

## РАЗВИТИЕ НА ПОЗНАНИЯТА И ПЕРСПЕКТИВИ НА СЪВРЕМЕННИЯ ЕПИДЕМИО-ЛОГИЧЕН КОНТРОЛ ПРИ ВИРУСЕН ХЕПАТИТ В И ВИРУСЕН ХЕПАТИТ С

К. Терзиева<sup>1</sup>, И. Попиванов<sup>2</sup>, В. Дойчева<sup>3</sup>, Ц. Дойчинова<sup>1</sup> и Д. Шаламанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина“, МУ – Плевен

<sup>2</sup>Катедра „Военна медицина“, ВМА – София

<sup>3</sup>Катедра „Епидемиология“, МУ – София

## DEVELOPMENT OF THE KNOWLEDGE AND PROSPECTS OF THE MODERN EPIDEMIOLOGICAL CONTROL OF HEPATITIS B AND HEPATITIS C

K. Terzieva<sup>1</sup>, I. Popivanov<sup>2</sup>, V. Doycheva<sup>3</sup>, Tz. Doychinova<sup>1</sup> and D. Shalamanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department „Infectious Diseases, Epidemiology, Parasitology and Tropical Medicine“, Medical University – Pleven

<sup>2</sup>Department of Military Medicine, Military Medical Academy – Sofia

<sup>3</sup>Department of Epidemiology, Medical University – Sofia

**Резюме.** Разгледан е процесът на натрупване на научни познания за вирусен хепатит В и вирусен хепатит С (ВХВ и ВХС). Направен е сравнителен преглед на здравно-социалното значение и са анализирани някои основни елементи от епидемиологичната характеристика на тези две инфекции. Дадена е прогноза и са обобщени перспективите за превенция на ВХС.

**Ключови думи:** вирусен хепатит В, вирусен хепатит С, епидемиологични характеристики, превенция, прогноза

**Summary.** The process of accumulation of scientific knowledge about hepatitis B and hepatitis C was discussed. A comparative review of health-social importance was made and some key elements of the epidemiological characteristic of these two infections were analyzed. A prognosis was made and the prospects for prevention of hepatitis C were summarized.

**Key words:** viral hepatitis type B, viral hepatitis type C, epidemiological characteristics, prevention, prognosis

### ВЪВЕДЕНИЕ

Вирусните хепатити (ВХ) са оставили трайни следи в историята на човечеството и на медицината, в т.ч. и на военната медицина. В различните етапи от развитието на човешкото общество са възниквали различни по произход и по специфика епидемични ситуации от тези заболявания, при които, освен пораженията върху здравето на засегнатите индивиди, сериозно е повлияван здравно-социалният статус на немалки групи от населението.

В средата на второто десетилетие на ХХI век има събран огромен обем от научни познания за отделните инфекции от тази група, резултат от забележителни открития. Натрупан е и значителен практически опит. Медицинските специалисти разполагат с прецизни диагностични методики за отделните типове ВХ и наборът от такива средства е широко внедрен в рутинната практика. Имунопрофилактиката е усъвършенствана и за най-разпространените видове (А и В) имунизациите се утвърдиха като безапелационно перспективни, в т.ч. и за постекспозиционна пре-

венция. Разработени са нови терапевтични подходи с определено обнадеждаващи резултати. На този общ фон се откроява спецификата на кръвнопреносимата подгрупа и конкретно на вирусен хепатит С, където предизвикателствата все още не са малко. В настоящия обзор е направен опит това да бъде представено от гледна точка на епидемиологичната парадигма.

## История

Натрупването на научни познания за обособяване на нозологични единици от групата кръвнопреносими инфекции започва от края на XIX век. Първите сведения в тази насока са наблюденията на Люрман за пренасяне на жълтеница посредством медицински манипулации и биопродукт. През 1883 г. той е наблюдавал заболявания с поява на иктер при работници от корабостроителница в Бремен, шест месеца след кампания за ваксиниране против вариола. От общо 1289 ваксинирани, 191 се разболяват, т.е. засегнатите са 15% [14, 20]. Сред други 500 работници в корабостроителницата, на които също е поставена ваксина, но от различна партида, нито един не е развил подобна симптоматика. Тогавашната технология на вариолната ваксинация е включвала вземане на лимфа от ваксинирано лице, добавяне на глицерин и с така получената смес се имунизират други лица. Затова предполагаемата причина е пренасяне на болестта посредством „глицеринирана хуманизирана лимфа“ [13]. След 1909 г., когато за лечението на сифилиса е внедрен салварзанът, са докладвани много епидемични огнища на жълтеница, свързани с многократно използване на иглите за подкожно въвеждане на медикамента. Подобни епидемични взривове са описани и след въвеждането на арсена и бисмута за такива цели [32]. Обясненията на появяващата се няколко месеца след манипулациите жълтеница са свързвани с хепатотоксичност на прилаганите антисифилитични медикаменти.

