

Е.Н. Герман

аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

М.В. Маевская

д.м.н., профессор, заведующая отделением гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

О.И. Андрейцева

к.м.н., научный сотрудник Московского городского центра трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы

В.Т. Ивашкин

д.м.н., профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.В. Чжао

д.м.н., профессор, руководитель Московского городского центра трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИНАЛЬНЫХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Цель. Изучение роли отдельных белков вируса гепатита В (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. В исследование включены 2934 пациента, у которых были изучены спектр маркеров вируса гепатита В и антитела к вирусу гепатита С. По результатам этих иммунологических тестов оценивалась распространенность маркеров 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 С были случайным образом выбраны 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.

Результаты. Серологические маркеры HBV- и/или HCV-инфекции были обнаружены у 28% обследованных. Носительство anti-HBcor IgG достоверно чаще регистрировалось у пациентов, имевших анти-HCV-антитела (81 против 17% у не имеющих анти-HCV-антител, $p < 0,05$). Достоверных взаимосвязей между носительством anti-HBcor антител и активностью печеночного процесса выявлено не было. У реципиентов трансплантата печени по поводу хронической HCV-инфекции HBV-ДНК в ткани печени выявлялось при отсутствии HBs-антигена. Наличие anti-HBcor антител было сопряжено с тенденцией к увеличению риска гепатоцеллюлярной карциномы у больных HCV-инфекцией.

Заключение. Целесообразно тщательное обследование на наличие анти-HCV-антител и маркеров HBV-инфекции у потенциальных доноров трансплантата печени.

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, исходы, цирроз печени, трансплантация печени

Aim. Assessment of role of HBV viral proteins in liver disease progression in chronic HCV-infected patients.

Methods. 2934 patients were included into the study, in whom serological markers of HBV- and HCV-infection were evaluated. 80 patients were randomly selected for determination of role of anti-HBcor in progression of HCV-induced chronic liver disease. Role of latent HBV-infection in development of hepato-cellular carcinoma was assessed in 28 liver transplant recipients with chronic HCV-infection.

Results. Serological markers of HBV- and/or HCV-infection were detected in 28%. Presence of anti-HBcor IgG was significantly oftener registered in patients with anti-HCV-antibodies (81 vs 17% in absence of anti-HCV-antibodies, $p < 0,05$). Presense of anti-HBcor antibodies did not influenced significantly the activity of liver damage. In HCV-infected liver transplant recipients HBV DNA in liver tissue could be detected in absence of HBs-antigene. anti-HBcor was associated with trend of increasing of risk of hepato-cellular carcinoma development.

Conclusion. All potential liver donors should be examined for anti-HBV- and anti-HCV-antibodies presence.

Key words: chronic HCV-infection, outcomes, liver cirrhosis, liver transplantation

Введение

Хронические вирусные заболевания печени широко распространены и представляют серьезную проблему здравоохранения во всем мире. Миллионы людей инфицированы вирусами гепатита В или С, и очень часто болезнь протекает скрыто, бессимптомно, вынуждая больного обращаться за медицинской помощью только на самых поздних стадиях. Кроме того, многие люди вообще не знают о существовании вирусов гепатита или считают, что это заболевание непобедимо, и избегают общения с врачом. Малый объем знаний пациента о вирусах гепатита в сочетании с отсутствием четко описанных симптомов отодвигает встречу пациента и врача на неопределенный срок. Такое печальное стечение обстоятельств 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 трансплантация печени. Тем не менее факт включения в лист ожидания трансплантации печени не гарантирует проведение операции в ближайшее время и нередко случаи, когда пациенты погибают, так и не дождавшись спасительной

операции. Одна из основных причин, обуславливающих сохраняющуюся высокую смертность в листах ожидания — дефицит донорских органов. Для того чтобы изменить сложившуюся ситуацию последние годы в Российской Федерации широко обсуждается вопрос пересмотра существующих критериев выбора потенциальных доноров в сторону их расширения [4]. Учитывая, что на этапе зарождения трансплантологии как науки и одного из уникальных направлений медицины были сформулированы строгие критерии отбора доноров с оптимальными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, многие потенциальные доноры отвергались. В случае же пересмотра критериев отбора 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 исхо-

де хронически протекающей инфекции вирусом гепатита С может, например, выступать человек, инфицированный тем же вирусом гепатита.

