parenteral way of transmission]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2013; 1: 28-39. [Russian]
13. Golubovska OA. Epidemiologiya ta pryrodnyi perebig gepatytu C [Epidemiology and Natural History of Hepatitis C Virus]. *Klinichna endokrynologiya ta endokryna khirurgiya*. 2008; 4(25): 48-51. [Ukrainian]
14. Over 5% of Ukrainians are infected with hepatitis C [Internet]. 2016. Available from: <http://aph.org.ua/en/news/over-5-of-ukrainians-are-infected-with-hepatitis-c/>
15. Islam Z. Viral hepatitis control program country model Ukraine. [Internet]. 2018. Available from: http://regist2.virology-education.com/presentations/2018/4CEE/05_Islam.pdf
16. Shevchenko TM, Shcherbynina MB, Latsinska SA, Diklenko TV. Suchasni epidemiologichni tendentsiyi rozvytku HCV-infektsiyi v Ukraini [Recent epidemiological trends in HCV-infection in Ukraine]. *Regul Mech Biosyst*. 2017; 8(2): 210-216. [Ukrainian]
17. Mikhaylov MI, Malinnikova EYu, Potemkin IA, Kozhanova TV, Isaeva OV, Ilchenko LYu, et al. Epidemiologiya virusnykh gepatitov [Epidemiology of viral hepatitis]. *Zhurn mikrobiol*. 2013; 1: 78-85. [Russian]
18. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17(2): 107-115.
19. Fazylov VKh. Etiologicheskie i patogenicheskie aspekty diagnostiki i lecheniya virusnykh gepatitov [Etiological and pathogenetic aspects of diagnosis and treatment of viral hepatitis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 6: 785-792. [Russian]
20. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006 Apr 1; 3(2): 47-52.
21. Bakulin IG. Aktualnye voprosy protivovirusnoy terapii khronicheskikh gepatitov B i C [Actual questions of antiviral therapy for chronic hepatitis B and C]. *Ekspertimnaya i kinicheskaya gastroenterologiya*. 2010; 5: 3-9. [Russian]
22. Di Bisceglie A. M. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1997; 26(3): 34S-38S.
23. Kim NJ, Magee C, Cummings C, Park H, Khalili M. Liver Disease Monitoring Practices After Hepatitis C Cure in the Underserved Population. *Hepatology Communications*. 2018; 2(10): 1274-1283.
24. Carter M. Severe fibrosis improves in most people after hepatitis C cure but persists in a quarter. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.aidsmap.com/news/feb-2018/severe-fibrosis-improves-most-people-after-hepatitis-c-cure-persists-quarter>
25. Lybeck C, Brenndörfer ED, Sällberg M, Montgomery SM, Aleman S, Duberg AS. Long-term follow-up after cure from chronic hepatitis C virus infection shows occult hepatitis and a risk of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 31(4): 506-513.
26. Baykova TA. Mnogoobrazie vnepechenochnykh proyavleniy khronicheskikh virusnykh gepatitov B i C, obshchie printsipy lecheniya [A variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C: basic treatment principles]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85(4): 106-110. [Russian]
27. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2007; 16(1): 65-73.