Като значима научна прозорливост по проблема може да се оцени докладът на

Финдлей и сътр. от 1939 г., в който е описана жълтеница след прилагане на жива ваксина против жълта треска, примесена с човешки серум. Авторът изказва хипотезата, че вирусът на жълтата треска не е отговорен за появата на жълтеницата, а агентът трябва да се търси в човешкия серум, използван за приготвяне на ваксината [10].

През 1942 г. сред личния състав на американската армия е избухнала най-голямата хепатитна епидемия с общ фактор на предаване. Предизвикана е от биопродукт – плазмена ваксина срещу жълта треска. Регистрирани са почти 50 000 военнослужещи с жълтеница, които са били имунизирани в рамките на предишните 2-7 месеца. Причинителят е доказан ретроспективно през 80-те години. Тогава са открити маркери за хепатитен В-вирус в кръвта на 607 активно издирени и тествани ветерани от войната. В проведеното сероепидемиологично проучване са обособени 3 групи: първа – военнослужещи, които през 1942 г. са били хоспитализирани поради тежко протекла жълтеница, втора – имунизирани, но неразвили иктер или прекарвали лека форма без хоспитализиране, и трета – приета за контролна, без инжектирана ваксина, поради излязло разпореждане от началника на медицинската служба да се спре имунизацията. Установени са различни комбинации на HBsAg, HBcAg и антитела към тези 2 антигена, доказващи прекарана в миналото хепатит В-инфекция, съответно: в 97,7% при ветераните от I група, в 77% от II група и в 13% от III група. В една кръвна проба от първата група е открит и маркер за хепатит D-вирус. Процентът на хепатитните маркери в третата група се оценява като кореспондиращ с аналогичния показател за гражданската част от американската популация по това време, без внедрени медицински изделия за еднократна употреба. Като се имат предвид леко протеклите и вероятно нерегистрирани форми, предполагаемите заразени са около 330 000 военнослужещи [30, 32]. Подобни обстоятелства са предизвикали и епидемията от жълтеница в Центъра по венерология на американската армия във военната болница

в Холивуд, започнала през 1942 г. Заразени са се оказали войници, при които е провеждана арсенотерапия против сифилис. Схемата е включвала 10 инжекции за 10 седмици, 1-месечна пауза и при необходимост – нови следващи серии от по 10 инжектирания. В началото заразените са били 2% от подложените на инжекционната терапия, а в средата на 1943 г. всеки втори инжектиран войник е развивал жълтеница [23].

Израз на научна прозорливост се оказват и разсъжденията на Бийсън в доклад от 1943 г., в който разглежда 7 случая на жълтеница, появили се от 1 до 4 месеца след преливане на кръв и кръвна плазма. Авторът прави изводите: 1. Рискът се увеличава пропорционално на броя на донорите, от които е получена кръвта или плазмата. 2. Жълтеницата се причинява от вирус, който присъства в телесните течности на донора и се проявява след дълъг инкубационен период [4].

Натрупаните клинични и епидемиологични наблюдения дават основание към края на 40-те години на XX век да се предположи съществуването на два вида жълтеница – едната с по-кратък инкубационен период, доброкачествено протичане и ентерален път на предаване на причинителя и втора – с дълъг инкубационен период, тежко протичане и парентерален път. През 1947 г. Маккалум потвърждава тезата с експерименти при доброволци и предлага да се използват термините „хепатит А” и „хепатит В” [18]. За втората форма повече от две десетилетия е господствал постулатът на Паул, че хепатит В представлява „изкуствена болест, създадена от човека” (Man Made Disease). В приетата от СЗО през 1964 г. терминология двете форми са с названия „инфекциозен хепатит” и „серумен хепатит”.

