



Ко-инфекция вирусами гепатита В и С: современное состояние проблемы

Вольнец Г.В.¹, Хавкин А.И.²

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Талдомская, д. 2, г. Москва, 125412, Россия)

² Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

Для цитирования: Вольнец Г.В., Хавкин А.И. Ко-инфекция вирусами гепатита В и С: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 67–74. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-67-74

✉ Для переписки:

Вольнец

Галина Васильевна

volynec_g@mail.ru

Вольнец Галина Васильевна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отдела гастроэнтерологии; профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина

Резюме

Ко-инфекция вирусом гепатита В (HBV) и вирусом гепатита С (HCV) представляет собой сложное клиническое заболевание, распространенность которого во всем мире оценивается в 1–15%. Пути передачи HCV и HBV схожи. При ко-инфекции наблюдаются четыре серологических профиля: кодоминантный, HCV доминантный, HBV доминантный и нерепликативный. Хотя и HBV, и HCV реплицируются в гепатоцитах, их жизненные циклы совершенно различны. Репликация вирусов в ко-инфицированных клетках характеризуется доминированием репликации HCV над репликацией HBV. Обсуждаются три теории взаимодействия HCV и HBV. Устоявшихся рекомендаций по лечению ко-инфекции HBV/HCV не существует. Лечение хронического гепатита С без подавления HBV увеличивает риск реактивации HBV. В обзоре мы оцениваем исследования как противовирусных препаратов прямого действия, так и терапии на основе интерферона. Скрининг и профилактика ко-инфекции важны для предотвращения серьезной реактивации HBV.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирус гепатита С, ко-инфекция, реактивация вирусов

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: CBWNHP



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-67-74>

Co-infection with hepatitis B and C viruses: current state of the problem

G.V. Volynets¹, A.I. Khavkin²

¹ Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev Federal State Autonomous Educational Institution of Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation, (2, st. Taldomskaya, Moscow, 125412, Russia)

² Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya St., 62, Moscow, 115093, Russia)

For citation: Volynets G.V., Khavkin A.I. Co-infection with hepatitis B and C viruses: current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 67–74. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-67-74

✉ **Corresponding author:**

Galina V. Volynets
volynec_g@mail.ru

Galina V. Volynets, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Head of the Gastroenterology Department; Professor of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery of the Federal Postgraduate Educational Institution; ORCID: 0000-0002-5413-9599
Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A.V. Mazurin; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Summary

Co-infection with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) is a complex clinical disease with an estimated worldwide prevalence of 1–15%. The transmission routes for HCV and HBV are similar. During co-infection, four serological profiles are observed: codominant, HCV dominant, HBV dominant and non-replicative. Although both HBV and HCV replicate in hepatocytes, their life cycles are quite different. Viral replication in co-infected cells is characterized by the dominance of HCV replication over HBV replication. Three theories of interaction between HCV and HBV are discussed. There are no established recommendations for the treatment of HBV/HCV co-infection. Treatment of chronic hepatitis C without HBV suppression increases the risk of HBV reactivation. In the review, we evaluate studies of both direct-acting antivirals and interferon-based therapies. Screening and prevention of co-infection are important to prevent serious HBV reactivation.

Keywords: Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Coinfection, Viral reactivation

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Моноинфекция вирусом гепатита В (HBV) или С (HCV) представляет собой одну из основных причин хронических заболеваний печени во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время более 250 миллионов человек инфицированы HBV и более 70 миллионов — HCV [1]. Однако в эндемичных районах значительное число пациентов инфицировано обоими вирусами, главным образом, вследствие общих путей передачи [2]. Сочетанное инфицирование HBV и HCV представляет собой сложное клиническое

заболевание, распространенность которого во всем мире оценивается в 1–15% больных хроническим вирусным гепатитом [1]. Однако истинная распространенность неизвестна из-за возможности недиагностированной оккультной инфекции HBV [2].

При ко-инфекции не обязательно, что все гепатоциты будут инфицированы обоими вирусами, в одном исследовании, где оценивали биоптаты печени выявлено, что 12% клеток инфицированы HBV, 42% — HCV и в 46% гепатоцитов находились оба вируса [3].

Факторы риска ко-инфекции

Пути передачи HCV и HBV схожи, и ко-инфекция не является маловероятной. Как HBV, так и HCV передаются при контакте с инфицированными жидкостями организма или кровью. Хорошо известные пути передачи включают совместное использование заражённых игл при парентеральных вмешательствах, татуировки с использованием

нечистых инструментов, переливание крови, незащищенный секс с инфицированным человеком, инфицирование, связанное с работой, дети, рожденные от инфицированных матерей во время родов. Пациентов этих групп следует отнести к группе высокого риска инфицирования и обследовать их на предмет ко-инфекции.

