

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-126-133>



## Затяжная HBsAg-емия у пациента с острым гепатитом В

К.Р. Дудина, О.О. Знойко

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, г. Москва, Российская Федерация

**Цель представления клинического наблюдения:** проанализировать течение заболевания у пациента с длительной персистенцией HBsAg и ДНК HBV в крови в исходе острого гепатита В и возможное формирование скрытой HBV-инфекции на фоне клинического выздоровления.

**Основное содержание.** В течение 31 месяца проведено наблюдение больного с документированным острым гепатитом В и последующим выполнением динамической оценки вирусной кинетики, качественной и количественной оценки содержания HBsAg в крови при использовании методов с высокой аналитической чувствительностью, зафиксировавшее длительную персистенцию ДНК HBV в крови и позднюю сероконверсию HBsAg/анти-HBs.

**Заключение.** Данный клинический пример демонстрирует возможность атипично длительной персистенции HBsAg в исходе острого гепатита В с последующей клинико-лабораторной картиной выздоровления и формирования латентной хронической HBV-инфекции, как пример 5-й фазы хронической HBV-инфекции — HBsAg-негативной, согласно новой классификации, отраженной в клинических рекомендациях по лечению гепатита В (EASL 2017 года).

**Ключевые слова:** острый гепатит В, HBsAg-емия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Дудина К.Р., Знойко О.О. Затяжная HBsAg-емия у пациента с острым гепатитом В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):126–133. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-126-133>

### Protracted HBsAg-aemia in a Patient with Acute Hepatitis B

Kristina R. Dudina, Olga O. Znoyko

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Aim.** This clinical observation was aimed at analysing the course of the disease in a patient with a protracted persistence of HBsAg and HBV DNA in the blood in the outcome of acute hepatitis B and the possible formation of a latent HBV infection in the phase of clinical recovery.

**General findings.** We carried out a 31-month observation study of a patient suffering from acute hepatitis B. Subsequently, we performed a dynamic assessment of the viral kinetics and qualitative and quantitative assessment of HBsAg in the blood using highly sensitive analytical methods. These methods allowed a protracted persistence of HBV DNA in the blood and a late seroconversion of HBsAg/anti-HBs to be revealed.

**Conclusion.** The described clinical case demonstrates the possibility of an atypically protracted persistence of HBsAg in the outcome of acute hepatitis B, which is followed by a clinical and laboratory picture of recovery and the formation of latent chronic HBV infection, as an example of the 5th phase of chronic HBV infection (HBsAg-negative), according to a new classification, reflected in the clinical guidelines for the treatment of hepatitis B (EASL 2017).

**Keywords:** acute hepatitis B, HBsAg-aemia

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

**For citation:** Dudina K.R., Znoyko O.O. Protracted HBsAg-aemia in a Patient with Acute Hepatitis B. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):126–133. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-126-133>

Внедрение скрининговых тестов для выявления поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В (HBV) привело к значительному снижению распространенности HBV-инфекции среди доноров крови и в других группах риска, однако такой подход не позволяет обнаружить латентную (скрытую, оккультную) HBV-инфекцию, о клинических проявлениях которой впервые было сообщено в 1978 году [1]. Известно, что при рутинном обследовании больных с хроническим заболеванием печени выполняется тестирование только на наличие HBsAg и анти-HCV в крови, при этом в случае атипичного течения инфекционного процесса вирусная этиология поражения печени может остаться не распознанной, и пациенты будут далее наблюдаться с диагнозом «хронический гепатит или цирроз печени неуточненной этиологии» [2].

Актуальность изучения атипичного течения HBV-инфекции связана с возможностью передачи HBV во время гемотрансфузий, трансплантации органов, а также реактивации HBV при иммунодефицитных состояниях. Благодаря появлению высокочувствительных молекулярно-генетических методов стало возможным изучение особенностей вирусной кинетики при различных вариантах клинических проявлений HBV-инфекции. В 2008 г. на международном семинаре в Италии, посвященном латентной HBV-инфекции, было принято решение рассматривать данный вариант течения HBV-инфекции при выявлении ДНК вируса гепатита В в печени (с низким уровнем ( $< 200$  МЕ/мл) или без ДНК HBV в сыворотке крови) при отсутствии HBsAg в крови [2–4]. По данным ряда авторов, у подавляющего большинства пациентов с латентной HBV-инфекцией уровень вирусной нагрузки в крови составляет менее 15 МЕ/мл [5, 6]. При таком варианте течения HBV-инфекции в ткани печени регистрируется минимальная степень выраженности или отсутствие фиброза печени, но, несмотря на это, возможно развитие неблагоприятных исходов, как и при типичном течении хронической HBV-инфекции [2, 5–8].

