Этиопатогенез хронической HCV инфекции

СЗГМУ кафедра инфекционных болезней

Кузнецов Н.И.

Инфекция HCV

- Распространенность в мире - ≈3% (170 млн человек)
- Риск хронизации - 75–85%
- Скорость прогрессирования фиброза - медленная
- Риск цирроза - до 10% в течение 20 лет; 20% в течение 30 лет
- Смертность от цирроза -1–5%/год
- Частота развития ГЦК у больных с циррозом -1–4%/год
- Ожидается увеличение частоты осложнений, связанных с HCV-инфекцией ~ в 2 раза в течении следующих 10 лет

- Самая высокая регистрируется в Северной Африке (особенно Египте) - ≥3%,
- Средняя – в Восточной Европе и большинстве стран Азии - 2–2.9%
- Низкая – в Западной Европе, Северной и Южной Америке и Австралии - 1.0–1.9%
- Очень низкая – в странах Северной Европы и Великобритании - <1.0%.

Эпидемиология гепатита С

- Заболеваемость ХГС снизилась на 20,0 % и составила в 2018 г. 32,72 на 100 тыс. населения
- Активность эпидемического процесса парентеральных вирусных гепатитов поддерживается преимущественно за счет заболеваемости хроническими их формами при медленных темпах снижения

Госдоклад 2018 г

Свойства вируса гепатита С, способствующие хронизации процесса

- Высокая генетическая гетерогенность
- Выраженные мутационные способности
- Циркуляция у одного больного нескольких мутантных штаммов
- Возможность репликации вне печени
- Тканевой тропизм
- Отсутствие защитного иммунитета

Свойства вируса гепатита С

- ВГС в гепатоцитах взаимодействует с липопротеинами низкой и очень низкой плотности и образуют липовирусные частицы.
- Вирионы в составе комплекса защищены от вируснейтрализующих антител и могут проникать в гепатоциты при помощи рецептора для ЛНП

Патогенез

Хронизация обусловлена :

- возможностью внепеченочной репликации вируса, включая иммунокомпетентные клетки (клетки, предшественники гемопоэза, лимфоциты и моноциты периферической крови, миофибробласты);
- гетерогенностью генотипов и частыми мутациями генома вируса;
- индукцией каскада иммунопатологических реакций;
- слабой иммуногенностью и соответственно слабым иммунным ответом, не обеспечивающи контроль над инфекционным процессом

Патогенез

- иммунная система у хронически ВГС-инфицированных обеспечивает умеренное ограничение инфекции в течение почти 20 лет.
- Вирус активно воздействует на иммунную систему:

  развитие В-клеточных лимфопролиферативных нарушений (смешанная криоглобулинемия, злокачественная не-Ходжкинская лимфома и появление органоспецифических и неспецифических аутоантител).
- *Хроническую ВГС-инфекцию следует рассматривать как мультисистемное заболевание.*

