

*Р. Кокич*

МАКЕДОНСКА АКАДЕМИЈА НА НАУКИТЕ И УМЕТНОСТИТЕ

СОВРЕМЕНИ АСПЕКТИ  
НА ВИРУСНИТЕ ХЕПАТИТИ  
СО ПОСЕБЕН ОСВРТ НА ХЕПАТИТОТ Ц







МАКЕДОНСКА АКАДЕМИЈА НА НАУКИТЕ И УМЕТНОСТИТЕ

СОВРЕМЕНИ АСПЕКТИ  
НА ВИРУСНИТЕ ХЕПАТИТИ  
СО ПОСЕБЕН ОСВРТ НА ХЕПАТИТОТ Ц

Реферати од научен собир одржан во МАНУ  
на 29 мај 1992 година

СКОПЈЕ, 1994

И. ДЕЈАНОВ, П. ДАВЧЕВ, И. С. ТАЦЕР,  
Е. ТОДОРОВСКА, Н. КАМЧЕВ

### НСV-ИНФЕКЦИЈА : АКТУЕЛНОСТ И ПРИРОДА

НСV-инфекцијата е вонредно актуелен проблем. Таа претставува 89% од nonA/nonB хепатити кај болните со парентерална експозиција, 63% кај болните со експозиција во домашна средина или со сексуална експозиција и 53% кај болните без познат извор на инфекција. Се смета дека во светот има повеќе од 100.000.000 хронични носители на nonA/nonB хепатити; секоја година во САД и Западна Европа има 175.000 нови случаи, а во Јапонија над 350.000. Ако се изврши екстраполација на тие податоци на нашата земја, може да се очекува секоја година да имаме 6.250 нови случаи на nonA/nonB хепатити со најмалку 40.000 хронични носители. Бидејќи се работи за болест која трае долго време и во 50% од случаите се воспоставува хронична инфекција која продолжува со години, кумулативниот ефект на хроничниот тип на НСV-инфекцијата претставува можност на секои 12-13 години двојно да се зголеми бројот на хроничните носители на НСV-инфекцијата.

#### *Видови на nonA/nonB хепатити*

Групата на nonA/nonB хепатити може да се раздели на вирусни и невирусни хепатити. Во подгрупата на вирусните хепатити се издвојуваат како утврдени НСV- и HEV-инфекцијата, првата со парентерален пат на пренесување, втората епидемична, со хидричен пат на пренесување. Постои можност за постоење и на други вируси како причинители на nonA/nonB хепатити, непознати вируси или варијанта/и на HBV.

Во групата на хронична форма на црнодробна болест 43% од случаите се со позната етиологија, 34% се позитивни на НСV-антитела и 9% се позитивни на HBV; 17% се класирани како криптогени цирози и се негативни на НСV-антитела. Тоа се резултати од едногодишно следење на случаите со хепатит во една општина [1]. Меѓу болните кои се позитивни на НСV-антитела 72% имаат податок за парентерална експозиција (транс-



фузија, употреба на дрога, професионален контакт со крв), 17% се со бројни сексуални партнери, 11% немаат податоци за ризични фактори.

Гореизнесеното се резултати од проучувањата во САД. Кај нас податоците укажуваат на поинаков однос: во Медицинскиот центар во Штип на Инфективното одделение од 52 болни со nonA/nonB хепатит само 3 се позитивни на HCV-антитела (5,77%) [2].

### Причинител на HCV-инфекцијата

Причинителот на HCV-инфекцијата е вирус не помал од 30 nm, а не поголем од 60 nm во дијаметар. Нема сродност со семејството на хепадна-вирусите (HBV, HDV, woodchuck hepatitis virus, duck hepatitis virus). Обвиен е со липидна обвивка како хепаднавирусите и тогавирусите (алфавируси и флавивируси). Таксономски најверојатно е член на семејството на тогавирусите (големина, липидна обвивка, RNA-вирус). Поновите молекуларни испитувања покажуваат определена молекуларна хомологија на HCV со семејството на флавивирусите и пестивирусите [3]. Во хепатоцитите на лица со HCV-инфекција се присутни карактеристични тубуларни ултраструктури во цитоплазмата. Тубуларните структури имаат погуста срцевина и поретка периферија во вид на двојна мембрана. Тубулите се епифеномен на HCV-инфекцијата и претставуваат пролиферација на групиот ендоплазмичен ретикулум.

