

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ HCV+HBV****Давид Львович НЕПОМНЯЩИХ, Жанна Викторовна НОХРИНА, Елена Владимировна ВИНОГРАДОВА***ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН  
630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2*

Выделены три варианта клинического течения хронической микст-инфекции вирусами гепатита С и В (HCV+HBV): типичный, холестатический и микст-инфекция с внепеченочными проявлениями. При типичном варианте доминируют симптомы преимущественного поражения печени — гепатомегалия, болевой и цитолитический синдромы при отсутствии выраженного холестаза и признаков внепеченочного поражения. Холестатический вариант характеризуется выраженным внутрипеченочным холестазом (100 % наблюдений) при наличии симптомов поражения печени — гепатомегалия, цитолитический синдром, гипербилирубинемия. При внепеченочном варианте хронической микст-инфекции HCV+HBV доминируют симптомы внепеченочного поражения. Высокая частота HBsAg- и HBeAg-негативных форм HBV-инфекции определяет ведущую роль в выявлении микст-инфекции диагностики с помощью полимеразной цепной реакции и исследования биопсий печени с обнаружением структурных маркеров HBsAg и ДНК HBV в нативной ткани печени.

**Ключевые слова:** микст-гепатит С+В, клинические варианты, биопсия печени, патоморфология.

Особенностью вирусов гепатита В и С является возможность развития микст-инфекции с прогрессированием в фиброз и цирроз печени [1, 2]; частота ее в общей структуре парентеральных гепатитов постоянно увеличивается. Это связано в значительной степени с ростом инъекционной наркомании [3], кроме того, на частоту выявления микст-инфекции HBV+HCV повлияло и улучшение идентификации вирусов гепатита в лечебных учреждениях. В целом исследование микст-гепатита С+В представляет собой серьезную проблему в связи с разнообразной, но более тяжелой, в сравнении с моноинфекцией HCV, клинической картиной, а также с наличием серонегативных вариантов HBV-инфекции [4–7].

В последние годы накапливаются данные о том, что ДНК вируса гепатита В может сохраняться в печени при отсутствии ее в сыворотке крови как после острого гепатита В, так и при хроническом гепатите С с негативными тестами на HBsAg и ДНК HBV [8, 9]. Пациенты с хроническим гепатитом С в 16% случаев могут иметь латентную HBV-инфекцию, характеризующуюся отсутствием HBsAg и ДНК HBV в сыворотке крови [10]. Это свидетельствует о значительных трудностях клинической диагностики серонегативных форм HBV-инфекции.

**Материал и методы исследования**

Проведено комплексное клиничко-патогистологическое исследование 112 пациентов с мар-

керами хронических гепатитов С и В в возрасте от 16 до 69 лет. Исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.). Пациенты разделены на две группы: 1-ю составили 49 пациентов с серологическими маркерами HCV- и HBV-инфекций, 2-ю группу — 63 человека с серологическими маркерами гепатита С при HBsAg- и HBeAg-негативных тестах HBV-инфекции, но при наличии в биоптатах печени типичных перстневидных ядер гепатоцитов — структурных маркеров HBsAg.

При исследовании пациентов оценивали эпидемиологический анамнез, клиническую картину, результаты клиничко-биохимического, серологического, молекулярно-биологического и патогистологического исследований. Изучение анамнеза включало анализ путей возможного заражения вирусами гепатита С и В. Учитывали наличие патологии желудочно-кишечного тракта и паразитарной инвазии.

При обследовании пациентов применяли ультразвуковое сканирование и компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопию и пункционную биопсию печени. Исследовали в динамике биохимические показатели: активности аланин- и аспаратаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, тимоловую пробу, уровень билирубина и его

*Непомнящих Д.Л. — д.м.н., профессор, зав. лаб. клинической морфологии, гастроэнтерологии и гепатологии, e-mail: pathol@soramn.ru*

*Нохрина Ж.В. — канд.м.н., старш.н.с. лаб. клинической морфологии, гастроэнтерологии и гепатологии*

*Виноградова Е.В. — канд.м.н., старш.н.с. лаб. клинической морфологии, гастроэнтерологии и гепатологии*

фракций, содержание общего белка, альбуминов и гамма-глобулинов, холестерина и фибриногена в сыворотке крови. Изучали систему гемостаза, оценивая протромбиновое время, протромбиновый индекс; определяли показатели периферической крови: содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ, лейкоцитарную формулу.