Молекулярные механизмы сохраняющегося постоянно низкого уровня репликации HBV у HBsAg-негативных лиц до конца не изучены и обусловлены особенностями взаимодействия вируса с макроорганизмом. Формирование латентной HBV-инфекции связывают с долгосрочным сохранением ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) HBV в ядрах гепатоцитов. Показано, что уровни внутрипеченочной ДНК HBV и кзкДНК при скрытой инфекции ниже, чем при HBsAg-положительном варианте HBV-инфекции. В большинстве случаев регистрируется выраженное подавление экспрессии генов, участвующих в репликации HBV, в результате чего уровень вирусной нагрузки низкий (менее 200 МЕ/мл) и временами неопределяемый [7, 9]. На формирование скрытой HBV-инфекции оказывают влияние различные вариации генома HBV [10–12], в то же время при анализе полноразмерного генома

вируса, выделенного у части пациентов с латентной HBV-инфекцией, отсутствуют какие-либо мутации [13]. Кроме того, вероятными причинами скрытой HBV-инфекции могут быть особенности иммунного реагирования макроорганизма, формирование иммунных комплексов, препятствующих выявлению HBsAg методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также наличие ко-инфекции вирусами гепатита С (HCV) и/или иммунодефицита человека (HIV) [11, 13–17]. Связанные с мутациями в гене S изменения антигенной структуры поверхностного белка могут приводить к формированию циркулирующих иммунных комплексов, состоящих из HBsAg и анти-HBs, неполноценной элиминации HBsAg и избеганию иммунного ответа [18, 19].

Выделяют несколько вариантов течения латентной HBV-инфекции. При серопозитивной латентной HBV-инфекции в крови определяются анти-HBscore IgG в сочетании с или без анти-HBs, в то время как при серонегативной форме (встречается реже) специфические антитела вообще не определяются (не вырабатываются изначально при первичном инфицировании или постепенно снижается их выработка). При стойком обнаружении низких концентраций ДНК HBV в крови и отсутствии специфических антител к HBV (анти-HBscore IgG, анти-HBs) без предшествующей документированной HBsAg-емии речь идет о первичной латентной HBV-инфекции. При серопозитивной латентной HBV-инфекции потеря HBsAg может произойти в исходе острого гепатита В (ОГВ) или спустя несколько лет на фоне течения хронической HBV-инфекции [3, 7, 13]. Отсутствие всех маркеров HBV-инфекции при тестировании крови и их выявление только в ткани печени регистрируется более чем у 20 % пациентов с латентной HBV-инфекцией [8, 13, 17].

У больных со спонтанным и лекарственно-индуцированным клиренсом HBsAg длительное время может присутствовать остаточный уровень HBV в крови, печени и клетках иммунной системы [20, 21], что обеспечивает благоприятные условия для возникновения латентной HBV-инфекции и ее реактивации в условиях иммуносупрессии.

Известно, что при латентной HBV-инфекции возможна клинически значимая реактивация HBV, иногда с развитием гепатита с летальным исходом у пациентов, получающих препараты на основе моноклональных антител (анти-CD20), химиотерапию при злокачественных новообразованиях, иммуносупрессивную терапию при аутоиммунных заболеваниях и трансплантации органов и тканей, что требует обследования данных пациентов на наличие ДНК HBV в крови для своевременного принятия решения о назначении противовирусной терапии [22–25].

