

УДК: 616.36-002+616-036.8

А.О.ГаврилюкВінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова**НАСЛІДКИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ
ГЕПАТИТІВ В, С ТА В+С****Ключові слова:** вірусний гепатит В, вірусний гепатит С, вірусний гепатит В+С, наслідки.**Резюме.** Хронічні вірусні гепатити В і С відрізняє малосимптомний перебіг, прихований розвиток цирозу печінки, а також розвиток карциноми печінки з летальними наслідками. Значна медична і соціальна небезпека широкого розповсюдження хронічних гепатитів обумовлена тим, що у 25-30% хворих захворювання прогресує і веде до формування фіброзу та цирозу печінки. У роботі проведений аналіз даних літератури за останні 10 років щодо наслідків хронічних вірусних гепатитів В, С та В+С. Встановлено, що не дивлячись на значні досягнення у вивченні патогенезу вірусних гепатитів В, С та В+С, морфогенезу та механізмів прогресування фіброзу і цирозу печінки, сьогодні не розроблено ефективних підходів до гальмування цих процесів; до теперішнього часу не розроблені чіткі гістологічні критерії прогресії хронічних вірусних гепатитів В, С та В+С з застосуванням додаткових гістохімічних та імуногістохімічних методик, від яких залежить вибір оптимальної тактики лікування хворих.

Значна медична і соціальна небезпека широкого розповсюдження хронічних гепатитів обумовлена тим, що у 25-30% хворих захворювання прогресує і веде до формування фіброзу та цирозу печінки (ЦП) [3]. ЦП є найбільш частою причиною смерті при патології шлунково-кишкового тракту і посідає 7 місце серед усіх причин смерті від неонкологічних захворювань [3]. У частини хворих цироз трансформується в гепатоцелюлярну карциному, що веде до ще більшого зростання смертності [20]. Неприятливі умови, що склались в останні десятиліття, а саме епідемія вірусних гепатитів, зростання споживання алкоголю, поширення ожиріння та метаболічного синдрому, а відтак і неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ), обумовлюють подальше зростання кількості пацієнтів з термінальними захворюваннями печінки, пік якого, за даними епідеміологічного аналізу, припадає на 2010-2020 роки [3]. Відображення цього епідеміологічного процесу є збільшення частоти ЦП та зростання смертності від цирозу як у світі, так і в Україні [6]. Слід зазначити, що смертність від цирозу в країнах пострадянського простору суттєво перевищує таку у Європі [2].

Актуальність проблеми хронічних вірусних гепатитів обумовлена їх широкою розповсюдженістю та проградієнтним перебігом з формуванням у частини пацієнтів циротичної трансформації [6]. У теперішній час більшість випадків цирозу обумовлена вірусами гепатитів С, В та В+С [8, 12]. П'ятирічна вірогідність декомпенсації

сформованого цирозу складає біля 20%, десятирічна - 60% [15]. З появою декомпенсації цирозу в значній мірі збільшується летальність [2]. У літературі достатньо широко висвітлені питання морфологічної характеристики тканини печінки при різних нозологічних формах гепатиту [5, 10, 11]. З впровадженням в клінічну практику методик біопсії печінки з'явилась можливість чітко визначити стадію захворювання та оцінити ефективність медикаментозної терапії. Проведення повторних біопсій у хворих з прогресуючим хронічним гепатитом дозволило накопичити більшу кількість морфологічних даних, які характеризують період трансформації хронічного гепатиту в цироз. Сьогодні відомо, що це продовжений у часі процес переходу кількісних структурних змін в якісні. Разом із тим зібраної інформації недостатньо, щоб чітко провести межу між послідовними стадіями такого переходу. Перші морфологічні ознаки цирозу проявляються на фоні характерної для хронічного гепатиту гістологічної картини. При наявності активності хронічного гепатиту на фоні некрозу та запалення починають переважати процеси фіброгенезу, що призводять до розвитку цирозу печінки. У даній стадії дуже важко віддиференціювати процес регенерації гепатоцитів та відновлення структури печінки від подальшої перебудови гістоархітекτονіки органу в результаті процесів фіброгенезу. На цій, ранній, стадії трансформації хронічного гепатиту в цироз печінки можливо провести межу між порто-портальними та порто-цент-

ральними септами. Ці септи мають неоднаковий вплив на порушення кровообігу тканини печінки і зумовлюють зміни гістоархітекτονіки тканини.