С помощью иммуноферментного анализа определяли сывороточные маркеры вирусного гепатита А (HAVAb), В (HBsAg, HBeAg, HBsAb, HBeAb, HBcIgM, HBcIgG), С (HCVAb, HCVcIgM, HCVcIgG, NS3Ab, NS4Ab, NS5Ab) и D (HDVAb). РНК HCV и ДНК HBV в образцах крови и нативной ткани печени и/или почек выявляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выявлена высокая частота HBsAg-негативных наблюдений (45%) микст-инфекции HCV+HBV; ведущую роль в диагностике HBV-инфекции в таких случаях играло патогистологическое исследование биоптатов печени и выявление ДНК HBV в нативной ткани печени.

Чрескожная пункционная биопсия печени проведена 112 пациентам, исследовано 136 биоптатов. При анализе структурных изменений в биоптатах печени оценивали степень активности инфекционного процесса и стадию фиброза органа по 4-балльной шкале. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Исследование проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия).

### Результаты исследования

Все клинические наблюдения рассматривались по трем вариантам в соответствии с особенностями клинического течения: пациенты с наличием типичных симптомов поражения печени, с преобладанием холестаза, с выраженными внепеченочными синдромами.

*Сравнительная характеристика клинических вариантов хронической микст-инфекции HCV+HBV.* Анализ эпидемиологического анамнеза выявил факторы риска заражения вирусами гепатитов С и В: переливание крови и ее компонентов, донорство, парентеральное введение лекарственных препаратов, наркомания с парентеральным введением наркотических веществ, инвазивные методы исследования и лечения, профессиональный контакт с кровью. Перенесенный острый вирусный гепатит в анамнезе имел место почти у 1/3 пациентов.

Установлены факторы дополнительного

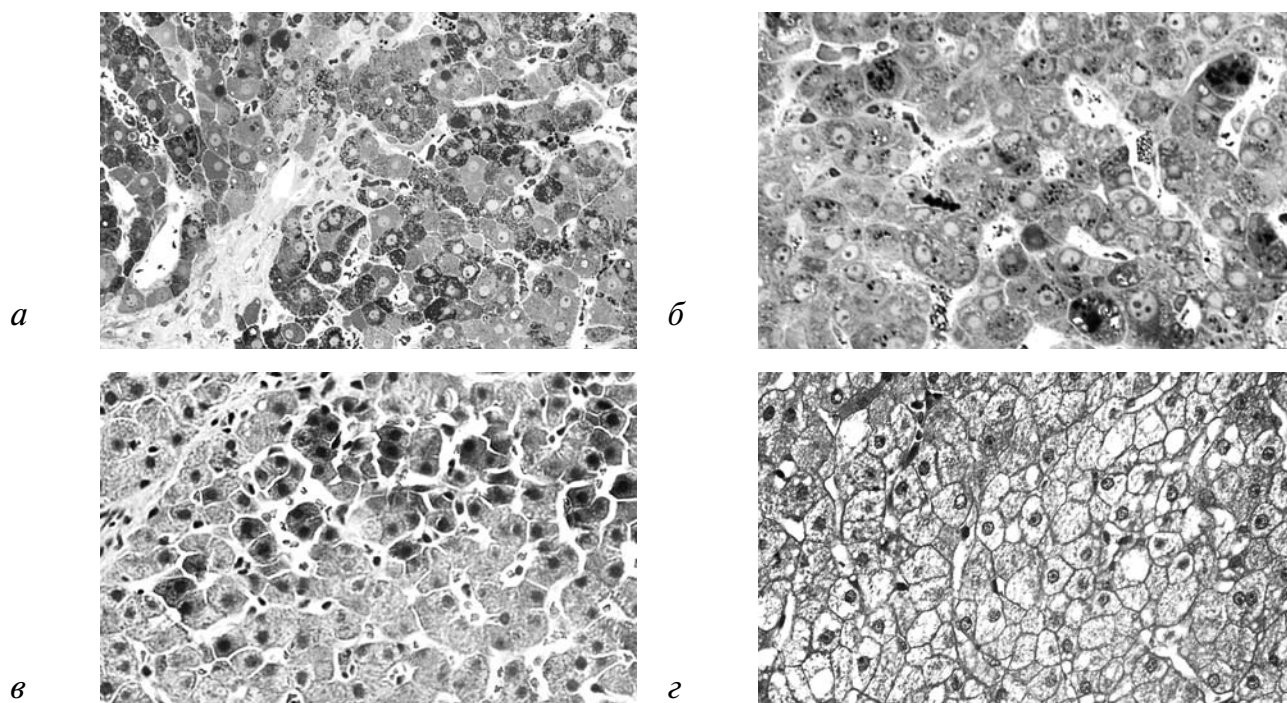
гепатотоксического воздействия: лекарственная гиперпрогмазия (33%), злоупотребление алкоголем (18%), сочетанное употребление этанола и наркотических веществ (4%). У 41% пациентов имелась патология желудочно-кишечного тракта, у 24% — патология других органов и систем.

