

УДК 616.36-002.12.891-085.8

Особенности клинического течения хронических гепатитов смешанной вирусной (HBV + HCV) этиологии

Г.К. Мироджов, Р.И. Одинаев, М.И. Саттарова, Н.Т. Камолова, З.Д. Рамазанова

(Институт гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан, Душанбе)

Features of clinical course of chronic hepatitis of mixed viral (HBV+HCV) etiologies

G.K. Mirodzhov, R.I. Odinayev, M.I. Sattarova, N.T. Kamolova, Z.D. Ramazanova

Цель исследования. Выяснение ведущей роли вирусов В и С в патогенезе хронического гепатита смешанной вирусной этиологии.

Материал и методы. Обследованы 249 больных: 91 – с маркерами HBV и HCV (HBsAg+антиHCV) и 158 – с HBV и HDV (HBsAg+антиHDV). Мужчин было 185, женщин – 64. Средний возраст пациентов составил 38±0,4 года. У всех больных определялись уровень ДНК вируса В, РНК и генотип вируса С, а также РНК вируса D методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Наряду с общеклиническими обследованиями проводилось биохимическое исследование функционального потенциала печени (билирубин и его фракции, аминотрансферазы, 5-НТ, щелочная фосфатаза), у 48 пациентов взяты биоптаты печени.

Результаты. При хронических гепатитах смешанной вирусной этиологии (HBsAg+антиHCV, HBsAg+антиHDV или их сочетания) может наблюдаться ряд вирусологических ситуаций, которые определяют особенности течения патологического процесса. Ведущее значение в случаях смешанной вирусной этиологии хронических гепатитов имеет вирус гепатита С со средней вирусемией (59%), генотипом 1b и легким клинико-морфологическим течением заболевания. При преобладании репликации вируса В (с и без присоединения вируса D) хронический гепатит протекает с выраженной активностью и склерозом портопортальных типов.

Заключение. На основании клинико-вирусологического, биохимического и морфологического анализа результатов обследования 249 больных хроническими гепатитами смешанной вирусной этиологии выяснено, что в зависимости от репликативной активности того или иного вируса клиническое течение процесса различное.

Ключевые слова: хронический гепатит смешанной вирусной этиологии (HBV, HDV, HCV), ПЦР.

Aim of investigation. To define the leading part of viruses B and C in pathogenesis of chronic hepatitis of mixed viral etiology.

Material and methods. Overall 249 patients (m 185, f 64) were investigated: 91 – with HBV and HCV markers (HBsAg+antiHCV) and 158 – with HBV and HDV (HBsAg+antiHDV). Mean age of patients was 38±0,4 years. At all patients level of virus B DNA, RNA and genotype of virus C, RNA of virus D by *polymerase chain reaction* (PCR) method were determined. Along with general clinical tests biochemical investigation of functional liver potential (bilirubin and its fractions, aminotransferase, 5-HT, alkaline phosphatase) was done, at 48 patients biopsy specimens of liver were taken.

Results. At chronic hepatitis of mixed viral etiology (HBsAg+antiHCV, HBsAg+antiHDV or their combinations) series of virologic situations which determine features of pathological process course can be observed. In the case of mixed viral etiology of chronic hepatitis the hepatitis virus C with moderate viremia (59%), genotype 1b and mild clinical and morphological course of disease has leading role. At predominance of virus B replication (with and without virus D apposition) the chronic hepatitis develops with severe activity and sclerosis of porto-portal type.

Conclusion. According to clinical and virologic, biochemical and morphological analysis of results of investigation of 249 patients by chronic hepatitis of the mixed viral etiology it was found out, that in relation to replicative activity of specific virus clinical course of process varies.

Key words: chronic hepatitis of mixed viral etiology (HBV, HDV, HCV), PCR.

Хронические гепатиты и циррозы печени смешанной вирусной этиологии до недавнего времени рассматривались как заболевания с тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Однако это мнение не всегда подтверждалось: нередко моновирусные этиологические формы хронических диффузных поражений печени имели более прогрессирующее течение [5, 7].

По данным литературы [3, 9], частота обнаружения вируса С у больных хроническим гепатитом В составляет 20%, а вируса В у пациентов с хроническим гепатитом С — 10%. Между тем вряд ли на основании анамнестических сведений можно четко установить, какой из этих вирусов является первичным и какой из них имеет доминирующее значение в патогенезе хронических гепатитов и циррозов печени.