28. Cavalleiro Nde P, Filgueiras TC, Melo CE, Morimitsu SR, de Araújo ES, Tengan FM, et al. Detection of HCV by PCR in serum and PBMC of patients with hepatitis C after treatment. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(5): 471-474.
29. Pugnale P, Latorre P, Rossi C, Crovatto K, Paziienza V, Gottardi AD, et al. Real-time multiplex PCR assay to quantify hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells. *J Virol Methods.* 2006; 133(2): 195-204.
30. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014; 59(1): 318-327.
31. Sharara A, Hunt C, Hamilton J. Hepatitis C. [Internet]. 1996. Available from: <https://www.mediasphera.ru/journals/mjimp/97/2/2-97-21.htm>
32. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(3): 967-972.
33. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61(1 Suppl): S45-S57.
34. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(34): 7824-7840.
35. Rekomendatsiyi Yevropeyskoi asotsiatsiyi z doslidzhennya pechinky (EASL) shchodo likuvannya gepatytu C [Clinical Practical Guidelines of European Association for the Study of the Liver (EASL) on the management of therapy for chronic hepatitis C.] [Internet]. *Zhurnal z gepatologiyi.* 2018. Available from: <https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/%D0%A3%D0%9A%D0%A0%20EASL%20%D0%93%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82%20%D0%A1%202018.pdf>. [Ukrainian]
36. Cacoub P, Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: A review. *J Adv Res.* 2017; 8(2): 89-97.
37. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Hepatitis C virus genotype 1b increases cumulative lifetime risk of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 2014; 135(5) :1119-1126.
38. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7089-7103.
39. Negro F, Esmat G. Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *Journal of Advanced Research.* 2017; 8(2): 85-87.
40. Guaraldi G, Lonardo A, Maia L, Palella FJ Jr. Metabolic concerns in aging HIV-infected persons: from serum lipid phenotype to fatty liver. *AIDS.* 2017; 31 Suppl 2: S147-S156.
41. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol.* 2005; 42(6): 799-805.
42. Sukhoruk AA, Gerasimova OA, Esaulenko EV. Tsiroz pecheni kak iskhod khronicheskogo gepatita S [Liver cirrhosis as an outcome of chronic hepatitis C]. *Zhurnal infektologii.* 2014; 6(1): 67-71. [Russian]
43. Enaleeva DSh, Fazylov VKh, Sozinov AS. Khronicheskije virusnye gepatity V, S i D [Chronic viral hepatitis B, C and D]. *MEDpress-inform.* 2011: 464. [Russian]
44. Ryabichenko VV, Chemych MD. Kliniko-epidemiologichni osoblyvosti khronichnogo gepatytu S [Clinical and epidemiological features of chronic hepatitis C]. *Infektsiyini khvoroby.* 2014; 1: 12-16. [Ukrainian]
45. Zaytsev IA, Potiy VV, Kiriyyenko VT. Vozmozhnye strategii realizatsii programy VOZ po eliminatsii gepatita S v Ukraine k 2030 godu [Possible strategies for implementation of the WHO program on the elimination of hepatitis C in Ukraine by 2030]. *Gepatologiya.* 2017; 4: 6-13. [Russian]
46. Fedorchenko SV, Antonyak SN. Rozpovsyudzhennya genotypiv i replotyvna aktyvnist NSV u patsiyentiv iz koinfektsiyeyu HCV/HIV ta khvorykh na khronichnyi gepatyt S [Dissemination of genotypes and replicative activity of HCV-coinfected patients HCV/HIV and chronic hepatitis C patients]. *Profilaktychna medytsyna.* 2013; 3-4(21): 59-63. [Ukrainian]
47. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2003; 38(3): 257-265.
48. Zhdanov KV, Kozlov KV, Sukachev VS. Evolyutsiya protivovirusnoy terapii khronicheskikh gepatitov V, S i D [Evolution of antiviral treatment chronic for hepatitis B, C and D]. *Zhurnal infektologii.* 2009; 1(4): 23-35. [Russian]
49. Highleyman L. Liver fibrosis improves after successful treatment for hepatitis C. [Internet]. 2015. Available from: <http://www.infohep.org/Liver-fibrosis-improves-after-successful-treatment-for-hepatitis-C/page/3018918/#:~:text=Liver%20fibrosis%20improves%20after%20successful%20treatment%20for%20hepatitis%20C,-Liz%20Highleyman&text=A%20majority%20of%20people%20with,Meeting%20in%20San%20Francisco%2C%20USA>

УДК 578.891: 616.36-002.2

ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С: ЕВОЛЮЦІЯ НАУКОВИХ ПОГЛЯДІВ**Валецький М. І., Зак М. Ю., Чернишов О. В., Сverdlova М. В., Поточняк В. С.**

Резюме. Проблема захворюваності на вірусний гепатит С актуальна і донині. Не дивлячись на те, що з'являються нові методи лікування даного інфекційного захворювання, проблемою залишаються ускладнення, які розвиваються з роками у пацієнтів. Фіброз, цироз, портальна гіпертензія, печінкова недостатність, гепатоцелюлярна карцинома і різні позапечінкові прояви, є основними причинами летального наслідку. Навіть при повній елімінації вірусу після прямої противірусної терапії, розвиток ускладнень продовжує впливати на тривалість життя. Ми достовірно не можемо говорити про захворюваності в зв'язку з тим, що вірусний гепатит С найчастіше діагностується на стадії ускладнень. Все це пов'язано з безсимптомним, хронічним розвитком цього захворювання. До сих пір діагностуються ускладнення від вірусного гепатиту С, інфікування яким могло відбутися ще 10 років назад.

