

Д.С. Телерін, к.м.н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

# Мікст-інфекція – сучасна особливість перебігу хронічних вірусних гепатитів

Цього року минає 35 років від присудження Нобелівської премії в галузі фізіології та медицини професору Б. Бламбергу за відкриття нових механізмів походження і поширення інфекційних хвороб. Саме він став піонером у відкритті одного з гепатотропних вірусів – HBV, що зумовлює розвиток гепатиту В, передається переважно парентеральним шляхом і підвищує ризик виникнення цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Менше ніж через рік, у 1977 р., Маріо Різетто ідентифікував сателіт вірусу HBV – HDV (збудник гепатиту дельта). Саме тоді гепатологія вперше зіткнулася з явищем мікст-інфекції – ураженнями печінки, до яких призводять одночасно декілька збудників.

Клініцисти у співпраці з біологами розпочали вивчення механізмів міжвірусної взаємодії, особливостей перебігу поєднаних інфекцій, визначення клінічних форм ко- та суперінфекції, проте чимало хворих на хронічні гепатити та цироз печінки й надалі залишалися із сумнівними діагнозами. Стало зрозуміло: у більшості пацієнтів в основі ураження печінки лежить дія певного, але невідомого інфекційного патогену. Понад 10 років для класифікації подібних випадків використовувався термін «гепатит ні А, ні В». Лише в 1989 р. Харві Дж. Альтер і Майкл Хоутон ідентифікували РНК-вмісний вірус, що спричиняє ураження печінки у пацієнтів із так званним «гепатитом ні А, ні В». Після публікації результатів досліджень у журналі Science відкритий патоген був названий вірусом гепатиту С (HCV).

**!** Маючи спільні шляхи передачі, характеризуючись здатністю до вислизання з-під імунологічного контролю та схильністю до хронізації, ці віруси – HBV, HDV та HCV – нерідко зумовлюють розвиток особливих форм хронічних уражень печінки – гепатитів мікст-етиології.

Сьогодні ми маємо вагомі підстави припускати, що коло «підозрюваних» серед вірусів-співучасників стає суттєво ширшим. Йдеться насамперед про родину герпесвірусів (HSV, CMV, EBV), а також про віруси, участь яких в ураженні печінки поки що остаточно не доведена (TTV, HFV, HGV, SEN). Властиві їм перебіг на тлі вторинної імуносупресії та міжвірусна взаємодія радикально спотворюють маркерограми, типові для моноетиологічних гепатитів, зумовлюють приховані форми хвороби, ускладнюють вибір та прогнозування ефективності етіотропної терапії хронічних вірусних гепатитів.

У випадках гепатитів подвійної або потрійної етіології наслідком ко- або суперінфікування далеко не завжди є проста арифметична сумація патологічних впливів на гепатоцити, адже учасниками процесу стають не лише патоген та макроорганізм, а й фактори міжвірусної взаємодії, зовнішнього середовища та вторинні, індуковані збудниками, імунопатологічні реакції. Недаремно сьогодні увага провідних світових асоціацій із вивчення хвороб печінки зосереджена на проблемі мікст-гепатитів.

У зоряний час гепатології, коли спеціфічна профілактика вселяє надію на радикальне вирішення проблеми HBV-інфекції, а поява нового класу противірусних засобів із родини інгібіторів протеази підвищує шанси на вилікування гепатиту С майже до 90%, усе більше публікацій у фахових виданнях присвячені саме вірусним гепатитам змішаної етіології, спостереженням за їх частотою, клінічним перебігом та ефективністю різних схем лікування. Клініко-імунологічні та епідеміологічні особливості мікст-гепатитів досліджували наукові колективи провідних гепатологічних

клінік, лабораторій та дослідницьких центрів у Італії (M. Rizzetto, F. Bonino, P. Farci), Великій Британії (J.Y. Lau, B.C. Portman, P. Williams), Німеччині (T. Korner, B. Moller), США (Z. Ackerman, Govindaradjan), Іспанії (R. Jardí, A. Morante, A. Castro, M. Buti, Esteban), Індії (R.C. Gupta, V. Thakur, V. Raina), Китаї (C.R. Chen, Lai Mai, J. Sung), Польщі (M. Muszytovski, J. Manitus, M. Ruzkiewicz-Folda), Японії (N. Akuta, F. Suzuki, M. Kobayashi).