Спектр серологических маркеров вирусных гепатитов В и С при всех клинических вариантах не имел существенных различий, во всех наблюдениях регистрировались суммарные HCVAb, в большинстве случаев — антитела к NS-антигенам HCV и набор антител и антигенов HBV, при этом отличительной особенностью серологического спектра холестатического варианта было более редкое выявление HBsAg и более частое обнаружение HBeAg. По данным ПЦР-диагностики, доминировала репликация HCV (68% случаев при 52% HBV). Важно отметить, что при холестатическом варианте хронической микст-инфекции HCV+HBV реже по сравнению с другими вариантами выявлялись РНК HCV и ДНК HBV, кроме того, не была зарегистрирована одновременная репликация HCV и HBV.

Установлено, что для пациентов с типичным вариантом хронического гепатита С+В наиболее частыми проявлениями заболевания были гепатомегалия, астеновегетативный и болевой абдоминальный синдромы, более редкими — диспепсия (1/3 пациентов), желтуха, спленомегалия и печеночная энцефалопатия (менее трети пациентов). В единичных случаях наблюдали геморрагический синдром, симптомы холестаза и внепеченочных поражений отсутствовали.

Степень выраженности цитолиза в большинстве случаев соответствовала минимальной и слабо выраженной степени активности (2/3 пациентов), других значимых изменений биохимических показателей не выявлено. Изменения основных показателей периферической крови и системы гемостаза (незначительное удлинение протромбинового времени) определялись в единичных случаях.

Особенностью клинической картины холестатического варианта было сочетание синдрома холестаза с гепатомегалией и желтухой (92% наблюдений), более часто встречающиеся, в сравнении с типичным вариантом, спленомегалия, симптомы печеночной энцефалопатии и астеновегетативные проявления. Кроме того, цитолитический синдром был более выраженным и в большинстве случаев сочетался с повышением уровня маркеров холестаза.



**Рис. 1.** Патоморфологические изменения в гепатоцитах при хронической HCV+HBV-инфекции. Биопсия печени. а — полиморфизм гепатоцитов в перипортальной зоне. Полутонкий срез, окраска реактивом Шиффа и азуром II, увел. 600; б — внутриклеточный холестаз — крупные скопления компонентов желчи в гепатоцитах. Полутонкий срез, окраска азуром II, увел. 800; в — ацидофильная дегенерация гепатоцитов, очаговая дисконфлексация паренхимы. Окраска гематоксилином и эозином, увел. 500; г — клеточно-инволютивная дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, увел. 400.

