

УДК [616.36-002.14:578.891]-036.1

Естественное течение сочетанных вирусных гепатитов В и С

В.В. Горбаков, А.И. Хазанов, Н.П. Блохина, И.В. Маев, О.Н. Румянцев,
Н.Л. Тордия, А.В. Каршиева

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва, Россия
Московский государственный медико-стоматологический университет, Россия

Обследованы 136 пациентов, у которых одновременно выявлены HBsAg и anti-HCV. Всем проводили полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включая определение HBV-ДНК и HCV-РНК методом полимеразной цепной реакции.

У пациентов с одновременным выявлением HBsAg и anti-HCV частота обнаружения HBV-ДНК составила лишь 7%, тогда как HCV-РНК – 84%. То есть у подавляющей части пациентов в момент обследования имелась только репликация HCV. У пациентов с *хроническим гепатитом В* (ХГ В) после инфицирования HCV HBV-ДНК и HCV-РНК одновременно выявлялись у 42% па-

циентов, у 33% – только HCV-РНК, у 25% – только HBV-ДНК. Это свидетельствует о том, что инфицирование HCV пациентов с ХГ В спустя 1,5–2 года приводит к стойкому исчезновению из сыворотки крови того или иного вирусного генома более чем у половины пациентов, причем наиболее часто обнаруживается элиминация HBV-ДНК. Однако окончательные выводы о течении сочетанной HBV- и HCV-инфекции могут быть сделаны только на основании результатов исследований на большем количестве пациентов.

Ключевые слова: вирусный гепатит, вирус гепатита В, вирус гепатита С, сочетанный вирусный гепатит.

The Natural Course of Combined Hepatitis B and C

V.V. Gorbakov, A.I. Hazanov, N.P. Blokhina, I.V. Maev, O.N. Rumiantsev,
N.L. Tordiya, A.V. Karshieva

State Medical Institute of Postgraduate Course, Ministry of Defense, Moscow, Russia
Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia

One hundred thirty six patients in whom HBsAg and anti-HCV have been simultaneously detected were investigated. In all cases the complete clinical, laboratory and instrumental procedures including detection of HBV-DNA and HCV-RNA by PCR were performed.

In patients with simultaneously detected HBsAg and anti-HCV the rate of detection of HBV-DNA was only 7% when HCV-RNA has been detected in 84% of cases. Thus, in vast majority of patients included in the study only replication of HCV was found. After

infection by HCV in patients with *chronic hepatitis B* (CH B) HBV-DNA and HCV-RNA were detected simultaneously in 42% of cases, in 33% of patients only HCV-RNA and in 25% of patients only HBV-DNA were found. It indicates that infection of CH B patients by HCV after 1,5–2 years results in stable disappearance of the genome of one of the viruses from serum in half of patients, moreover the elimination of HBV-DNA was found to be more common. However, to make the final conclusion about the course of combined viral hepatitis B and C we need the results of studies on larger quantity of patients.

Key words: viral hepatitis, hepatitis B virus, hepatitis C virus, combined viral hepatitis.

Контактный адрес:
Владимир Валентинович Горбаков
Тел./факс: (095) 563-83-07

Увеличение числа вирусных агентов, вызывающих гепатит, появление в последние годы новых возможностей их диагностики и учащение случаев поливирусных заболеваний заставляют более пристально взглянуть на проблему смешанной инфекции [1, 2, 3].

Среди различных сочетаний возбудителей, вызывающих *вирусный гепатит* (ВГ), на первое место выходит смешанная HBV/HCV-инфекция [2, 4, 5]. Подобное сочетание диагностируется как при острой, так и при хронической инфекции [2, 6, 7, 8]. Особенно часто такие заболевания стали наблюдаться в последние 5–6 лет, когда начался рост заболеваемости наркоманиями.

Примерно у 10–20% пациентов, инфицированных *вирусом гепатита В* (HBV), выявляется HCV-инфекция. У пациентов с наличием anti-HCV в 2–10% случаев обнаруживаются маркеры HBV [2, 9]. При анализе этиологической структуры заболеваемости ВГ в России и за рубежом на долю HBV/HCV-инфекции, по данным разных авторов, приходится от 3 до 26,3%, а у лиц, употребляющих наркотики, – до 45% [2, 8]. Нередко определение «ведущей» инфекции представляет значительные трудности.

При смешанной хронической HBV/HCV-инфекции относительно редко можно обнаружить сразу два исследуемых вирусных генома, что, по мнению многих авторов, связано с феноменом вирусной интерференции [2, 4, 5, 9]. При этом возникают как ситуации взаимного ингибирования двух геномов [10–15], проявляющиеся впоследствии изолированным доминированием одного из них, так и единичные случаи полного самоизлечения, когда оба маркера вирусной репликации (HBV-ДНК и HCV-РНК) перестают определяться [2]. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о кумулирующем эффекте при инфицировании двумя вирусами, приводящем к более быстрому прогрессированию патологического процесса в печени, чем при моноинфекции [8, 9, 16, 17].

Неоднозначны и противоречивы представления о доминирующей активности вирусов при сочетанной HBV/HCV-инфекции. Данные одних авторов свидетельствуют о том, что ведущая роль в патогенезе активного гепатита у большинства пациентов с комбинированной HBV/HCV-инфекцией принадлежит HCV [5, 6, 18, 19, 20, 21]. В работах других авторов, напротив, доминирующая роль отводится HBV [17, 22]. Частота выявления HCV-РНК у пациентов с HBV/HCV-инфекцией зависит также от состояния системы HBe/анти-HBe. HCV-РНК гораздо чаще встречается у HBeAg-негативных пациентов, чем у HBeAg-позитивных [2, 15].

Таким образом, возникают серьезные трудности в установлении ведущей вирусной инфекции, а ли-

тературные данные, касающиеся естественного течения сочетанных вирусных гепатитов В и С, являются весьма противоречивыми и требуют дальнейшего детального изучения.

Материал и методы исследования

Обследованы 136 пациентов, у которых одновременно выявлены HBsAg и anti-HCV. Анализировали пол, возраст и длительность болезни. Особо изучался анамнез заболевания с целью установления точного времени инфицирования вирусами.

У большинства пациентов, несмотря на тщательное анамнестическое обследование, невозможно было определить последовательность инфицирования HBV и HCV. Во всех случаях проводили полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включая определение HBV-ДНК и HCV-РНК методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), в том числе у части пациентов – количественное.

Из общей группы особо выделены 12 пациентов (средний срок болезни – $5,7 \pm 1,3$ года) с морфологически и вирусологически доказанным *хроническим гепатитом В* (ХГ В), у которых на определенном этапе заболевания произошло инфицирование HCV. В последующие 1,5–2 года за больными осуществлялся клинико-биохимический и вирусологический мониторинг. Результаты наблюдения за этими пациентами представлены на рис. 1.

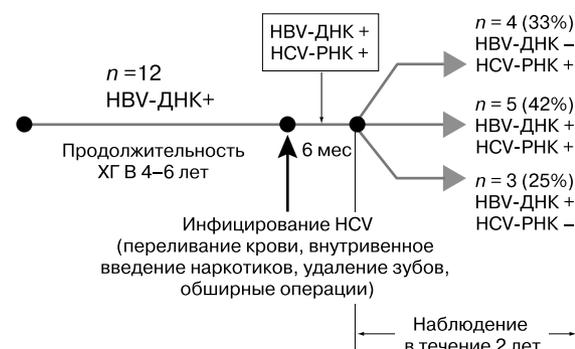


Рис. 1. Дизайн исследования

В качестве группы сравнения обследованы 67 бессимптомных HBsAg-носителей (отсутствие клиники заболевания, нормальная активность аминотрансфераз), отобранных методом случайной выборки, с целью выявления у них репликативной активности HBV-инфекции.

Результаты исследования

Данные о частоте выявления HBV-ДНК и HCV-РНК у пациентов с сочетанной инфекцией (HBsAg и anti-HCV) представлены в табл. 1.

Таблица 1. Частота выявления HBV-ДНК и HCV-РНК у пациентов с сочетанной инфекцией, % ($p \pm m_p$)

Лабораторный показатель	HBsAg + anti-HCV, $n=136$
HBV-ДНК	7 ± 2
HCV-РНК	84 ± 3

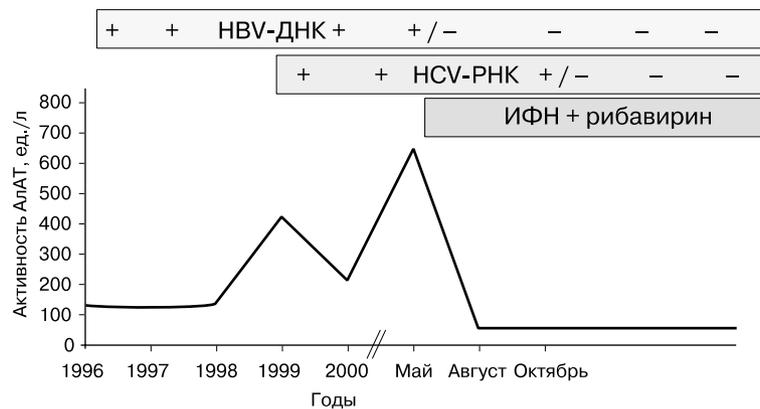


Рис. 2. Подавление репликации HCV-РНК на фоне противовирусной терапии у больного М.

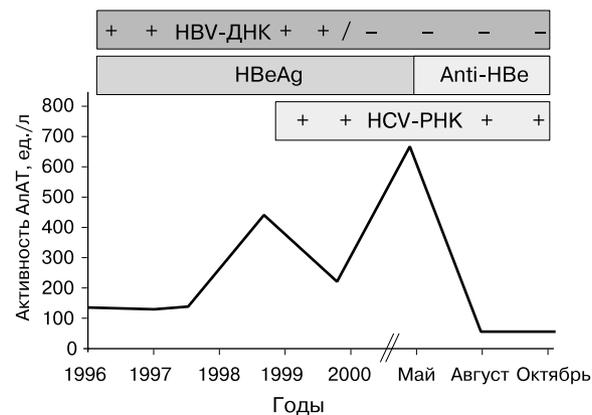


Рис. 3. Индуцированная HCV-инфекцией сероконверсия HBeAg у больного М.

Как следует из данных табл. 1, у пациентов с одновременным выявлением HBsAg и anti-HCV частота обнаружения HBV-ДНК составляла лишь $7 \pm 2\%$, тогда как HCV-РНК – $84 \pm 3\%$. То есть у подавляющей части пациентов этой группы в момент обследования имелась только репликация HCV.

Неожиданными оказались результаты вирусологического обследования HBsAg-носителей. У 64% лиц данной группы в сыворотке крови обнаруживалась HBV-ДНК.

Данные о соотношении частоты выявления HBV-ДНК и HCV-РНК у 12 пациентов с ХГ В спустя 1,5–2 года после инфицирования HCV представлены на рис. 1.

Как следует из данных рис. 1, после инфицирования HCV оба маркера репликации выявлялись в 42% случаев. У 33% пациентов определялась только HCV-РНК, у 25% – только HBV-ДНК.

Результаты данного наблюдения свидетельствуют, что инфицирование HCV при ХГ В спустя 1,5–2 года приводит (по всей вероятности, в результате вирусной интерференции) к стойкому исчезновению из сыворотки крови того или иного вирусного генома более чем у половины пациентов. Причем чаще всего обнаруживается элиминация HBV-ДНК.

В табл. 2 представлена динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с ХГ В на фоне присоединения ХГ С. Из данных табл. 2 следует, что треть пациентов с ХГ В до инфицирования HCV была HBeAg-положительной. В результате инфицирования HCV и развития ХГ С количество HBeAg-положительных пациентов уменьшилось до $16,7 \pm 11,2\%$, что заставляет предположить возможность индуцирующего влияния HCV на сероконверсию по HBeAg.

Отмечалось снижение активности АЛТ, а также некоторое (возможно,

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей у больных хроническим гепатитом В на фоне присоединения хронического гепатита С, ($n=12$)

Клинико-лабораторные показатели	До инфицирования HCV	После инфицирования HCV
Продолжительность заболевания, лет	$5,60 \pm 0,63$	$1,70 \pm 0,47$
HBV-ДНК, %	100,0	$66,7 \pm 14,2$
HBeAg, %	$33,3 \pm 14,2$	$16,7 \pm 11,2$
Активность АЛТ, ед./л	$129,0 \pm 3,2$	$78,0 \pm 1,3$

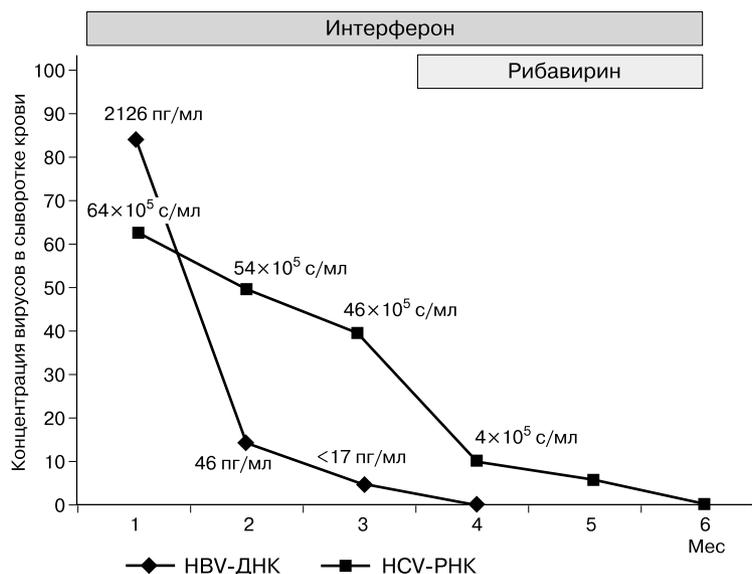


Рис. 4. Динамика концентрации HBV-ДНК и HCV-РНК на фоне противовирусной терапии

субъективное) улучшение общего состояния. То есть складывается впечатление, что инфицирование HCV пациентов с ХГ В приводит к снижению активности патологического процесса.

Данные рис. 2 и 3 демонстрируют клинические примеры, подтверждающие содержание рис. 1 и табл. 1 и 2.

В последние годы появилась возможность количественного определения HBV-ДНК и HCV-РНК методом ПЦР. На рис. 4 приведено клиническое наблюдение, демонстрирующее количественную динамику HBV-ДНК и HCV-РНК у пациента с хроническим микст-гепатитом на фоне специфической терапии. Как следует из данных рис. 4, терапия интерфероном α привела к элиминации HBV из сыворотки крови, а дополнительное назначение 1000 мг/сут рибавирина спустя 6 мес от начала лечения способствовало подавлению репликации HCV.

Обсуждение результатов исследования

Явное учащение случаев сочетанных вирусных инфекций (HBV+HCV) требует более тщательной расшифровки взаимоотношения этих вирусов. К сожалению, в большинстве публикаций, посвящен-

ных вопросам сочетанных инфекций, не рассматривается характер патологического процесса в печени (острый или хронический), не изучается последовательность инфицирования вирусами, а факт микст-инфекции устанавливается на основании выявления маркеров гепатитов методом иммуноферментного анализа. Безусловно, сочетанную HBV/HCV-инфекцию необходимо рассматривать по крайней мере в *четырёх* патогенетических вариантах:

- 1) острый вирусный гепатит С (ОВГ С), развившийся на фоне ХГ В;
- 2) манифестация ОВГ В на фоне ХГ С;
- 3) вариант ХГ С+ХГ В;
- 4) редкую, но теоретически возможную ситуацию, когда имеется ОВГ С + ОВГ В.