Важно отметить, что, по данным ряда проведенных исследований [3, 8, 15, 21, 25], 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 ее условием служило наличие в сыворотке крови HBsAg [6]. Исчезновение HBsAg и появление антител к нему рассматривались как признаки 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, 20]. При этом в сыворотке 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 [21]. Противоречивая информация в данной области послужила основанием для выполнения научного исследования. Целью настоящего исследования стало изучение роли отдельных белков вируса гепатита В (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

В соответствии с поставленной целью разрабатывался архивный материал иммунологической лаборатории Клинического центра и архив клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 (2006–2009 гг.) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование были включены 2934 пациента, находившихся на лечении в клинике с 01.01.2006 по 01.01.2009 г. У пациентов исследовали спектр маркеров вируса гепатита В и антитела к вирусу гепатита С. По результатам этих иммунологических тестов оценивали распространенность маркеров 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 С были случайным образом выбраны 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 пациентов ортотопическая трансплантация печени произведена в связи с наличием гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени вирусной этиологии). Результаты получены на основании тщательного изучения проведенного обследования и историй болезней пациентов Московского городского центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (2006–2009 гг.) и последующей статистической обработки данных.

Определение HBV DNA в ткани печени проводили у 21 HBsAg-негативного пациента. Исследование HBV DNA в сыворотке крови и ткани печени пациентов с отрицательным HBsAg проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Все пациенты находились на обследовании и лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и Московском городском центре трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

План обследования пациентов включал использование физикальных методов, лабораторных тестов, в том числе полный спектр серологических маркеров вирусов гепатитов В и С, исследование АФП. Оценивали результаты инструментальных методов — ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопия; при наличии показаний выполняли компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Кроме того, с целью морфологической верификации диагноза по показаниям выполняли пункционную биопсию печени с последующим гистологическим исследованием.

Результаты и обсуждение

Эпидемиологические аспекты распространенности маркеров инфекции вирусом гепатитов В и С оценивали при детальном изучении медицинской документации 2934 пациентов. У пациентов клиники в качестве скрининговых иммунологических тестов исследовали наличие антител к вирусу гепатита С (Anti-HCV) и спектр маркеров вируса гепатита В. При этом у 28% пациентов обнаружены положительные иммунологические маркеры инфекции вирусом гепатита В и/или С. Наши результаты показывают, что в исследуемой популяции почти каждый четвертый пациент был в контакте с вирусом гепатита В (у 4% в сыворотке крови определялся HBsAg, у других — антитела к антигенам вируса гепатита В), а почти каждый 10-й был в контакте с вирусом гепатита С. Важно отметить, что $\frac{2}{3}$ лиц с положительными антителами к вирусу гепатита С имели в сыворотке крови антитела к антигенам вируса гепатита В, что составляет 6% от общего числа пациентов клиники (рис. 1).

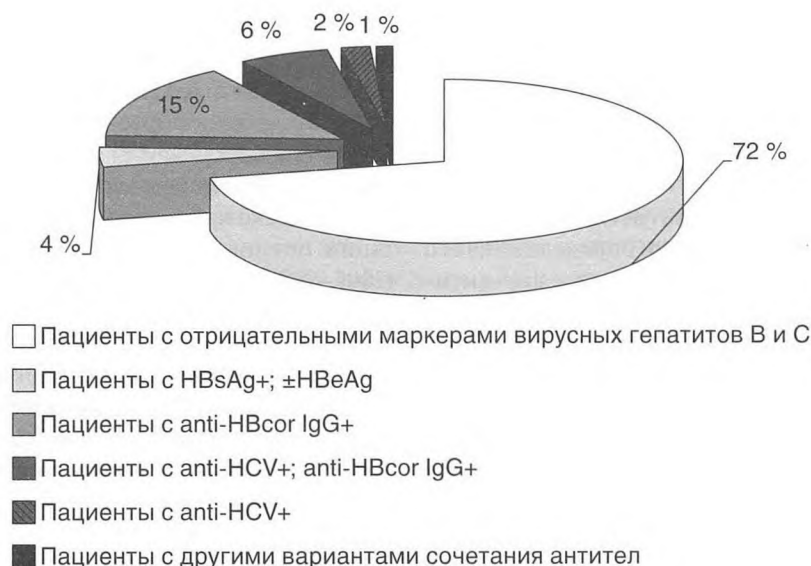


Рис. 1. Распространенность серологических маркеров вирусов гепатитов В и С среди пациентов многопрофильной клиники ($n=2934$)