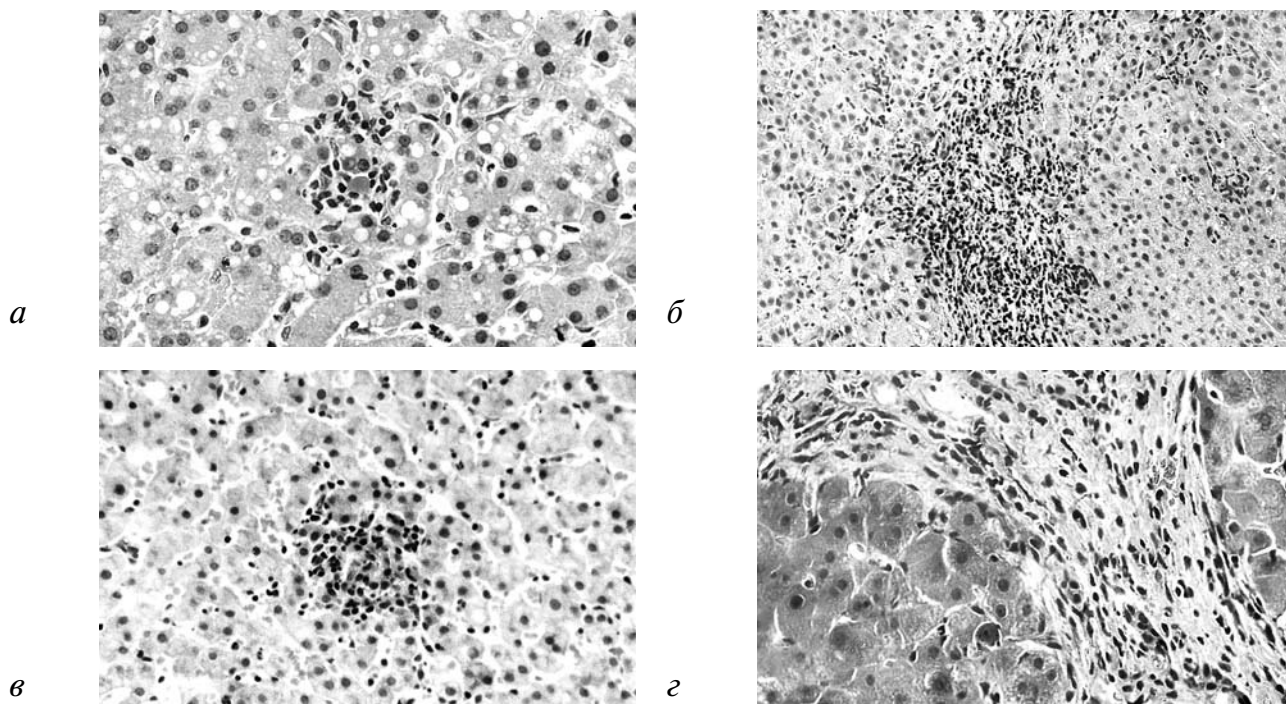
Для внепеченочного варианта наиболее характерны сочетания астеновегетативного синдрома и симптомов внепеченочного поражения (100%), а также гепатомегалия, спленомегалия и холестаз — по 71% пациентов. Кроме того, у 50% пациентов отмечены изменения системы гемостаза — удлинение протромбинового времени и снижение протромбинового индекса. Изменения показателей периферической крови (анемия и тромбоцитопения) носили более выраженный характер в сравнении с 1-м и 2-м вариантами.

При патоморфологическом исследовании биоптатов печени пациентов с различными вариантами клинического течения хронического гепатита С+В выявлен достаточно выраженный полиморфизм (рис. 1, а). Липидная инфильтрация была ведущей формой дистрофии гепатоцитов, особенно при типичном варианте и наличии внепеченочных симптомов (85 и 81% случаев соответственно). Диффузный интрацеллюлярный холестаз (рис. 1, б) и ацидофильная дегенерация (рис. 1, в) достигали наибольшей выраженности при холестатическом варианте. Клеточно-инволютивная дистрофия гепатоцитов, особенно диффузная, доминировала при манифестации внепече-

ночных симптомов (рис. 1, г). Перстневидная трансформация ядер гепатоцитов (структурный маркер HBsAg) отмечена в 87% биоптатов при наличии внепеченочных симптомов, в 71% — при типичном варианте и в 57% — при холестатическом варианте поражения печени. Альтеративный компонент (наличие очагов некробиоза, телец Каунсильмена и постнекротических гранул) играл более заметную роль при холестатическом варианте.