Съвременният период в изучаването на кръвнопреносимите биопатогени, характеризира се със забележителни изследвания и открития, може конкретно да се отнесе към 1965 г., когато Блумберг, Алтер и Висниш правят революция с откриването на австралийския антиген (AuAg) в кръвта на абориген [5]. В началото AuAg не е бил свързан

с ВХВ. Изследванията на научните колективи на Кругман (1967) [17], Принс (1968) [25] и на Окоши и Мураками (1968) [24], включително и върху проучвания при доброволци (Кругман), изясняват тази връзка. През 1970 г. Дейн, Камеран и Бригс визуализират хепатитния В-вирус [7]. През 1969 г. на AuAg е дадено наименованието „хепатитен В повърхностен антиген” (HBsAg). През следващите години са открити: 1971 – коровият „с”-антиген и антитяло спрямо него [3]; 1972 – разтворимият „е”-антиген и антитяло срещу него [22]; 1973 – ДНК полимеразата и геномът на ВХВ [15, 28]; 1979 – осъществена е пълна нуклеотидна секвенция на генома на този вирус [11]; 1981-1982: проследен е репликационният цикъл на вируса [33]. Етиологичната роля на HBV за поява на хепатоцелуларния карцином е доказана през 1975 г. Съпътстващият вирус D (наричан „делта-агент”) е открит и описан от италианския учен Ризето през 1977 г. [27].

Началото на разработването на въпросите по имунопрофилактиката на ВХВ е поставено от Кругман и кол. през 1971 г. През 1975 г. са произведени плазмените ваксини (ваксини първа генерация). През 1987 г. е създадена първата рекомбинантна хепатит В-ваксина от *Saccharomyces cerevisiae*, с която започна ерата на рекомбинантните ваксини (втора генерация).

Научната информация за вирусен хепатит С е сравнително отскоро. В кратък период (от 1989 г. до настоящия момент) са постигнати множество фундаментални резултати. Предположенията за този тип инфекция възникват през 1974 г., когато Принс докладва за 36 случая (71%) от общо 51 възникнали посттрансфузионни хепатита сред пациенти от сърдечно-съдова хирургия, при които не са открити данни за антигени или антитела спрямо хепатитен В-вирус [26]. През 1975 г. Фейнстон изказва подобно становище за съществуването на нов тип вирусен хепатит от наблюденията върху 22-ма пациенти, развили хепатит също след направено кръвопреливане [9]. Посочените инциденти мотивират изследователите по епидемиологични съобра-

жения да предложат обособяване на една нова група заболявания с наименование „нито А-, нито В-хепатит“, преди да е станал известен причинителят. Откриването и идентифицирането на вируса е важна стъпка в цялостния контрол на групата ВХ. Постигнато е от Куи Лим Чоо през 1989 г., след 6 години интензивни изследвания. Списание „Сайънс“ публикува едновременно два доклада – един за вирусния геном на причинителя на „нон-А нон-В хепатит“ от К. Л. Чоо [6] и втори – за антитела към новия вирус с водещ изследовател Джордж Куо [18]. През 1999 г. вирусът е класифициран като *Hepacivirus* от сем. *Flaviviridae*. През 2003 г. са идентифицирани клетъчните рецептори, отговорни за началото на патогенезата. През 2005 г. вирусът е успешно култивиран *in vitro* от Вакиа [34], което е ключова предпоставка за последващо пълно идентифициране на елементите от структурата на генома. През 2009-2012 г. са открити: а) генът, отговорен за полиморфизма и антивирусния отговор, и б) вътреклетъчните фактори, влияещи върху протичането на инфекцията [12, 29].