Клинические особенности подобных пациентов представляют существенный интерес с точки зрения оптимизации их тактики ведения. Нами была проанализирована распространенность антител к кор-антигену вируса гепатита В среди лиц с антителами к вирусу гепатита С и без таковых 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 человек. Результаты анализа показали, что антитела к кор-антигену (anti-HBcor IgG) вируса гепатита В достоверно чаще встречались у лиц, инфицированных вирусом гепатита С (81%). Среди пациентов без антител к вирусу гепатита С этот феномен обнаружен в 17%, разница достоверна ($p<0,05$).

Соответственно такое сочетание серологических маркеров можно считать значимым и пациенты нуждаются в дальнейшем изучении. С этой целью мы включили в исследование 80 пациентов с инфекцией вирусом гепатита С на стадии хронического гепатита и цирроза печени.

В исследование были включены 39 женщин и 41 мужчина, средний возраст составил $46,95 \pm 13,93$ года. У всех пациентов в сыворотке крови были обнаружены антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV) и РНК вируса гепатита С (HCV RNA). У 40% пациентов диагностирован хронический гепатит и у 60% — цирроз печени различного класса по классификации Child-Pugh.

В связи с тем, что при анализе серологических маркеров у 46 пациентов определялись антитела к

кор-антигену вируса гепатита В, дальнейший анализ течения заболевания проводили именно у этих пациентов. Группу сравнения составили пациенты с хронической инфекцией вирусом гепатита С ($n=34$) без каких-либо маркеров вируса гепатита В в сыворотке крови. Группы пациентов достоверно не отличались по возрасту ($p=0,119$) и полу ($p=0,368$). В группах оценивали показатели биохимической активности и стадию заболевания печени. В исследуемых группах мы сравнили медианы АЛТ и АСТ. Достоверных различий получено не было, т.е. присутствие антител к кор-антигену вируса гепатита В не влияет на биохимическую активность хронической инфекции вирусом гепатита С ($p=0,271$; $p=0,755$ соответственно). Чтобы понять, влияют ли антитела к кор-антигену вируса гепатита В на тяжесть заболевания печени, мы распределили пациентов в каждой анализируемой группе в зависимости от стадии заболевания. В 1-й группе пациенты с хроническим гепатитом составили 48%, с циррозом печени — 52%. Во 2-й группе хроническим гепатитом страдали 53% больных, цирроз печени диагностирован у 47%. Достоверных различий между группами обнаружено не было ($p=0,942$).

Также нами были изучены прогностические факторы с использованием такого показателя, как относительный риск развития заболевания в зависимости от того или иного фактора. В нашем исследовании мы изучали риск развития цирроза печени у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и циркулирующими антителами к кор-антигену вируса гепатита В по сравнению с аналогичными пациентами, но без данных антител в сыворотке крови. Отношение шансов,

равное 1, указывает, что существует один и тот же риск в подверженной изучаемому фактору группе и в неподверженной. Отношение шансов больше 1, как в нашем случае (1,23; $p=0,651$), указывает, что риск развития цирроза печени несколько выше, хотя и не достоверно, в 1-й группе. Таким образом прослеживается тенденция, что антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В могут влиять на тяжесть течения заболевания печени, однако этот феномен требует дальнейшего изучения.