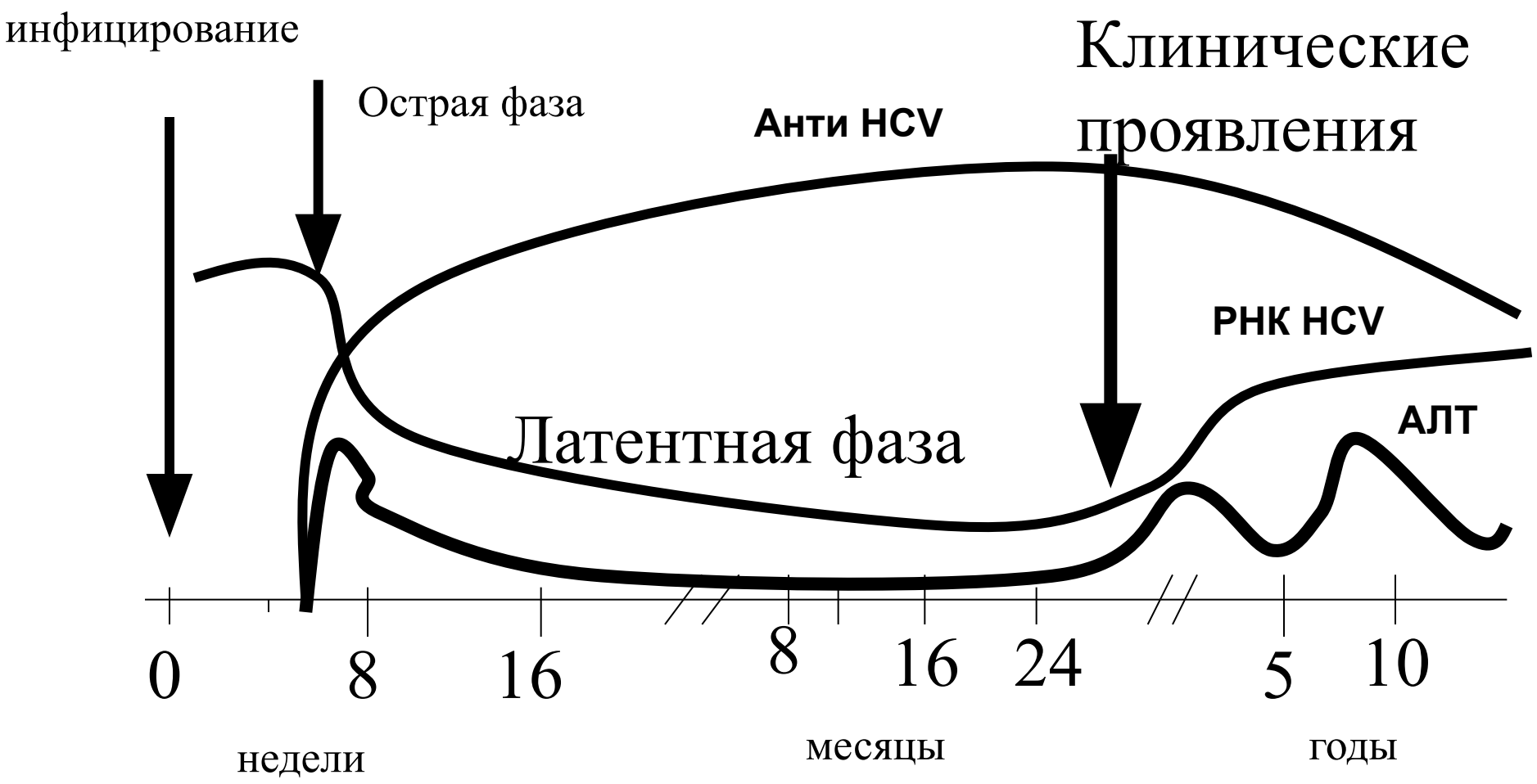
Патогенез

- Существенное значение в патогенезе ХГС отводится аутоиммунным процессам
- При HCV-инфекции у 40-65% больных выявляются различные сывороточные аутоантител (феномен аутоиммунизации)
- Спектр аутоантител достаточно широк и включает ANA (до 28%), SMA (до 11%), анти-LKM-1 (до 7%), антифосфолипидные (до 25%), антитиреоидные (до 12,5%), ревматоидный фактор, и др.
- Чаще всего титры этих антител не достигают диагностических значений, показательных для той или иной аутоиммунной патологии
- Аутоиммунные расстройства наблюдаются в среднем у 23% больных хроническим гепатитом С. Наиболее часто - патология щитовидной железы

Варианты взаимодействия макроорганизма и ВГС в острой фазе инфекции

- Быстрое развитие персистенции из-за слабого контроля иммунной системой виремии
- Постепенное развитие хронической инфекции вследствие частичного временного ограничения репликации вируса
- Успешный контроль инфекции иммунной системой, приводящий к выздоровлению На исход ОГС влияют генетические факторы, контролирующие активность NK-клеток (быстрая активация NK-клеток)