Як відомо, морфологічними критеріями цирозу печінки є: дистрофія і некроз гепатоцитів, порушення архітекτονіки печінкової часточки, утворення вузлів-регенератів, розростання сполучної тканини, що поширюється на всі структури органа [14, 21].

У випадках часткового некрозу гепатоцитів порушується архітектоніка часточки. Вона виглядає деформованою з ексцентрично розміщеною центральною веною. Порушується розміщення навколо часточки портальних триад. При колапсі сусідніх часточок внаслідок їх тотального некрозу низка триад облітерується. Якщо некроз охоплює більшу частину часточки, життєздатні гепатоцити набувають вигляду острівців, оточених сполучною тканиною. Такі острівці печінкової тканини позбавлені трабекул, у них немає центральної вени.

Функціональна недостатність печінки, що виникає внаслідок некрозу, відіграє стимулюючу роль для регенеративних процесів. У результаті регенерації клітин острівців утворюються вузли-регенерати з переважно артеріальним кровообігом [11].

Залежно від вираження патологічних змін спостерігаються мікро-, макро- і змішані мікро-макро-нодулярні форми цирозу печінки. Морфологічною ознакою активності деструктивних процесів у печінці є руйнування пограничної пластинки з утворенням ступінчастих некрозів, які супроводжуються лімфоцитарною інфільтрацією. Такі зміни характерні для цирозу печінки вірусної етіології. У давніших випадках визначається мультинодулярний цироз із вираженим постнекротичним компонентом.

Регенерація являється захисною реакцією печінки у відповідь на її пошкодження та визначається як комплекс регулюючих фізіологічних процесів проліферації гепатоцитів та непаренхіматозних клітин, які призводять до відновлення порушеної функції органа після його пошкодження. Зміна балансу між проліферацією печінкових клітин та їх загибеллю може лежати в основі формування цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). За останні десятиліття активно ведеться пошук універсальних маркерів проліферативної активності гепатоцитів. Одним із найбільш достовірних маркерів на сьогоднішній день визнаний білок Ki-67, який є ядерним білковим комплексом з молекулярною масою 345-395 кДа [6]. Реакція з моноклональними антитілами до Ki-67 дозволяє визначити кількість клітин, під-

лягаючих поділу, оскільки білок експресується тільки в ядрах проліферуючих клітин та виявляється в G1 (в кінці фази), G2, S і M-фазах клітинного циклу з максимальною експресією в фазах G2 і M [16]. До теперішнього часу опублікована велика кількість робіт, присвячених виявленню Ki-67 при різних видах пухлин. Всі дані досліджень із застосуванням Ki-67 для оцінки стану печінки у хворих вірусними гепатитами поки що в недостатньому ступені характеризують особливості регенерації органу в залежності від етіології та стадії процесу (цироз печінки, передциротична стадія (фіброз 3).

Проліферативна активність гепатоцитів при хронічному вірусному гепатиті (ХГВ) [10], має достовірну тенденцію до зростання по мірі збільшення пошкодження у вигляді наростання цитолізу та зростання гістологічної активності гепатиту, досягаючи максимуму на висоті пошкодження (індекс проліферативної активності корелює з індексом гістологічної активності (ІГА)). Циротична трансформація печінки з декомпенсацією характеризується досить низькою проліферативною активністю гепатоцитів. Максимальне значення індексу проліферативної активності реєструється в тканині ГЦК, яка розвинулася на фоні циротичної стадії ХВГ [8]. Дослідження підтверджують такі закономірності, відображаючи відносну збереженість регенераторного потенціалу печінки на етапі хронічного вірусного гепатиту В у відповідь на важке пошкодження. Зниження регенераторної здатності печінки при ХГВ-ЦП відображає порушення регуляторних механізмів та при високому рівні пошкодження (ІГА 13-18 балів) веде до розвитку печінкової недостатності.

Зворотні тенденції різні вчені відмічають при хронічному вірусному гепатиті С (ХГС) і ХГС-ЦП, коли виражене пошкодження печінкової тканини (ІГА 13-18 балів) у хворих ХГС викликає низьку проліферацію гепатоцитів, достовірно зростаючи на етапі ХГС-ЦП. Індекс проліферативної активності гепатоцитів у хворих на хронічний вірусний гепатит В (ХГВ)-ЦП був достовірно нижче ніж у хворих ХГЦ-ЦП. Подібна різнонаправленість процесів потребує детального вивчення. Можливо, саме різниця в характері проліферативної активності при гепатитах В та С лежить в основі різної частоти хронізації, впливає на темп прогресування та частоту розвитку ГЦК.

