

*Małgorzata Pawłowska, Waldemar Halota*

## ZAKAŻENIA MIESZANE HBV I HCV U DZIECI Z UWZGLĘDNIENIEM BADAŃ WŁASNYCH

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych  
Akademii Medycznej im. L. Rydygiera w Bydgoszczy  
Kierownik: Waldemar Halota

*W pracy przedstawiono współczesne poglądy na współistniejące zakażenia HBV i HCV obejmujące zarówno synergistyczne działanie, jak i wzajemną interferencję tych wirusów. Opisano również badania własne wskazujące na korzystny wpływ nadkażenia HCV u dzieci chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B.*

*Słowa kluczowe: zakażenie HBV i HCV, dzieci*

*Key words: coinfection with HBV and HCV, children*

### WSTĘP

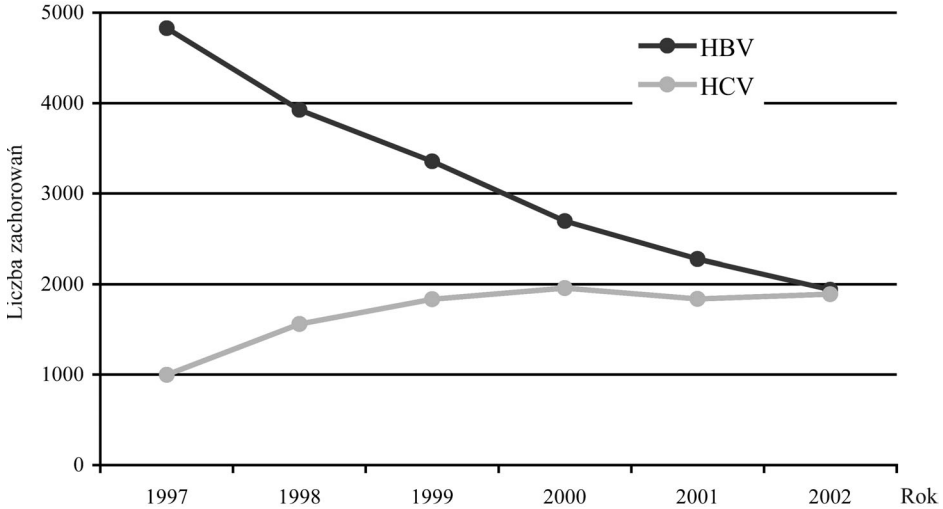
Liczba dzieci zakażonych HCV w Polsce systematycznie wzrasta. Co więcej, w porównaniu z rokiem 1993, kiedy wykryliśmy pierwsze przypadki tych zakażeń, liczba ich zwiększa się każdego roku, z wyjątkiem 2001 (ryc. 1).

W tym kontekście całkowicie odwrotnie przejawia się problem zakażeń HBV. Liczba tych przypadków systematycznie maleje w konsekwencji masowych szczepień ochronnych prowadzonych wśród noworodków i osób o zwiększonym ryzyku zakażenia HBV.

Niepokoi fakt, że zakażenia HCV, podobnie jak wcześniej HBV, przenoszą się głównie w wyniku transmisji jatrogennych. Wysokie ryzyko zakażenia HCV w zakładach służby zdrowia powoduje wzrost liczby nadkażeń HCV wśród dzieci z wcześniej rozpoznanymi przewlekłymi zapaleniami wątroby typu B (pzw B).

Kołtan i wsp. wśród 249 dzieci z chorobą nowotworową rozpoznali 53 przypadki współistniejącego zakażenia HBV i HCV. Jeszcze częściej wykrywali je Visona i wsp., gdyż występowały u co trzeciego badanego dziecka (1, 2). Coraz większa liczba dzieci zakażonych równoległe tymi dwoma wirusami powoduje, że znaczenie kliniczne takich zakażeń budzi coraz szersze zainteresowanie. Mimo narastającej liczby publikacji na ten temat powstaje wiele kontrowersji, ponieważ nadkażenie HCV przedstawione jest zarówno jako kofaktor zakażenia HBV, jak i czynnik hamujący replikację HBV.