Следует отметить, что в настоящее время о латентной HBV-инфекции можно говорить лишь в том случае, если HBsAg в крови не обнаруживается при использовании высокочувствительных лаборатор-

ных тест-систем (с чувствительностью 0,01 МЕ/мл). В случае отсутствия HBsAg в крови в связи с мутациями в гене S (в регионах pre-S1, pre-S2 и S), что обуславливает невозможность выявления HBsAg с помощью коммерческих тест-систем методом иммуноферментного анализа, и при наличии уровней вирусемии HBV, характерных для типичной хронической HBV-инфекции, речь идет о «ложной» латентной HBV-инфекции [13, 23, 26, 27].

Распространенность скрытой HBV-инфекции в мире различна, что в первую очередь обусловлено тактикой и методами обследования пациентов с хроническими заболеваниями печени [13, 17]. В настоящее время не существует стандартизованного метода выявления ДНК HBV в ткани печени. Единственным надежным диагностическим маркером латентной HBV-инфекции является ДНК HBV, выявленная при помощи высокочувствительной (с пределом обнаружения менее 10 копий/мл) ПЦР («nested» или «real time») с применением праймеров, специфичных для различных регионов генома HBV [3, 7, 13]. В отечественной научной литературе мы не нашли описания клинических примеров, демонстрирующих динамическое наблюдение больных ОГВ с выполнением оценки вирусной кинетики при использовании методов с высокой аналитической чувствительностью и предполагаемой возможностью формирования латентной HBV-инфекции в исходе острого гепатита В. И нам кажется интересным представить для анализа клиническое наблюдение пациента с возможным формированием скрытой HBV-инфекции в исходе острого гепатита В.

В июне 2015 года 36-летний пациент обратился к врачу-инфекционисту за консультацией в связи с обнаружением маркеров HBV-инфекции. До начала марта 2015 г. (включая 2013, 2014 г.) HBsAg, анти-HCV в крови не выявлялись (обследование инициировал самостоятельно с целью выявления инфекционного заболевания, т.к. имелись факторы риска). В июне 2015 г. вновь проходил обследование, так как за прошедшие 3 месяца были незащищенные половые контакты, инъекции с косметологической целью (плазмолитерапия), лечение у стоматолога. При обследовании выявлен HBsAg, HBeAg на фоне обнаружения ДНК HBV (качественный метод), нормальной активности АлАТ и АсАТ, отсутствия антител к HCV в крови.

В августе 2015 г. зарегистрировано первое повышение активности АлАТ и АсАТ и обнаружены анти-HBcore IgM в крови. Пациент был госпитализирован в инфекционный стационар с правильным диагнозом «Острый вирусный гепатит В», среднетяжелая форма. При осмотре в стационаре: состояние средней тяжести, желтушность склер и кожных покровов, печень увеличена, + 2 см из-под края реберной дуги, селезенка у края реберной дуги, признаков острой печеночной энцефалопатии не было. По данным обследования от 31.08.2015 г. анти-HCV, анти-HAV IgM, анти-HDV IgG, RW,

анти-HIV — не обнаружены. По данным УЗИ органов брюшной полости от 01.09.2015 г.: гепатомегалия, диффузные изменения печени и стенки желчного пузыря, полип желчного пузыря, подозрение на микролиты в левой почке. При дополнительном обследовании от 29.09.2015 г.: РНК HCV и РНК HDV — не обнаружены в крови, альфа-фетопротеин < 1,66 МЕ/мл. По результатам обследования диагностирован острый вирусный гепатит В без дельта-агента. Стационарное лечение проводилось с 28.08.2015 по 15.09.2015 г. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение врача-инфекциониста.

Результаты динамического лабораторного обследования представлены в таблице 1.

Через месяц от начала желтушного периода острого гепатита у пациента практически нормализуется уровень активности АлАТ (АсАТ, общий билирубин — норма) и определяется низкий уровень ДНК HBV в крови. В дальнейшем обращает на себя внимание длительное (более 6 месяцев) выявление HBsAg и низкого уровня вирусемии HBV в крови с тенденцией к снижению уровней этих показателей на фоне удовлетворительного самочувствия пациента, нормальной активности АлАТ, АсАТ в крови. Согласно рекомендациям ВОЗ, эту клиническую ситуацию уже необходимо рассценивать как хроническую инфекцию, однако назначение противовирусной терапии не рассматривалось в связи с отсутствием показаний к ней согласно международным и российским рекомендациям. В начале апреля 2016 г. (7 месяцев от начала желтушного периода) зарегистрировано в последний раз обнаружение поверхностного антигена HBV в очень низкой концентрации в крови, и уже с мая 2016 г. этот маркер не выявлялся при использовании высокочувствительных коммерческих тест-систем для качественного и количественного определения HBsAg методом ИФА.