Схема течения хронической HCV инфекции



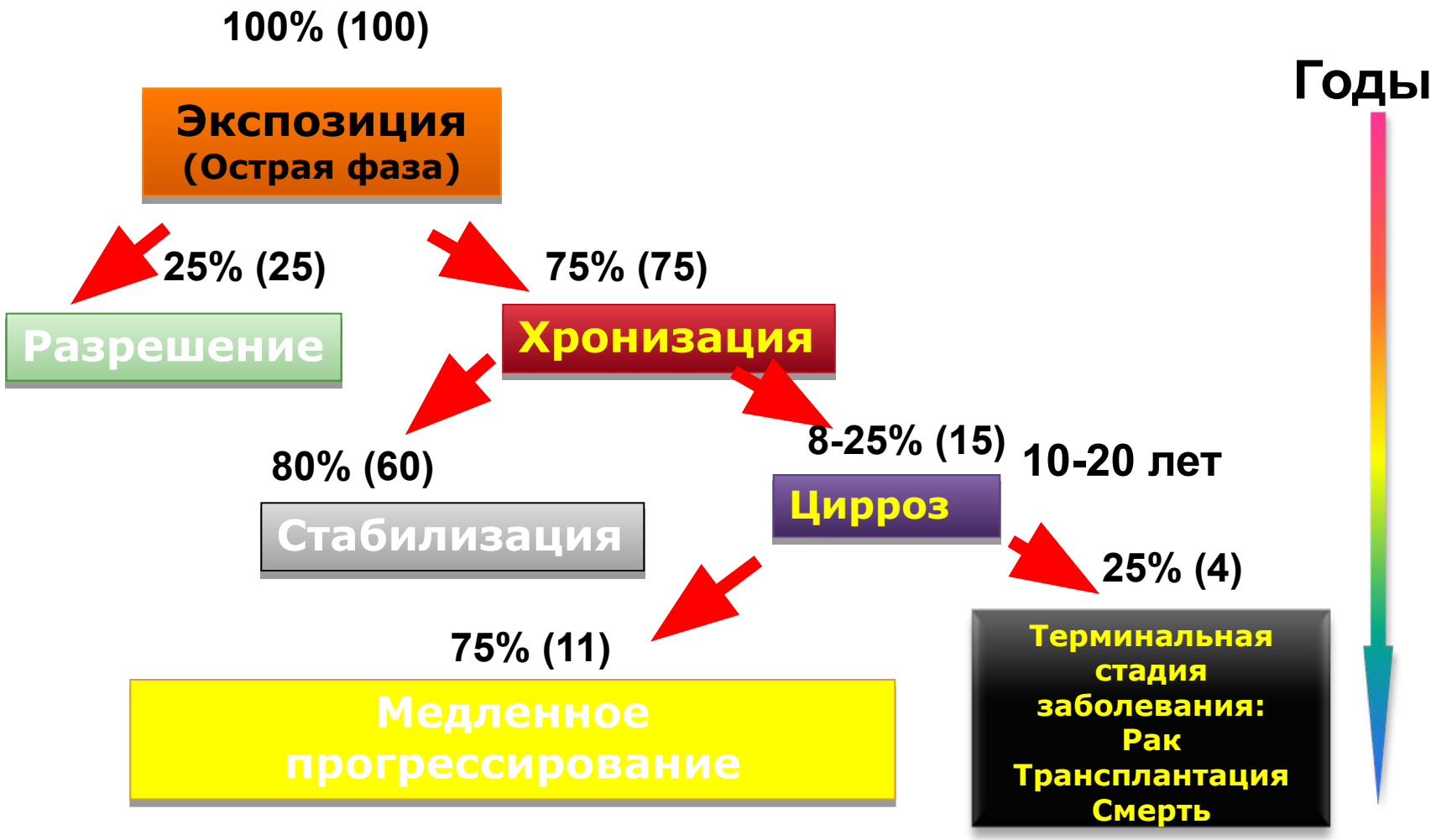
Патогенез

- Биологические свойства HCV в большей степени определяют хронизацию инфекции
- Однако в прогрессировании хронического процесса, перехода его в цирроз и гепатокарциному главную роль играют иммунопатологические факторы и процессы со стороны организма человека, запущенные возбудителем
- Это является коренным отличием ГС от ГВ
- Все клинические проявления ХГС, появляющиеся через 5-10 лет с момента инфицирования имеют аутоиммунную природу

Естественное течение инфекции ВГС

- 75-83% развивается ХГС.
- Большинство больных ХГС имеют слабовыраженную или умеренную степень воспалительно-некротического поражения печени и минимально выраженный фиброз.
- У 26-35% больных ХГС в течение 10-40 лет развивается фиброз и цирроз печени.
- У 30-40% больных с циррозом печени высокий риск ГЦК.
- Не более чем у 30% больных ВГС с минимальной морфологической активностью через 20 лет возможно развитие цирроза печени.