Широкое использование современных методов вирусологического анализа, в частности *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), позволило уточнить преобладающую роль того или иного вируса в развитии хронического гепатита смешанной вирусной (HBV+HCV, HBV+HDV и HBV+HDV+HCV) этиологии [2, 6, 8]. Нередко при инфицировании несколькими вирусами происходит подавление геном либо одного, либо обоих вирусов, в результате чего наступает полное выздоровление. Данный феномен получил название «интерференция вирусов».

В литературе встречаются сообщения о том, что при инфицировании несколькими вирусами возможно одновременное их размножение с кумулирующим эффектом, что становится причиной прогрессирующего течения патологического процесса в печени.

В связи с разноречивыми суждениями о значении различных вирусов и их комбинаций в патогенезе хронических диффузных поражений печени смешанной (HBV+HCV) этиологии **целью** настоящего исследования явилось выяснение ведущей роли того или иного вируса в патогенезе хронического гепатита поливирусной этиологии,

а также уточнение особенностей клинко-вирусологического, биохимического и морфологического течения заболевания у таких больных.

Материал и методы исследования

Путем клинко-биохимического, вирусологического и морфологического анализа изучены результаты обследования 91 больного с маркерами HBV и HCV (HBsAg+антиHCV) и 158 — с HBV и HDV (HBsAg+антиHDV). Среди пациентов преобладали мужчины (185) среднего возраста ($38 \pm 0,4$ года).

Результаты исследования и их обсуждение

Из 91 больного с одновременным обнаружением в периферической крови маркеров вирусов В (HBsAg) и С (антиHCV) наличие только ДНК HBV выявлено у 7 (28,6%), а РНК HCV — у 53 (58,2%), т. е. у большинства наблюдалось размножение лишь вируса С. Репликация обоих вирусов (ДНК HBV + РНК HCV) констатирована у 5 (5,5%) пациентов, а у 7 (7,7%) произошло полное подавление геном обоих вирусов.

Из 158 больных, у которых одновременно обнаруживались маркеры вирусов В и D (HBsAg и антиHDV), у 22 (14%) найдены ДНК вируса В и РНК вируса D, у 86 (55%) пациентов отмечалось размножение только вируса В, а у 11%, наоборот, только вируса D.

Таким образом, при суперинфекции вируса D или присоединение его к вирусу В возникает несколько ситуаций (рис. 1).

Если вирус D присоединяется к «дикому» вирусу В, то либо наблюдается сероконверсия с появлением мутантного вируса, либо повышается репликация обоих вирусов с развитием хронического активного гепатита, либо происходит подавление геном обоих вирусов с полным очищением организма от них. При присоединении вируса D к мутантному вирусу В появляются другие мутант-