В нашем клиническом примере мы видим персистенцию HBsAg и ДНК HBV в крови более 6 месяцев при наличии низкого уровня вирусемии HBV уже через месяц от начала заболевания. Далее результаты динамического лабораторного обследования демонстрируют исчезновение HBsAg в крови в период от 6–12 месяцев от начала заболевания при сохранении ДНК HBV в крови более 12 месяцев и длительного периода отсутствия анти-HBs в крови. Обращает на себя внимание тот факт, что ДНК HBV в крови выявлялась в очень низких концентрациях (только ультрачувствительным методом ПЦР с чувствительностью 5 МЕ/мл) длительно, спустя 8 месяцев после исчезновения HBsAg в крови. При обследовании методом транзитной фиброэластометрии 09.12.2016 г. фиброз печени отсутствовал — фиброз 0 стадии (4,3 кПа).

В виду сохраняющегося очень низкого уровня вирусемии HBV и отсутствия анти-HBs в крови было назначено повторное обследование через 6 месяцев. В конце июня 2017 г. ДНК HBV в крови впер-

Таблица 1. Результаты динамического лабораторного обследования

Table 1. Results of dynamic laboratory examination

Дата	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	Общий били- рубин, мкмоль/л	Лейко- циты ×10 <sup>9</sup> /л	Тром- боциты, ×10 <sup>9</sup> /л	ДНК HBV, МЕ/мл	HB- sAg,	Анти- HBs	HBе- Ag	Анти- HBе	Анти- HB core IgM	Анти- HB core IgG
09.03. 2015	-	-	-	-	-	-	не об- нару- жено	-	-	-	-	-
18.06. 2015	40	28	13,7 (пря- мой — 5,5)	-	-	обнаружено	обна- руже- но	-	обна- руже- но	не обна- руже- но	не обна- руже- но	-
31.08. 2015	1877	1201	106 (пря- мой — 61)	3,63	333	обнаружено	обна- руже- но	-	-	обна- руже- но	обна- руже- но	-
07.09. 2015	860	311	55 (пря- мой — 23)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14.09. 2015	189	58	29 (пря- мой — 10)	5,61	194	-	-	-	-	-	-	-
29.09. 2015	48,9	28,3	15,1 (пря- мой — 3,0)	-	-	3,5 × 10 <sup>2</sup> (чувстви- тельность 10 МЕ/мл)	обна- руже- но	не обна- руже- но	-	-	обна- руже- но	обна- руже- но
04.03. 2016	-	-	-	-	-	<10 <sup>2</sup> (чув- ствитель- ность 10 МЕ/мл)	-	-	-	-	-	-
02.04. 2016	-	-	-	-	-	<150 МЕ/мл (чувстви- тельность <150 МЕ/мл)	обна- руже- но, 0,2 МЕ/ мл*	-	не обна- руже- но	обна- руже- но	-	-
14.05. 2016	13,5	14,8	-	6,48	207	-	не об- нару- жено	не обна- руже- но	-	-	-	-
31.08. 2016	-	-	-	-	-	обнаружено (чувстви- тельность <50 МЕ/мл)	не об- нару- жено	не обна- руже- но	-	-	-	-
28.11. 2016	-	-	-	-	-	-	не об- нару- жено	не обна- руже- но	-	-	-	-
17.12. 2016	-	-	-	-	-	обнаружено, <15 МЕ/мл (чувстви- тельность — 5 МЕ/мл)	0*	не обна- руже- но	-	-	-	-
23.06. 2017	15	13	-	4,55	216	не обнару- жено (чувстви- тельность — 5 МЕ/мл)	0*	не обна- руже- но	-	-	-	-
20.03. 2018	-	-	-	6,2	223	не обнару- жено (чувстви- тельность — 5 МЕ/мл)	не об- нару- жено	169,1	-	-	-	-

\* Тест-система «HBsAg Architect» для количественного определения поверхностного антигена HBV (чувствительность — 0,05 МЕ/мл).