В Україні проблему гепатитів змішаної етіології активно вивчали вчені Київського НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського (А.Д. Вовк, С.В. Ляшок, С.В. Федорченко, А.Ф. Фролов) та Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Ж.І. Возіанова, М.Ч. Корчинський, В.С. Сиротинський). У числі перших досліджень мікст-гепатитів в Україні було вивчено одну з найпоширеніших комбінацій гепатотропних вірусів – ко- та суперінфекції гепатитів В та дельта. Було встановлено, що частота мікст-гепатиту HBV+HDV в Україні становить 11,3%, найвища його поширеність спостерігається серед гематологічних хворих (17,5%), пацієнтів відділень гемодіалізу (16%) та медичних працівників, що мають контакт із кров'ю (10,7%). Доведено, що суперінфікування HDV призводить до пригнічення реплікативної активності HBV, і тому серед хворих із маніфестним перебігом хронічної HBV-інфекції гепатит дельта частіше виявляється у разі інтегративного (35,4%), ніж реплікативного типу існування HBV (3,2%). Важливим клінічним та епідеміологічним висновком із цього факту є те, що маніфестація хронічної HBV-інфекції інтегративного типу (HBsAg-позитивна, ДНК HBV не виявляються) можна вважати вагомою підставою для обстеження таких хворих на маркери гепатиту дельта. Всупереч традиційним уявленням результати цих випробувань довели можливість перебігу HDV-інфекції навіть за відсутності поверхневого антигену вірусу гепатиту В.

Під час дослідження реакцій клітинного імунітету одержано достатньо підстав, щоб пояснити скорочення інкубаційного періоду, притаманне HDV-коінфекції, бурхливішим, ніж за моноетиологічного гепатиту В, розвитком імунної атаки на гепатоцити. Встановлено, що загострення у вигляді 2-ї хвили цитолізу, притаманні природному перебігу HDV-інфекції, зумовлені не стільки імунопатологічними реакціями, скільки цитопатичною дією вірусу гепатиту дельта. Сучасні дослідження, проведені в інших країнах, підтверджують міжвірусну взаємодію HBV та HDV, зокрема, Н.Н. Shih та співавт. у 2008 р. встановили, що саме рівень HBsAg (а не лише ДНК HBV) визначає важкість перебігу гепатиту дельта, з чого вони роблять висновок про важливість моніторингу показників HBsAg в лікуванні HDV-ко- та суперінфекції.

Дослідження інших варіантів мікст-гепатитів подвійної (HBV+HCV) та потрійної (HBV+HCV+HDV) етіології показали, що в Україні маркери гепатиту В виявляються майже у 14% пацієнтів, інфікованих HCV. Відмінності у вірулентності вірусів та міжвірусна взаємодія зумовлюють різну частоту мікст-гепатиту у групах HBV- і HCV-інфікованих хворих. Виявлено низьку частоту реплікативних форм HBV-інфекції в пацієнтів, інфікованих HCV, що може свідчити про супресивний вплив HCV на реплікацію HBV.

Безперечно, проблема мікст-гепатитів особливо гостро стоїть серед ін'єкційних наркоманів, тому учасниками більшості досліджень є хворі саме цієї групи. Особливістю мікст-гепатитів серед інших категорій пацієнтів вивчені менш детально. Відзначено, що найпоширенішим варіантом мікст-гепатиту серед ін'єкційних наркоманів є HBV+HCV, його частота коливається від 47,1 до 87%. Рідше зустрічається поєднання HBV+HCV+HDV. За спостереженнями більшості вчених, прогноз у разі мікст-інфекції гірший, ніж за наявності відповідних моноінфекцій. У 30% HCV-інфікованих ін'єкційних наркоманів виявляється й вірус HGV. При цьому відзначено, що на відміну від HBV+HCV-інфекції співіснування цих вірусів не супроводжується пригніченням їх реплікації.

**!** На сьогодні існує 2 точки зору щодо клінічних особливостей мікст-гепатиту HBV+HCV: подвійна етіологія гепатиту зумовлює інтенсивніший цитоліз із вищою активністю амінотрансфераз; гепатит подвійної етіології клінічно не відрізняється від гепатиту С.