Кроме того представляет интерес роль серологических маркеров инфекции вирусом гепатита В (anti-HBcor IgG) в риске развития гепатоцеллюлярного рака у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. С этой целью в исследование были включены 28 человек (9 женщин, 19 мужчин). Средний возраст пациентов составил $48,2 \pm 9,088$ года. Все пациенты находились на лечении в Московском городском центре трансплантации печени с терминальной стадией заболевания печени HCV-этиологии, включая ГЦК. Группу исследования составили 11 пациентов с антителами к кор-антигену вируса гепатита В в сыворотке крови. Группу сравнения соответственно составили пациенты с хронической инфекцией вирусом гепатита С ($n=17$) без маркеров вируса гепатита В в сыворотке крови. Пациенты обеих групп достоверно не отличались по полу и возрасту ($p=0,280$; $p=0,492$ соответственно).

Для того чтобы понять, влияют ли антитела к кор-антигену вируса гепатита В на развитие ГЦК, была проведена стратификация пациентов по этому признаку. В 1-й группе пациенты с циррозом печени составили 45%, пациенты с ГЦК — 55%. Во 2-й группе пациенты с циррозом печени — 53%, ГЦК — 47%. В ходе анализа не получено значимой линейной связи между развитием гепатоцеллюлярного рака и наличием антител к кор-антигену вируса гепатита В ($p=0,712$).

При оценке прогностического риска развития ГЦК в зависимости от наличия антител к кор-антигену вируса гепатита В отношение шансов составило 1,35; $p=0,669$, разница недостоверна.

Изучение HBV DNA в ткани печени у HBsAg-негативных лиц проводилось у 21 пациента, из них 10 пациентов находились в отделении гепатологии клиники пропедевтики, 11 были донорами печени Московского городского центра трансплантации печени. Следует отметить, что в Российской Федерации для потенциального донора исследование полного спектра маркеров вируса гепатита В* не считается строго обязательным, у них определяется только HBsAg в сыворотке крови.

В процессе исследования всем пациентам (21 человек) сыворотка крови тестировалась на полный спектр серологических маркеров вируса гепатита В, у всех пациентов были обнаружены антитела к кор-антигену вируса гепатита В. У этих HBsAg-негативных, anti-HBcIgG-позитивных пациентов исследовалась HBV DNA в сыворотке крови и ткани печени. При этом HBV DNA не обнаружена ни в одном из образцов сыворотки, но выявлена в ткани печени у 3 исследуемых пациентов. Таким образом, было установлено, что примерно у каждого третьего пациента при отсутствии HBsAg в сыворотке крови в ткани печени можно обнаружить HBV DNA. Этот факт требует дальнейшего изучения на группах пациентов большего объема.

Другая часть пациентов (потенциальные доноры печени) тестировалась на полный спектр маркеров вируса гепатита В в сыворотке крови, однако объектом пристального внимания служил только HBsAg, при положительном результате вопрос органного донорства снимался. У 3 из 11 пациентов обнаружена HBV DNA в сыворотке крови. Известно, что 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: всем потенциальным донорам целесообразно исследовать спектр маркеров вируса гепатита В 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 маркеров инфекции вирусом гепатита В в сыворотке крови возможна от anti-HBcor IgG-позитивных доноров при условии соблюдения мер профилактики развития гепатита *de novo*. В частности все реципиенты должны быть вакцинированы, и уровень anti-HBs в сыворотке крови не должен быть ниже 200 МЕ/мл.

Общепризнанно, что вирусы гепатита В и С имеют общие пути передачи и не обладают непосредственным цитопатическим действием на клетку [6, 7], что может приводить к одномоментному заражению 2 вирусами. При одномоментном заражении, 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 маркеры — антитела к антигенам, в частности к кор-антигену (anti-HBcor IgG) [9, 11, 21]. Следует отметить, что, 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 2, тесно связанные между собой, — эпидемиологическое и терапевтическое.

* Спектр маркеров 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.