\* “HBsAg Architect” test system for quantitative determination of the HBV surface antigen (sensitivity — 0.05 IU/mL).

вые не была обнаружена ультрачувствительным методом ПЦР (HBsAg в крови также не выявлялся). При обследовании через 9 месяцев (т.е. спустя 2 года и 7 месяцев от начала острого периода) в крови ДНК HBV также не была обнаружена ультрачувствительным методом ПЦР, отсутствовал HBsAg, и впервые были выявлены анти-HBs в защитном титре (спустя 23 месяца от момента элиминации HBsAg, что атипично, так как в среднем анти-HBs появляются в крови не позже 12 месяцев после исчезновения HBsAg).

Данный клинический пример может демонстрировать, как возможность атипично длительной персистенции HBsAg в исходе острого гепатита В с выздоровлением, так и формирование латентной хронической HBV-инфекции. Согласно ранее проведенным исследованиям, у части больных ОГВ возможна элиминация HBV через 6–12 месяцев от начала заболевания. Так, по данным Yotsuyanagi H. et al., при проведении лабораторной диагностики высокочувствительными методами у 11 % из 113 больных ОГВ, инфицированных генотипом А HBV, элиминация HBsAg произошла в период от 6 до 12 месяцев. Также было показано, что прогнозирование исхода ОГВ возможно уже в первые 3 месяца при мониторинге кинетики HBsAg и ДНК HBV в крови. В группе пациентов с элиминацией HBsAg в течение первых 3 месяцев от начала заболевания снижение уровня поверхностного антигена и ДНК HBV в крови происходило наиболее быстрыми темпами. В группе пациентов с элиминацией HBsAg в течение 3–6 месяцев от начала заболевания регистрировалось плавное уменьшение их концентраций, в группе пациентов с элиминацией HBsAg в период 6–12 месяцев достоверно медленнее снижались уровни как поверхностного антигена, так и ДНК HBV в крови. Авторами показано, что для группы пациентов с затяжной HBsAg-емией (>6 месяцев) прогностическими маркерами, позволяющими предсказать, произойдет ли элиминация HBsAg в течение 12 месяцев от начала заболевания, являются HBsAg > 1000 МЕ/мл на 12 неделе или уровень ДНК HBV > 10<sup>6</sup> копий/мл на 8 неделе [28].

В исследовании Du X., 2017 г., также демонстрируется возможность затяжной HBsAg-емии у реконвалесцентов ОГВ, инфицированных преимущественно генотипами В и С HBV. Элиминация HBsAg в крови к 44 неделе от начала желтушного периода была зарегистрирована у 7 % (8/110) пациентов, что сопоставимо с данными Yotsuyanagi H. et al. Длительность виремии HBV не влияла на продолжительность гиперферментемии и гипербилирубинемии, но существенно влияла на время сероконверсии HBeAg и HBsAg. Все пациенты с авиремией HBV в течение 12 недель от начала желтушного периода и только 65 % пациентов с авиремией, зарегистрированной позже 12-й недели, достигли клинического выздоровления в течение 24 недель. В этом исследовании также проде-

монстрирована возможность различной кинетики ДНК HBV, HBeAg и HBsAg у пациентов с ОГВ. У подавляющего большинства (67 %, 74/110) пациентов клиренс ДНК HBV предшествовал элиминации HBsAg в крови. В 33 % (36/110) случаев зарегистрирована сероконверсия HBsAg раньше, чем была зарегистрирована авиремия HBV. У 90 % больных элиминация ДНК HBV в крови достигнута к 17 неделе, а HBsAg — к 19 неделе [29].

Таким образом, как описываемый клинический пример, так и данные цитируемых авторов демонстрируют, что затяжная HBsAg-емия (от 6 до 12 месяцев) может закончиться спонтанной элиминацией поверхностного антигена из крови без формирования классической хронической HBV-инфекции.

Учитывая длительную персистенцию HBsAg и транзитивно выявляемый низкий уровень виремии HBV в исходе желтушной формы острого гепатита у нашего пациента, возникает вопрос, возможно ли данную клиническую ситуацию рассматривать как реактивацию латентной HBV-инфекции, а не острый вирусный гепатит В? Согласно данным литературы, реактивация латентной хронической HBV-инфекции регистрируется преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов (пациенты, получающие химиотерапию или иммуносупрессивную терапию, при ко-инфекции с HCV/HIV). Реактивация хронической HBV-инфекции нами не рассматривается, поскольку наш пациент не относится к перечисленным группам, ранее при неоднократном обследовании HBsAg в крови у него не определялся, а результаты клинико-лабораторного обследования при первичном выявлении HBsAg свидетельствуют о наличии у пациента острой HBV-инфекции. В дебюте заболевания мы видим выявление у пациента HBsAg, HBeAg, ДНК HBV на фоне нормальной активности АлАТ и АсАТ в крови и отсутствия специфических антител (анти-HBcore IgM и анти-HBe). Далее у нашего пациента наблюдается типичная клинико-лабораторная картина ОГВ (желтушная форма), при котором он первично был обследован еще в инкубационном периоде. Именно факт затяжной HBsAg-емии заставил нас проводить более углубленное обследование пациента.

В течение последних 3 лет большинством экспертов, учитывая многолетние исследования в области HBV-инфекции, сформулированы новые представления о фазах течения этой инфекции в организме человека. Фактические уже не вызывают сомнения положение о том, что HBV в большинстве случаев сохраняется в организме переболевшего человека в виде кзкДНК и интегрированных вирусных последовательностей в геном человека в отсутствие HBsAg и возможного наличия анти-HBs в крови. В настоящее время считается, что маловероятно добиться полного излечения от гепатита В с элиминацией кзкДНК и удалением интегрированных вирусных последо-

вательностей в ДНК гепатоцита как при спонтанной элиминации HBsAg в исходе острого гепатита В, так и в результате противовирусной терапии пациентов с HBe-положительным или HBe-негативным хроническим гепатитом В [21, 30].

Наличие большой экспериментальной и исследовательской базы позволило в рекомендациях EASL 2017 года выделить в качестве 5-й фазы хронической HBV-инфекции HBsAg-негативную фазу, которая характеризуется «отсутствием HBsAg в сыворотке и положительными антителами к HBsAg (анти-HBs), на фоне присутствия или отсутствия определяемых уровней антител к HBsAg (анти-HBs)». Эта фаза известна под названием «латентная HBV-инфекция» [31]. Мы считаем, что у нашего пациента наиболее вероятным является переход острой инфекции в латентную (или HBsAg-негативную) хроническую HBV-инфекцию несмотря на появление специфических антител к поверхностному антигену вируса к 32 месяцу от начала ОГВ. Согласно данным литературы, наличие анти-HBs не противоречит факту персистенции HBV, поскольку было показано, что латентная HBV-инфекция может регистрироваться, в том числе, и у HBV-вакцинированных пациентов в различных группах риска независимо от наличия или отсутствия анти-HBs в крови [32–34].

В нашем клиническом примере мы видим атипично длительную (>6 месяцев) персистенцию HBsAg в исходе ОГВ, длительно сохраняющуюся низкую концентрацию ДНК HBV в крови на фоне нормальной активности АлАТ и АсАТ в крови и, возможно, формирование у пациента скрытой (латентной) HBV-инфекции. В настоящее время отсутствуют рекомендации по тактике ведения пациентов с затяжной HBsAg-емией в исходе ОГВ. Учитывая данные научной литературы, кинетику маркеров HBV в представленном клиническом примере, отсутствие в МКБ-10 возможности шифровки латентной HBV-инфекции (по новой номенклатуре, предложенной в рекомендациях EASL 2017 — HBsAg-негативная хроническая HBV-инфекция), необходимо, по нашему мнению, дифференцированный подход при наблюдении пациентов с циркуляцией HBsAg и ДНК HBV в крови свыше 6 месяцев от начала ОГВ. Затяжная HBsAg-емия (от 6 до 12 месяцев) может закончиться спонтанной элиминацией поверхностного антигена из крови без формирования классической хронической HBV-инфекции, но с последующей длительной (пожизненной) персистенцией HBV [35, 36], что не требует проведения противовирусной терапии согласно существующим международным

и российским рекомендациям. При таком варианте течения острой HBV-инфекции необходим динамический мониторинг количественного уровня HBsAg и ДНК HBV в крови: до 12 месяцев от начала желтушного периода — ежемесячно, далее — в зависимости от сложившейся клинической ситуации. При формировании хронического гепатита В — наблюдение пациента согласно существующим российским рекомендациям по тактике ведения больных ХГВ. При первичном подтверждении элиминации HBsAg в крови — проведение повторного качественного (выше чувствительность) и количественного анализа методом ИФА для подтверждения отсутствия HBsAg в крови. Далее необходим мониторинг уровня вирусной нагрузки HBV каждые 6–12 месяцев и количественного уровня анти-HBs в крови, не чаще 1 раза в 12 месяцев. Учитывая возможность очень низкого уровня вирусной нагрузки HBV при скрытой HBV-инфекции, что также мы видим у нашего пациента (см. таблицу 1: через 1 год и 4 месяца от начала заболевания выявлялся уровень вирусной нагрузки в диапазоне от 5 до 15 МЕ/мл), целесообразно применять количественный метод ПЦР, позволяющий выявлять уровни вирусной нагрузки в широком диапазоне — от 5–15 до  $10^7$ – $10^8$  МЕ/мл.

Как известно, латентная HBV-инфекция является проблемой общественного здравоохранения, так как угрожает жизни пациента в случае реактивации HBV на фоне иммуносупрессивной терапии или при лечении препаратами с прямым противовирусным действием (например, в случае микст-инфекции HBV и HCV). В связи с этим для идентификации атипичного естественного течения HBV-инфекции при отсутствии данных за ОГВ необходимо определение полного спектра серологических маркеров: HBsAg, HBeAg, ДНК HBV, анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc IgM и IgG. В группах пациентов с возможным риском реактивации HBV рекомендуется определять ДНК HBV с помощью высокочувствительных молекулярно-генетических методов в комплексе с определением специфических антител (анти-HBscore IgG и анти-HBs) в крови, свидетельствующих о паст-инфекции HBV или о поствакцинальном статусе. Хроническая HBV-инфекция не всегда приводит к прогрессирующему заболеванию печени, требующему противовирусной терапии, что необходимо учитывать при ведении пациентов с выявленной HBV-инфекцией. Однако в случае выявления скрытой HBV-инфекции требуется ее превентивное проведение в виду возможного риска реактивации на фоне иммуносупрессии.