Нерідко у пацієнтів хворих на вірусний гепатит С виявляють вірус імунодефіциту людини, що найчастіше безпосередньо пов'язано з особливостями механізму і шляхів передачі інфекцій. Це ко-інфікування здатне впливати на швидкість розвитку ускладнень і на тяжкість перебігу захворювання в цілому. Незважаючи на появу різних превентивних заходів для зменшення інфікування вищепереліченими вірусами, по типу безкоштовної роздачі одноразових шприців, бар'єрних контрацептивів, пропагування здорового способу життя, інформування населення про небезпеку зараження і т.ін., захворюваність залишається на високому рівні.

Важливим питанням в Україні є відсутність достовірної та якісної статистичної інформації про поширеність вірусного гепатиту С як моноінфекції, так і в асоціації з вірусом імунодефіциту людини. Так само існує мала кількість даних про домінування тих чи інших генотипів в нашій країні, що заважає чіткому розумінню провідних шляхів передачі інфекції та цілеспрямованому впливу на них. Також не існує конкретних скринінгові програми серед груп ризику. Відсутній чіткий контроль над пацієнтами, особливо за тими, хто успішно пройшов противірусну терапію. Дана категорія пацієнтів зникає з поля зору медичних працівників, не знаючи, що відсутність вірусу в крові, все одно залишає високий ризик розвитку цирозу печінки та інших ускладнень, так як печінка була попередньо скомпрометована. Що ще раз доводить важливість диспансерного спостереження за всіма пролікованими в не залежності від їх відповіді на терапію.

Ключові слова: вірусний гепатит С, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, фіброз печінки, ВІЛ.

UDC 578.891: 616.36-002.2

Chronic Viral Hepatitis C: The Evolution of Scientific Views**Valetskyi M. I., Zak M. U., Chernyshov O. V., Sverdlova M. V., Potochniak V. S.**

Abstract. The problem of infection with viral hepatitis C is relevant nowadays. Despite the fact that scientists are still searching for new methods of treating this infectious disease, the main problems are complications that develop over the years in patients with hepatitis C. Fibrosis, cirrhosis, portal hypertension, liver failure, hepatocellular carcinoma, and different extrahepatic manifestations are the main causes of death. Even complete elimination of the virus after direct antiviral therapy does not stop developing of complications which effect on life expectancy. We cannot speak about morbidity because of the fact that viral hepatitis C is most often diagnosed at the stage of complications. All this is due to the asymptomatic, chronic development of this disease. We still diagnose complications from viral hepatitis C, but the infection could have happened 10 years ago.

Human immunodeficiency virus is frequently found in patients with viral hepatitis C, which is most often directly related to the features of the mechanism of infection and transmission routes. The presence of untreated human immunodeficiency virus is a poor prognostic sign. This co-infection can affect the rate of development of complications and the general severity of the disease. Prevalence rate are still high, despite the development of various preventive measures to reduce infection with the listed above viruses, such as the free distribution of disposable syringes, barrier contraceptives, widespread promotion of a healthy lifestyle, informing the population about the danger of infection, etc.

The lack of reliable and high-quality statistical information on the prevalence of viral hepatitis, both monoinfection and in association with human immunodeficiency virus is very important issue in Ukraine. There is also a small amount of data about the dominance of certain genotypes in different parts of our country. This absence information interferes with a clear understanding of the leading routes of transmission of infection and a targeted impact on them. There are also no clear screening programs for groups of risk. There are

problems with clear control over patients, especially over those who have successfully completed antiviral therapy. This category of patients disappears from the control of medical workers. They often do not know that the absence of the virus in the blood still leaves a high risk of developing cirrhosis of the liver and other complications, because the liver was previously compromised. This once again proves the importance of dispensary observation of all treated patients, not depending on their response to therapy.

Keywords: hepatitis C virus, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver fibrosis, HIV.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 31.08.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування