

УДК [616.36-002.12:578.2]-053.23-007.9

Возможности лечения терминальных стадий заболевания печени в исходе хронической инфекции вирусом гепатита С в условиях дефицита донорских органов

Е.Н. Герман¹, М.В. Маевская¹, О.И. Андрейцева³, В.Т. Ивашкин¹,
А.В. Чжао³, А.Г. Серова², Г.В. Михайловская⁴, И.Ю. Пирогова⁵

¹ Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Университетская больница № 2 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,

² Иммунологическая лаборатория 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,

³ Московский городской центр трансплантации печени НИИ им. Н.В. Склифосовского,

⁴ ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,

⁵ Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, МУЗ ГКБ № 8, Челябинск)

Treatment of end-stages of liver disease in outcome of persistent hepatitis C virus infection at deficiency of donor organs

Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, O.I. Andreytseva, V.T. Ivashkin, A.V. Chzhao,
A.G. Serova, G.V. Mikhaylovskaya, I.Yu. Pirogova

Цель исследования. Изучение роли серологических маркёров инфекции вирусом гепатита В – антител к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcorIgG) в прогрессирующем повреждении печени у больных хронической инфекцией вирусом гепатита С.

Материал и методы. Впервые на большом количестве пациентов (2934) показана значительная распространенность серологических маркёров вирусов гепатитов В и С среди пациентов многопрофильной клиники.

Результаты. На основании фактического материала доказано, что антитела к кор-антигену вируса гепатита В у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С не влияют на биохимическую активность и тяжесть заболевания печени. С использованием прогностических моделей выявлена тенденция к более высокому риску развития терминальных стадий заболевания печени у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и anti-HBcorIgG в сыворотке крови. Обоснована возможность применения трансплантата печени от донора с серологическим профилем anti-HCV/anti-HBcorIgG (при отсутствии других противопоказаний) для определенных групп реципиентов. Представлены аргу-

Aim of investigation. To study the role of serological markers of hepatitis B virus infection: antibodies to hepatitis B virus cor-antigen (anti-HBcor IgG) in progressing liver damage at patients with persistent hepatitis C virus infection.

Material and methods. For the first time in the large group of patients (2934) significant prevalence of serological markers of hepatitis B and C viruses among patients of versatile clinic was demonstrated.

Results. According to actual data it was proved, that antibodies to cor-antigen of hepatitis B virus at patients with persistent hepatitis C virus infection do not alter biochemical activity and severity of liver disease. With application of prognostic models tendency to higher risk of end-stages of liver disease development at patients with persistent hepatitis B virus infection and anti-HBcor IgG in blood serum was revealed. The potential of application of liver graft from the donor with serological profile anti-HCV/anti-HBcor IgG (at absence of other contraindications) is proved for certain groups of recipients. Arguments for revision of criteria for selection of donor of organs were presented for prophylaxis of de novo hepatitis B at the recipient (so-called *de novo* graft infection – HBsAg appearance at the recipient at absence of viral infection markers before operation).

Герман Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: turtle2@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

менты для пересмотра критериев отбора донорских органов с целью профилактики развития *de novo* гепатита В у реципиента (так называемая *de novo* инфекция трансплантата – это появление HBsAg у реципиента при отсутствии указаний на вирусную инфекцию до операции.).

Ключевые слова: латентная HBV-инфекция, anti-HBcorIgG, anti-HCV, трансплантация печени.

Key words: latent HBV-infection, anti-HBcorIgG, anti-HCV, liver transplantation.

Хронические заболевания печени вирусной природы широко распространены во всем мире и представляют серьезную проблему для здравоохранения. Миллионы людей инфицированы вирусами гепатита В или С, и очень часто болезнь протекает скрыто, бессимптомно, вынуждая обращаться за медицинской помощью только на самых поздних стадиях. Многие вообще не знают о существовании вирусов гепатита или считают, что этот недуг непобедим и избегают общения с врачом. Сказанное привело к тому, что в современном мире большое количество пациентов нуждается не только в тщательном наблюдении и назначении противовирусной терапии, но и в проведении такого радикального лечения, как пересадка печени. Тем не менее включение в Лист ожидания трансплантации печени не гарантирует проведение операции в ближайшее время и, увы, нередко случается, когда больные погибают так и не дождавшись спасительной операции. Одна из основных причин – дефицит донорских органов.

Для того чтобы изменить сложившуюся ситуацию, в последние годы в Российской Федерации широко обсуждается вопрос расширения критериев выбора потенциальных доноров [4]. Учитывая, что на этапе становления трансплантологии как науки и одного из уникальных направлений медицины были сформулированы строгие критерии отбора доноров с оптимальными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, многие кандидаты для предстоящего потенциальные донорства отвергались. В случае же рассмотрения новых критериев и формирования законодательной базы необходимо опираться на глубокие знания проблемы и медицинские исследования, доказывающие безопасность и обоснованность расширения группы доноров.

В литературе и клинической практике долгое время обсуждается факт использования органов субоптимальных доноров. Применительно к пациентам из Листа ожидания трансплантации печени это означает, что в качестве донора для больного с терминальной стадией заболевания печени в исходе хронически протекающей инфекции вирусом гепатита С может, например, выступать человек, инфицированный тем же вирусом.

По данным ряда исследований [9, 12, 16, 22, 27], у значительной части лиц, инфицированных

вирусом гепатита С, в отсутствие *поверхностного антигена вируса гепатита В* (HBsAg) в сыворотке крови определяются его другие маркеры, в частности *антитела к кор-антигену* (anti-HBcor).

Известно, что при всех формах хронической инфекции вирусом гепатита В обязательным условием служило наличие в сыворотке крови HBsAg [3]. Исчезновение последнего и появление антител к нему рассматривалось как признак освобождения организма от вируса, т. е. выздоровление. Однако установлено, что у ряда больных, несмотря на отсутствие HBsAg и наличие к нему антител (anti-HBs) в ткани печени и сыворотке крови, может обнаруживаться *ДНК вируса гепатита В* (HBV DNA) [1, 21]. При этом в сыворотке крови могут определяться маркеры перенесенной инфекции (антитела к антигенам вируса, прежде всего anti-HBcor класса IgG). Такой вариант по современным критериям назван латентной инфекцией вирусом гепатита В [5]. Таким образом, латентное течение HBV-инфекции – это состояние, при котором вирусная ДНК обнаруживается в крови, лимфоидных клетках и/или ткани печени в отсутствие HBsAg. Кроме того, в сыворотке крови определяются антитела к антигенам вируса гепатита В, в частности anti-HBcorIgG. Актуальность изучения проблемы скрытой HBV-инфекции у пациентов с HCV-инфекцией связана, в первую очередь, с решением вопроса о безопасности и эффективности использования донорских органов от лиц с антителами к вирусу гепатита С и кор-антигену вируса гепатита В.

Противоречивая информация в рассматриваемой области послужила основанием для выполнения научного исследования, цель которого сформулирована следующим образом: изучить роль антител к кор-антигену вируса гепатита В – anti-HBcor класса IgG в прогрессирующем повреждении печени у лиц с хронической инфекцией вирусом гепатита С.

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленной целью анализировался архивный материал иммунологической лаборатории ММА им. И.М. Сеченова и архив клиники пропедевтики внутренних

болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (2006–2009 гг.). В исследование было включено 2934 больных, находившихся на лечении в клинике с 01.01.2006 по 01.01.2009 г. У пациентов исследовался спектр маркёров *вируса гепатита В (HBV)* и *антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV)*. По результатам этих иммунологических тестов оценивалась распространенность маркёров латентной инфекции вирусом гепатита В у лиц с положительными anti-HCV и без таковых.

Для изучения роли anti-HBcor в хроническом прогрессирующем повреждении печени из общего количества пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С в исследование путем случайной выборки было включено 80 человек.

Вклад латентной инфекции вирусом гепатита В в развитие *гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)* оценивался у 28 пациентов после ортотопической трансплантации печени по поводу хронической инфекции вирусом гепатита С (половине больных операция проведена в связи с наличием гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени вирусной этиологии). Результаты получены на основании тщательного изучения выполненного обследования и анализа историй болезней пациентов Московского городского центра трансплантации печени (2006–2009 гг.) и последующей статистической обработки данных.

План обследования включал физикальные методы, лабораторные тесты, в том числе полный спектр серологических маркёров вирусов гепатитов В и С, исследование α -фетопroteина. Оценивались результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопии, при наличии показаний проводились компьютерная и магнитно-резонансная томография. Кроме того, с целью морфологической верификации диагноза по показаниям выполнялась пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием. Определение HBV DNA в ткани печени проводилось у 21 HBsAg-негативного пациента. Исследование HBV DNA в сыворотке крови и ткани печени больных с отрицательным HBsAg осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты исследования

Эпидемиологические аспекты распространенности маркёров инфекции вирусами гепатитов В и С оценивались при детальном изучении медицинской документации всех обследованных больных ($n=2934$). У пациентов клиники в качестве скрининговых иммунологических тестов определялось наличие anti-HCV и исследовался спектр маркёров HBV. При этом у 28% больных обнаружены положительные иммунологические мар-

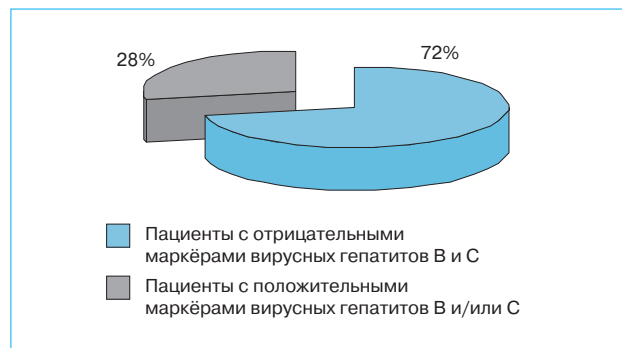


Рис. 1. Распространенность изменений в спектре маркёров вирусов гепатитов В и С у пациентов многопрофильной клиники, $n = 2934$

кёры инфекции вирусами гепатита В и/или С (рис. 1). Полученные результаты показывают, что в исследуемой популяции почти каждый четвертый пациент был в контакте с вирусом гепатита В (у 4% этих лиц в сыворотке крови найден HBsAg, у других – антитела к антигенам HBV), а почти каждый 10-й был в контакте с вирусом гепатита С. Важно отметить, что $\frac{2}{3}$ больных с положительными антителами к HCV имели в сыворотке крови антитела к антигенам HBV, что составляет 6% от общего числа пациентов клиники (рис. 2).

Остается вопрос, что собой представляют такие пациенты. Перед тем как искать на него ответ, мы проанализировали распространенность антител к кор-антигену вируса гепатита В среди обследуемых с антителами к вирусу гепатита С

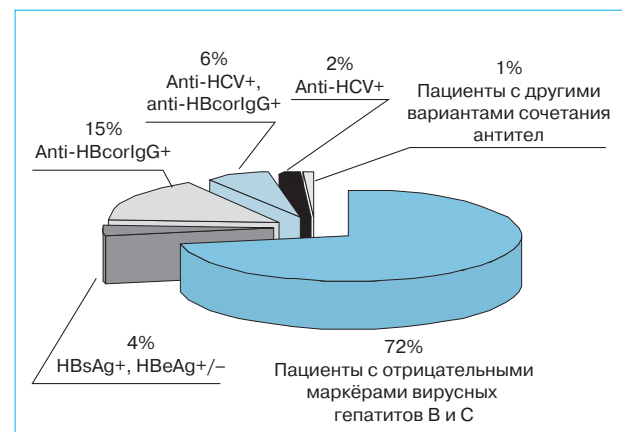


Рис. 2. Распространенность серологических маркёров вирусов гепатитов В и С у пациентов многопрофильной клиники ($n = 2934$)

При детальном изучении изменений в серологических тестах обнаружено, что поверхностный антиген вируса гепатита В – HBsAg (+/- HBeAg) и изолированные антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV) встречаются в сравнительно небольшом количестве случаев – у 116 (3,95%) и 43 (1,47%) человек соответственно. Обращает внимание, что у 435 (14,8%) из указанного числа пациентов ($n = 2934$) в сыворотке крови присутствуют серологические маркёры перенесенной HBV-инфекции, в первую очередь антитела к кор-антигену вируса гепатита В в различных сочетаниях с anti-HBs, anti-HBe.

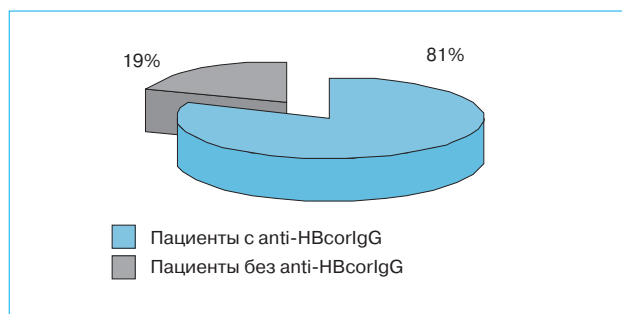


Рис. 3. Распространенность anti-HBcorIgG у пациентов с антителами к вирусу гепатита С в сыворотке крови

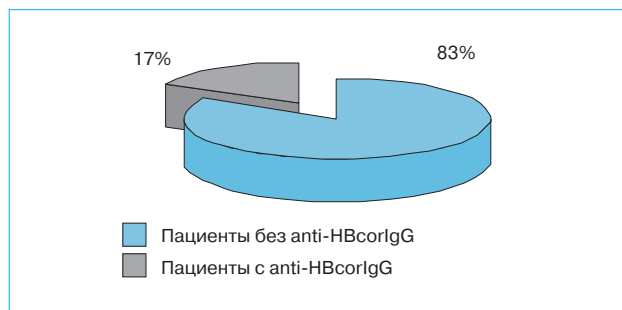


Рис. 4. Распространенность anti-HBcorIgG у пациентов без антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови

и без них для того, чтобы оценить достоверность такого сочетания.

Были обработаны результаты иммунологического тестирования пациентов, наблюдавшихся в клинике с исключением из этой формы анализа HBsAg-позитивных лиц. Оставшихся разделили на 2 группы: с антителами к вирусу гепатита С — 221 человек и без таковых — 2559. Установлено, что anti-HBcorIgG вируса гепатита В достоверно чаще встречались у инфицированных вирусом гепатита С (81%). У пациентов без антител к HCV этот феномен обнаружен в 17%, разница достоверна ($p < 0,05$) — рис. 3 и 4.

Соответственно такое сочетание серологических маркёров можно считать значимым, и эти больные нуждаются в дальнейшем изучении. С этой целью мы включили в исследование 80 пациентов (39 женщин и 41 мужчина) с инфекцией вирусом гепатита С на стадии хронического гепатита и *цирроза печени* (ЦП), средний возраст больных составил $46,95 \pm 13,93$ года. У всех в сыворотке крови были обнаружены anti-HCV и *РНК вируса гепатита С* (HCV RNA). У 40% обследованных диагностирован хронический гепатит и у 60% — ЦП различных классов по классификации Child–Pugh.

В связи с тем что у 46 человек при изучении серологических маркёров определялись антитела к кор-антигену вируса гепатита В, дальнейший анализ течения заболевания проводился именно

у них. Группу сравнения составили пациенты с хронической инфекцией вирусом гепатита С ($n=34$) без каких-либо маркёров вируса гепатита В в сыворотке крови. Группы больных достоверно не отличались по возрасту ($p=0,119$) и полу ($p=0,368$).

В ходе обследования оценивались показатели биохимической активности и стадия заболевания печени. При сравнении медиан *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) достоверных различий найдено не было, т. е. присутствие anti-HBcor не влияет на биохимическую активность хронической инфекции вирусом гепатита С ($p=0,271$; $p=0,755$ соответственно). Чтобы понять, влияют ли anti-HBcor на тяжесть заболевания печени, мы распределили пациентов в каждой анализируемой группе в зависимости от его стадии. В первой группе хроническим гепатитом страдали 48% больных, циррозом печени — 52%, во второй группе — соответственно 53 и 47%. Показано, что достоверных различий между группами не имеет ($p=0,942$).

При определении прогноза использовался такой показатель, как относительный риск развития заболевания в зависимости от того или иного фактора. В процессе исследования изучался риск развития ЦП у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и циркулирующими anti-HBcor по сравнению с аналогичными пациентами, но без данных антител. Отношение шансов, равное 1, указывает, что существует один и тот же риск в группе, подверженной влиянию изучаемого фактора, и в неподверженной. Отношение шансов больше 1, как в нашем случае (1,23, $p=0,651$), свидетельствует о том, что риск развития цирроза несколько выше, хотя и недостоверно, в первой группе. Таким образом, прослеживается тенденция, что антитела к сердцевинному антигену HBV могут влиять на тяжесть течения заболевания печени, однако этот феномен требует дальнейшего изучения.

Кроме того, представляет интерес роль серологических маркёров инфекции вирусом гепатита В (anti-HBcorIgG) в риске развития ГЦК у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. С этой целью в исследование было включено 28 человек (9 женщин, 19 мужчин), средний возраст $48,2 \pm 9,088$ года. Больные находились на лечении в Московском городском центре трансплантации печени, у всех диагностирована терминальная стадия заболевания HCV-этиологии, включая ГЦК. Одну группу составили 11 пациентов с anti-HBcor в сыворотке крови, другую — с хронической инфекцией вирусом гепатита С ($n=17$) без маркёров вируса гепатита В. Больные двух групп достоверно не отличались по полу и возрасту ($p=0,280$; $p=0,492$ соответственно).

Для того чтобы понять, влияют ли anti-HBcor на развитие ГЦК, была проведена стратификация обследуемых по этому признаку. В первой группе пациенты с ЦП составили 45%, с ГЦК — 55%, во второй группе — 53 и 47%. В ходе анализа не получено значимой линейной связи между развитием гепатоцеллюлярного рака и наличием anti-HBcor ($p=0,712$). При оценке прогностического риска развития ГЦК в зависимости от рассматриваемого фактора отношение шансов составило 1,35 ($p=0,669$, разница не достоверна).

Изучение HBV DNA в ткани печени у HBsAg-негативных лиц проводилось у 21 пациента, из них 10 находились в отделении гепатологии клиники пропедевтики им. В.Х. Василенко, 11 были донорами печени Московского городского центра трансплантации печени. Следует отметить, что в Российской Федерации для потенциального донора исследование полного спектра маркёров вируса гепатита В* не считается строго обязательным, определяется только HBsAg в сыворотке крови. У наблюдавшихся нами больных (21) сыворотка крови тестировалась на полный спектр серологических маркёров, у всех были обнаружены антитела к кор-антигену вируса гепатита В. Из числа обследованных у HBsAg-негативных и anti-HBcorIgG-положительных пациентов исследовалась HBV DNA в сыворотке крови и ткани печени: ни в одном из образцов сыворотки она не обнаружена, но у 3 человек выявлена в ткани печени. Таким образом, в этой части работы установлено, что примерно у каждого третьего пациента при отсутствии HBsAg в сыворотке крови можно обнаружить в ткани печени HBV DNA. Этот факт требует дальнейшего изучения на более многочисленном контингенте.

Другая группа больных (потенциальные доноры печени) тестировалась на полный спектр маркёров HBV в сыворотке крови, однако объектом пристального внимания служил только HBsAg (в случае положительного результата вопрос органного донорства снимается). При этом у 3 из 11 пациентов обнаружена HBV DNA в сыворотке крови. Наличие генетического материала вируса гепатита В в печени донора может привести к развитию гепатита *de novo* у реципиента. Во избежание подобного осложнения целесообразно внести изменения в перечень обязательных тестов для потенциальных доноров: у каждого из них следует исследовать маркёры HBV и HBV DNA как в сыворотке крови, так и в ткани печени. Тем не менее в связи с дефицитом донорских органов трансплантация печени реципиентам без маркёров

инфекции вирусом гепатита В в сыворотке крови возможна от anti-HBcorIgG-положительных доноров при условии соблюдения мер профилактики развития гепатита *de novo*. Так, необходимо, чтобы все реципиенты были вакцинированы и уровень anti-HBs в сыворотке крови не должен быть ниже 200 МЕ/мл.

Обсуждение результатов исследования

Вирусы гепатитов В и С имеют общие пути передачи и не обладают непосредственным цитопатическим действием на клетку [7, 8], что может приводить к одномоментному заражению двумя вирусами. Как правило, доминирует вирус гепатита С, что проявляется его репликацией в сыворотке крови, ткани печени и других органах. О контакте с вирусом гепатита В в такой ситуации чаще всего свидетельствуют его серологические маркёры — антитела к антигенам, в частности к anti-HBcorIgG [10, 12, 16, 22, 27]. Несмотря на большие достижения молекулярной биологии и медицины в течение последних 10 лет, многие вопросы в этой области остаются открытыми. Среди интересующих исследователей направлений условно можно выделить два тесно связанных между собой — эпидемиологическое и терапевтическое.

Изучение заболеваемости острыми и хроническими формами инфекции вирусом гепатита С, в том числе у пациентов с антителами к антигенам вируса гепатита В в сыворотке крови, показало, что важнейшей особенностью болезни можно считать преимущественно ее скрытое, бессимптомное течение. Такие пациенты не предъявляют жалоб, а об изменениях в иммунологических тестах крови узнают обычно случайно, иногда через много лет от контакта с возможным фактором риска инфицирования (например, переливание крови, хирургическое вмешательство, эпизоды внутривенного введения психоактивных веществ); часто указания на воздействие провоцирующего фактора в анамнезе отсутствуют. Оставаясь длительное время без медицинского наблюдения, эти лица как потенциальный источник инфекции подвергают опасности как себя, так и окружающих. Кроме того, они могут долго не предъявлять никаких жалоб и чувствовать себя здоровыми, что служит причиной их позднего обращения к врачу, когда единственным методом радикального лечения служит трансплантация печени.

Важно отметить, что в трансплантации по поводу финальных стадий вирусного повреждения печени предотвратить инфицирование трансплантата бывает очень сложно, нередко невозможно [2]. Попадание вируса в трансплантат происходит интраоперационно во время венозной реперфузии. Принимая во внимание повсемест-

* Спектр маркёров вируса гепатита В: HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В, anti-HBs — антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В, HBeAg — е-антиген вируса гепатита В, anti-HBe — антитела к е-антигену вируса гепатита В, anti-HBcor — антитела к кор-антигену.

ный дефицит донорских органов, возник вопрос об использовании пула субоптимальных доноров, в частности anti-HCV-позитивных. Однако данные проведенных исследований показали, что самая высокая распространенность латентной HBV-инфекции была обнаружена именно среди HCV-позитивных больных [10, 12, 16, 22, 27].

По результатам собственного исследования, у обследуемых с отрицательным HBsAg и антителами к HCV частота выявления anti-HBcorIgG составляет 81%, что достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем у anti-HCV-негативных пациентов — 17% ($p < 0,05$). Кроме того, с 95% вероятностью можно полагать, что истинное число лиц с положительными anti-HBcorIgG колеблется в популяции больных с антителами к HCV в интервале от 80,5 до 86%. Число пациентов с anti-HBcorIgG без маркеров инфекции вирусом гепатита С (anti-HCV) встречалось в наблюдавшейся нами популяции в 15,5–18,5% случаев. Полученные данные не противоречат литературным сведениям и отражают масштабы распространенности сочетанной инфекции вирусом гепатита В и вирусом гепатита С.

В представленной работе HBV DNA обнаружена у 6 (28,6%) из 21 пациента с отрицательным HBsAg в сыворотке крови. Эти результаты также согласуются с данными литературы и доказывают значимость изучаемой проблемы. Вопрос становится особо актуальным в аспекте органного донорства, в частности обследования потенциальных доноров печени, у которых в настоящее время в обязательном порядке исследуется только HBsAg. При отрицательном HBsAg и соответствии другим критериям донорский орган считается адекватным. Между тем существует проблема развития гепатита *de novo* у реципиента: одним из источников инфекции в таких случаях может служить латентная инфекция вирусом гепатита В в донорском органе. Этими вопросами сегодня занимаются во всем мире и в нашей стране, в том числе в Московском городском центре трансплантации печени, где подобные ситуации не единичны.

Накопленный клинический опыт и результаты нашего исследования могут послужить основанием для пересмотра спектра обязательных тестов для потенциальных доноров печени с целью снижения риска развития гепатита *de novo* у реципиента. Исследования в этой области продолжаются. На первый взгляд может возникнуть некоторое противоречие: с одной стороны, необходимо расширить показания к использованию органов от субоптимальных доноров, с другой, сделать критерии отбора более жесткими. Избежать указанного противоречия можно, если четко дифференцировать реципиентов. Например, пациенты с ГЦК на фоне хронической инфекции вирусом гепатита С имеют очень высокий риск леталь-

ности в Листе ожидания трансплантации в условиях дефицита донорских органов. Именно для них вопрос субоптимального донора чрезвычайно важен. Речь идет о том, возможна ли для этой категории больных трансплантация печени от реципиента с серологическими маркерами вирусов гепатитов В и С. В этом случае требуется оценить влияние маркеров инфекции вирусом гепатита В (anti-HBcorIgG) на течение заболевания, обусловленного вирусом гепатита С.

В исследованиях *in vitro* было четко продемонстрировано, что HCV-инфекция существенно ингибирует репликацию HBV [13, 25, 26]. В частности, HBV DNA выявляется приблизительно у трети HBsAg-отрицательных пациентов с HCV-инфекцией в средиземноморском бассейне и еще чаще в дальневосточном регионе и азиатских странах [11, 15, 17, 20, 28, 29]. По данным литературы, при изучении гистологических препаратов больных с сочетанной инфекцией (HCV и латентной HBV) и пациентов с моноинфекцией (HBV или HCV) было отмечено, что индекс гистологической активности (ИГА), а также стадия фиброза выше в первой группе. Кроме того, некоторые исследования показали, что у больных с коинфекцией чаще обнаруживаются более тяжелые формы цирроза, чаще происходит декомпенсация заболевания по сравнению с группой моноинфицированных лиц [23]. Однако существует и другое мнение — наличие сочетанной инфекции не отражается на течении заболевания и состоянии ткани печени [14, 18, 19, 23].

В ходе нашего исследования не установлено значимой корреляционной связи между anti-HBcor в сыворотке крови и активностью АЛАТ, АсАТ, а также тяжестью заболевания печени. Не выявлено статистически значимых отличий в показателях АЛАТ ($p = 0,271$) и АсАТ ($p = 0,755$) у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и антителами к кор-антигену вируса гепатита В и у лиц без этих антител. Такие результаты позволили нам сделать вывод: у пациентов с отрицательным HBsAg и наличием маркеров вируса гепатита С антитела к кор-антигену вируса гепатита В не оказывают влияния на биохимическую активность заболевания. Кроме того, не получено данных, отражающих достоверную связь между стадией заболевания печени и наличием anti-HBcorIgG в сыворотке крови ($p = 0,409$).

Результаты проведенной работы свидетельствуют в пользу точки зрения об отсутствии достоверных отличий в характере течения болезни печени у пациентов с антителами к вирусу гепатита С в сочетании с антителами к кор-антигену вируса гепатита В и лиц без серологических маркеров инфекции вирусом гепатита В. Однако при оценке прогностических величин, таких как относительный риск и отношение шансов,

наблюдается тенденция к несколько более высокому риску развития тяжелых поражений печени в группе с маркерами инфицирования двумя вирусами. Несмотря на наличие этой тенденции, различия нельзя считать достоверными ($p=0,651$ — цирроз печени; $p=0,669$ — ГЦК). Сказанное говорит о том, что исследования в этой области необходимо продолжать.

Вирусы гепатитов В и С обладают онкогенным потенциалом. В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова проанализированы все случаи диагностики ГЦК с 2003 по 2008 г. За данный период здесь проходили лечение 455 больных ЦП различной этиологии, из них у 19 (4,2%) обнаружена ГЦК [6]. При анализе этиологической структуры болезней печени, осложнившихся ГЦК, установлено, что в 63,2% опухоль развивалась при хроническом инфицировании вирусами гепатитов В и С. Показано, что число случаев ГЦК ежегодно возрастает при относительно постоянном количестве больных циррозом. Эти данные отражают общемировую тенденцию.

Последние исследования выявили, что после проведения противовирусной терапии, при получении устойчивого вирусологического ответа, наблюдается значительное уменьшение риска развития ГЦК как при HCV-, так и при HBV-инфекции [24]. В нашей работе не найдено значимой корреляционной связи между anti-HBcorIgG в сыворотке крови и гепатоцеллюлярным раком ($p=0,712$). Однако при оценке прогностических величин вновь, как и в случае с развитием цирроза, отмечается тенденция к увеличению риска формирования ГЦК у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и серологическими маркерами anti-HBcorIgG в сыворотке крови ($p=0,669$). Полученные данные прогностических тестов требуют дальнейшего изучения в ходе длительных проспективных исследований.

Принимая во внимание результаты собственного исследования, направленного на изучение роли антител к кор-антигену вируса гепатита В в прогрессирующем заболевании печени у лиц с антителами к вирусу гепатита С в сыворотке крови, можно сделать вывод, что именно последний служит у пациентов с таким серологическим профилем самым агрессивным фактором, вызывающим повреждение органа.

Следует отметить, что при участии в операциях трансплантации субоптимальных доноров (например, инфицированных вирусом гепатита С) на первый план выступает определение степени

поражения печени. Авторы ряда работ, проведенных в области трансплантологии, считают первоочередным, о чем говорилось выше, проведение гистологического исследования органа потенциального донора. При наличии низкого ИГА и невыраженного фиброза разрешается использование печени при ортотопической трансплантации. Согласно нашим результатам, сочетанное поражение печени (наличие anti-HBcorIgG в сыворотке крови у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С) не влияет на биохимическую активность и тяжесть заболевания. Это важно для принятия решения о применении для ортотопической трансплантации органа от anti-HCV- и anti-HBcorIgG позитивных доноров.

Заключение

В группе пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и антителами к кор-антигену вируса гепатита В отмечается тенденция к более высокому риску развития терминальных стадий заболевания печени (цирроз и ГЦК).

В ходе исследования не получено данных, отражающих достоверную связь между биохимической активностью, стадией заболевания печени и наличием anti-HBcorIgG в сыворотке крови. Это дает основания воздерживаться сегодня от проведения этим пациентам противовирусного лечения по поводу инфекции вирусом гепатита В и сосредоточить внимание только на хронической инфекции вирусом гепатита С.

В Российской Федерации целесообразно пересмотреть критерии оценки потенциальных доноров для выполнения ортотопической трансплантации, у этих лиц необходимо определять спектр серологических маркеров вируса гепатита В — anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc (IgM, IgG) и исследовать ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови и ткани печени. Обоснованием служит статистически значимая доля пациентов с отрицательным HBsAg в сыворотке крови и обнаруженной ДНК в ткани печени, что может явиться источником гепатита *de novo* в трансплантате.

В условиях высокой частоты летальных исходов в Листах ожидания трансплантации, обусловленных дефицитом донорских органов, лица с антителами к кор-антигену вируса гепатита В и антителами к вирусу гепатита С могут рассматриваться в качестве доноров для определенных групп пациентов, например для больных с терминальными поражениями печени в исходе того же этиологического фактора или с ГЦК.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 6. — С. 31–37.
2. Андрейцева О.И. Возможности ортотопической трансплантации печени при лечении больных с терминальными поражениями печени // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 25–27.
3. Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 3. — С. 14–16.
4. Ермолов Е.С., Чжао А.В., Гуляев В.А. и др. Возможности использования инфицированных трупных доноров для выполнения трансплантации печени // Хирургия. — 2006. — № 3. — С. 72.
5. Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская М.В. Скрытая инфекция вирусом гепатита В // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 2. — С. 4–7.
6. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 4–16.
7. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — С. 23.
8. Boonstra A. et al. Immunology of hepatitis B and hepatitis C virus infections // Clin. Gastroenterol. Best Pract. Res. — 2008. — Vol. 22, N 6. — P. 1049–1061.
9. Brechot C., Hadchouel M., Scotto J. et al. State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and -negative liver diseases // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1981. — Vol. 78. — P. 3906–3910.
10. Brechot C., Thiers V., Kremsdorf D. et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? // Hepatology (Baltimore MD). — 2001. — Vol. 34. — P. 194–203.
11. Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 22–26.
12. Chemin I., Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections // J. Clin. Virol. — 2005. — Vol. 34. — P. 515–521.
13. Chen S.Y., Kao C.F., Chen C.M. et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 591–607.
14. Chevrier M.C., St-Louis M., Perreault J. et al. Detection and characterization of hepatitis B virus of anti-hepatitis B core antigen-reactive blood donors in Quebec with an in-house nucleic acid testing assay // Transfusion. — 2007. — Vol. 47, N 10. — P. 1794–1802.
15. Fukuda R., Ishimura M., Kushiya Y. et al. Hepatitis B virus with X gene mutations is associated with the majority of serologically “silent” non-b non-c chronic hepatitis // Microbiol. Immunol. — 1996. — Vol. 40. — P. 481–488.
16. Hu K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // J. Viral. Hepat. — 2002. — Vol. 9. — P. 243–257.
17. Koike K., Kobayashi M., Gondo M. et al. Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus-infected chronic hepatitis patients // J. Med. Virol. — 1998. — Vol. 54. — P. 249–255.
18. Kreutz C. Molecular, immunological and clinical properties of mutated hepatitis B viruses // J. Cell. Mol. Med. — 2002. — Vol. 6. — P. 113–143.
19. Larghi A., Leffler D., Frucht H. et al. Hepatitis B virus reactivation after kidney transplantation and new onset lymphoma // J. Clin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 36. — P. 276–280.
20. Pollicino T., Squadrito G., Cerenzia G. et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 102–110.
21. Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46. — P. 160–170.
22. Raimondo G., Balsano C., Craxi A. et al. Occult hepatitis B virus infection // Dig. Liver Dis. — 2000. — Vol. 32. — P. 822–826.
23. Sagnelli E., Pasquale G., Coppola N. et al. Liver histology in patients with HBsAg negative anti-HBcor and anti-HCV positive chronic hepatitis // J. Med. Virol. — 2005. — Vol. 75, N 2. — P. 222.
24. Saito H., Masuda T., Tada S. et al. Hepatocellular carcinoma in Keio affiliated hospitals—diagnosis, treatment, and prognosis of this disease // Keio J. Med. — 2009. — Vol. 58, N 3. — P. 161–175.
25. Schuttler C.G., Fiedler N., Schmidt K. et al. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 37. — P. 855–862.
26. Shih C.M., Lo S.J., Miyamura T. et al. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells // J. Virol. — 1993. — Vol. 67. — P. 5823–5832.
27. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // Lancet Infect. Dis. — 2002. — Vol. 2. — P. 479–486.
28. Uchida T., Kaneita Y., Gotoh K. et al. Hepatitis C virus is frequently coinfecting with serum marker-negative hepatitis B virus: probable replication promotion of the former by the latter as demonstrated by in vitro cotransfection // J. Med. Virol. — 1997. — Vol. 52. — P. 399–405.
29. Villa E., Grottola A., Buttafoco P. et al. Evidence for hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C with and without serological markers of hepatitis B // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 8–13.