HCV е RNA-вирус со геном од 9400 нуклеотиди кои кодираат прекурсор на HCV-полипротеинот којшто има 3010 или 3011 аминокиселини. HCV-полипротеинот има поголем број на антигени детерминанти, епитопи, од кои некои се употребуваат како белези, маркери на HCV-инфекцијата.

Тогавирусите, на кои им припаѓа HCV, е големо и разновидно семејство, порано означувано како арбовируси (arthropod-borne viruses). Во тогавирусите се вбројуваат алфавирусите (денга, жолта треска), рубивирусите (рубеола), пестивирусите (анимални вируси кои предизвикуваат лигавка, мукозна болест) и негрупирани тогавируси (тука се вбројуваат вирусот на лактатдеhidрогеназа кај глувчињата, вирусот на мајмунската хеморагична треска и други вируси кои се пренесуваат парентерално – преку крвта). HCV-инфекцијата е долготрајна, понекогаш доживотна инфекција која се карактеризира со парентерален пренос и неретко со доживотна виремија.

Досега се утврдени елементи само за ограничена хомологија на HCV и тогавирусите. Останува и понатаму отворен проблемот на класификацијата на HCV.



### Клинички манифестации на HCV-инфекцијата

Само една четвртина од болните со HCV-инфекција имаат жолтица и видни клинички знаци на болест, останатите болни се без клинички знаци. Кај нив инфекцијата поминува инапаратно и може да се открие единствено со присуство на биохемиски абнормалности во црнодробните функции, во прв ред покачување на аланин аминотрансферазата (ALT). Болните со инапаратна инфекција треба да се разгледуваат со ист степен на внимание поради фактот што и кај нив честотата на преминување во хронична, долготрајна или доживотна инфекција е иста како и кај клинички манифестните HCV-инфекции.

1/4 icter.

Болните со HCV-инфекција не се толку болни за да се јават на лекар, многу од нив покасно развиваат синдром на хронична слабост, кој постепено го менува начинот на живеење на болниот. Ретко некои стануваат тешко болни, со фулминантен ток на болеста. Исклучително ретко се воспоставува фулминантен хепатит кој завршува со смрт.

Според покачувањето на ALT се разликуваат три модели на однесување: монофазно, полифазно (флукуантно) и платонирано покачување на ALT. Се истакнува прогностичкото значење на трите модели: при монофазното покачување на ALT се развива хроничен хепатит кај 42,5% од болните, при полифазното покачување кај 86,6% и при платонираното покачување до 94,9%. Од особена важност е да се истакне потребата од систематско и долготрајно (со години) следење на болните со HCV-инфекцијата, бидејќи нормализацијата на ALT не може да се проценува со месеци, само подолготрајното следење со години е задоволително. Еднократната биопсија исто така не е дефинитивен одговор за прогресија на HCV-инфекцијата.

Најважна клиничка особеност на HCV-инфекцијата е опасноста од хронични последици, развој на болеста во хроничен хепатит, цироза и понекогаш хепатоцелуларен карцином. Клиничката симптоматологија на HCV-инфекцијата е со ист квалитет како и онаа на вирусниот хепатит воопшто. Постои разлика само во интензитетот на клиничките еквиваленти на болеста која напредува многу споро, за да достигне стадиум на глобална црнодробна слабост: клинички манифестен хроничен хепатит се распознава и развива по истекот на 13,6 години, до развој на црнодробна цироза доаѓа по 17,8 години, а до хепатоцелуларен карцином по 23,4 години [4]. Инаку HCV-инфекцијата во околу 50% завршува со хроничен хепатит, кој со еден безболан, клинички инапаратен тек еволуира во посложени форми; 20% од болните со хроничен хепатит преминуваат во цироза по еден долг период (средно од 17,8 години).

HCV-инфекцијата предизвикува nonA/nonB хепатит. Околу 15% од болните со таа форма на хепатит добивале претходно трансфузија на крв, 25% употребувале интравенозно дрога или лекови, 10% се во врска со ра-



ботата во здравство или имале контакт во семејството или сексуален контакт. Остануваат уште 50% од болните кај кои не е утврден патот на контактој со причинителот на HCV-инфекцијата или некој друг причинител. Во Костарика и други земји од Централна Америка е присутна ендемична форма на nonA/nonB хепатит различен од HCV-инфекцијата, како и една друга форма која има епидемичен карактер и е присутна во Јужна Америка, Индија и други азиски земји (хепатит E – HEV).