Na niekorzystny wpływ HCV na przebieg przewlekłego zapalenia wątroby typu B wskazali między innymi Botti i wsp. Wykazali oni, iż w przypadkach koinfekcji tymi wirusami dochodzi do bardziej nasilonych zmian morfologicznych w wątrobie (3). Niektórzy uważa-



Ryc. 1. Zachorowania na wzv typu B i wzv typu C w Polsce w latach 1997–2002 (dane Państwowego Zakładu Higieny)

Fig. 1. Number of the new cases of hepatitis B and hepatitis C in Poland (1997–2002)

ją, iż mieszane zakażenia HBV i HCV zwiększają ryzyko rozwoju pierwotnego raka wątroby (HCC) (4, 5, 6). Villa i wsp. sugerują, aby w tych przypadkach stosować wysokie dawki interferonu, gdyż standardowe są mało skuteczne (7).

Gdyby przyjąć, że te poglądy są słuszne, uzasadnione jest prowadzenie szczególnych programów nadzoru i wczesnego wykrywania HCC w tej grupie, nawet uwzględniając poglądy Shiratori i wsp., że HBV i HCV nie działają synergistycznie, lecz są niezależnymi czynnikami ryzyka HCC. Wskazują oni, że koinfekcja ta występuje stosunkowo rzadko wśród chorych na raka pierwotnego wątroby w Japonii (5, 8).

Nowym, mało poznanym problemem są utajone zakażenia HBV współistniejące z zakażeniem HCV. Dotyczy to osób, u których z markerów serologicznych zakażenia HBV występują tylko przeciwciała anti-HBc, marker przebytego zakażenia HBV. W tych przypadkach może dochodzić do raka pierwotnego wątroby w wyniku obecności HBx-DNA (9, 10). Uchida i wsp. wykazali ponadto, iż nierzadko w tych przypadkach występuje zakażenie mutantem HBV, który promuje replikację HBx-DNA w wątrobie (11). Podkreśla się również, że problem ten może dotyczyć osób po zakończonym leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby i uzyskaniu trwałej odpowiedzi na to leczenie z ustąpieniem zakażenia HCV, u których rozwija się HCC. W badaniach Hasegawy i wsp. sugestii tych nie potwierdzono (10, 12).

W sprzeczności z tymi poglądami pozostają doniesienia o korzystnym wpływie nadkażenia HCV na przebieg przewlekłego zakażenia HBV, zwłaszcza wśród dzieci (13).

Mimms i wsp. na podstawie badań osocza biorców krwi zakażonych HBV i HCV wykazali, że ostre zakażenie HCV hamuje zakażenie HBV (14). Podobnie Utilli i wsp. wykazali, że u dzieci z chorobą nowotworową zakażonych HBV i HCV serokonwersja w układzie HBe/anti-HBe i eliminacja HBsAg występują częściej, niż u zakażonych tylko HBV (15). Sagnelli i Pontisso odwrotnym relacjom między HCV-RNA i HBV-DNA przypisują ob-

serwowaną przez siebie w tych przypadkach niższą aktywność biochemiczną i histologiczną w wątrobie (13, 16). Huang opisał hamujący wpływ HCV na replikację HBV u hemodializowanych (17). Crespo i wsp. wykazali, iż HBV i HCV interferują ze sobą na poziomie kwasów nukleinowych (4).