Все частіше з'являються повідомлення про випадки поліетиологічних вірусних гепатитів за участю ДНК-вмісного вірусу TTV. Його вплив на розвиток захворювань печінки давно є предметом наукових дискусій, проте дослідження ролі вірусу в патогенезі мікст-гепатитів тривають і нині. Перші спостереження за перебігом мікст-гепатиту за участі TTV були проведені серед пацієнтів відділень гемодіалізу.

Вивчення проблеми вірусних гепатитів мікст-етиології серед хворих із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності є актуальним не лише в Україні, а й в багатьох країнах світу. Ще одним важливим аспектом є перебіг гепатиту В на тлі вторинної імуносупресії, зокрема у ВІЛ-інфікованих. Раціональний вибір засобів етіотропної терапії для таких хворих є питанням, яке сьогодні активно обговорюється.

Особливу увагу слід звернути на дослідження клінічних варіантів та діагностичних особливостей гострих форм мікст-гепатитів. На сьогоднішній день клініко-лабораторні ознаки мікст-гепатиту чітко окреслені лише для дельта-ко- та суперінфекції: скорочення інкубаційного періоду та загострення, що



Д.С. Телерін

розвиваються на 14-21-й день хвороби у вигляді 2-ї хвили цитолізу. Одностаєності у спостереженнях різних авторів щодо інших комбінацій вірусів за наявності гострих та хронічних гепатитів немає. Поряд із повідомленнями про фульмінантний перебіг мікст-гепатиту HBV+HCV спостерігаються також варіанти хвороби більш легкого перебігу, ніж моноетиологічні. Перебіг доживотничного періоду під час гострого мікст-гепатиту, як і за моноінфекцій, може бути за диспептичним, катаральним, артралгічним та змішаним типом, хоча дані повідомлень про переважання того чи іншого синдрому суттєво розрізняються в різних дослідженнях. Клінічною особливістю мікст-гепатитів є тривале підвищення рівня амінотрансфераз та наявність гепатомегалії, що визначається і в період реконвалесценції. Результати соноскопії та гістологічного дослідження пункційних біоптатів печінки за динамічного спостереження виявляють ознаки хронічного активного гепатиту, у зв'язку з чим вирішують питання необхідності тривалої диспансеризації хворих на мікст-гепатит як осіб із групи підвищеного ризику формування хронічного гепатиту. Описано випадки мікст-гепатиту HBV+HCV, під час яких після двохвильового підвищення рівня амінотрансфераз спостерігалася хронізація процесу із швидким розвитком цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. За даними, що наводять учені Інституту вірусології ім. Д.І. Івановського РАМН, суперінфікування вірусом гепатиту В анти-HCV-позитивних осіб із хронічною HBV-інфекцією зникнення HBsAg спостерігається частіше, ніж у хворих, не інфікованих HCV. Дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції сироваток крові хворих на мікст-гепатити HBV+HCV показало, що одночасна індикація геномів обох вірусів трапляється досить рідко, у таких випадках рівень ДНК HBV та РНК HCV є значно нижчим, ніж за моноетиологічного ураження печінки. Все це можна розглядати як свідчення взаємодії HBV та HCV.

Цікавими є дослідження Jardí та співавт., що демонструють взаємосупресивний вплив HBV та HCV із переважаючим пригніченням реплікації HBV. У випадках подвійної (HBV+HCV) та потрійної (HBV+HCV+HDV) інфекції вчені відзначають домінуючу роль вірусу HCV. Іншої точки зору дотримуються вчені з Пекінського університету (Китай); за їх даними, саме HBV має інгібуючі властивості



щодо HCV. Виходячи з цього, стратегія лікування хворих із поліетіологічними формами вірусних гепатитів вимагає чіткого з'ясування домінуючого патогену в кожному окремому випадку, оскільки лише це дає можливість обрати найоптимальніші засоби та схему етіотропної терапії.

Фактори імунної відповіді макроорганізму на вірусні антигени та антигенні детермінанти окремих структур макроорганізму можуть мати визначальний вплив на вірусну активність у разі мікст-інфекцій, однак кількість таких спостережень обмежена. Розбіжності, що виявлені між розвитком основних мутацій HBV та його реплікативною активністю у хворих на гепатити подвійної та потрійної етіології, спонукають до пошуку інших потужних механізмів впливу на геном збудника, зокрема факторів імунної відповіді макроорганізму. На сьогодні цю проблему досліджено лише за наявності моноетіологічних гепатитів. Участь факторів імунітету за подвійного (HBV+HCV) та потрійного (HBV+HCV+HDV) гепатиту практично не вивчена.