В общата хронология на откритията по проблема ВХС специално внимание заслужават тези, свързани с терапията. Началото е поставено през 1991 г. с въвеждане на  $\alpha$ -интерферон (след получените дотогава, макар и частични, но окуражаващи резултати при лечение на ВХВ с това средство). Много скоро (още през 1993 г.) става ясно, че отделните генотипове отговарят различно на терапия с  $\alpha$ -интерферон. Следващата стъпка е направена през 1997-1998 г.: интерферонът е комбиниран с рибавирин. В началото на XXI век серия от изследвания и клинични проучвания дават тласък за оптимизиране на терапията. Като революционно се възприема идентифицирането на мощния протеазен инхибитор NS3, осъществено от голям международен научен колектив начело с Ламар през 2003 г. [19]. Това постижение, както и откриването на един друг мощен протеазен инхибитор – NS3-4A, през 2006 г. дават старт на съвременната концепция за

ензим-насочена терапия с протеазни инхибитори. Терапевтичните средства от този клас директно повлияват репликацията на вируса и за впечатляващо кратко време понижават нивата на вирусната РНК в плазмата, вкл. и на резистентния генотип 1. Освен че се постига траен вирусологичен отговор, другото важно предимство на тези средства е, че са орално приложими. След 2011 г. инфекционистите и гастроентеролозите въведоха нов стандарт – тройна, високоефективна (до около 90%) комбинация:  $\alpha$ -интерферон (вече пегилиран, при което страничните неблагоприятни ефекти са минимизирани) + рибавирин + протеазен инхибитор [8, 29]. След 2014 г. са лицензирани средства от втора генерация протеазни инхибитори. Очакванията са с тези нови медикаменти в следващите години да се премине към терапевтични схеми без интерферон, които са още по-високоефективни и не дават странични ефекти [35].

### **СЪВРЕМЕННО ЗНАЧЕНИЕ НА ВХС И ПЕРСПЕКТИВИ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ**

Кръвнопреносимите ВХ са едни от най-широко проучваните инфекциозни заболявания в нашето съвремие и са обект на изследвания от широк кръг специалисти. За големия интерес има много причини: тежест на протичане, която принципно е силно изразена и обуславя последици от различен характер; продължителен период на възстановяване след прекарано заболяване и произтичащите от това нарушен комфорт на живот и загуба на трудоспособност за дълго време; необходимост от стриктно спазване на строг ограничителен и диетичен режим, като за преобладаващите случаи това се налага пожизнено; реална опасност от късни рецидиви с потенциал за развитие на чернодробна недостатъчност, цироза и хепатоцелуларен карцином (за ВХС – съответно 6%, 20% и 4% от хроничните случаи); потенциал за предизвикване на екстрахепатални увреждания (един от примерите – криоглобулинемия); възможности за коинфекция с причинители на други инфекции, на първо място туберкулоза и СПИН; продължи-

телно/пожизнено заразноносителство при прогресия към хронифициране; склонност към епидемично разпространение, с участието на фактори от средата и трансфер на вирусите по няколко пътя; връзка с медицинското обслужване и опасностите, които се създават от поява на ВБИ – главно рискове за медицинския персонал при изпълнение на инвазивни (кръвни) процедури; рискове за туристи и пребиваващи в други географски региони, доказано ендемични за съответния тип ВХ (при лечебно-диагностични кръвни манипулации, осъществени по спешност); продължително и скъпоструващо лечение, формиращо социална тежест; интердисциплинарен характер на заболяванията, изискващо тясна колаборация и приемственост в лечебната и превантивната дейност на широк кръг медицински специалисти – инфекционисти, епидемиолози, гастроентеролози, вирусолози, стоматолози, общопрактикуващи лекари и някои други категории здравни служители; изпълнение на множество отговорни мерки при въвеждане на противоепидемичен режим в лечебните заведения по повод възникнала епидемична ситуация; уронване имиджа на лечебното заведение при настъпил инцидент с възможни правни проблеми; връзка с дейности от социален характер – медицински експертизи, трудоустрояване и ограничаване на възможностите за работа; поява на психологични проблеми (депресия) при заболелите поради факта, че някои от формите са нелечими; странични ефекти на лекарства и др. Повечето от посочените отрицателни ефекти са свързани и се съчетават в комплексно действие.

Към всичко това може да се добавят и няколко други изцяло епидемиологични мотива:

1. Наличието на скрит период в началото, когато клиничната симптоматика още не е проявена, но вирусите могат да бъдат излъчвани или извеждани при различни манипулации. Продължителността на инкубационните периоди, които са определено по-дълги от тези на останалите инфекциозни заболявания, потенцира този процес. Конкретно при ВХС, времето за сероконверсия е 8-9 седмици след осъществена експозиция.