Wskazują na to również spostrzeżenia własne przedstawione na Zjeździe Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii Dziecięcej i Żywności w 1998 w Brukseli (18). W grupie 60 wcześniej nie leczonych dzieci, chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B zanotowano 25 przypadków nadkażenia HCV. Dzieci te były systematycznie monitorowane biochemicznie, serologicznie i wirusologicznie. W ciągu roku od nadkażenia HCV u 9 z 25 dzieci wystąpiła serokonwersja w układzie HBeAg/anty-HBe. U 8 z nich wystąpił także zanik HBV-DNA i antygeny HBs w surowicy. U każdego z 9 dzieci w okresie jednego do 1½ roku po serokonwersji w układzie HBe/anty-HBe obserwowano w obrazie histopatologicznym wątroby zmiany o charakterze *minimal hepatitis* (1 pkt. wg zmodyfikowanej skali Scheuera). Regresji zmian histologicznych towarzyszyło statystycznie istotne obniżenie aktywności ALAT ( $p < 0,01$ ). U pozostałych dzieci nadkażonych HCV nie obserwowano zmian aktywności biochemicznej choroby w analizowanym okresie.

W tym samym czasie w grupie dzieci z pzw B obserwowano samoistną serokonwersję w układzie HBe/anty-HBe u 4 z 35 dzieci i u 3 z nich zanik HBV-DNA. W 2/22 przypadkach wystąpiła regresja zmian histopatologicznych w wątrobie i normalizacja aktywności ALAT. U pozostałych dzieci nie obserwowano zmian aktywności tego enzymu.

Na podstawie przedstawionych obserwacji wydaje się, że HBV i HCV nie działają synergistycznie. Nadkażenie HCV było związane z wystąpieniem serokonwersji w układzie HBeAg/anty-HBe, zanikiem wirerii HBV, antygeny HBs, obniżeniem aktywności ALAT i regresją zmian morfologicznych w wątrobie. Częściej dotyczyło to dzieci z wyższą wcześniejszą aktywnością biochemiczną choroby wątroby. Analizując częstość tego zjawiska w odniesieniu do serokonwersji samoistnej wśród dzieci chorych na pzw B wykazano, że częstość serokonwersji w układzie HBeAg/anty-HBe występowała istotnie statystycznie częściej po nadkażeniu HCV, niż u nie leczonych dzieci chorych na pzw B. Wykryte różnice były statystycznie znamienne, co pozwalało sądzić, że HCV korzystnie modyfikuje przebieg przewlekłego zapalenia wątroby typu B u dzieci. Można przypuszczać, że nadkażenie HCV mobilizuje układ immunologiczny i na drodze uruchomienia kaskady cytokin preferuje odpowiedź typu Th1. To może wyjaśniać obserwowaną w tych przypadkach wyższą częstość serokonwersji w układzie HBeAg/anty-HBe.

W kolejnych badaniach własnych oceniono stężenia wybranych markerów immunologicznych u 30 dzieci (22 chłopców i 8 dziewczynek) chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B, wśród których 12 (5 chłopców i 7 dziewczynek) było również zakażonych HCV (19). U badanych chorych oznaczono stężenie IFN-alfa, IL-10, IL-12 oraz ICAM-1 w surowicy metodami immunoenzymatycznymi. Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono w tabeli I.

Średnie stężenia IL-12 w surowicy wszystkich badanych dzieci były podwyższone w stosunku do wartości referencyjnych. U nadkażonych HCV ich wartości były istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,01$ ). Istotny statystycznie wzrost stężenia IL-12 ( $p < 0,01$ ) w surowicy dzieci chorych na pzw B nadkażonych HCV może być pośrednim wykładnikiem przewagi odpowiedzi ze strony Th1, zaostrenia procesu zapalnego i w konsekwencji stymulacji procesów zdrowienia. W tej grupie dzieci nie obserwowano zmian stężeń IL-10, wykładnika odpowiedzi Th2.