Данные табл. 1 свидетельствуют, что у большинства пациентов с «сочетанной» инфекцией (HBsAg + anti-HCV), где последовательность заражения не была определена, выявляется репликация только HCV. Логично предположить, что на начальном этапе болезни, обусловленной сочетанной инфекцией, имеет место репликация обоих вирусов. Однако в последующем подавляется репликация одного из вирусов, чаще HBV. Длительное наблюдение за 12 больными ХГ В, у которых на определенном этапе болезни происходит инфицирование HCV и развивается ХГ С (рис. 1), подтверждает данное предположение.

Интересны данные J. Crespo и соавт. (1997), исследовавших концентрацию HBV-ДНК и HCV-РНК у пациентов с моно- и сочетанной инфекцией (табл. 4).

Как следует из представленных данных, концентрация HBV-ДНК и HCV-РНК при микст-гепатитах в несколько раз ниже, чем при моноинфекции. Данное наблюдение также позволяет сделать вывод о взаимном редуцирующем влиянии двух вирусов.

Анализируя данные табл. 2, нельзя не обратить внимания на тот факт, что у половины больных HBeAg-положительным ХГ В спустя 1,5–2 года после инфицирования HCV происходит сероконверсия. Конечно, в ряде случаев она может быть спонтанной, однако клиническое наблюдение (рис. 2) сви-

Таблица 4. Концентрация HBV-ДНК и HCV-РНК при моноинфекции и микст-гепатите HBV/HCV

Геном	Моноинфекция	Микст-гепатит HBV/HCV
HBV-ДНК, пг/мл	66,4	11,5
HCV-РНК, с/мл	37,0	5,5

детельствует, что по крайней мере у части пациентов сероконверсия может быть индуцирована HCV.

Практически отсутствуют литературные данные о подходах к терапии данной группы пациентов. Следуя формальной логике, больным с хронической HBV/HCV-инфекцией следует назначать тройную терапию (интерферон + рибавирин + ламивудин), рассчитывая на одновременное подавление репликации обоих вирусов. Однако, анализируя представленные данные, возникает вопрос: стоит ли спешить с лечением ВГ С, если HCV-инфекция сама по себе способствует подавлению в большинстве случаев репликации HBV? Наконец, может быть, данной группе больных целесообразно назначать на 1–3 мес интерферон (как это было в приведенном клиническом наблюдении), а затем в зависимости от темпов снижения концентрации HBV-ДНК и HCV-РНК подключать либо рибавирин, либо ламивудин.

Вопрос об оптимальной терапии хронических микст-гепатитов не решен, в литературе он практически не обсуждается и требует тщательного изучения.

Литература

1. Арямкина О.Л., Климова Н.Н., Коваленко Е.Н., Савоненкова Л.Н., Савоськин А.Н. Клиническая характеристика больных диффузными хроническими заболеваниями печени вирусной HBV- и HCV-этиологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2001; 1 (Прил12):5.
2. Шкурко Т.В. Клинико-диагностические особенности смешанной HBV/ HCV-инфекции у взрослых. Автореф дис; 1998.
3. Горбаков В.В., Блохина Н.П., Хазанов А.И., Румянцев О.Н., Маев И.В., Тордия Н.Л., Каршиева А.В. Частота обнаружения HBV-ДНК в сыворотке крови «HBsAg-носителей» и больных с одновременным выявлением анти-HCV и HBsAg. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2001; 1 (Прил 12):9.
4. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Мукомолов С.Л., Кошиль О.И., Чирский В.С., Бацков С.С., Бельгесов Н.В. Клинико-лабораторные и морфологические исследования при субклинических формах инфекции вирусами гепатита В и С у лиц молодого возраста. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1996; 4 (Прил 3):174.
5. Заика Г.Е., Гилева Р.А., Захарова Е.В., Машерская Г.П., Миничев В.П., Поволоцкая Л.М. Клинико-биохимические различия гепатитов С и С+В в острой и хронической стадии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2001; 1 (Прил 12):11.
6. Корочкина О.В., Соболевская О.Л. Вирусспецифическая Т-лимфоцитарная реакция в прогнозировании