2. Протичането на значителна част от заболяванията като асимптоматични форми. По този критерий ВХС е водещ в групата – около и над 80% от случаите са на безсимптомни носители.

3. Високата концентрация на вирусите в кръвта, и съответно малкото количество кръв, което е достатъчно за осъществяване на инфекциозен процес след попадане в новия човешки организъм. При ВХВ вирусните копия в 1 ml кръв достигат  $10^8$ - $10^9$ . При ВХС началният пик 10 000 000 копия/ml ( $10^6$ ) се задържа за около 60 дни, след което нивата спадат до  $10^2$ - $10^3$ , но въпреки това иктерогеният потенциал е значителен. Съществено епидемиологично значение имат и някои условия от реалната действителност в здравните заведения и обществото:

А. Неефективна стерилизация в лекарските практики и лечебните заведения като следствие на обективни (проблеми с апаратура и консумативи) и субективни (недостатъчна квалификация и отговорност на персонала) фактори. Ако медицинската дейност не е извършвана по стандартите за инфекциозна безопасност и са правени компромиси, инцидентите закономерно настъпват.

Б. Нарастване значението на небезопасните инжекционни практики и на рискови манипулации сред определени групи от населението.

През последните 5 десетилетия медицинската наука постигна безспорни, може да се каже фундаментални успехи в борбата с кръвнопреносимите ВХ. Посредством методите на молекулярната биология и чрез внедряване на маркери за антигени и антитела беше модернизирана рутинната диагностика в инфекциозните и гастроентерологичните болнични структури и в лабораториите на центровете за трансфузионна хематология. Разкриха се важни детайли от патогенезата. Сега много точно може да се каже в каква фаза се намира пациентът. В рутинната практика бяха внедрени ваксини срещу ВХВ. При това, рекомбинантната ваксина, изготвена по генноинженерни технологии, е определяна като „еталон“ за биопродукт. Нещо повече – тази ваксина е забележител-

на с факта, че стана първият биопрепарат в историята, който е ефикасен и срещу сериозно онкологично заболяване (хепатоцелуларен карцином). Имунизиранието срещу хепатит В, започнало масово в началото на 90-те години, промени отчетливо заболяемостта в много държави. Тенденциите на прогресивен спад в страни, в които ваксината е включена в имунизационния календар като задължителна, са трайни и прогнозите са благоприятни и обнадеждаващи. Постигнати бяха и сравнително добри резултати в терапията с въвеждането на интерферона. От няколко години е възприет нов фармако-терапевтичен подход и са в процес на внедряване перспективни етиотропни средства срещу ВХС. Клиничните проучвания досега показват много добри резултати, и подобно на хепатит В, за хепатит С в специализираните медицински среди (Епидемиологичен надзор в СЗО, CDC и ECDC; гастроентерологични асоциации) се заговори за възможна елиминация с последваща ерадикация. Постигнати са много положителни резултати в превенцията на риска при кръводаряване. Рутинният контрол в тази област вече не допуска преливане на кръв и прилагане на биопродукти, непроверени за причинителите на В- и С-хепатити. Това допринесе за намаляване интензитета на епидемичния процес при обсъжданите инфекции.

Освен разгледаните дотук страни, при насочен анализ на съвременната ситуация относно кръвнопреносимите ВХ се установяват следните специфични аспекти:

1. Заболяванията ВХВ и ВХС са едни от водещите причини за смъртността в глобален мащаб, дължаща се на късните последици от тези инфекции – хронифициране и преминаване в чернодробна цироза или в хепатоцелуларен карцином, както и за чернодробна трансплантация. Въпреки че не са разпространени равномерно по целия свят и засягат предимно страните в Африка и Източна Азия, тези инфекции са важно предизвикателство за всички региони по света. Статистиката в Европа показва, че пациентите с хепатит С влизат в болница 3 пъти по-често от пациен-

тите с останалите диагнози. Тройно по-висока е и смъртността – между 3‰ и 11‰.

2. В някои случаи, поради значителни колебания в концентрацията на РНК на вирус тип С в кръвта и възможно спадане под откриваеми нива след острата фаза, въпреки прецизността на съвременните молекулярногенетични диагностични методи, диагноза-та ВХС може да се окаже ненадеждна.