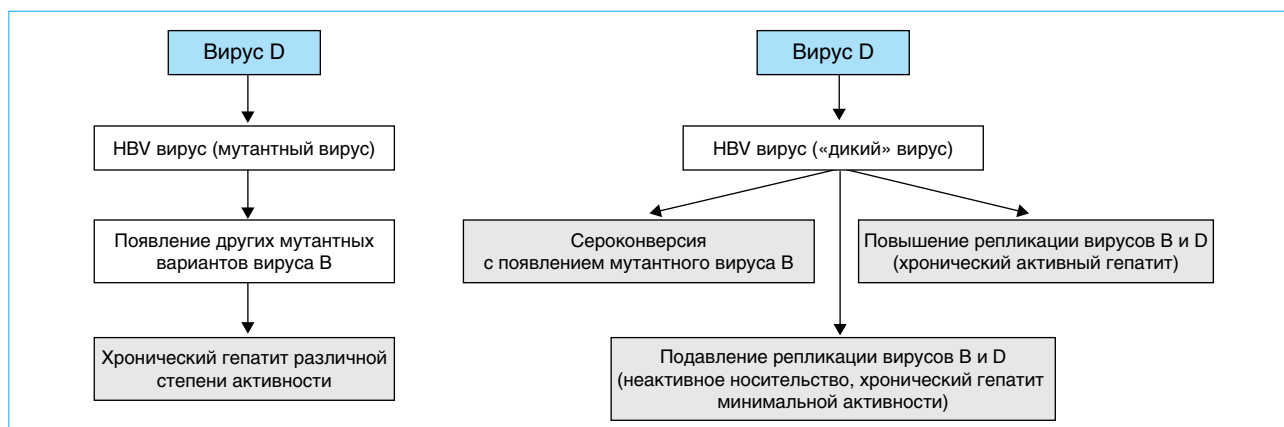


Рис. 1. Роль вируса D в патогенезе хронического гепатита

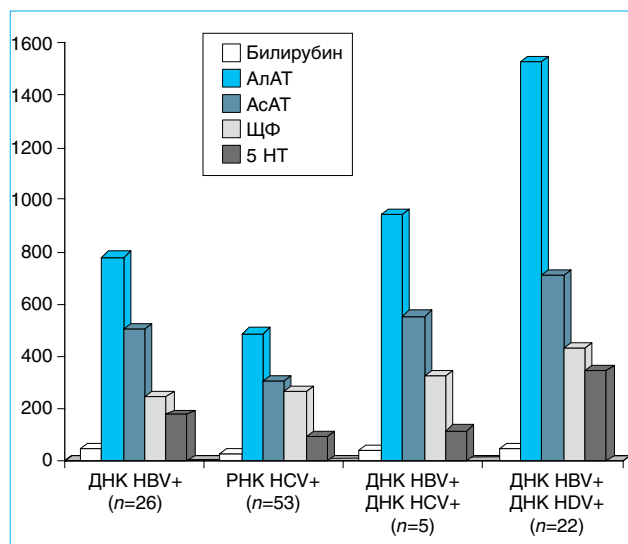


Рис. 2. Биохимические показатели крови при хронических гепатитах смешанной этиологии

ные варианты с активной репликацией обоих вирусов и развитием хронического активного гепатита.

При изучении степени репликации вирусов В и С при хронических гепатитах смешанной (HBV+HCV) этиологии из 14 больных с наличием только ДНК HBV у 1 (7,1%) наблюдалась низкая вирусемия, у 9 (64%) — средняя и у 4 (28%) — высокая. Из 22 пациентов с наличием только РНК вируса С низкая вирусемия отмечена у 1 (4,5%), средняя — у 13 (59%) и высокая — у 8 (35%), причем у большинства больных (73%) обнаруживался генотип 1b и у 27% — генотип 3a. Из 5 пациентов, у которых зарегистрирована репликация обоих вирусов, у 40% имела место средняя и у 60% — высокая вирусемия.

Итак, изучение вирусологического профиля хронического гепатита смешанной вирусной этиологии показало, что в его патогенезе ведущая роль принадлежит вирусу гепатита С, а затем — вирусу гепатита В. Одновременная репликация обоих вирусов наблюдается крайне редко.

При сравнительном анализе клинической картины обнаружено, что субъективная симптоматика — болевой синдром, желтуха, гепатомегалия, малые печеночные знаки — в основном были характерны для хронического гепатита, где первостепенное значение имел вирус гепатита В. При наличии только вируса гепатита С чаще регистрировались слабость, кровоточивость десен, спленомегалия с симптомами гиперспленизма. Следует подчеркнуть, что при одновременной репликации вирусов В и С или вирусов В и D клинические проявления хронического гепатита были более яркими, причем в одинаковой степени выявлялись как астеновегетативные, так и объективные признаки активного поражения печени — слабость, кровоточивость десен, кожный зуд, желтуха, малые печеночные знаки и гепатомегалия.

Что касается биохимических показателей (рис. 2), то уровень билирубина, активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и 5-НТ у больных хроническим гепатитом с преобладанием репликации вируса В были в 1,5 раза выше, чем у пациентов с преобладающей репликацией вируса С. При микстинфекции, когда имело место одновременное размножение вирусов В и С или В и D, активность аминотрансфераз, особенно АлАТ, ЩФ и 5-НТ, также была в 1,5–2 раза выше по сравнению с таковой у пациентов, у которых преимущественное значение имела моноинфекция.