Изучение заболеваемости острыми и хроническими формами инфекции вирусом гепатита С, в том числе и 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, как правило, случайно, иногда через много лет после контакта с возможным фактором риска инфицирования (например, переливание крови, оперативное лечение, эпизоды внутривенного введения психоактивных веществ); часто указания на воздействие провоцирующего фактора в анамнезе отсутствуют. Оставаясь в течение долгого периода времени без медицинского наблюдения, такие пациенты как потенциальный источник инфекции подвергают опасности себя и окружающих. Кроме того, лица с таким заболеванием печени могут длительное время не предъявлять никаких жалоб и чувствовать себя здоровыми, что служит причиной их позднего обращения к врачу, часто единственным методом радикального лечения в таком случае служит трансплантация печени. Важно отметить, что у трансплантированных пациентов в случае 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 дефицит донорских органов как в мире, так и в нашей стране 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 [9, 11, 15, 20, 21]. По результатам собственного исследования, среди пациентов с отрицательным HBsAg и антителами к вирусу гепатита С частота антител к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) составляет 81%, что достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем у anti-HCV-негативных пациентов — 17% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того с 95% вероятностью можно полагать, что истинный процент лиц с положительными anti-HBc IgG колеблется в популяции пациентов с антителами к вирусу гепатита С в частотном интервале от 80,5 до 86%. Истинный процент лиц с антителами к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBc IgG) без маркеров инфекции вирусом гепатита С (anti-HCV) встречается в нашей популяции у 15,5–18,5% лиц. Полученные результаты не противоречат литературным данным и отражают масштабы распространенности сочетанной инфекции вирусом гепатита В и вирусом гепатита С.

В исследованиях *in vitro* было ясно продемонстрировано, что HCV-инфекция существенно ингибирует репликацию HBV [12, 23, 24]. 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 [10, 14, 16, 19, 26, 27].

В представленной работе HBV DNA обнаружена у 6 (28,6%) из 21 пациента с отрицательным HBsAg в сыворотке крови. Эти результаты также согласуются с литературными данными и доказывают значимость изучаемой проблемы. Вопрос становится особенно актуальным в аспекте органного донорства, в частности обследования потенциальных доноров печени, которым в настоящее время в обязательном порядке исследуется только HBsAg. При отрицательном HBsAg и соответствии другим критериям донорский орган считается адекватным, в то же время существует проблема развития гепатита *de novo* у реципиента, одним из источников инфекции в таком случае может служить латентная инфекция вирусом гепатита В в донорском органе. Этой проблемой в настоящее время занимаются во всем мире и в нашей стране, в частности в Московском городском центре трансплантации печени, где эти случаи не единичны. Накопленный клинический опыт и данные нашего исследования могут послужить основанием для пересмотра спектра обязательных тестов потенциальных доноров печени с целью снижения риска развития гепатита *de novo* у реципиента. В настоящее время 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 этого противоречия можно только в том случае, если четко дифференцировать реципиентов. Например, пациенты с ГЦК на фоне хронической инфекции вирусом гепатита С имеют очень высокий шанс летальности в листе ожидания трансплантации печени в условиях дефицита донорских органов. Именно для них вопрос субоптимального донора чрезвычайно важен. Можно ли именно для этой категории пациентов рассматривать трансплантацию печени от реципиента с серологическими маркерами вирусов гепатита В и С? В этом случае необходимо оценить влияние маркеров инфекции вирусом гепатита В (anti-HBc IgG) на течение заболевания печени, обусловленного инфекцией вирусом гепатита С. По данным литературы, при изучении гистологических препаратов пациентов с сочетанной инфекцией (HCV и латентной HBV) и пациентов с моноинфекцией (HBV или HCV) было отмечено, что индекс гистологической активности (ИГА), а также степень фиброза выше в 1-й группе. Кроме того некоторые исследования

показали, что у пациентов с коинфекцией чаще обнаруживаются более тяжелые формы цирроза печени, чаще происходит декомпенсация заболевания по сравнению с группой моноинфицированных лиц [27]. Однако существует и другое мнение: наличие сочетанной инфекции не отражается на течении заболевания и состоянии ткани печени [13, 17, 18, 27]. В ходе нашего исследования не установлено значимой корреляционной связи между антителами к кор-антигену вируса гепатита В в сыворотке крови и уровнем АЛТ, АСТ, а также тяжестью заболевания печени. По данным проведенного исследования не выявлено статистически значимых отличий в уровне активности АЛТ ($p=0,271$) и АСТ ($p=0,755$) у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и антителами к кор-антигену вируса гепатита В и лиц без этих антител в сыворотке крови. Такие результаты позволили сформулировать положение, что среди пациентов многопрофильной клиники с отрицательным HBsAg и наличием маркеров вируса гепатита С антитела к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) не оказывают влияния на биохимическую активность заболевания. Кроме того, в ходе исследования не получено данных, отражающих достоверную связь между стадией заболевания печени и наличием антител к кор-антигену вируса гепатита В в сыворотке крови ($p=0,409$).