Клеточная инфильтрация портальной стромы имела, как правило, мононуклеарный характер с распространением в паренхиму (рис. 2, а); особенно активный лимфодиapedез (рис. 2, б) с формированием постнекротических гранул (рис. 2, в) отмечен при холестатическом варианте. Фиброзные изменения печени в наибольшей степени выражены при холестатическом и внепеченочном вариантах (рис. 2, г). Эпителий желчных протоков подвергался альтерации и компенсаторной пролиферации при типичном и холестатическом вариантах (81 и 78% соответственно).

Таким образом, внутрипеченочный холестаз обуславливает более тяжелое поражение печени при хронической микст-инфекции HCV+HBV. Клинически это проявляется



**Рис. 2.** Патоморфологические изменения в строме при хронической HCV+HBV-инфекции. Биопсия печени, окраска гематоксилином и эозином. а — внутридольковый инфильтрат, содержащий апоптотическое тельце. Полиморфная липидная инфильтрация гепатоцитов, увел. 400; б — распространение клеточного инфильтрата портальной зоны за пределы пограничной пластинки («ступенчатые некрозы») с формированием мелких внутридольковых инфильтратов, увел. 160; в — постнекротическая гранулема, увел. 300; г — фиброз и умеренная клеточная инфильтрация портального тракта. Тельце Каунсильмена в перипортальной паренхиме, увел. 400.

выраженными симптомами поражения печени и тенденцией к прогрессированию заболевания по сравнению с типичным вариантом микст-инфекции.

*Сравнительная характеристика вариантов хронического гепатита С в сочетании с латентной HBV-инфекцией.* Перенесенный острый вирусный гепатит в анамнезе имел место у 1/3 пациентов. Среди факторов гепатотоксического воздействия — лекарственная гиперпрогмазия (17% пациентов), злоупотребление алкоголем (13%), сочетанное употребление этанола и наркотических веществ (6%). У 50% пациентов имела сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта, у 24% — патология других органов и систем.

В этой группе, в отличие от 1-й, серологические маркеры HBV-инфекции отсутствовали, спектр серологических маркеров HCV-инфекции при всех клинических вариантах не имел существенных различий. РНК HCV в образцах крови чаще выявлялась при типичном и холестатическом вариантах (83 и 81% соответственно по сравнению с внепеченочным вариантом — 66%). ДНК HBV обнаружена лишь в нативной ткани печени — в 14 и 15% наблю-

дений типичного и холестатического варианта соответственно, а также в 22% образцов при внепеченочном варианте — в ткани печени или почек.

Для типичного варианта наиболее частыми клиническими проявлениями были астеновегетативный синдром, гепатомегалия, желтуха, болевой абдоминальный и диспептический синдромы (более 50%); более редкими — спленомегалия (менее 1/3 пациентов), печеночная энцефалопатия и геморрагический синдром (в единичных случаях), симптомы холестаза и внепеченочного поражения отсутствовали. Показатели аминотрансфераз в большинстве случаев не превышали трех норм. Изменения основных показателей периферической крови (тромбоцитопения и моноцитоз) установлены в единичных случаях.

Особенность клинической картины холестатического варианта — сочетание холестаза с астеновегетативными проявлениями, гепатомегалией, желтухой и диспепсией, у трети пациентов — спленомегалия и симптомы печеночной энцефалопатии. Цитолиз более выражен, чем при типичном варианте, — уровень АЛТ у большинства пациентов варьировал в преде-

лах от 3 до 10 норм, в единичных случаях — превышал 10 нормальных значений и почти в половине случаев ассоциировался с нарастанием выраженности холестаза.

Для клинической картины внепеченочного варианта наиболее типичен комплекс синдромов — астеновегетативный, гепатомегалия, болевой абдоминальный и выраженные внепеченочные проявления; у 50% пациентов — спленомегалия и холестаз. Уровень аминотрансфераз в большинстве случаев не превышал трех норм, более высокие значения были единичны и, как правило, сочетались с повышением маркеров холестаза. У половины пациентов обнаружены удлинение протромбинового времени и снижение протромбинового индекса. Анемия и тромбоцитопения носили более выраженный характер по сравнению с 1-м и 2-м вариантами. Таким образом, как и в 1-й группе, наличие внутрипеченочного холестаза обуславливает более тяжелое течение заболевания и тенденцию к прогрессированию по сравнению с типичным вариантом.