Перспективними вважаються дослідження, що мають на меті описати закономірності впливу факторів вірусу, зовнішнього середовища та макроорганізму на клінічний перебіг мікст-гепатитів. У поодиноких роботах, що вивчають взаємозв'язок імунної відповіді, інфікуючої дози та реплікативної активності вірусу, повідомляється, що характер розвитку інфекційного процесу та швидкість фібро- та канцерогенезу визначаються вже на початкових етапах взаємодії вірусу з певними ланками імунної системи. Однак ці дані були отримані під час аналізу моноетіологічних форм гепатитів без урахування можливої міжвірусної взаємодії. У той же час в останні роки все частіше з'являються дослідження, присвячені саме міжвірусній взаємодії, проте експерименти виконують *in vitro* і в них висвітлені здебільшого питання вірусології та молекулярної біології, а не практичної медицини. Так, наприклад, у роботі P. Arbuthnot та співавт. показано взаємодію впливу HBV та HCV, що дає можливість авторам прогнозувати перспективність пошуку ефективних засобів впливу на перебіг та хронізацію вірусних гепатитів.

**!** Сьогодні є актуальним та обґрунтованим пошук відповіді на запитання: чи є співставними виявлені в експерименті *in vitro* закономірності міжвірусної взаємодії з такими у макроорганізмі під впливом імунної системи та факторів зовнішнього середовища, у тому числі під час використання сучасних схем противірусної терапії? Можливо, отримані дані дозволять оптимізувати існуючі стандарти лікування, підвищити ефективність та зменшити частоту побічних ефектів.

Революційним відкриттям останніх років стало встановлення зв'язку між поліморфізмом гену IL28B та ефективністю противірусної терапії хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Завдяки ідентифікації однонуклеотидного поліморфізму у відповідних ділянках гену IL28b (rs8099917, rs12980275) підтверджено участь локуса IL-28b 19 хромосоми у спонтанній та інтерферонасоційованій елімінації вірусу. Проте залишається нез'ясованим вплив спадкових чинників та профілю запальних цитокінів на перебіг і лікування мікст-гепатитів.

У сучасних публікаціях, присвячених вивченню імунного статусу за наявності мікст-гепатиту HBV+HCV, відзначено пригнічення Т-ланки та активацію В-ланки

імунітету. Спостерігається посилене утворення імуноглобулінів, особливо класу IgM, і циркулюючих імунних комплексів. Проте взаємодія HCV з імунною системою організму-господаря не обмежується лише відповіддю останньої на вірус як на чужорідний біологічний об'єкт. У той час як за наявності гострого гепатиту С, що завершується видужанням пацієнта, спостерігається тільки формування гуморальної і цитотоксичної відповіді на HCV, персистенція HCV часто призводить до порушень функціонування імунної системи. Основні прояви цих порушень такі: поява органоспецифічних і неспецифічних аутоантитіл у сироватці крові, що в багатьох випадках супроводжується аутоімунним ураженням відповідних органів; кріоглобулінемія; злоякісні лімфопроліферативні захворювання.

Як впливає полівалентна сенсibiliзація макроорганізму основними антигенами різних гепатотропних вірусів за наявності мікст-гепатитів, можна лише здогадуватися. Відомо, що за моноетіологічного ХГС аутоантитіла виявляються в сироватці крові у 18-91% хворих. Широта діапазону цих показників є наслідком розходжень у спектрі визначення аутоантитіл. Більшість імунопатологічних реакцій за наявності ХГС пов'язана із антиядерними (ANA, у 8-63% пацієнтів), антигладком'язовими (SMA, 5-65%), антимитохондріальними (AMA, 4-8%), антитиреодними (10-20%), антитромбоцитарними антитілами; антитілами до ДНК і нуклеопротеїнів, мікроросом печінки і нирок (LKM-1, 0-20%), кардіоліпіну (22-34%), епітеліальних антигенів, парієтальних клітин шлунка (GPC, 32%) і антигенів цитоплазми нейтрофілів. Із наявністю аутоантитіл пов'язане виникнення аутоімунних захворювань, частота яких у хворих на хронічні вірусні гепатити є вірогідно вищою, ніж у неінфікованих осіб, – червоного плоского лишая, аутоімунного тиреоїдиту і тромбоцитопенії, шкірних алергічних реакцій, аутоімунного гепатиту, міозитів і міалгій, поліневропатії, синдрому Шегрена, артралгій та артритів. У хворих на хронічні вірусні гепатити частіше зустрічається цукровий діабет у порівнянні з неінфікованими особами. Наявність у пацієнтів з гепатитом аутоантитіл, особливо LKM-1, асоціюється з більш важким ураженням печінки, що підтверджується даними біохімічного і гістологічного досліджень.