Таблица 1.
Серологические профили при ко-инфекции HCV/HBV [1]

Кодоминантный	HCV доминантный		HBV доминантный	Не репликативный
	HCV/HBV оккультный	HCV/HBV явный		
++ РНК HCV	+++ РНК HCV	+++ РНК HCV	- РНК HCV	- РНК HCV
++ ДНК HBV	- ДНК HBV	+ ДНК HBV	+++ ДНК HBV	- ДНК HBV
+ анти-HCV	+ анти-HCV	+ анти-HCV	+ анти-HCV	+ анти-HCV
± HBsAg	- HBsAg	+ HBsAg	+ HBsAg	- HBsAg
+ анти-HBc	± анти-HBc	+ анти-HBc	+ анти-HBc	+ анти-HBc
+ анти-HBs	± анти-HBs	+ анти-HBs	+ анти-HBs	+ анти-HBs

Способы инфицирования

Ко-инфицирование HBV и HCV может происходить двумя способами:

- Одновременно, когда инфицирование происходит обоими вирусами, например, при парентеральных манипуляциях или при вертикальной передаче.

- Суперинфекция, когда HCV или HBV попадают в организм человека, уже имеющего один из этих вирусов.

Известно, что суперинфекция является наиболее распространенным механизмом развития ко-инфекции, а суперинфекция HCV встречается чаще, чем суперинфекция HBV [1, 4].

Доминирование вирусов при ко-инфекции

Вирусная нагрузка HCV и HBV обычно различна. В клинических условиях один вирус, как правило, доминирует над другим. Доминирование возникает, когда происходит взаимное ингибирование одного вирусного генома другим вирусом, когда и HBV, и HCV присутствуют в одной и той же клетке. Доминирующий вирус размножается более активно и подавляет репликацию недоминирующего вируса. Возможна и ситуация «ко-доминантности» — почти одинаковой репликации и HBV, и HCV [5].

Установлено, что различные способы инфицирования при ко-инфекции приводят к разным результатам доминирования вируса и персистенции инфекции [6].

Серология вируса варьирует в зависимости от того, является ли ко-инфекция одновременной или суперинфекцией. Инфекция HCV почти всегда является явной, что означает, что в сыворотке крови могут быть обнаружены анти-HCV и РНК HCV. Напротив, инфекция HBV может быть явной или оккультной. При оккультной HBV-инфекции HBsAg и ДНК HBV отсутствуют в сыворотке крови, но ДНК HBV обнаруживается в печени [1].

При ко-инфекции наблюдаются четыре серологических профиля: кодоминантный, HCV доминантный, HBV доминантный и нерепликативный (таблица 1). Серологические профили с течением времени могут меняться.

При HCV-доминантном варианте HBV инфекция может быть явной или оккультной. У 20% па-

циентов HBsAg и антитела к HBcAg HBV могут быть отрицательными, из-за чего оккультная инфекция HBV не диагностируется. Показано, что оккультный HBV-гепатит встречается примерно у 50% пациентов с хроническим гепатитом С [7, 8]. HBV-доминантный — такой вариант чаще встречается при суперинфекции HBV. Не репликативный вариант — когда не обнаруживается репликации ни HBV, ни HCV.

HCV обычно является доминирующей инфекцией у лиц с хронической ко-инфекцией HBV/HCV [2]. В редких случаях доминирует HBV. Считается, что это вторично по отношению к времени заражения.

HCV-инфекция почти всегда является явной, в крови выявляется анти-HCV и РНК HCV. Инфицирование HBV может себя проявлять явно или быть скрытой (оккультной). В случае оккультной HBV инфекции диагностика весьма затруднительна, поскольку в крови не определяется HBsAg, равно как и ДНК HBV, но в ткани печени ДНК HBV обнаруживается.

В клинических условиях один вирус, как правило, доминирует над другим. Доминирование возникает, когда происходит взаимное ингибирование одного вирусного генома другим вирусом, когда и HBV, и HCV присутствуют в одной и той же клетке [5]. Доминирующий вирус реплицируется более активно и подавляет репликацию недоминирующего вируса. Кодоминантность относится к почти равной репликации как HBV, так и HCV.

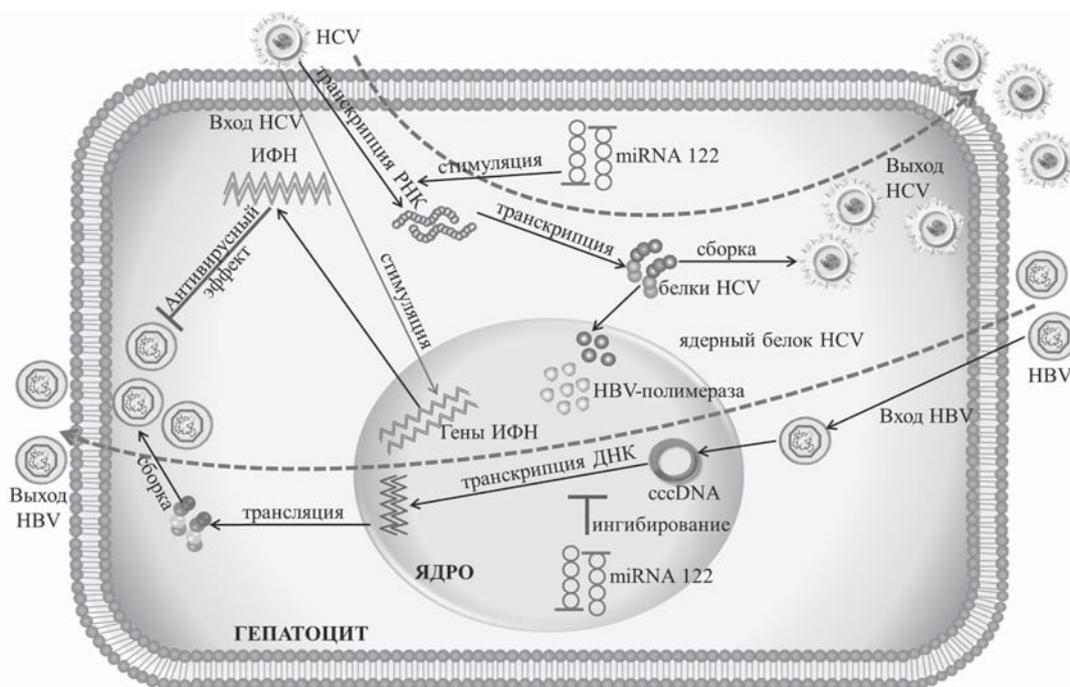
Взаимодействия между вирусом гепатита С и вирусом гепатита В

Хотя и HBV, и HCV реплицируются в гепатоцитах, их жизненные циклы совершенно различны. HBV — это ДНК-вирус, который реплицируется в ядре, в то время как HCV — это РНК-вирус, который реплицируется исключительно в цитоплазме гепатоцитов. Взаимодействие HBV и HCV в инфицированном гепатоците возможно потому, что оба вируса имеют промежуточные

звенья репликации — РНК-репликативные интермедиаторы.

Репликация HBV начинается со связывания полимеразы HBV с сигнальной областью ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (сссДНК) [9]. При ко-инфекции ядерный белок HCV образует комплекс с полимеразой HBV и препятствует ее функционированию [9, 10] (рисунок 1).

Рисунок 1.
Схема трёх предполагаемых механизмов подавления репликации вируса гепатита В вирусом гепатита С
Figure 1.
Schematic of three proposed mechanisms of suppression of hepatitis B virus replication by hepatitis C virus



Показано, что HBV и HCV совместно реплицируются в одних и тех же гепатоцитах [1, 5, 11]. Взаимосвязь между этими двумя вирусами и то, как один может активироваться после уничтожения другого, все еще плохо изучены. Описаны три возможные гипотезы, объясняющие, как HBV может реактивироваться у людей с ко-инфекцией HBV/HCV, получающих препараты прямого противовирусного действия (ПППД).

Во-первых, обсуждается прямое ингибирование репликации вируса HCV при инфицировании HBV. Ранее считалось, что ядерный белок HCV вмешивается в экспрессию гена HBV, ингибируя его репликацию. Однако в моделях на мышах было показано, что HCV и HBV могут реплицироваться в одном и том же гепатоците [12, 13]. Во-вторых, увеличение доступного пространства для репликации после уничтожения одного вируса влияет на репликацию другого вируса. HBV обычно реактивируется после уничтожения HCV. Возможно, что быстрая эрадикация HCV создает свободное пространство для репликации ВГВ в клетке печени. Однако исследования показали, что инфицированы HBV или HCV менее 30% гепатоцитов [12, 13]. В условиях небольшого количества гепатоцитов, инфицированных HBV и HCV, другие, неинфицированные гепатоциты, могут содержать любой вирус для дальнейшей репликации. Это делает маловероятной теорию добавленного пространства репликации [13]. В-третьих, HCV может индуцировать состояние избытка интерферона (ИФН), которое ингибирует репликацию HBV, в отличие от прямой активации лимфоцитов хозяина против HCV [12, 13]. Стимуляция HCV генов ИФН сопровождается его активной продукцией, что может оказывать противовирусное действие, однако предполагается, что эти эффекты слишком слабы для подавления HCV, но не HBV [5, 13].

Индукция ИФН одним вирусом для подавления репликации другого вируса обычно рассматривалась как важный механизм непрямого

вмешательства во время ко-инфекции *in vivo* [14]. По сравнению со окультным характером HBV, который избегает активацию продукции ИФН во время инфекции, было обнаружено, что HCV активирует внутриклеточный рецептор регуляции процесса воспаления и иммунного ответа (RIG-I-подобную геликазу) и ингибирует инфекцию HBV в гепатоцитах [15]. Тот факт, что снижение продукции ИФН, вызванного HCV после успешного лечения препаратами ПППД, реактивировало репликацию HBV у пациентов, также подтвердило важность ответной продукции ИФН в подавлении HBV во время ко-инфекции [16, 17]. Однако более ограниченный ответ HBV на терапию ИФН и возобновление репликации HBV после окончания терапии ИФН позволяют предположить, что дополнительные HBV-специфичные адаптивные иммунные реакции играют более важную роль в получении эрадикации HBV при ко-инфекции.

Исследования *in vitro* показывают, что экспрессия γ -интерферона в гепатоцитах, ко-инфицированных HBV и HCV, увеличивает выработку γ -интерферона, который, в свою очередь, может ингибировать репликацию HBV [12, 13, 18]. Наконец, HCV может стимулировать определенные подгруппы лимфоцитов, подавлять репликацию HBV непосредственно или посредством увеличения выработки α - и β -интерферона.

Исследованиями показано, что на репликацию HBV могут влиять ядерные белки или неструктурные белки 5A HCV. Однако имеются противоречивые данные, свидетельствующие как о подавлении, так и об усилении репликации HBV белками HCV [19–21]. Показано прямое взаимодействие ядерного белка HCV со структурными белками HBV при совместной локализации, что влияло на репликацию HBV в ко-инфицированных клетках. Кроме того, было обнаружено, что репликация HBV остается неизменной или слегка усиливается в присутствии ядерного белка HCV, на что указывает повышенное высвобождение ДНК HBV в ко-инфицированных

клетках [19]. Однако эти результаты были ограничены включением в исследование только генотипа 2а HCV и генотипа А HBV. Но в других исследованиях были показаны аналогичные результаты с усилением продукции ДНК HBV в присутствии неструктурного белка 5А HCV [20, 21]. Это свидетельствует о том, что вирусное взаимодействие между различными комбинациями генотипов HCV и HBV может различаться [19, 21].

Было установлено, что ядерные белки HCV образуют комплекс с HBV-полимеразой и препятствует ее связыванию с ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (сссДНК) [2, 5, 9, 10].

Короткие последовательности РНК (т. н. микро РНК — miRNAs) также способствуют доминированию HCV, выявлена обратная связь уровня репликации HBV с количеством miRNA [9].

Сообщалось о спонтанном клиренсе HBsAg и даже ДНК HBV у пациентов с высокой серопозитивностью к анти-HCV у пациентов, хронически инфицированных HBV, что указывает на то, что суперинфекция HCV подавляет или прекращает состояние носительства HBV [6]. Сообщалось

также, что активная репликация HBV ингибирует инфекцию HCV, что приводит к более короткой продолжительности виремии HCV и, как следствие, к более низкому уровню ответа антител на HCV [6].

Однако несмотря на взаимную интерференцию между HBV и HCV, было показано, что хроническая ко-инфекция способствует более тяжелым заболеваниям по сравнению с моноинфекцией HBV или HCV, в том числе у детей [1, 4, 22]. Более того, играет немалую роль гетерогенность ко-инфекции, различные уровни эффективности лечения инфекции HBV/ВГС на основе интерферона (ИФН) и/или ПППД [1, 2]. Растущее число случаев, сообщающих о реактивации репликации HBV у пациентов с ко-инфекцией после клиренса HCV, полученного с помощью ПППД, еще раз подтверждает взаимодействие между вирусами и предполагает, что лечение, вероятно, необходимо в каждом случае корректировать [2]. Поэтому выяснение характера взаимодействия между вирусами критически важно для понимания исходов ко-инфекции и разработки рекомендаций по лечению заболеваний [5, 23, 24].

Реактивация гепатита В у пациентов, проходящих лечение от вируса гепатита С противовирусными препаратами прямого действия

Реактивация HBV часто описывается у пациентов, которые проходят иммуносупрессивную и цитотоксическую терапию [12, 25]. Реактивация HBV также была описана у пациентов, получающих лечение гепатита С на основе интерферона [12].

Реактивация HBV обычно сопровождается повторным появлением активности HBV (появление или увеличение уровня ДНК HBV >1 log) при ранее минимальном или необнаруживаемом уровне ДНК HBV вследствие неактивной или разрешившейся HBV инфекции [12, 26] и повышением уровня сывороточной аланинаминотрансферазы в 3–10 раз выше нормы [26]. Пациентам с высоким риском реактивации HBV рекомендуется противовирусная профилактика [26].