3. В момента в човешката популация има огромен активен резервоар на двата кръвнопреносими вируса. Хроничните случаи на ВХВ са около 240 000 000. По данни на СЗО България се причислява към високомеждинната зона от 4-степенната скала със засягане на населението между 5 и 7%. В проучване на Кеворкян и кол. сред населението на София, Пловдив, Варна, Ст. Загора и Плевен през 1999-2000 г. се посочва 3,9% носителство на HBsAg. Такава стойност е потвърдена и десетилетие по-късно сред 865 лица в град Пловдив [16]. Глобалните случаи на ВХС доближават 180 000 000, в Европа са около 9 000 000, а в България около 110 000. Носителите на anti-HCV сред общата популация в посочените в предишното проучване области, по данни на Теохаров, за периода 1999-2000 г. са средно 1,28%, а в София 1,58% (в интервал от 0,9% – възрастова група до 19 г., до 1,91% – възрастова група 50-59 г.). Хепатитният маркер anti-HCV за Пловдив и региона през 1999-2000 г. се открива в 1,13%, а през 2010-2011 г. в 0,7% [2].

4. Ако към това се добавят засилващата се миграция на хора между високо и ниско ендемични страни и недостатъчният епидемиологичен контрол в развиващите се страни, както и явлението наркомания във варианта инжекционно/венозно прилагане, ситуацията в Европа, Северна Америка и Австралия, която сега е подчертано спорадична и в някаква степен под контрол, може да се окаже нестабилна и сложна.

При съпоставяне в най-общ план на значимите постижения за тези две инфекции и разглеждането им във връзка с постановките на епидемиологията за ликвидация и ерадикация, се налагат следните изводи:

1. Срещу ВХВ има достатъчно имуногенна, безопасна, много добре поносима и финансово изгодна ваксина. Може да се разчита на сигурен индивидуален имунитет с дълга продължителност, а при стриктно изпълнение на имунизационните програми – и на надежден колективен имунитет. Като се отчетат и останалите изисквания за успешна ликвидация – антропонозно заболяване с антигенно монолитен причинител, който е без близко родство с други вируси, шансовете за достигане на елиминация с последваща ерадикация реално могат да бъдат преценени като големи и осъществими.

2. Малко повече от четвърт век след започване на масовото приложение на ваксината против ВХВ има забележителни резултати в няколко географски региона. Нашата страна също постигна такива резултати – тенденцията на намаляване на заболяемостта продължава и това е видно от следната съпоставка: през 1992 г. са регистрирани 2268 случая на остър ВХВ, заболяемостта е била 26,70‰; през 2014 г. случаите са 235, което е 3,24‰. Най-значимо е намалението на заболяемостта при децата от 0 до 5 години – над 98%, а при младежите от 15 до 19 г. е около 93% [1].

3. Наред с позитивните обстоятелства, налице са и такива, действащи в обратна посока. Пример е фактът, че не всички страни са включили ваксината в имунизационните си календари за прилагане на новородени. Според СЗО към 2013 г. имунизирани при раждане се прави в 93 държави. Въпреки че в общо 183 страни деца в различни възрасти и младежи до 19 г. се имунизират, обхватът с три дози ваксина общо за света е 82%, като само в някои региони достига 92%. Сред останалата част от населението е много понисък: по данни на CDC в САЩ във високорисковите възрастни групи между 19 и 49 г. ваксиналният обхват е 42%, а в нискорисковите възрастни – 33%. Посочените нива са далеч под необходимия критичен минимум, при който може да се постигне пресушаване резервоара на инфекцията в популацията и трайно прекъсване на епидемичния процес.

Следователно, въпреки огромния напредък на профилактиката при ВХВ, за елиминация и ерадикация все още е рано. Изкореняването на хепатит В принципно е възможно, но постигнато на крайната цел ще отнеме дълго време. Най-оптимистичните прогнози посочват период от няколко десетилетия за натрупване на имунизирани контингенти, осигуряващи необходимото критично ниво на колективен имунитет, гарантиращ ерадикация.