## Литература / References

1. Hoofnagle J.H., Seeff L.B., Bales Z.B., Zimmerman H.J. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med.* 1978; 298:1379–83. DOI: 10.1056/nejm197806222982502
2. Hu K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat.* 2002;9:243–57. DOI: 10.1046/j.1365-2893.2002.00344.x
3. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008;49:652–57. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.014
4. Diarra B., Youni A.T., Sorgho P.A., et al. Occult Hepatitis B Virus Infection and Associated Genotypes among HBsAg-negative Subjects in Burkina Faso. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):e2018007. DOI: 10.4084/MJHID.2018.007
5. Yuen M.F., Lee C.K., Wong D.K., et al. Prevalence of occult hepatitis B infection in a highly endemic area for chronic hepatitis B: a study of a large blood donor population. *Gut.* 2010;59:1389–93. DOI:10.1136/gut.2010.209148
6. Bamaga M.S., Sobahy T.M., Attar A.A. Quantitative DNA analysis of very low-level hepatitis B viremic patients reporting to the gastroenterology clinic. *Saudi Med J.* 2011;32(2):135–40.
7. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007;46:160–70. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.007
8. Morales-Romero J., Vargas G., García-Román R. Occult HBV infection: a faceless enemy in liver cancer development. *Viruses.* 2014;6:1590–611. DOI: 10.3390/v6041590
9. Levrero M., Pollicino T., Petersen J., et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2009;51:581–92. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022
10. Kay A., Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Res.* 2007;127:164–76. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.021
11. Samal J., Kandpal M., Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):142–63. DOI: 10.1128/CMR.00018-11
12. Zhu H.L., Li X., Li J., Zhang Z.H. Genetic variation of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(13):3531–46. DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3531
13. Raimondo G., Caccamo G., Filomia R., Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol.* 2013;35:39–52. DOI: 10.1007/s00281-012-0327-7
14. Ahmadabadi B.N., Hassanshahi G., Arababadi M.K., et al. The IL-10 promoter polymorphism at position -592 is correlated with susceptibility to occult HBV infection. *Inflammation.* 2012;35:818–21. DOI: 10.1007/s10753-011-9381-x
15. Makvandi M. Update on occult HBV infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(39):8720–34. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8720
16. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:479–86.
17. Ramezani A., Banifazl M., Eslamifard A., Sofian M., Aghakhani A. Occult hepatitis B infection in different high risk patients. *Hepat Mon.* 2012;12:467–8. DOI: 10.5812/hepatmon.7094
18. Lada O., Benhamou Y., Poynard T., Thibault V. Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBs Ag) and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B virus carriers: influence of “a” determinant variants. *J Virol.* 2006;80:2968–75. DOI: 10.1128/jvi.80.6.2968-2975.2006
19. Kim H., Lee S.A., Won Y.S., et al. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1794–803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1794
20. Bläckberg J., Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol.* 2000;33:992–7.
21. Durantel D., Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S117–31. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.016
22. Hammond S.P., Borchelt A.M., Ukomadu C., et al. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1049–59. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.05.001
23. Raimondo G., Pollicino T., Romanò L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58:254–7. DOI: 10.1016/j.patbio.2010.02.003
24. Pérez-Alvarez R., Díaz-Lagares C., García-Hernández F., et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:359–71. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182380a76
25. Di Bisceglie A.M., Lok A.S., Martin P., et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg?. *Hepatology.* 2015;61:703–11. DOI: 10.1002/hep.27609
26. Vivekanandan P., Kannangai R., Ray S.C., et al. Comprehensive genetic and epigenetic analysis of occult hepatitis B from liver tissue samples. *Clin Infect Dis.* 2008;46(8):1227–36.
27. Kim H., Lee S.A., Kim D.W., et al. Naturally occurring mutations in large surface genes related to occult infection of hepatitis B virus genotype C. *PLoS One.* 2013;8:e54486. DOI: 10.1371/journal.pone.0054486
28. Yotsuyanagi H., Ito K., Yamada N., et al. High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2013;57(7):935–42. DOI: 10.1093/cid/cit348
29. Du X., Liu Y., Ma L., et al. Virological and serological features of acute hepatitis B in adults. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(7):e6088. DOI: 10.1097/MD.0000000000006088
30. Rehmann B., Ferrari C., Pasquinelli C., Chisari F.V. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996;2:1104–8.
31. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–98. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
32. Elrashidy H., El-Didamony G., Elbahrawy A., et al. Absence of occult hepatitis B virus infection in sera of diabetic children and adolescents following hepatitis B vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:2336–41. DOI:10.4161/hv.29521
33. Lai M.W., Lin T.Y., Liang K.H., et al. Hepatitis B viremia in completely immunized individuals negative for anti-hepatitis B core antibody. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49):e5625. DOI: 10.1097/MD.0000000000005625
34. Powell E.A., Razeqhi S., Zucker S., et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in a Previously Vaccinated Injection Drug User. *Hepat Mon.* 2016;16(2):e34758. DOI: 10.5812/hepatmon.34758
35. Chu C.M., Liaw Y.F. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology.* 2007;45:1187–92. DOI: 10.1002/hep.21612
36. McMahon B.J., Holck P., Bulkow L., Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001;135:759–68. DOI: 10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00006

**Сведения об авторах**

**Дудина Кристина Рубеновна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dudinakr@mail.ru;  
г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63.

**Знойко Ольга Олеговна\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии.

Контактная информация: olgaznoyko@yandex.ru;  
г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63.

**Information about the authors**

**Kristina R. Dudina** — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.  
Contact information: dudinakr@mail.ru;  
Moscow, Volokolamskoe highway, 63.

**Olga O. Znoyko\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.  
Contact information: olgaznoyko@yandex.ru;  
Moscow, Volokolamskoe highway, 63.

Поступила: 28.06.2018

Received: 28.06.2018

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author