Изучение морфологических индексов активности склероза показало, что если при хроническом гепатите с репликацией вируса В наблюдались главным образом ступенчатые и мостовидные некрозы паренхимы (от 4 до 5 баллов), то в случае репликации вируса С — в основном лобулярные и ступенчатые (от 1 до 4 баллов). При хроническом гепатите с репликацией обоих вирусов констати-

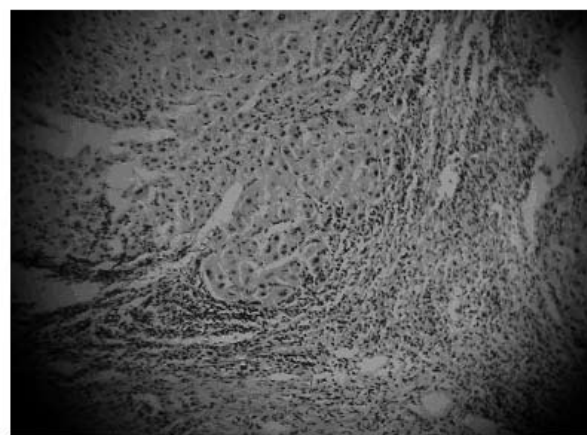


Рис. 3. Мультилобулярный некроз. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 280$)

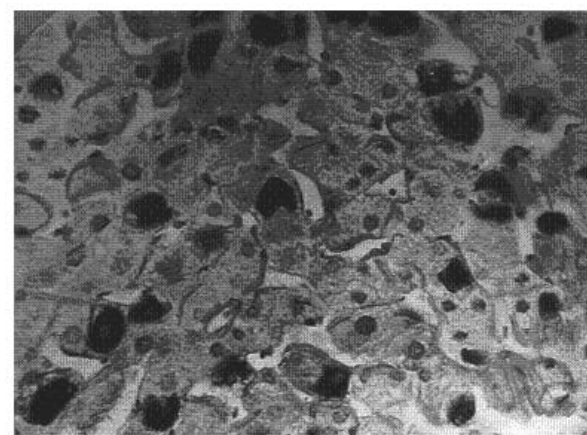


Рис. 4а. Орсеинположительный материал в цитоплазме гепатоцитов (HBsAg). Окраска орсеином по Шиката (увеличение $\times 300$)

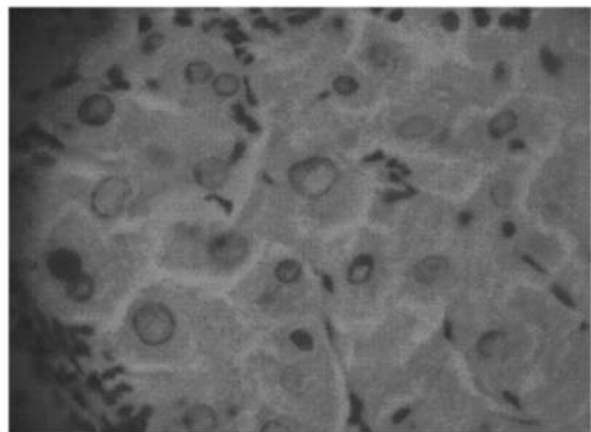


Рис. 4б. «Песочные» ядра, содержащие core-антиген. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 300$)

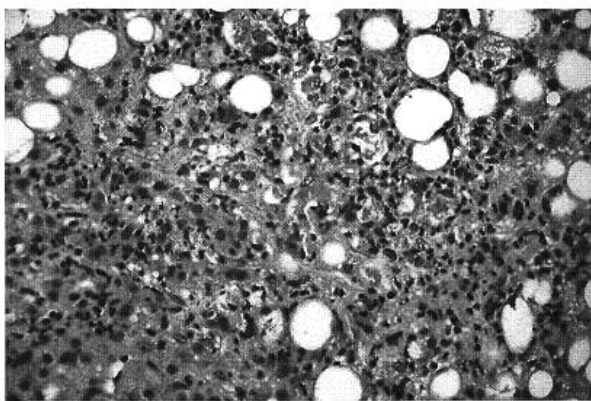


Рис. 4в. Жировая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 300$)

рованы мостовидные и мультилобулярные некрозы от 5 до 6 баллов (рис. 3).

В паренхиме обнаруживались одновременно морфологические маркеры вируса гепатита В — матово-стекловидные гепатоциты, содержащие HBsAg (рис. 4а), и «песочные» ядра с наличием core-антигена (рис. 4б), а также маркеры вируса гепатита С — преимущественно жировая дистрофия и апоптоз гепатоцитов (рис. 4в). При одновременной репликации вирусов В и D в биоптатах печени наряду с маркерами вируса В выявлялись маркеры вируса D — «песочные» ядра, содержащие дельта-антиген, и «базофильные» некрозы в паренхиме (рис. 4г).