Слід відмітити, що в більш ранньому дослідженні, яке включало 40 хворих ХГВ-ЦП і 17 хворих ХГС-ЦП, не було виявлено різниці в експресії Ki-67 у залежності від етіології цирозу [23], а проліферативна активність збільшувалася із нас-

танням цирозу як при гепатиті В, так і при гепатиті С.

Згідно отриманих даних, у хворих ГЦК як на фоні цирозу печінки, асоційованого з вірусом гепатиту С так і з вірусом гепатиту В, індекс проліферативної активності пухлинної тканини різко зростає, що відповідає даним літератури [16]. Слід відмітити, що в більш "деталізованому" морфологічному дослідженні, виконаному J.Koskinas в 2005 р., показано, що у вогнищах пухлинної тканини експресія Ki-67 вища, ніж в навколишній тканині печінки, та індекс зростає зі збільшенням ступеню злоякісності пухлини. Більш того, навіть непухлинна тканина у пацієнтів з цирозом вірусної етіології і ГЦК експресувала достовірно більше Ki-67 (середнє - 10,18%), ніж тканина печінки хворих цирозом без ГЦК (середнє - 5,5%) [22].

Статистично значущих відмінностей між проліферативною активністю гепатоцитів пацієнтів з цирозом печінки, систематично вживаючих алкоголь та пацієнтів без систематичного вживання алкоголю не виявили. Однак у дослідженні регенераторної здатності циротично трансформованої печінки, виконаним N. Horiguchi et al в 2007 р., встановлено, що регенерація печінки пригнічена в пацієнтів, що страждають на алкоголізм. Аналогічні дані отримані і в групах пацієнтів, що не досягнули циротичної стадії.

Проліферація гепатоцитів, рівень якої відображає регенераторний потенціал печінки, залежить від етіології хронічного вірусного гепатиту (В або С) та стадії патологічного процесу (хронічний гепатит, цироз печінки або ГЦК). Різні показники проліферативної активності гепатоцитів у хворих на хронічний гепатит і хронічний гепатит із переходом у цироз при різній етіології процесу (вірус гепатиту В або С) та однаковим високим рівнем пошкодження (ІГА 13-18 балів) свідчить про різні механізми патогенезу хронічної інфекції, викликані вірусами гепатитів В і С, і потребують проведення подальших досліджень.

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) складає до 90% всіх первинних злоякісних пухлин печінки. Більшість випадків її асоційовано з хронічною HBV- та HCV-інфекцією. Кожна третя людина, що живе на Землі, була інфікована HBV, із них 360 млн. захворювання перейшло в хронічну форму [8]. У світі інфікована HCV близько 1 млрд. людей. За даними різних авторів, у 70-90% HCV-інфікованих розвивається хронічна форма гепатиту з подальшим розвитком ЦП та ГЦК. При чому частота розвитку вказаної патології у HCV-інфікованих у 10 разів вище, ніж при гепатиті В [14]. Питома частка гепатиту С, як причини виникнення циротичного переродження печінки,

серед усіх цирозів - 40%, ГЦК - 60%. Однак на сьогодні залишається недостатньо вивченою можливість прогнозування гепатоцелюлярної карциноми на тлі ХВГ. HCV відіграє більшу роль у канцерогенезі ніж HBV [19]. Захворюваність на ГЦК у різних регіонах Світу коливається від 2,8 до 30 випадків на 100 000 населення на рік. В останні роки реєструється значний ріст захворювання на ГЦК в країнах Європи. Основними причинами збільшення числа випадків ГЦК на сьогодні вважають ріст захворюваності на HBV- та HCV - асоційовані ЦП, а також збільшення тривалості життя хворих на цироз печінки.