Результаты нашей работы свидетельствуют в пользу точки зрения об отсутствии достоверных отличий в характере течения болезни печени 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 оценочное отношение шансов, наблюдается тенденция к несколько более высокому риску развития тяжелых поражений печени в группе с маркерами инфицирования 2 вирусами. Важно отметить, что, несмотря на наличие этой тенденции, различия нельзя считать достоверными ($p=0,651$ — цирроз печени; $p=0,669$ — ГЦК). Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что исследования в этой области необходимо продолжать.

Вирусы гепатита В и С обладают онкогенным потенциалом. В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проанализированы все случаи диагностики ГЦК с 2003 по 2008 г. За данный период времени в клинике проходили лечение 455 больных циррозом печени различной этиологии, из них у 19 (4,2%) была выявлена ГЦК [5]. При анализе этиологической структуры болезней печени, осложнившихся ГЦК, было показано, что в 63,2% опухоль разви-

валась при хроническом течении инфекции вирусами гепатита В и С. В этом исследовании было показано, что число случаев ГЦК ежегодно возрастает при относительно постоянном количестве больных циррозом печени. Эти данные в целом отражают общемировую тенденцию.

Механизм канцерогенеза при инфекции HBV до конца не изучен. Известно, что опухоль развивается на фоне длительно протекающего воспаления в ткани печени, сопровождающегося ускоренной регенерацией гепатоцитов. Внедрение вирусной ДНК приводит к возникновению точечных мутаций, делеций и транслокаций в различных локусах и в то же время повышает восприимчивость ДНК клеток к факторам внешней среды. Активная репликация вирусной ДНК напрямую стимулирует злокачественную трансформацию, увеличивая вероятность включения вирусных генов в локусы, где расположены как клеточные проонкогены, так и гены, отвечающие за опухолевую супрессию. Возможно также, что вирус влияет на их регуляторные механизмы, что приводит к нарушению стабильности генома гепатоцитов [1, 3].

Воздействие вируса гепатита С на ткань печени аналогично таковому при HBV инфекции и выражается в развитии фиброза и цирротических изменений. Значительную роль, как и при HBV инфекции, играет возраст пациента к моменту инфицирования, а также пол, курение, употребление алкоголя, коинфекция вирусом гепатита В, сопутствующие заболевания. РНК вируса гепатита С не способна встраиваться в геном клеток печени, поэтому как возможный механизм развития опухоли рассматривается, помимо цирротической трансформации, еще и торможение вирусом апоптоза, направленного на элиминацию клеток с поврежденной ДНК [15]. Последние исследования выявили, что после проведения противовирусной терапии при получении устойчивого вирусологического ответа было отмечено значительное уменьшение риска развития ГЦК, как и в случае HBV-инфекции [5]. В нашей работе не выявлено значимой корреляционной связи между антителами к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) в сыворотке крови и гепатоцеллюлярным раком ($p=0,712$). Однако при оценке прогностических величин вновь, как и в случае с развитием цирроза печени, отмечается тенденция к увеличению риска развития гепатоцеллюлярного рака у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и серологическими маркерами anti-HBcor IgG в сыворотке крови ($p=0,669$). Полученные данные прогностических тестов требуют дальнейшего изучения в ходе проведения длительных проспективных исследований.