Tabela I. Stężenia wybranych parametrów immunologicznych w surowicy badanych dzieci (wartość średnia  $\pm$  odchylenie standardowe)

Table I. Serum concentrations of some immunological markers in examined children

Dzieci	IFN-alfa	IL-10	IL-12	ICAM-1
Chore na pzw B	155,77 $\pm$ 126,70	8,27 $\pm$ 4,45	208,55 $\pm$ 209,56	478,37 $\pm$ 208,34
Chore na pzw B nadkażone HCV	189,84 $\pm$ 52,16	9,53 $\pm$ 4,84	226,81 $\pm$ 167,91	542,87 $\pm$ 147,98
Test t-Studenta	p<0,05	NS	p<0,01	p<0,05

Stężenia większości badanych cytokin u analizowanych dzieci chorych na pzw B mieściły się w zakresie wartości referencyjnych, co może świadczyć o niewielkim nasileniu procesu zapalnego. W tych przypadkach wydaje się możliwe „odwrócenie” równowagi Th1/Th2 w kierunku przewagi Th1 u nadkażonych HCV.

W innym badaniu własnym poddano analizie wyniki badań morfologicznych wątroby 34 dzieci zakażonych wirusami HBV i HCV (grupa I) oraz 46 dzieci z izolowanym zakażeniem HCV (grupa II) (20). Wyniki wg klasyfikacji tradycyjnej przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Wyniki badań morfologicznych wątroby w badanych grupach dzieci

Table II. Results of liver morphological examinations in examined groups of children

Obraz morfologiczny wątroby	Grupa I	Grupa II
Norma	–	3
<i>Hepatitis minimalis</i>	11	29
<i>Hepatitis viralis activa protracta</i>	5	8
<i>Hepatitis chronica persistens</i>	17	6
<i>Fibrosis hepatis</i>	1	–

W żadnej z badanych grup nie wykryto nasilonych zmian zapalnych w obrazach histopatologicznych wątroby. Nadkażenie HCV dotyczyło w tym przypadku dzieci chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B przez okres powyżej 7 lat, zakażonych wertykalnie lub w okresie niemowlęcym. Wydaje się, że za zmiany histopatologiczne obserwowane u dzieci współzakażonych HBV i HCV odpowiadał w większym stopniu HBV. Być może w takich przypadkach interakcje HBV i HCV mają inne uwarunkowania, szczególnie immunologiczne. Niemniej jednak większość badaczy wskazuje, że wirusy te interferują ze sobą wskutek czego dochodzi do spowolnienia procesów patologicznych w wątrobie. Wykazali oni ponadto, iż nadkażenie HCV może przyspieszać remisję kliniczną pzw B (17, 21, 22, 23). Alberti i wsp., aczkolwiek podzielają pogląd o wzajemnie supresyjnym działaniu tych wirusów na poziomie molekularnym wskazują, że nie zmniejsza to efektu cytotatycznego (24).

Reasumując, interakcje HBV i HCV stanowią złożony problem i wymagają dalszych badań.

M. Pawłowska, W. Halota

HBV AND HCV COINFECTIONS IN CHILDREN,  
OWN INVESTIGATIONS

SUMMARY

Problem of HBV and HCV coinfection is controversial. HCV superinfection seems to be the co-factor of HBV infection, so as factor inhibiting HBV replication. According to some authors in HBV, HCV co-infection more advanced morphological liver changes and progression to hepatocellular carcinoma were observed. It concerns so patients with active as an „occult” hepatitis B.

In this work the results of our own investigations were presented in which beneficial influence of HCV superinfection on chronic B hepatitis in children was revealed. Our study confirmed opinions of both viruses interference.