Дослідження останніх років підтверджують, що механізм канцерогенезу при вірусному гепатиті В та С різний. При вірусному гепатиті В значення надається інтеграції ДНК HBV у геном гепатоциту, що призводить до його дезорганізації та перебудови. Розвиток ГЦК при HCV-інфекції відбувається внаслідок запально-регенераторних процесів. Припускають, що регенераторна гіперплазія гепатоцитів збільшує ризик наступних генетичних змін (мутацій), що призводить до порушення клітинного росту і підвищення ризику злоякісної трансформації [25]. На думки багатьох авторів [25] дисплазія гепатоцитів є проміжною стадією розвитку пухлини. Наявність цирозу печінки у хворих на HBV- та HCV-інфекцію підвищує ризик розвитку пухлини в сотні разів. У більш ніж 80 випадків злоякісна трансформація спостерігається в циротично зміненій печінці.

При хронічних вірусних гепатитах В, С і В+С важливою ланкою патоморфологічних змін у печінці є її фіброзування. Тривале перебування HBV і HCV у клітинах печінки сприяє деструктивним процесам, що ведуть до прогресування фіброзу і розвитку ЦП [26]. При низькій морфологічній активності запального процесу, помірному підвищенні активності трансаміназ цироз печінки розвивається у 30% хворих протягом 10-15 років. При високій активності запального процесу цироз печінки формується, в середньому, через 3,5 роки [27], а в 45% хворих - протягом 5 років. Розвиток ГЦК залежить від багатьох чинників: рівня вірусного навантаження і генотипу вірусу, здатності вірусу інтегрувати в геном гепатоцитів, тривалості персистування вірусів у хворих на ХГ В і ХГ С з наявністю або відсутністю ЦП, віку пацієнтів, генотипової і фенотипової резистентності макроорганізму, оскільки роль вірусів у розвитку ГЦК невід'ємна від впливу на організм інфікованих осіб чинників зовнішнього середовища та коінфікування іншими вірусами [18, 24].

При прогресуванні ХГВ ризик розвитку пухлини збільшується і стає більш високим на стадії

ЦП. Серед хворих на HBV асоційований з ЦП ризик розвитку ГЦК складає 2% на рік [11]. При дослідженні циротичних вузлів встановлено, що 10-40% з них мають моноклональну природу. Надалі клітини набувають рис дисплазії і перетворюються на інвазивний рак. HCV-індукована ГЦК майже завжди розвивається на тлі ЦП. Малігнізація настає в 12,5 випадків, за відсутності цирозу печінки - в 3,8%. Неконтрольована проліферація пухлинних клітин може бути обумовлена порушенням регуляції механізмів внутрішньоклітинної трансдукції сигналів. У хворих із мікст-інфекцією хвороба набуває агресивнішого перебігу із швидким трансформуванням у цироз печінки і високою вірогідністю ГЦК [19].

Щорічна захворюваність на ГЦК серед пацієнтів із цирозом печінки 2,5%. Цироз-рак - найчастіша форма цієї хвороби. Переважно хворіють чоловіки. Зв'язок ГЦК з HBV і HCV сумнівів не викликає, але механізми онтогенезу вивчені недостатньо. Більшість дослідників одностайні в тому, що хронічний запальний процес, зумовлений імунною відповіддю на інфіковані гепатоцити, відіграє провідну роль у процесі канцерогенезу. Злоякісна трансформація гепатоцитів відбувається на тлі посиленого клітинного поновлення, зумовленого хронічним запаленням та пошкодженням клітин в умовах окислювального стресу. Ці процеси асоційовані з генетичними порушеннями, що сприяють активації онкогенів [25].

Діагностика ГЦК на тлі ЦП утруднена. Ультразвукове дослідження дозволяє запідозрити ГЦК у 80-90% випадків. Відбір хворих для уточнення діагнозу не уніфікований. Якщо діаметр вузла не перевищує 2 см, рекомендується проведення біопсії печінки, оскільки проведення УЗД печінки та визначення α -ФП є недостатніми діагностичними заходами для проведення диференційної діагностики між ГЦК та доброякісною пухлиною.

Не виявлено залежності частоти дисплазії гепатоцитів від віку і статі пацієнтів, наявності та вираженості клініко-лабораторних проявів ХВГ. Не знайдено розбіжностей в ультразвуковій картині печінки пацієнтів за наявності і відсутності дисплазії гепатоцитів.