Кріоглобулінемія – поширене аутоімунне порушення, асоційоване з ХГС (у 11-62% випадків), рідше – з хронічним гепатитом В. У сироватці крові таких пацієнтів виявляються кріоглобуліни – імуноглобуліни, що випадають в осад у разі зниження температури. У хворих на гепатит С спостерігаються змішані кріоглобулінемії II і III типів, що характеризуються наявністю поліклональних кріопреципітуючих IgG (III тип) або їх поєднання з моноклональними IgM з активністю ревматоїдного фактора (II тип). Поява кріоглобулінів часто супроводжується зниженням рівня факторів С3 і С4 системи комплексу внаслідок захоплення їх кріопреципітатом. Захоплення віріонів кріопреципітатом у деяких випадках може бути причиною спотворених і навіть хибно-негативних результатів за умови визначення РНК HCV за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Утворення кріопреципітатів у судинах призводить до порушення периферичного кровообігу й ураження відповідних органів і тканин. Унаслідок кріоглобулінемії можуть виникати периферичні і системні васкуліти, мембранопроліферативний гломерулонефрит, міалгії і міозити, артрити, у першу чергу ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, синдром Рейно,

периферичні нейропатії, фіброз легень і низка інших аутоімунних захворювань.

Поява в сироватці крові кріоглобулінів, особливо II типу (моноклональних IgM), свідчить про те, що відбувається процес перебудови генів важких ланцюгів імуноглобулінів і клональної експансії В-лімфоцитів у печінці, лімфовузлах, кістковому мозку і периферичній крові. Ця клональна експансія В-лімфоцитів, яка супроводжується їх проліферацією, є першою стадією неходжкінської В-клітинної лімфоми. Це захворювання (але не інші форми неходжкінських лімфом) у переважній більшості досліджень асоціюється з інфікуванням і тривалою персистенцією HCV у поєднанні з розвитком кріоглобулінемії. Майже у 60% хворих на ХГС із кріоглобулінемією спостерігаються ті чи інші порушення морфології лімфоїдної системи, що можуть бути провісниками злоякісного переродження В-клітин.

Механізми розвитку аутоімунних реакцій і кріоглобулінемії за наявності мікст-гепатитів залишаються нез'ясованими. Ці процеси не залежать від рівня віремії, але позитивно корелюють із тривалістю інфікування HCV або HBV. Поява аутоантитіл не пов'язана з певним генотипом HCV, у той час як дані про асоціацію кріоглобулінемії з генотипами HCV є неоднозначними. У дослідженнях, які були проведені в Італії й Іспанії, було показано, що серед хворих на ХГС із  $\gamma$ -глобулінопатіями, включаючи кріоглобулінемію, переважають субтипи HCV 2a/c. У дослідженнях, проведених у Німеччині та країнах Азії, не виявлено превалювання визначеного генотипу HCV серед пацієнтів із кріоглобулінемією. На формування кріоглобулінемії впливає вроджена чи набута недостатність системи комплексу та інші особливості функціонування імунної системи пацієнтів. Наприклад, було встановлено, що у хворих на ХГС із кріоглобулінемією нижча концентрація антитіл до білка E1 у крові, часто спостерігається відсутність антитіл до NS4.

Клінічні прояви аутоімунних реакцій за наявності вірусних гепатитів, ймовірно, залежать від факторів середовища: на протипагу результатам, отриманим в Італії, Іспанії, Німеччині та низці інших країн, у Швеції й Ірландії не виявлена асоціація між гепатитом С та аутоімунними захворюваннями. Можливо, у разі гепатиту С у формуванні аутоімунних порушень беруть участь різні механізми, про що свідчить різноманіття аутоімунних реакцій.