Принимая во внимание результаты нашего исследования, направленного на изучение роли антител к кор-антигену вируса гепатита В в прогрессирующем заболевании печени у лиц с анти-

телами к вирусу гепатита С в сыворотке крови, можно сделать вывод, что именно вирус гепатита С служит у пациентов с таким серологическим профилем самым агрессивным фактором, вызывающем повреждение печени. Следует отметить, что при участии в трансплантологии субоптимальных доноров (например, инфицированных вирусом гепатита С) на первый план выходит определение степени поражения печени. Ряд авторов считает первостепенным проведение гистологического исследования органа потенциального донора. При наличии низкого индекса гистологической активности (ИГА) и степени 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 печени. Эти данные важны для принятия решения об участии в операции по ортотопической трансплантации печени органа от anti-HCV- и anti-HBcorIgG позитивных доноров.

Учитывая высокую распространенность серологических маркеров вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) среди лиц с антителами к вирусу гепатита С, в аспекте решения вопроса о расширении критериев для использования органов от субоптимальных доноров важно отметить следующее. Лица с антителами к антигенам вируса гепатита В и гепатита С в сыворотке крови могут быть рассмотрены в качестве доноров для реципиентов с терминальными стадиями заболевания печени в исходе хронической инфекции вирусом гепатита С. Наиболее обосновано проведение ортотопической трансплантации печени с участием таких доноров для реципиентов с гепатоцеллюлярным раком на фоне хронической инфекции вирусом гепатита С.

Пациенты с хронической инфекцией вирусом гепатита С и антителами к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) должны более тщательно наблюдаться на предмет прогрессирования заболевания печени и развития ГЦК по сравнению с лицами без серологических маркеров инфекции вирусом гепатита В. Обоснованием такой тактики ведения пациентов служат полученные данные о тенденции к более высокому риску развития у них терминальных стадий заболевания печени.

В ходе исследования не получено данных, отражающих достоверную связь между биохимической активностью, стадией заболевания печени и наличием антител к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) в сыворотке крови. Это дает основания в настоящее время воздерживаться от проведения этим пациентам противовирусного лечения по поводу инфекции вирусом гепатита В и сосредоточить свое внимание только на хронической инфекции вирусом гепатита С.

В Российской Федерации строго обязательными тестами при решении вопроса об ортотопической трансплантации печени считаются определение антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) и поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), в том числе и у потенциального донора. Целесообразен пересмотр критериев для потенциальных доноров, таким лицам необходимо определение спектра серологических маркеров вируса гепатита В (anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc (IgM, IgG)) и исследование ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови и ткани печени. Обоснованием этого положения служит статистически значимая доля пациентов с отрицательным HBsAg в сыворотке крови и обнаруженной ДНК в ткани печени, что может служить источником гепатита *de novo* в трансплантате. В условиях дефицита донорских органов и высокой летальности в листах ожидания центров трансплантации лица с антителами к кор-антигену вируса гепатита В и антителами к вирусу гепатита С могут рассматриваться в качестве доноров для пациентов определенных групп, например, для больных с терминальными поражениями печени в исходе того же этиологического фактора или с ГЦК.

Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — Vol. 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. и колопроктол. — 2009. — № 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. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2006. — № 3. — С. 72.
5. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2009. — № 1. — С. 4–16.
6. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — С. 23.
7. Boonstra A., Woltman A.M., Janssen H.L. Immunology of hepatitis B and hepatitis C virus infections // Clin. Gastroenterol. Best Pract. Res. — 2008. — Vol. 22, N 6. — P. 1049–1061.
8. 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. Natl Acad. Sci. USA. — 1981. — Vol. 78. — P. 3906–3910.
9. 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). — 2001. — Vol. 34. — P. 194–203.
10. 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.
11. Chemin I., Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections // *J. Clin. Virol.* — 2005. — Vol. 34. — P. 515–521.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Hu K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // *J. Viral Hepat.* — 2002. — Vol. 9. — P. 243–257.
16. 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.
17. Kreutz C. Molecular, immunological and clinical properties of mutated hepatitis B viruses // *J. Cell. Mol. Med.* — 2002. — Vol. 6. — P. 113–143.
18. 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.
19. 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.
20. Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 46. — P. 160–170.
21. Raimondo G., Balsano C., Craxi A. et al. Occult hepatitis B virus infection // *Dig. Liver Dis.* — 2000. — Vol. 32. — P. 822–826.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // *Lancet Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 2. — P. 479–486.
26. 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.
27. 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.