Воспалительная инфильтрация портальных трактов также оказалась различной — при хроническом гепатите В она была умеренной и соответствовала 3 баллам, при хроническом гепатите С

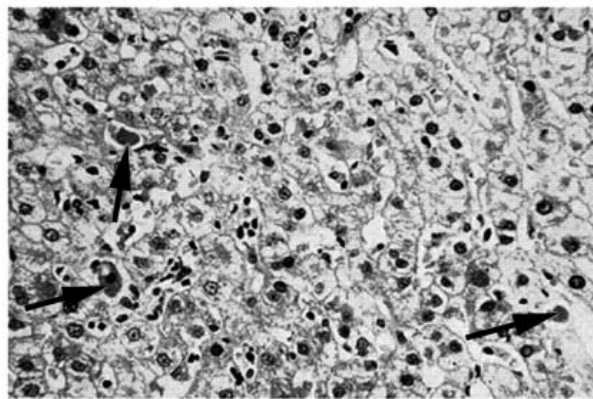


Рис. 4г. Апоптотические тельца (показаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 280$)

— слабовыраженной, а при микстинфекции — выраженной (4 балла).

Склероз портальных трактов при хроническом гепатите В был незначительный, а при хроническом гепатите С и микстинфекции гораздо более выраженным и чаще обнаруживались перипортальные и портопортальные септы.

Заключение

При хронических гепатитах поливирусной (HBsAg+антиHCV или HBsAg+антиHDV) этиологии может наблюдаться ряд вирусологических ситуаций, которые определяют особенности течения патологического процесса:

1) при одновременном заражении обоими вирусами в процессе вирусной интерференции происходит подавление репликации одного или обоих вирусов либо их репликация;

2) в патогенезе хронического гепатита смешанной вирусной этиологии доминирующую роль чаще всего играет вирус гепатита С, при его обнаружении у больных отмечается более легкое клинико-биохимическое и морфологическое течение заболевания по сравнению с больными, зараженными вирусом гепатита В;

3) при одновременной репликации обоих вирусов (В и С или В и D) хронический гепатит протекает с выраженной активностью и склерозом портальных трактов типа портопортальных септ;

4) выяснение механизмов интерференции вирусов позволяет не только уточнить особенности их репликации, но и разработать новые подходы для противовирусной терапии.

Список литературы

1. Горбаков В.В., Блохина Н.П., Хазанов А.И. и др. Частота обнаружения HBV-ДНК в сыворотке крови «HBsAg носителей» и больных с одновременным выявлением анти-HCV и HBsAg // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 1 (прил. 12). — С. 9.
2. Горбатко В.В., Хазанов А.И., Блехина Н.П. и др. Естественное течение сочетанных вирусных гепатитов В и С // Болезни и возбудители, 2007. — С. 237.
3. Маев И.В., Никушкина И.Н., Самсонов А.А., Аксельрод А.Г. Особенности сочетанного (HBV+HCV инфекции) вирусного поражения печени // Тер. арх. — 2008. — Т. 80, № 2. — С. 57–61.
4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2000. — С. 195–196.
5. Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. Современные требования к тактике проведения терапии при хроническом гепатите В // Пробл. ГАЭЛ. — 2008. — № 1–2. — С. 3–13.
6. Мироджов Г.К., Рахимова Х.К., Сатарова М.И. Некоторые особенности течения хронического гепатита вируса HBV с HDV вирусом // Пробл. ГАЭЛ. — 2008. — № 1–2. — С. 40–43.
7. Хазанов А.И., Логинов А.Ф., Цырик В.А. и др. Острый вирусный гепатит В на фоне хронического гепатита, протекающий с клинически выраженной сероконверсией в момент появления анти-HBe и анти-HBs // Рос. мед. вести. — 1998. — Т. 3, № 2. — С. 65–69.
8. Crespo J., Lozano J.L., Carte B. Viral replication in patients with concomitant hepatitis B and C virus infection // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 16. — P. 445–451.
9. Huang E.J., Wright T.L., Lake J.R. Hepatitis B and C coinfections and persistent hepatitis B infection. Clinical outcome and liver pathology after transplantation // Hepatology. — 1996. — Vol. 23. — P. 394–404.