С появлением сообщений о реактивации HBV у пациентов с ко-инфекцией, получающих терапию ПППД, стала довольно актуальной необходимостью профилактической противовирусной терапии для предотвращения реактивации HBV.

Наибольшему риску реактивации подвергаются пациенты с положительным результатом на HBsAg и анти-HBc (HBcAb). Пациентам этой группы рекомендуется проводить профилактическую противовирусную терапию гепатита В.

Пациенты, получающие терапию анти-CD20+ (например, ритуксимаб) или перенесшие трансплантацию стволовых клеток, также имеют высокий риск реактивации HBV и должны получать профилактическую противовирусную терапию во время и в течение более длительного периода после прекращения приема иммуносупрессивных препаратов. Пациенты с HBcAb-положительными и HBsAg-негативными серологическими исследованиями имеют меньший риск реактивации, однако вследствие плохих исходов при реактивации

HBV профилактика также показана пациентам, получающим терапию анти-CD-20+. У пациентов с низким риском реактивации, получающим иммуносупрессивную или цитотоксическую терапию, отличную от анти-CD-20+ препаратов, при необходимости вариантом лечения может быть противовирусная терапия, если во время лечения происходит реактивация HBV.

Риск реактивации HBV во время лечения HCV инфекции ПППД остается неясным. Некоторые исследования показывают, что у пациентов, получающих ПППД от гепатита С с сопутствующими серологическими маркерами HBV риск реактивации HBV составляет примерно 1–2%, в то время как другие исследования не показывают необходимости по поводу реактивации [26]. Тем не менее, риск реактивации HBV, приводит к необходимости повышения осведомленности и улучшения мониторинга лиц, ко-инфицированных HCV/HBV, или лиц, ранее инфицированных HBV, с серологическими данными, подтверждающими положительность HBcAb.

Таким образом, взаимодействие между HBV и HCV изменяется при лечении гепатита С. На сегодняшний день ПППД доказали свою безопасность и эффективность. Однако сообщается о случаях реактивации HBV во время лечения HCV препаратами класса ПППД. Показано, что реактивация HBV наблюдалась у пациентов со occultным гепатитом В (HBcAb-положительные, HBsAg-негативный) и у пациентов с позитивным HBsAg и выявляемой вирусной нагрузкой [12, 18, 27, 28, 29]. Большинство ретроспективных исследований на сегодняшний день предполагают минимальный риск реактивации HBV при лечении ПППД. Ставится вопрос о возможной генетической предрасположенности

или взаимодействиях только между определенными генотипами HCV/HBV. Также неясно, связан ли риск реактивации с определенным ПППД или генотипом HCV [29].

В целом риск реактивации HBV при терапии ПППД у пациентов с изолированным HBsAb-положительным результатом является редким явлением. Риск обострения у пациентов с HBsAg-положительным результатом и в низком титре положительной ДНК HBV остается неясным [29].

Пациентам с ко-инфекцией HCV/HBV не следует отказываться в терапии ПППД, однако за ними следует тщательно наблюдать.

Как правило, реактивация HBV может быть разрушительной и угрожающей жизни у пациентов,

получающих иммуносупрессию или химиотерапию. Реактивация HBV при применении ПППД клинически может протекать незаметно, без каких-либо симптомов, но может быть тяжелой и проявляться молниеносной печеночной недостаточностью, требующей трансплантации печени. Однако имеющихся данных недостаточно для поддержки превентивной терапии у всех пациентов, ранее инфицированных HBV или активно инфицированных им, проходящих терапию ПППД по поводу гепатита С [25, 26, 27, 29]. Для дальнейшей оценки риска реактивации HBV, влияния генотипов HBV и HCV, механизма реактивации HBV и связи с различными схемами ПППД необходимы дополнительные исследования.

Реактивация HCV.

Имеются сообщения о реактивации HCV при первом лечении HBV. Однако это наблюдается гораздо реже. Реактивация HCV характеризуется увеличением уровня РНК HCV более чем на 1 log ME/мл выше исходного уровня [4]. В отличие

от реактивации HBV, она обычно протекает клинически бессимптомно. В целом, поскольку HCV обычно является доминантным и его начинают лечить в первую очередь, реактивация HCV наблюдается редко [1].

Клинические варианты ко-инфекции HBV+HCV

Коинфекция может привести к острому молниеносному гепатиту, развитию хронического гепатита или спонтанному клиренсу одного или обоих вирусов [2, 4, 30]. У пациентов с ко-инфекцией вирусное взаимодействие влияет на тяжесть заболевания, клинические проявления и выбор дальнейшего ведения.