#### *NonA/nonB-хепатит сврзан со трансфузија*

Оваа форма на хепатит е непозната по својата големина и за најразвиените земји: по спроведеното систематско испитување во четири општини во САД процентот на оваа форма пораснал за 140%, од 7% се зголеми на 17% [5]. Во други земји тој процент може да биде уште поголем. Во Јапонија таквата форма на хепатитот претставува 45% од сите случаи на nonA/nonB хепатити. Во Холандија и Австралија фреквенцијата е 2-3%, во Италија, Шпанија, Шведска и Канада се движи од 9 до 21%. За нашата република немаме податоци. Парцијално направените испитувања покажуваат дека и кај нас постои висок процент на болни со таа форма на хепатит (кај ортопедските болни оперирани пред година дена изнесува 4,88%).

#### *Докажување на HCV-антитела*

Развиени се системи на тестови за докажување на HCV-антитела. Докажувањето на HCV-антителата е направено по аналогија на она за HIV-антителата. Присуството на HCV-антитела значи присуство на активен инфективен процес, како и кај SIDA. Тестот сега е од втора генерација, крајот на 1991 година. Разликата меѓу оваа генерација и првата е во тоа што сега како антиген служи смеса од неколку антигени, со што тестот станува поосетлив (поголем процент на болни и порано откривање). За масовно тестирање, како и во трансфузиолошката практика, се употребува ELISA-системот (микро- и макро-систем). Постојат бројни системи за докажување на HCV-антителата засновани врз immunoblotting; овие тестови служат за верификација, бидејќи имаат поголема специфичност.

#### *HCV-инфекцијата во хуманата патологија (клинички спектар)*

Хепатотропните вируси освен повреди на хепатоцитите се во состојба да предизвикаат повреди и на други клетки. Така тие се поврзуваат со повреда на ендотелот и со појава на васкулит, криоглобулинемија и ав-



тоимуни процеси на црниот дроб и други ткива [6–8] (податоците се однесуваат на HBV и HCV).

Многу е важно да се афирмираат овие можности за екстрахепаталната патолошка активност на хепатотропните вируси, засега особено многу за HBV и HCV поради нивната висока преваленција во нашата средина. Може да се очекува дека многу нејасни клинички состојби етиолошки ќе се дефинираат ако се мисли на хепатотропните вируси како причинители на екстрахепаталната патологија.

#### *Инактивација на HCV*

За да се спречи парентералниот пат на пренесување на HCV-инфекцијата, како прво е неопходно да се употребат средства за инактивација на HCV кои не ќе имаат патогено дејство врз човековиот организам. Направени се испитувања со многу средства и употребени се не помал број постапки за инактивација на HCV и HBV.

Топлотна инактивација:

- пастеризацијата (загревање во течна состојба, на пример на плазма, на 60°C за време од 10 часа) ги инактивира и HBV и HCV;
- загревањето во сува состојба (лиофилизиран материјал на 60°C за 30 часа) не го инактивира HBV и делумно го инактивира HCV.

Липидни растворувачи и инактивација на HBV и HCV:

- мембраните на HIV, HBV и HCV содржат есенцијални липиди, разрушувањето на липидната обвивка го инактивира вирусот;
- по бројни испитувања најефикасна се покажа комбинацијата – од органски растворувачи – 3(n-butyl)phosphate (TNBP) и детергентот sodium cholate (CA). За оваа комбинација е дадено одобрение во САД како алтернатива за топлотната инактивација.

Фотохемиска деконтаминација:

- комбинацијата на ултравиолетова светлина (UVA) и  $\beta$ -propiolactone (BPL) – алкилизационен агенс UVA/BPL – се употребува за инактивација на HBV и HCV како одобрена постапка во Европа за третман на плазмата и протромбинскиот комплекс;

- фурукумарините (псоралени) се средства кои ги вткајуваат и сврзуваат нуклеинските киселини, со што ги инактивираат вирусите поради неможноста да се изврши кодирање и пренесување на информации-те (DNK–RNK): псоралени/UVA инактивираат HBV, HCV и HIV.

За деконтаминација на лабораторискиот простор и материјалот што се тестира и останува по тестирањето се употребуваат препарати кои ослободуваат хлор, хлорна вар или на неа сродни соединенија.