**!** Одним із найважливіших механізмів впливу HBV та HCV на імунну систему може бути персистенція вірусу в лімфоїдних клітинах. Наявність кореляції між аутоімунними проявами і тривалістю захворювання свідчить про те, що тривалий вплив антигену на імунну систему господаря може сприяти розвитку аутоімунних порушень.

Неабияке прикладне значення мають дослідження морфологічної активності патологічного процесу в печінці за різних варіантів мікст-гепатитів. У роботах фахівців із провідних гепатологічних клінік показано, що гістологічна активність у хворих на хронічний гепатит HBV+HCV та цироз печінки більшою мірою залежить від реплікації саме HBV. Показано, що за наявності коінфекції HBV та HCV ступінь морфологічних змін є достовірно вищим, ніж у разі гепатиту С. Гістологічне дослідження пункційного матеріалу, отриманого у пацієнтів із мікст-гепатитами, особливо за участі HCV, виявляє більш пізні стадії хвороби, ніж за наявності моноетіологічних

варіантів хронічного гепатиту. З іншого боку, суперінфікування третім вірусом хворих на гепатит подвійної етіології не впливає на морфологічну активність процесу.

Серед механізмів патогенезу хронічних гепатитів В та С важливе значення має імуноопосередкований дефіцит продукції інтерферону  $\alpha$ , що призводить до зниження його противірусної дії та активації вірусної реплікації. Тому на сучасному етапі основним засобом етіотропної та патогенетичної терапії хронічних вірусних гепатитів є саме препарати інтерферону. Проте, як відомо, їх використання часто має тимчасовий терапевтичний ефект. Приблизно 50-70% хворих не відповідають на монотерапію інтерфероном  $\alpha$ . Пегільовані форми інтерферонів (з'єднані з молекулою поліетиленгліколю), що забезпечують тривалу високу концентрацію лікарського засобу в крові, характеризуються дещо вищою ефективністю.

**!** Найоптимальнішою сучасною схемою противірусної терапії мікст-гепатитів вважається комбінована терапія препаратами інтерферону в комплексі із синтетичними аналогами нуклеотидів, дія яких спрямована на пригнічення реплікації вірусів. За наявності гепатиту В використовують тенофовір, ентекавір, адефовір, телбівудин, гепатиту С – рибавірин.

Однак сучасні особливості перебігу хронічних вірусних гепатитів, зокрема поліетіологічність інфекційного процесу, вимагають перегляду традиційних схем діагностики. У випадках мікст-гепатитів з'ясування питання про домінуючу реплікацію того чи іншого вірусу є серйозною проблемою, особливо у випадках, коли внаслідок міжвірусної взаємодії, пригнічення імунної системи або неадекватної противірусної терапії в геномі збудника виникають мутації, що спотворюють маркерограми, типові для реплікативних форм інфекції. У першу чергу це стосується HBeAg-негативних мутантних варіантів HBV-інфекції, де вірус втрачає здатність до синтезу HBeAg, зберігаючи свою реплікативну активність. У таких випадках єдиним маркером реплікації залишається ДНК HBV. Щодо гепатиту С, то, як згадувалося вище, притаманний йому розвиток імунопатологічних реакцій, зокрема кріоглобулінемії, може ставати причиною хибнонегативних результатів виявлення РНК HCV. Важливим аспектом проблеми мікст-гепатитів, який стосується профілактичної медицини, є вплив HCV на розвиток прихованих, HBsAg-негативних форм хронічного гепатиту В.

Глибоке розуміння закономірностей міжвірусної взаємодії в динаміці інфекційного процесу за наявності мікст-гепатитів дає можливість оптимізувати серологічну діагностику та лікування даної патології. Врахування взаємодії окремих ланок імунітету та реплікації вірусів за умови мікст-гепатитів дозволить застосовувати найефективніші схеми етіотропної, імуномодуючої та патогенетичної терапії, об'єктивно оцінювати тяжкість та циклічність інфекційного процесу, прогнозувати найближчі та віддалені наслідки, у тому числі визначати ймовірність розвитку позапечінкових проявів хвороби та обрати методи їх профілактики. Можливо, у недалекому майбутньому, враховуючи міжвірусну взаємодію та модулюючи тип імунної відповіді, ми зможемо суттєво оптимізувати існуючі стандарти лікування вірусних гепатитів, знизити його вартість та частоту побічних ефектів.