При біопсії печінки у хворих на ХВГ може бути виявлена дисплазія гепатоцитів, що є на думку багатьох авторів [26], проміжною стадією розвитку ГЦК. Клініко-лабораторні та ультразвукові дослідження не дозволяють встановити факт наявності дисплазії гепатоцитів. Виявлення дисплазії як предиктора розвитку ГЦК може бути вагомим аргументом при вирішенні питання про призначення специфічної терапії, особливо за міні-

мальної активності ХВГ і слабого фіброзу, та наявності відносних протипоказань до специфічної терапії. У зв'язку з цим можливість прогнозування онкологічного ризику серед пацієнтів із ХВГ є достатньою підставою для проведення ЧБП.

Одним з основних критеріїв ефективності лікування хронічних захворювань печінки вірусної етіології є зменшення вираженості фіброзу печінки, який призводить до розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Вплив протівірусної терапії на регрес фіброзу при хронічному вірусному гепатиті В виявлена в багатьох спостереженнях. Встановлена кореляція між реплікативною активністю вірусу (вірусним навантаженням, наявністю HBeAg в сироватці крові) та ризиком розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми при хронічній HBV-інфекції [6, 9, 10]. За даними аналізу результатів протівірусної терапії хронічного гепатиту В зниження віремії супроводжується регресом фіброзу печінки, ознаки якого спостерігаються, як правило, тільки у хворих, в яких вдається добитися пригнічення реплікативної активності вірусу. При рецидиві віремії (при передчасному припиненні лікування і розвитку резистентності до лікування) фіброз печінки може знову прогресувати.

Y.Liaw і співавтори (2008) вивчали динаміку фіброзу печінки за допомогою повторної біопсії при тривалому лікуванні (перша - первинна, друга - через 48 тижнів, третя - через 3-7 років від початку лікування). У 58% пацієнтів зі стійкою авіремією відмічено значне (на 2 бали по шкалі Ishak) зменшення вираженості фіброзу. В іншому дослідженні в Японії зменшення вираженості фіброзу печінки виявили у 63% пацієнтів, які лікувалися протягом трьох років.

Таким чином, при хронічному гепатиті В регрес фіброзу печінки і профілактика розвитку цирозу та його ускладнень зумовлюють, у першу чергу пригніченням реплікативної активності вірусу та використанням препаратів, які мають найбільш виражену протівірусну дію і мінімальний ризик розвитку резистентності.

Вплив протівірусної терапії при хронічному гепатиті С на регрес фіброзу, який зумовлений вірус-індукованим, імуноопосередкованим запаленням і некрозом тканини печінки та розглядається як пряма протифіброгенна дія вірусу, оцінюється з позиції динаміки цих процесів у залежності від інтенсивності віремії. Геном HBV складається з декількох ділянок, які кодуєть різні структурні і неструктурні білки вірусу. Білки HBV спричиняють вплив на внутрішньоклітинні процеси, в тому числі активують протифіброгенні фактори. Core-протеїн активує рецептори фактору

некрозу пухлини α , посилює апоптоз гепатоцитів, активує рецептори ретиноїду X, який викликає β -окислення жирних кислот та активацію цитохрому P4A, що призводить до окислення ліпідів, утворення активних форм кисню, пошкодження мітохондрій, стимуляції синтезу трансформуючого фактору росту β 1 з наступним розвитком фіброзу. Успішна противірусна терапія хронічного гепатиту С супроводжується стійкою елімінацією вірусу з сироватки крові, викликає зменшення вираженості фіброзу печінки. Стійка вірусологічна відповідь асоціюється з покращенням виживання, зменшенням ризику розвитку цирозу та його ускладнень, включаючи гепатоцелюлярну карциному. Цей ефект досягається за рахунок регресу фіброзу печінки. Так, у спостереженнях, які проводились у Франції, вивчали динаміку фіброзу печінки при лікуванні у 96 хворих з компенсованим цирозом печінки (F4 за шкалою METAVIR при первинній біопсії). Повторну біопсію печінки проводили через 17 місяців після завершення лікування. Зниження індексу фіброзу печінки на 2 бали (з F4 до F2) і на 1 бал (з F4 до F3) відмічено у 18 (19%) і 9 (9%) випадків. Значний регрес фіброзу на 2 бали спостерігався тільки у пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю.