При патоморфологическом исследовании биоптатов печени пациентов с различными вариантами клинического течения хронического гепатита С, ассоциирующегося с латентной HBV-инфекцией, обращали на себя внимание перстневидная трансформация ядер гепатоцитов (структурный маркер HBcAg), отмеченная в 100% случаев, и альтеративный компонент (наличие внутридольковых инфильтратов, очагов некробиоза, телец Каунсильмена и постнекротических гранулем), наиболее выраженный при холестатическом варианте.

Доминировала липидная инфильтрация цитоплазмы гепатоцитов (особенно при типичном и холестатическом вариантах — 100 и 92% случаев соответственно) и ацидофильная дегенерация гепатоцитов, отражающие по сути этапы гибели гепатоцитов. Клеточно-инволютивная дистрофия гепатоцитов имела, как правило, диффузный характер и присутствовала во всех исследованных биоптатах. Интрацеллюлярный холестаз одинаково часто обнаруживался при холестатическом варианте и при преобладании внепеченочных синдромов (46 и 44% соответственно), но при холестатическом варианте компонентами желчи имбибировано гораздо большее число гепатоцитов.

Клеточные инфильтраты портальной стромы в большинстве случаев состояли преимущественно из лимфоцитов, которые имели наиболее выраженную тенденцию к распространению в паренхиму при холестатическом

варианте. Фиброзные изменения в биоптатах печени в наибольшей степени были выражены также при холестатическом варианте, сочетаясь с альтерацией и пролиферацией дуктального эпителия — 88%.

Таким образом, как и в 1-й группе наблюдений, холестатический вариант микст-инфекции отличался более тяжелым клиническим течением, значительными структурными изменениями гепатоцитов и тенденцией к развитию фиброза.

### **Заключение**

Выделены три варианта клинического течения хронической микст-инфекции HCV+HBV: типичный, холестатический и микст-инфекция с внепеченочными проявлениями. При типичном варианте доминируют симптомы преимущественного поражения печени — гепатомегалия, болевой и цитолитический синдромы при отсутствии выраженного холестаза и признаков внепеченочного поражения. Холестатический вариант характеризуется выраженным внутрипеченочным холестазом (100% наблюдений) при наличии симптомов поражения печени (гепатомегалия, цитолитический синдром, гипербилирубинемия). При внепеченочном варианте хронической микст-инфекции HCV+HBV доминируют симптомы внепеченочного поражения.

Холестатический вариант микст-инфекции характеризуется наиболее значительным альтеративным компонентом (наличие очагов некробиоза и некроза, апоптотических телец Каунсильмена, постнекротических гранулем) и фиброзных изменений печени, что позволяет рассматривать этот вариант микст-инфекции как наиболее неблагоприятный в плане развития цирроза печени.

Выделение трех вариантов клинического течения хронической микст-инфекции HCV+HBV с комплексной оценкой каждого из вариантов, дополненное описанием морфологической картины, имеет большое практическое значение для выбора тактики терапии. Высокий процент встречаемости HBsAg-негативных вариантов микст-инфекции HCV+HBV определяет необходимость использования более широкого спектра выявления серологических тестов, а также морфологического исследования биоптатов печени и ПЦР-диагностики. Чрезвычайно важным для клинической практики является выделение холестатического варианта как прогностически наиболее неблагоприятного в плане развития цирроза печени, что определяет соответствующую тактику терапии.