Характеристиките на ВХС са по-сложни и нееднозначни:

1. По отношение на етиологията – вирусът причинител се представя със 7 основни генотипа, включващи 67 постоянни и 20 временни субгенотипа. Генетичните различия между вирусите, паралелно заразили двама души от различни източници на инфекция, могат да са 35%. Освен това имунната система на човека е изправена пред един изключително непостоянен вирус, тъй като полимеразата е много податлива на грешки и в съчетание с бързо протичащата репликация, степента на мутиране достига  $10^{-5}$  нуклеотида при един репликационен цикъл. Така, с изключение на основния генотип, вирус С циркулира в инфектираните индивиди като колекция/рояк от тясно свързани, но различни геноми, наречени „квазивидове“. Високото генетично разнообразие придава важно предимство на вируса, като улесняване на изплъзването от неутрализиращите антитела и от процеса на разпознаване от Т-клетките. Геномните варианти усложняват разработването на ефикасна ваксина срещу всички възможни вирусни варианти.

2. По отношение на преминаването на междувидовата бариера – налице са доказателства от експериментални лабораторни проучвания, че освен хората, от ВХС могат да заболяят и шимпанзета. Въпреки че такива източници на инфекция досега не са наблюдавани и описани, теоретично са потенциално възможни.

3. По отношение на патогенезата – много сериозна е коинфекцията на HCV с други вируси (HIV, HBV).

4. По отношение на терапията – новите комбинации от противовирусни средства и новият вид медикаменти са в практиката само от няколко години и резултатите дават основание за оправдан оптимизъм. Новият терапевтичен подход безспорно ще се отрази благоприятно върху статуса на немалка част от болелите. Високоэффективното лечение ще даде и протиепидемичен ефект, като редуцира броя на източниците на инфекция. Малко вероятно е това да стане едновременно във всички региони на света, с достатъчни темпове и с пълно обхващане на случаите, тъй като не всички страни имат ресурси за бързо въвеждане на радикалната терапия. Следователно на трайно пресушаване на резервоара на инфекцията в човешкото общество само чрез етиологично лечение, независимо че е високоэффективно, епидемиологията в близко бъдеще няма да може да разчита. Данните от досегашната практика категорично показват, че основната мярка за елиминация и ерадикация остава превантивната имунизация. Примерите с вариола, полиомиелит и дифтерия категорично потвърждават това. Глобалните имунизационни програми са с голяма продължителност, напр. противовариолната е приключила успешно след 20 години; за другите две инфекции в момента програмите продължават и се очертава да бъдат още по-дълги. На съвременния етап въпросът за имунопрофилактика на ВХС не е решен и разработките са в съвсем начална фаза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последните десетилетия се характеризират с безспорни постижения в изучаването и в борбата с ВХС. Епидемичният процес при тази инфекция се проявява като спорадия, а епидемиите са рядко срещани и с неголям обхват. Независимо от това, значението на заболяването за общественото здраве е съществено поради влиянието на множество биологични и социални фактори от съвременната действителност. ВХС е актуална инфекция и ще представлява предиз-

викателство за вирусолози, епидемиолози, инфекционисти, гастроентеролози, онколози и други медицински специалисти.