Естественное течение инфекции ВГС



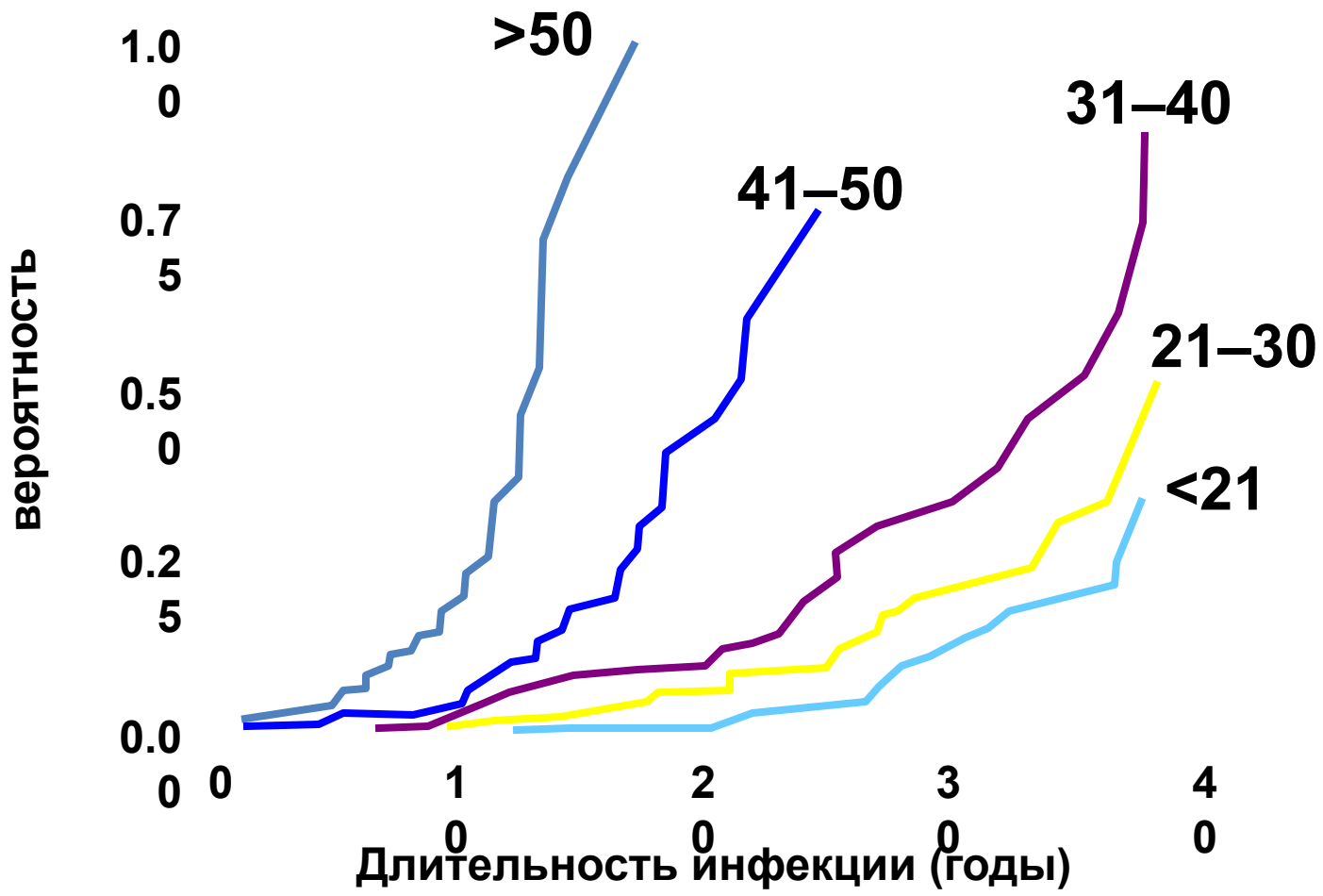
Факторы, определяющие хронизацию инфекции HCV

- Вирус
  - генотип
  - квазивиды
- Хозяин
  - возраст
  - пол
  - ожирение
  - генетические факторы
- Среда
  - алкоголь
  - Наркомания
  - лекарства
- Другие факторы
  - коинфекция ВГВ
  - коинфекция ВИЧ

Прогрессирование хроническойHCV-инфекции

- Возраст и пол: Более быстрое прогрессирование наблюдается у мужчин в возрасте старше 40-55 лет , менее быстрое прогрессирование наблюдается у детей
- Потребление алкоголя: алкоголь увеличивает репликацию HCV, способствует прогрессированию хронической HCV-инфекции и утяжеляет поражение печени
- Выраженность стеатоза (от умеренного до тяжелого) коррелирует с выраженностью фиброза печени.
- Ко-инфекция другими вирусами: HCV-инфекция прогрессирует более быстро
- Применение стероидов: увеличивает содержание HCV (уровень вирусной нагрузки)

Вероятность прогрессирования фиброза до стадии F4 в зависимости от возраста инфицирования



Adapted from Poynard et al. *J Hepatol.* 2001.