Висновки

На завершення слід сказати, що не дивлячись на значні досягнення у вивченні патогенезу ХВГ В, С та В+С, морфогенезу та механізмів прогресування фіброзу і цирозу печінки сьогодні не розроблено ефективних підходів до гальмування цих процесів. Більшість досліджень, направлених на пошук кофакторів печінкового фіброгенезу, проводиться на феноменологічному рівні - оцінюється асоціація певного чинника з гістологічною стадією фіброзу печінки або рівнем того чи іншого сурогатного маркера фіброзу, в той час як безпосередні механізми впливу того чи іншого фактора залишаються здебільшого поза увагою клінічних досліджень.

Перспективи подальших досліджень

До теперішнього часу не розроблені чіткі мікроскопічні критерії прогресії хронічних вірусних гепатитів В, С та В+С з застосуванням додаткових гістохімічних та імуногістохімічних методик, від яких залежить вибір оптимальної тактики лікування хворих, не проведені клініко-патоморфологічні дослідження наслідків хронічного вірусного гепатиту, у хворих не визначені ранні морфологічні ознаки формування гепатоцелюлярного раку печінки, що буде предметом подальших досліджень.

Література. 1. Герман Е.Н. Гиперферритинемия у больного хроническим гепатитом С / Е.Н.Герман, А.О. Буеверов, М.В.Маевская // РЖГГК. - 2009. - № 1. - С. 71-77. 2. Кутихин А.Г. Прогностическая роль и молекулярно-биологические аспекты формирования капсулы гепатоцелюлярной карциномы: обзор литературы / А.Г. Кутихин, Л.В. Начева, Ю.А. Магарилл // Сибирский онкологический журнал. - 2009. - № 6 (36). - С. 70-77. 3. Малий В.П. Вирусный гепатит С как профессиональная патология работников здравоохранения / В.П. Малий, М.Л. Чуйков // Международный медицинский журнал (Харьков). - 2011. - Т. 17, № 3. - С. 106-109. 4. Afdhal N. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease / N. Afdhal, McHutchison, R. Brown et al. // J. Hepatol. - 2008. - № 48(6). - P.1000-1007. 5. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection / M.J. Alter // World J. Gastroenterol. - 2007. - 13(17), P. 2436-2441. 6. Asselah T. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? / T. Asselah, L. Rubbia-Brandt, P. Marcellin, F. Negro // Gut. - 2006. - №55(1). - P.123-130. 7. Bedossa P. Liver biopsy: the best, not the gold standard / P. Bedossa, F. Carrat // J Hepatol. - 2009. - Vol 50. - P. 1-3. 8. Boni C. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction of chronic HBV infection / C. Boni, P. Fiscaro, C. Valdatta et al. // J. Virol. - 2007. - Vol. 81. - P. 4215-4225. 9. Brandao D.F. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells / D.F. Brandao, N.Z. Ramalho, F.S. Ramalho et al. // Acta Cirurgica Brasileira. - 2006. - № 21. - 54-57. 10. Cabibbo G. Epidemiology, risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma / G. Cabibbo, A. Craxi? // Eur Rev Med Pharmacol Sci. - 2010. - Vol. 14 (4). - P. 352-365. 11. Chen C.J. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level / C.J. Chen, H.I. Yang, J. Su et al. // JAMA. - 2006. - № 295. - P. 65-73. 12. Cholongitas E. Systematic Review of the Quality of Liver Biopsy Specimens / E. Cholongitas, M. Senzolo, R. Standish et al. // Am. J. Clin. Pathol. - 2006. - №125. - P. 710-721. 13. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection / A. Craxi // J Hepatol 2011 - № 55 (2). - P. 245-264. 14. Fartoux L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C / L. Fartoux, O. Chazouilleres, D. Wendum et al. // Hepatology. - 2005. - № 41 (1). - P. 82-87. 15. Guha I.N. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers / I.N. Guha, J. Parkes, P. Roderick et al. // Hepatol. - 2008. - № 47(2). - P. 455-460. 16. Guicciardi M.E. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury / M.E. Guicciardi, G.J. Gores // Gut. - 2005. - Vol. 54. - P. 1024-1033. 17. Halfon P. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. / P. Halfon, M. Bourliere, G. Penaranda et al. // Comp. Hepatol. - 2005. - № 4. - P. 6-12. 18. Huss S. Development and evaluation of an open source Delphi-based software for morphometric quantification of liver fibrosis / S. Huss, J. Schmitz, D. Goltz et al. // Fibrogenesis @ Tissue Repair. - 2010. - V. 3, №10. - P. 27-32. 19. Ivashkin V. T. Complications of portal hypertension in the liver cirrhosis / V. T. Ivashkin // Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. - 2009. - Vol. 95 (10). - P. 1074-1092. 20. Jafri S.M. Antiviral therapy for chronic hepatitis B / S.M. Jafri, A.S. Lok // Clin Liver Dis. - 2010. - Vol. 14 (3). - P. 425-438. 21. Kashani A. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management / A. Kashani, C. Landaverde, V. Medici et al. // Q J Med. - 2008. - Vol. 101. - P. 71-85. 22. Koda M. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C / M. Koda, Y. Matunaga, M. Kawakami et al. // Hepatology. - 2007. - Vol. 45. - P. 297-306. 23. Leroy V. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid / V. Leroy, F. Monier, S. Bottari et al. // Am J Gastroenterol. - 2004. - Vol 99. - P. 271-279. 24. Michikawa T. For the Japan Public Health Centerbased Prospective Study Group. Development of a prediction model for 10-year risk of hepatocellular carcinoma in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Centerbased Prospective Study Cohort II / T. Michikawa, M. Inoue, N. Sawada et al. // Prev. Med. - 2012. - Vol. 55(2). - P. 137-143. 25. Milazzo M. MicroRNA and hepatocellular carcinoma: biology and prognostic significance / M. Milazzo, F. Fornari, L. Gramantieri // Minerva Gastroenterol Dietol. - 2011 Sep. - № 57(3). - P. 257-271. 26. Moucari R.