### НСV-инфекцијата во Република Македонија

Во нашата република меѓу дарителите на крв НСV-антителата се присутни кај 1,15%, кај болните во 5,68% и кај болните на хронична хемодијализа во 87,33%. Немаме податоци за преваленцијата на посттрансфузиониот хепатит, освен парцијално за ортопедските болни. Сигурно е дека НСV-инфекцијата е проблем чие решавање допрва ќе треба да започне. На тоа треба да му претходи соодветна организација според приоритет и со учество на здравствени работници од сите медицински дисциплини. Резултатите од испитувањата што ги направивме во почетокот на 1991 година (555 лица) и во 1992 (2288 лица) ја потврдуваат потребата од едно систематско и долгорочно ангажирање врз проблемот на НСV-инфекцијата во нашата средина. Поради тоа и изнесувањето на досегашните резултати од испитувањето на НСV го сметаме како неопходно за да се подигне будноста за постоењето на НСV-инфекцијата во нашата средина и да се мобилизира медицинската и општествената јавност во нашата република за разрешување на овој проблем.

### Заклучок

Разгледана е актуелноста и природата на НСV-инфекцијата во светот и во нашата земја. Даден е приказ на видовите на nonA/nonB хепатитот, НСV-инфекцијата и хепатитот Ц, особините на причинителот на хепатитот Ц, неговите клинички манифестации и хронични последици, докажувањето на НСV-антителата, видовите на екстрахепаталната клиничка манифестација и инактивацијата на НСV со топлота и хемиски средства и постапки. Одделно е исказано значењето на НСV-инфекцијата за Република Македонија.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Alter M. J., Neal J. I., Margolis H. S.: *Etiology of sporadic non-A, non-B hepatitis*. Program and Abstracts. Third International Symposium on HCV, Strasbourg, France, 1991, p. 24.
2. Камчева М., Дејанов И., Камчев Н., Димовска Н., Костовска С., Тодоровска Е.: *Застапеноста на НСV-инфекцијата кај болни од вирусен хепатитис во сезоната 1991/1992 година на Инфективното одделение во Штип*. III симпозиум за вирусните хепатити. МАНУ, Скопје 1992 (види овде стр. 51-55).
3. Houghton M., Weiner A., Han J., Kuo G., Choo Q.-L.: *Heterogeneity of the HCV genome: importance for the control of the disease*. Program and Abstracts. Third International Symposium on HCV, Strasbourg, France, 1991, p. 20.
4. Kiyosawa K., Akahane Y., Nagata A.: *Significance of blood transfusion in non-A, non-B chronic liver disease in Japan*. Vox Sang. 43: 45, 1982.



5. Alter H. J., Purcell R. H., Feinstone S. M., Tegtmeier G. E.: *Non-A, non-B hepatitis: its relationship to cytomegalovirus, to chronic hepatitis and to direct and indirect test methods*. In: Szmuness W., Alter H. J., Maynard J. E., eds.: *Viral Hepatitis*, International Symposium, Philadelphia, Franklin Institute Press, 1982, p. 279.
6. Lenzi M., Ballardini G., Fusconi M.: *Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection*. *Lancet* 2: 258, 1990.
7. Ferri C., Greco F., Longombardo G., Palla P., Marzo E., Moretti A.: *Hepatitis C virus antibodies in mixed cryoglobulinemia*. *Clin. Exp. Rheumatol.* 9: 95, 1991.
8. Quint L., Deny P., Guilevin L., Granger B., Jarrousse B., Lhote F., Scavizzi M.: *Hepatitis C virus in patients with polyarteritis nodosa*. *Clin. Exp. Rheumatol.* 9: 253, 1991.

I. DEJANOV, P. DAVČEV, I. S. TADŽER,  
E. TODOROVSKA, N. KAMČEV

#### HCV INFECTION : PRESENCE AND NATURE

##### (Summary)

The importance and the nature of HCV infection in the world and in our country is considered. The types of NANB hepatitis, HCV infection and hepatitis C, the properties of HCV, clinical manifestations and sequels of HCV infections, tests for HCV antibodies determination, types of extrahepatal clinical affections of HCV infection and the inactivation of HCV with thermal and chemical procedures are presented.

The data are presented and the epidemiologic, clinical and medico-social significance of HCV infection in the Republic of Macedonia is emphasized.