В настоящее время рекомендаций по скринингу пациентов на ко-инфекцию HCV/HBV не существует. Как правило, лица с первым эпизодом острого гепатита должны проходить скрининг на гепатотропные

вирусы, включая HCV и HBV. Некоторым пациентам могут быть сделаны прививки, однако они могут заболеть острым гепатитом в результате ко-инфекции. Пациенты с известной хронической HBV или HCV инфекцией, у которых имеются клинические проявления острого гепатита, также должны пройти скрининг, особенно те, кто находится в группе высокого риска. Пациенты, получающие лечение от гепатита С, перед началом лечения также должны пройти обследование на гепатит В.

Лечение

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) предлагает, чтобы все пациенты с хроническим гепатитом С, которые планируют начать терапию ПППД, были обследованы на наличие ко-инфекции HBV (исследование на HBsAg, анти-HBs и HBsAb) [31]. Кроме того, у пациентов с положительным HBsAg необходимо проверить вирусную нагрузку ДНК HBV до начала терапии ПППД [22, 32, 33, 34] (таблица 2). Пациентам, которые соответствуют критериям для лечения хронического гепатита В, терапию следует назначать до или во время лечения гепатита С. Пациенты с низким или неопределяемым уровнем ДНК HBV должны регулярно контролироваться (обычно не чаще одного раза в 4 недели) на предмет реактивации HBV, а пациенты с уровнем ДНК HBV, соответствующим критериям лечения, должны начинать терапию HBV. Для пациентов с положительным результатом на HBsAb или анти-HBs и HBsAb не существует достаточных рекомендаций по терапии гепатита В. Однако, если у пациентов наблюдается повышение уровня печеночных ферментов во время или после терапии гепатита С ПППД, следует исключить возможность реактивации HBV.

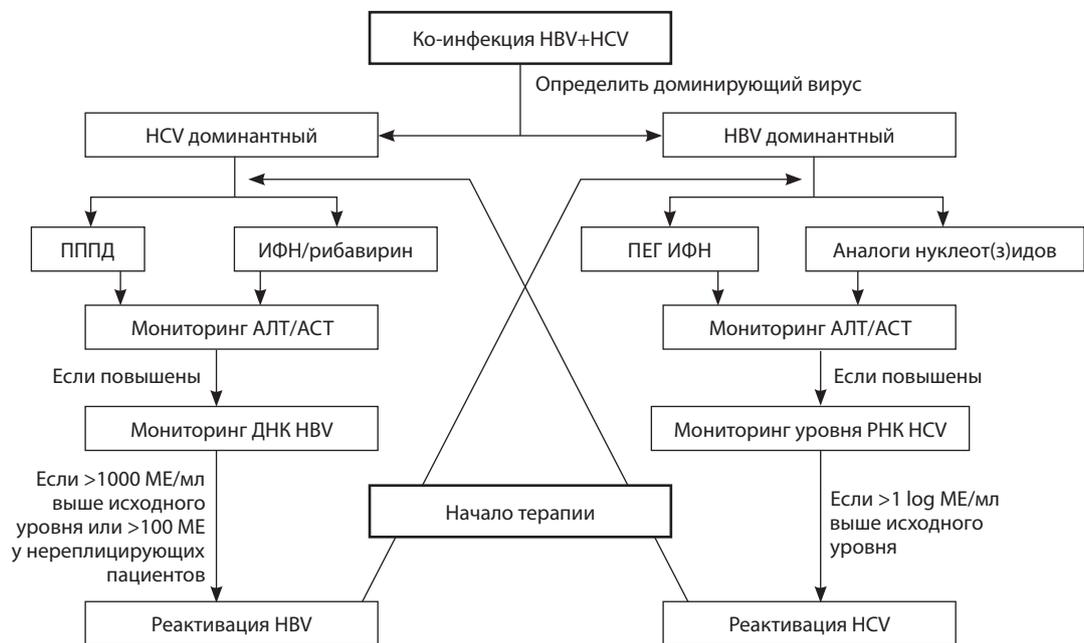
Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) предполагают, что перед началом терапии ХГС ПППД пациенты должны пройти тестирование на HBsAg, HBsAb и анти-HBs (таблица 2) [35]. Если присутствует HBsAg или если ДНК HBV обнаруживается у HBsAg-отрицательных и HBsAb-положительных пациентов («оккультный» гепатит В), то показана одновременная терапия HBV. Однако необходимы дополнительные исследования, так как остается неясным, целесообразно ли прекращение лечения гепатита В после излечения ХГС, и много других вопросов.

Конкретных рекомендаций по лечению детей с ко-инфекцией нет, в лечении могут использоваться одобренные для соответствующего возраста ребёнка препараты для лечения HCV и HBV инфекции. Для выбора терапии необходимо вначале идентифицировать доминантный вирус, лечить этот вирус как моноинфекцию, а затем тщательно отслеживать реактивацию другого вируса (рисунок 2). Однако четких рекомендаций по частоте мониторинга во время или после лечения на сегодняшний день нет [1].