### Библиография

1. Кожухарова, М. и кол. Остри заразни болести в България през 2014 г. available at: [www.ncpid.org/index.php?option=com](http://www.ncpid.org/index.php?option=com)
2. Теохаров, П. Автореферат: Проучвания върху етиологията на ВХ, разпространението и специфичната профилактика на основните хепатропни вируси и разпространението на други потенциално хепатропни вируси в България. Дисертация за н.с. доктор на науките, НЦЗПБ, София, 2013.
3. Almeida JD, Rubenstein D, Stott EJ. New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *Lancet*, 1971 Dec 4;2(7736):1225-7.
4. Beeson P.B. Jaundice Occurring One to Four Months After Transfusion of Blood or Plasma. Report of Seven Cases. *JAMA*, 1943, 121: 1332-4.
5. Bloomberg B.S., Alter H.J, Visnich S. A new antigen in leukemia sera. *J Am Med Assoc*, 1965; 191: 541-546
6. Choo Q.L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989, 244: 359-362.
7. Dane D.S., Cameron C.H., Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis. *Lancet*, 1970, I, 695-8.
8. Doris B. Strader, M.D. and Leonard B. Seeff, M.D. A Brief History of the Treatment of Viral Hepatitis C. *Clinical Liver Disease*, 2012, Vol. 1, doi: 10.1002/cld.1
9. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis A or B. *N Engl J Med*, 1975, 292 (15):767-770.
10. Findlay G., MacCallum F.O., Murgarroyd F. Observations bearing on the etiology of infective hepatitis (so-called epidemic catarrhal jaundice). *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1939, 32, 575.
11. Galibert F. et al. (October 1979). Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in *E. coli*. *Nature* 1979, 281 (5733): 646-50. doi: 10.1038/281646a0.
12. Heidi Barth. Hepatitis C virus: Is it time to say goodbye yet? Perspectives and challenges for the next decade. *World J Hepatol*. 2015 Apr 18; 7(5): 725-737. doi: 10.4254/wjh.v7.i5.725.
13. Hirsch's Handbook of Geographical and Historical Pathology. London, New Sydenham Society, 1886, vol. 3, 420, 424.
14. Jehn J. Einzelcrusepidemie in wahrscheinlichem Zusammenhang mit vorausgegangener Revaccination. *Deutsche med. Wchnschr.* 11 : 339-340, 354-356, May 1885.
15. Kaplan P.M. et al. DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen. *J Virol* 1973, 12:995-1005.
16. Kevorkyan A., Teoharov P., Lernout T. et al. Prevalence of HBV and HCV among outpatients in the Plovdiv region of Bulgaria, 2010-2011. *J Med Virol*, 2015; 87(3): 401-6.
17. Krugman, S., J. P. Giles, and J. Hammond. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA*, 1967, 200:365-373.

18. Kuo G., Choo Q.L. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of a human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 1989, 244: 362-364.
19. Lamarre D. et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in human infected with hepatitis C virus. *Nature*, 2003, 426, 186-189. doi:10.1038/nature02099.
20. Lurman A. Eine icterus epidemic. *Berl Klin Wochenschr*. 1885, 22: 20-23.
21. MacCallum F.O. Homologous serum jaundice. *Lancet*, 1947; 2:691.
22. Magnius L.O., Espmark J.A. New specificities in Australian antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. *J Immunol.*, 1972, 109, 1017.
23. Martin N.A. The Discovery of Viral Hepatitis: A Military Perspective. *J R Army Med Corps* 2003; 149: 121-124
24. Okochi K., Murakami S. Observations on Australian antigen in Japanese. *Vox Sang*, 1968, 15: 374-85
25. Prince A.M. An Antigen Defected in the Blood During the Incubation Period of Seru Hepatitis. *Proc Natl AcadSci USA*, 1968, 60: 814-21
26. Prince A.M. et al. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *The Lancet*, 1974, Vol. 304, Issue 7875, 241-246.
27. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol* 2009, 50(5):1043-50. doi: 10.1016/j.jhep.2009.01.004.
28. Robinson W.S. The genome of hepatitis B virus. *Rev Microbiol*. 1977, 31:357-377.
29. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nature Medicine*, 19, 837-849(2013)doi:10.1038/nm.3248.
30. Seeff L.B. Yellow Fever Vaccine-Associated Hepatitis Epidemic During World War II: Follow-up More Than 40 Years Later. *Epidemiology in Military and Veteran Populations: Proceedings of the Second Biennial Conference* March 7, 1990.
31. Seeff L.B. et al. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *N Eng J Med*, 1987, 316: 965-970.
32. Stokes, J. H., Ruedemann, R., Jr. et Lemon, W. S. Epidemic Infectious Jaundice and Its Relation to the Therapy of Syphilis. *Arch. Int. Med*. 26: 521-543, November 1920.
33. Summers J., Mason W.S. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell (Cambridge, Mass.)* 1982, 29: 403-415.
34. Wakita T. et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005; 11: 791-96.
35. Webstar D., Klenerman P., Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*, 2015; 38: 1124-35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62401-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62401-6)

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р К. Терзиева, Катедра  
Инфекциозни болести, епидемиология,  
паразитология и тропическа медицина  
Медицински университет  
ул. „Св. Климент Охридски“ № 1  
5800 Плевен  
тел.: 064 884 225  
e-mail: kali7@abv.bg

### ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

*При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.*

*По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.*

*Всеки рекламодател получава книжки от списанието.*