Steatosis during chronic hepatitis C: the role of insulin resistance and viral factors / R. Mouchari, P. M arcellini, T. Asselah // Gastroenterol Clin Biol. - 2007. - Vol. 31(8-9 Pt 1). - P. 643-654. 27. Negro F. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data / F. Negro, A.J. Sanyal // Liver Int. - 2009. - Vol. 29, Suppl 2. - P. 26-37.

ПОСЛЕДСТВИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В, С И В+С

А.А. Гаврилюк

Резюме. Хронические вирусные гепатиты В и С отличается малосимптомное течение, скрытое развитие цирроза печени, а также развитие карциномы печени с летальным исходом. Значительная медицинская и социальная опасность широкого распространения хронических гепатитов обусловлена тем, что у 25-30% больных заболевание прогрессирует и ведет к формированию фиброза и цирроза печени. В работе проведен анализ данных литературы за последние 10 лет последствий хронических вирусных гепатитов В, С и В+С. Установлено, что несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза вирусных гепатитов В, С и В+С, морфогенеза и механизмов прогрессирования фиброза и цирроза печени сегодня не разработано эффективных подходов к торможению этих процессов; до настоящего времени не разработаны четкие микроскопические критерии прогрессии хронических вирусных гепатитов В, С и В + С с применением дополнительных гистохимических и иммуногистохимических методик, от которых зависит выбор оптимальной тактики лечения больных.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, вирусный гепатит В + С, последствия.

THE EFFECTS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B, C AND B + C

A.A. Gavrilyuk

Abstract. Chronic viral hepatitis B and C distinguishes oligosymptomatic course, hidden development of liver cirrhosis, which is 40% of liver cirrhosis in Europe and the development of liver carcinoma with lethal consequences. Significant medical and social danger of widespread chronic hepatitis due to the fact that in 25-30% of patients the disease progresses and leads to the formation of fibrosis and cirrhosis. Clinical and postmortem studies effects of chronic viral hepatitis are not conducted, insufficiently studied clinical and morphological and immunohistochemical features of cirrhosis and hepatocellular liver cancer in patients with CVH. The paper analyzed the literature for the past 10 years on the effects of chronic viral hepatitis B, C and B+C. It has been established that despite significant advances in the study of the pathogenesis of HVG, C and B+C, morphogenesis and mechanisms of progression of fibrosis and cirrhosis today is effective approaches to inhibition of these processes are developed; there are no clear criteria for microscopic progression of chronic viral hepatitis B, C and B+C with the additional use of histochemical and immunohistochemical techniques, which depend on the choice of optimal treatment strategy of patients.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, hepatitis B + C, implications.

Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol. 14, №4 (54). - P. 203-208.

Надійшла до редакції 15.09.2015

Рецензент – проф. А.М. Сокол

© А.О. Гаврилюк, 2015