Таблица 2.
Основные рекомендации по скринингу, лечению и профилактике реактивации вируса гепатита В [12, 31, 35]
Table 2. Basic recommendations for screening, treatment and prevention of hepatitis B virus reactivation [12, 31, 35]

Критерии	Американское общество по изучению болезней печени (AASL)	Европейское общество по изучению болезней печени (EASL)
Обследование пациентов с HCV инфекцией на HBsAg	Да	Да
Пациенты с HCV с положительным HBsAg	Существует риск обострений во время терапии ПППД ВГС. Во время терапии ПППД контролируйте ДНК ВГВ и АЛТ каждые 4–8 недель и в течение 3 месяцев после лечения.	Тщательный контроль. Рекомендована сопутствующая профилактика аналогами нуклеоз(т)идов до 12-й недели после терапии ПППД.
Пациенты с HCV с отрицательным HBsAg	Низкий риск обострений во время терапии ПППД ВГС. Во время терапии ПППД: контролируйте АЛТ в начале лечения, в конце лечения и во время последующего наблюдения. Если АЛТ повышается или не нормализуется во время лечения или после лечения, следует контролировать ДНК ВГВ и HBsAg.	Тщательный контроль. Тест на реактивацию HBV при повышении уровня АЛТ.
Лечение HBV	На основе уровней ДНК HBV и АЛТ. Лечение в соответствии с рекомендациями AASLD	Лечение в соответствии с рекомендациями AASLD

Рисунок 2.
Алгоритм лечения ко-инфекции HBV+HCV [1]
Figure 2. Treatment algorithm for HBV+HCV co-infection [1]



Заключение

Хотя ко-инфекция HCV/HBV встречается нечасто, она потенциально может увеличить тяжесть заболевания печени и риск осложнений. Лечение пациентов с ко-инфекцией является сложным из-за взаимодействия двух вирусов и возможности реактивации любого вируса при противовирусной терапии, направленной только против одного из вирусов. Важно помнить о возможности реактивации при лечении ко-инфекции HCV/HBV, особенно

в связи с тем, что ПППД становятся все более доступными. Скрининг на HBV следует провести до начала терапии гепатита С. Кроме того, у лиц с ко-инфекцией требуется частый мониторинг репликации ДНК HBV во время лечения. Общие данные о детях с ко-инфекцией ограничены, как и варианты лечения в педиатрической популяции. Таким образом, проблемы лечения ко-инфекции у детей могут отличаться от проблем у взрослых.

Литература | References

- Mavilia MG, Wu GY. HBV-HCV coinfection: viral interactions, management, and viral reactivation. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6(3):296-305. doi: 10.14218/JCTH.2018.00016.
- Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):221-228.
- Rodriguez-Iñigo E., Bartolomé J., Ortiz-Movilla N. et al. Hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) can coinfect the same hepatocyte in the liver of patients with chronic HCV and occult HBV infection. *J Virol.* 2005;79:15578–15581. doi: 10.1128/JVI.79.24.15578-15581.2005.
- Pol S., Haour G., Fontaine H., Dorival C. et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its