PIŚMIENNICTWO

1. Kołtan S, Wysocki M, Kołtan A, i in. Course of viral hepatitis B and combined B and C hepatitis in children treated for neoplastic diseases. *Med Sci Monit* 2002;8(4):CR274–9.
2. Visona K, Baez F, Taylor L. Impact of hepatitis B and hepatitis C virus infection in a hematology – oncology unit at a children`s hospital in Nicaragua. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(3):622–6.
3. Botti P, Pistelli A, Gambassi F, i in. HBV and HCV infection in intravenous drug addicts; coinfection with HIV. *Arch Virol* 1992;Suppl.4:329–32.
4. Crespo J, Duenas C, Sanchez-Antolin G, i in. Hepatitis B and C virus infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Med Clin Barc* 1996;106(7):241–5.
5. Shiratori Y, Shiina S, Zhang PY, i in. Does dual infection by hepatitis B and C viruses play an important role in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma in Japan? *Cancer* 1997;80:2060–7.
6. Monto A, Wright T. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001;28(5):441–9.
7. Villa E, Grottola A, Buttafoco P. High doses of alpha interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomised trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96(10):2973–7.
8. Chiramonte M, Stroffolini T, Vian A. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999;85(10):2132–7.
9. Moriyama M, Mikuni M, Matsumura H. Occult HBV infection modifies the long-term outcome in patients with type C chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatology* 2002;36(4):348A.
10. Hasegawa I, Orito E, Tanaka Y. Impact of occult hepatitis B virus infection on efficacy and prognosis of interferon-alpha therapy for patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(4):369A.
11. Uchida T, Kaneita Y, Gotoh K, i in. Hepatitis C virus is frequently coinfecting with serum marker – negative hepatitis B virus: probable replication promotion on the former by the latter as demonstrated by in vitro cotransfection. *J Med Virol* 1997;52:399–405.
12. Bart G, Piccolo P. Hepatitis C virus and serologically silent hepatitis B virus coinfection in former opiate addicts in methadone – maintenance treatment (MMT). *Hepatology* 2002;36(4):354A.
13. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, i in. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 1993;105(5):1529–33.
14. Mimms LT, Mosley JW, Hollinger FB, i in. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. *BMJ* 1993;307:1095–7.
15. Utili R, Zampino R, Bellopede P, i in. Dual or single hepatitis B and C virus infections in childhood cancer survivors: long-term follow-up and effect of interferon treatment. *Blood* 1999;94(12):4046–52.

16. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Filippini P, Piccinino F. Virological and clinical aspects of multiple hepatitis virus infections: preliminary data of an Italian multicentre study. *Infez Med* 1999;7/2:90–5.
17. Huang CC, Tien YC, Liaw YF. Hepatitis C viral infection suppressed hepatitis B viral DNA replication in hemodialysis patients. *Gastroenterol Hepatol* 1998;13Suppl.:A26.
18. Pawłowska M, Halota W, Smukalska E, i in. Does HCV superinfection change natural history of chronic B hepatitis in children? *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 1998;2(61):251.
19. Pawłowska M, Halota W, Topczewska E, i in. Wybrane markery immunologiczne w nadkażeniu HCV dzieci chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B. *Przeegl Epidemiol* 2001;55(supl. 3): 152–5.
20. Smukalska E, Pawłowska M, Halota W, i in. Przewlekłe zapalenia wątroby wśród dzieci ze współistniejącymi zakażeniami HBV i HCV. *Lek Woj* 1998;Supl.II:153–6.
21. Jardi R, Rodriquez F, Buti M. Role of hepatitis B, C and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001;34(2):404–10.
22. Huang E, Wright T, Lake J. Hepatitis B and C coinfections and persistent hepatitis B infections: clinical outcome and liver pathology after transplantation. *Hepatology* 1996;23(3):396–404.
23. Pramoolsinsap C, Sirikulchayanonta V, Busakorn W. Coinfection with hepatitis g and/or c virus in hepatitis B- related chronic liver disease. *South. Asian. J. Trop. Med Public Health* 1999;30(4): 741–9.
24. Alberti A, Pontisso P, Chemello L, i in. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. *J Hepatol* 1995;22(supl.1):38–41.

**Adres autorów:**

Małgorzata Pawłowska  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych  
Akademii Medycznej im. L. Rydygiera w Bydgoszczy  
ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz  
tel./fax: 0-prefix-52 322-48-70  
e-mail: kikchzak@amb.bydgoszcz.pl