## Литература

1. Жданов К.В., Гусев Д.А., Лобзин Ю.В. Урсодио-зоксишолевая кислота — новые возможности патогенетической терапии вирусных гепатитов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004. 14: 86-91.  
*Zhdanov K.V., Gusev D.A., Lobzin Yu.V.* Ursodeoxycholic acid — new facilities of pathogenetic therapy of viral hepatitis // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproctol. 2004. 14. 86-91.
2. Gressner O.A., Weiskirchen R., Gressner A.M. Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality // J. Cell. Mol. Med. 2007. 11: 1031-1051.
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: Клиника, диагностика, лечение. СПб: Фолиант, 2003. 192.  
*Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V., Volzhanin V.M., Gusev D.A.* Viral hepatitis: Clinic, diagnostics, treatment. SPb: Foliant, 2003. 192.
4. Горбачев В.В., Хазанов А.И., Блохина Н.П. и др. Естественное течение сочетанных вирусных гепатитов В и С // Клин. микробиол. 2001. 3: 209-214.  
*Gorbakov V.V., Khazanov A.I., Blokhina N.P. etc.* Natural course of combined viral hepatitis B and C // Klin. mikrobiol. 2001. 3. 209-214.
5. Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002. 6: 31-37.  
*Abdurakhmanov D.T.* Latent HBV-infection in pathogenesis of chronic liver diseases // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproctol. 2002. 6. 31-37.
6. Буверов А.О. Мутации вируса гепатита В и их клиническое значение // Клин. персп. гастроэнтерол. 2003. 4: 7-12.  
*Bueverov A.O.* Mutations of hepatitis B virus and their clinical significance // Klin. persp. gastroenterol. 2003. 4. 7-12.
7. Ивашкин В.Т. (ред.) Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М.: М-Вести, 2005. 536.  
*Ivashkin V.T.* (Editor) Diseases of liver and biliary: Handbook for physicians. M.: M-Vesti, 2005. 536.
8. Gahem D., Prince A.M. Hepatitis B virus infection - Natural history and clinical consequences // N. Engl. J. Med. 2004. 350: 1118-1129.
9. Mariscal L.E., Rodriguez-Inigo E., Bartolome J. et al. Hepatitis B infection of the liver in chronic hepatitis C without detectable hepatitis B virus DNA in serum // J. Med. Virol. 2004. 73: 177-186.
10. Бацких С.Н., Хвостункова И.Н., Исаков В.А., Павлова Т.В. Латентная HBV-инфекция у молодых мужчин, больных хроническим гепатитом С // Клин. персп. гастроэнтерол. 2004. 4: 13-16.  
*Batskikh S.N., Khvostunkova I.N., Isakov V.A., Pavlova T.V.* Latent HBV-infection of young men with chronic hepatitis C // Klin. persp. gastroenterol. 2004. 4. 13-16.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CLINICAL VARIANTS OF CHRONIC MIXED INFECTION HCV+HBV

David L'vovich NEPOMNYASHCHIKH, Zhanna Viktorovna NOKHRINA, Elena Vladimirovna VINOGRADOVA

SI RI for regional pathology and pathomorphology of SB RAMS  
2, Ac. Timakov str., Novosibirsk, 630117

Three variants of clinical course of chronic mixed infection HCV+HBV: typical, cholestatic, and mixed infection with anhepatogenous presentations have been found. Symptoms of predominant liver damage — hepatomegaly, painful and cytolytic syndromes in the absence thereof expressed cholestasis and features of anhepatogenous damage prevail in case of the typical variant. Cholestatic variant is characterized by expressed intrahepatic cholestasis (100% cases) in the presence of liver damage symptoms — hepatomegaly, cytolytic syndrome, hyperbilirubinemia. Symptoms of anhepatogenous damage prevail in case of anhepatogenous variant of chronic mixed infection HCV+HBV. High frequency of HBsAg- and HBeAg-negative forms of HVB infection determines leading role in revelation of mixed infection PCR diagnostics and investigation liver biopsy with detection structural markers of HBcAg and DNA HBV in native liver tissue.

**Key words:** mixed hepatitis C+B, clinical variants, liver biopsy, pathomorphology.

*Nepomnyaschikh D.L.* — doctor of Medical Sciences, professor, Head of clinical laboratory of morphology, gastroenterology and hepatology, e-mail: pathol@soramn.ru

*Nokhrina Zh.V.* — candidate of Medical Sciences, senior researcher of clinical laboratory of morphology, gastroenterology and hepatology

*Vinogradova E.V.* — candidate of Medical Sciences, senior researcher of clinical laboratory of morphology, gastroenterology and hepatology