- consequences. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(11-12):1054-1060. doi: 10.1111/apt.14352.
5. Sagnelli E, Sagnelli C, Macera M, Pisaturo M, Coppola N. An update on the treatment options for HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:1691-1702. doi: 10.1080/14656566.2017.1398233.
 6. Liu S., Zhao K., Su X. et al. Enhanced host immune responses in presence of HCV facilitate HBV clearance in coinfection. *Viral Sin.* 2022;37(3):408-417. doi: 10.1016/j.virs.2022.04.001.
 7. Cardoso C., Alves A.L., Augusto F. et al. Occult hepatitis B infection in Portuguese patients with chronic hepatitis C liver disease: prevalence and clinical significance. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:142-146. doi: 10.1097/MEG.0b013e328359fe54.
 8. Kannangai R., Vivekanandan P., Netski D. et al. Liver enzyme flares and occult hepatitis B in persons with chronic hepatitis C infection. *J Clin Virol.* 2007; 39:101-105. doi: 10.1016/j.jcv.2007.03.006.
 9. 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;278(1):591-607. doi: 10.1074/jbc.M204241200.
 10. Gordon S.C., Sherman K.E. Treatment of HBV/HCV coinfection: releasing the enemy within. *Gastroenterology.* 2009;136(2):393-396. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.017.
 11. Marot A., Belaid A., Orlent H. et al. Characteristics of patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection in a Western European country: Comparison with monoinfected patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(6):656-663. doi: 10.1016/j.clinre.2017.05.003
 12. Abdelal R., Yanny B., El Kabany M. HBV/HCV Coinfection in the Era of HCV-DAAs. *Clin Liver Dis.* 2019;23(3):463-472. doi: 10.1016/j.cld.2019.04.003.
 13. Balagopal A., Thio C.L. Editorial Commentary: Another Call to Cure Hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1307-9. doi: 10.1093/cid/civ475.
 14. Heim M.H., Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S14-25. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.035.
 15. Murai K., Hikita H., Kai Y. et al. Hepatitis C virus infection suppresses hepatitis B virus replication via the RIG-I-like helicase pathway. *Sci Rep.* 2020;10(1):941. doi: 10.1038/s41598-020-57603-9.
 16. Chen L.W., Chien R.N., Yen C.L., Chang J.J., Liu C.J., Lin C.L. Therapeutic effects of pegylated interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B virus dual infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2):259-63. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06006.x.
 17. Hiraga N., Imamura M., Hatakeyama T. et al. Absence of viral interference and different susceptibility to interferon between hepatitis B virus and hepatitis C virus in human hepatocyte chimeric mice. *J Hepatol.* 2009;51(6):1046-54. doi: 10.1016/j.jhep.2009.09.002.
 18. Tamori A., Abiru S., Enomoto H. et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving directacting antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2018;25(5):608-611. doi: 10.1111/jvh.12840.
 19. Eyre N.S., Phillips R.J., Bowden S., Yip E., Dewar B., Locarnini S.A., Beard M.R. Hepatitis B virus and hepatitis C virus interaction in Huh-7 cells. *J Hepatol.* 2009;51(3):446-57. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.025.
 20. Pan Y., Wei W., Kang L. et al. NS5A protein of HCV enhances HBV replication and resistance to interferon response. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 359:70-75. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.05.052.
 21. Schüttler C.G., Fiedler N., Schmidt K., Repp R., Gerlich W.H., Schaefer S. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. *J Hepatol.* 2002;37:855-862. doi: 10.1016/S0168-8278(02)00296-9.
 22. Pokorska-Spiewak M., Kowalik-Mikołajewska B., Aniszewska M., Walewska-Zielecka B, Marczyńska M. The influence of hepatitis B and C virus coinfection on liver histopathology in children. *Eur J Pediatr.* 2015;174:345-353. doi: 10.1007/s00431-014-2402-7.
 23. Gish R.G. HBV/HCV Coinfection and Possible Reactivation of HBV Following DAA Use. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;13(5):292-295.
 24. Roy A., De A., Singh V. DAAs and HBV/HCV coinfection: glimmer of light and a few shades of grey. *J Hepatol.* 2020;73(2):461. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.010.
 25. Bessone F., Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol.* 2016;8(8):385-94. doi: 10.4254/wjh.v8.i8.38.
 26. Terrault N.A., Bzowej N.H., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M., Murad M.H.; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63(1):261-83. doi: 10.1002/hep.28156.
 27. Butt A.A., Yan P., Shaikh O.S., Abou-Samra A.B. Hepatitis B reactivation and outcomes in persons treated with directly acting antiviral agents against hepatitis C virus: results from ERCHIVES. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(3):412-420. doi: 10.1111/apt.14426.
 28. Liu C.J., Chuang W.L., Sheen I.S. et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir treatment of HCV infection in patients coinfecting with HBV. *Gastroenterology.* 2018;154(4):989-997. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.011.
 29. Yanny B.T., Latt N.L., Saab S., Han S., Choi G., Kramer J., Sahota A.K. Risk of hepatitis B virus reactivation among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(10):908-912. doi: 10.1097/MCG.0000000000000986.
 30. Jamma S., Hussain G., Lau D.T. Current Concepts of HBV/HCV Coinfection: Coexistence, but Not Necessarily in Harmony. *Curr Hepat Rep.* 2010;9(4):260-269. doi: 10.1007/s11901-010-0060-4.
 31. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800.
 32. Yan L.B., Rao H.Y., Ma Y.J., Bai L., Chen E.Q., Du L.Y., Yang R.F., Wei L., Tang H.; CCgenos Study Group. Hepatitis B virus infection in Chinese patients with hepatitis C virus infection: prevalence, clinical characteristics, viral interactions and host genotypes: a nationwide cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6(10):e012016. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012016.
 33. Yang W.T., Wu L.W., Tseng T.C. et al. Hepatitis B Surface Antigen Loss and Hepatocellular Carcinoma Development in Patients With Dual Hepatitis B and C Infection. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e2995. doi: 10.1097/MD.0000000000002995.
 34. Squadrito G., Cacciola I., Alibrandi A., Pollicino T., Raimondo G. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(4):696-700. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.043.
 35. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.