Выводы

1. В большинстве случаев так называемых хронических микст-гепатитов (HBsAg + anti-HCV) наблюдается только репликация HCV.
2. Большинство (64%) бессимптомных HBsAg-носителей являются потенциальными больными хроническим гепатитом В и нуждаются в длительном динамическом наблюдении.
3. Доказанное инфицирование HCV больных ХГ В более чем в половине случаев приводит к подавлению репликации одного из вирусов, чаще HBV.
4. HCV-инфекция может индуцировать сероконверсию HBeAg.
5. Решение вопроса об адекватной терапии хронических микст-гепатитов облегчает исследование концентрации вирусов в сыворотке крови в динамике.
6. Окончательные выводы о течении сочетанной HBV- и HCV-инфекции могут быть сделаны только на основании результатов исследований на большой выборке пациентов.

- угрозы хронизации микстгепатита В+С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1996; 4 (Прил 3): 178.
7. Минушкин О.Н., Румянцев О.Н. Особенности течения хронических гепатитов, ассоциированных с сочетанной инфекцией вирусами В и С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2001; 1 (Прил 12):41.
 8. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. М: ГЭ-ОТАР Медицина; 1999.
 9. Хазанов А.И., Логинов А.Ф., Цырик В.А., Скворцов С.В., Самоходская Л.М., Михайлов М.И. Острый вирусный гепатит В на фоне хронического гепатита С, протекавший с клинически выраженной сероконверсией в момент появления анти-HBe и анти-HBs. Рос мед вести 1998; 2:65-9.
 10. Koike K., Yasuda K., Yotsuyanagi H., et al. Dominant replication of either virus in dual infection with hepatitis viruses B and C. J Med Virol 1995; 45:236-9.
 11. Crespo J., Lozano J.L., Carte B., et al. Viral replication in patients with concomitant hepatitis B and C virus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16:445-51.
 12. Okhawa K., Hayashi N., Yuki N., et al. Long term follow-up of hepatitis B virus and hepatitis C virus replicative levels in chronic hepatitis patients coinfecting with both viruses. J Med Virol 1995; 46:258-64.
 13. Tsai J.F., Jeng J.E., Ho M.S., et al. Independent and additive effect modification of hepatitis C and B viruses infection on the development of chronic hepatitis. J Hepatology 1996; 24:271-6.
 14. Huang E.J., Wright T.L., Lake J.R., et al. Hepatitis B and C coinfections and persistent hepatitis B infection:

-
- Clinical outcome and liver pathology after transplantation. *Hepatology* 1996; 23:396-404.
15. Serfaty L., Chazouilleres O., Poujol-Robert A., et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: Results of a case-control study. *Hepatology* 1997; 26 (3):776.
 16. Institute of Liver Studies, Kings College Hospital, London, UK. Hepatitis Central, HBV+ HCV=HCC? *Gut* 1999; 45:168-9.
 17. Zarski J.P., Bohn B., Pawlowsky J.M., et al. *J Hepatology* 1998; 28:27-33.
 18. Liaw Y.F., Tsai S.L., Chang J.J., et al. Displacement of hepatitis B virus by hepatitis C virus as the cause of continuing hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 106:1048-53.
 19. Mimms L.T., Mosley J.W., Hollinger B.F., et al. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infections. *Br Med J* 1993; 307:1095-7.
 20. Sato S., Fujiyama S., Tanaka M., et al. Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatology* 1994; 21:159-66.
 21. Tsai S.L., Liaw Y.F., Yeh C.T., et al. Cellular immune responses in patients with dual infection of hepatitis B and C viruses: Dominant role of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21:908-12.
 22. Sheen I.S., Liaw Y.F., Chu C.M., et al. Role of hepatitis C virus infection in spontaneous hepatitis B surface antigen clearance during chronic hepatitis B infection. *J Infect Dis* 1992; 165:831-4.