

СКРЫТАЯ («ОККУЛЬТНАЯ») НВВ-ИНФЕКЦИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И.А. Габдрахманов¹, К.В. Козлов¹, К.В. Жданов¹, Д.А. Гусев², А.В. Семенов³, Ю.В. Останкова³,
В.С. Сукачев¹, Д.М. Шахманов¹, С.С. Жабров¹, И.М. Юркаев¹, Г.А. Жанарстанова¹,
Т.М. Зубик¹, К.С. Иванов¹, Ю.И. Ляшенко¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Occult HBV-infection (clinical report)

I.A. Gabdrakhmanov¹, K.V. Kozlov¹, K.V. Zhdanov¹, D.A. Gusev², A.V. Semenov³, Yu.V. Ostankova³, V.S. Sukachev¹,
D.M. Shakhmanov¹, S.S. Zhabrov¹, I.M. Yurkaev¹, G.A. Zhanarstanova¹, T.M. Zubik¹, K.S. Ivanov¹, Yu.I. Lyashenko¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

³ Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

В связи с открытием во второй половине XX в. кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК (ккзДНК) вируса гепатита В (ВГВ, HBV) и установлением ее важной роли в развитии инфекционного процесса при хроническом гепатите В (ХГВ) в настоящее время активно обсуждается вопрос о выделении в естественном течении хронического гепатита В так называемой пятой фазы — оккультной (скрытой) HBV-инфекции, которая характеризуется наличием вирусной ДНК в печени (с определяемой или неопределяемой ДНК HBV в сыворотке крови) у пациентов с отрицательным тестом на HBsAg [1, 2, 7, 8].

Скрытая HBV-инфекция может развиваться у пациентов, перенесших острый гепатит В, у пациентов с ХГВ, у которых произошла элиминация HBsAg и у серонегативных пациентов, инфицированных малыми количествами вируса, недостаточными для формирования иммунного ответа. Наличие оккультной HBV-инфекции было предположено в 1970-х гг., однако серьезные исследования по этой проблеме стали проводиться с 1999 г., когда «The New England Journal» опубликовал статью с результатами анализа гепатобиоптатов на геном HBV у отрицательных по HBsAg пациентов с хроническим гепатитом В. Это исследование показало, что оккультная HBV-инфекция может приводить к циррозу печени, кроме того, при скрытой HBV-инфекции было установлено отсутствие в геноме вируса гепатита В генетических мутаций, способных препятствовать репликации вируса, а также синтезу HBsAg [1, 5].

Механизмы, приводящие к развитию скрытой HBV-инфекции, ещё требуют прояснения, но очевидно, что свойства вируса (т. е. генетическая гетеро-

генность HBV) не играют существенной роли в большинстве случаев, тогда как факторы хозяина, по-видимому, оказывают основное воздействие, подавляющее вирусную активность. В случае нарушения равновесия во взаимоотношениях между хозяином и вирусом может происходить реактивация вируса и развитие «типичного» гепатита В. Это может быть следствием изменения иммунного статуса пациента с оккультной HBV-инфекцией, в том числе при назначении иммуносупрессивной терапии. Также известно, что переливание крови и трансплантация печени от донора с оккультной HBV-инфекцией может вызвать у реципиента развитие гепатита В. Скрытая HBV-инфекция представляет большую проблему в связи с неэффективностью для ее лечения доступных на сегодняшний день противовирусных препаратов. Наконец, оккультная HBV-инфекция важна как предиктор развития гепатоцеллюлярного рака [2, 6, 9].

В настоящей статье рассмотрен клинический случай скрытой («оккультной») HBV-инфекции.

Больной Н. 38 лет. В 2010 г. во время углубленного медицинского обследования впервые был получен сомнительный результат при исследовании крови на HBsAg. Дробследование не проводилось. В 2014 г. пациент находился на лечении в одной из хирургических клиник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) с диагнозом «лимфаденопатия неясного генеза», где при обследовании также получен сомнительный результат анализа крови на HBsAg, ДНК HBV в ПЦР не обнаружена. Пациент был направлен на обследование в клинику инфекционных болезней ВМедА. На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на чувство тяжести в правом

подреберье при погрешности в диете. При объективном осмотре клинически значимой патологии со стороны органов и систем выявлено не было.

В общем анализе крови эритроциты $5,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 137 г/л, тромбоциты $232 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,8 \times 10^9/л$ (сегментоядерные 58%, лимфоциты 32%, моноциты 10%), СОЭ 3 мм/ч. В общем анализе мочи без патологии. В биохимическом анализе крови: глюкоза 4,21 ммоль/л (4,2–6,4 ммоль/л), ГГТП 44 МЕ/л (8–63 МЕ/л), билирубин общий 19,5 мкмоль/л (6,8–26 мкмоль/л), билирубин прямой 2,1 мкмоль/л (0–7 мкмоль/л), общий белок 81,4 г/л (63–87 г/л), АЛТ 43,3 МЕ/л (10–50 МЕ/л), АСТ 29,6 МЕ/л (10–50 МЕ/л), щелочная фосфатаза 78 МЕ/л (45–129 МЕ/л), амилаза 72,5 МЕ/л (28–100 МЕ/л), мочевины 3,9 ммоль/л (3–8,4 ммоль/л). В ПЦР ДНК HBV не обнаружена. Анализ крови на HBsAg, анти-HCV отрицательный. Выявлены антитела класса IgG к HBcorAg. Для исключения аутоиммунного поражения печени был проведен скрининг аутоиммунных заболеваний печени, включающий выявление антител к гладким мышцам (АГМА), антител к митохондриям (АМА), антител к микросомам печени и почек (ЛКМ), антител к париетальным клеткам желудка, а также определение антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 (АНФ). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологических изменений не обнаружено. Выполнена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании гепатобиоптата выявлен хронический активный гепатит со слабовыраженной активностью (ИГА 4 балла по Knodell) и слабым фиброзом (F1 по METAVIR). Исследование концентрации кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК HBV в гепатобиоптате: 0,603 копий/клетку. Выполнено секвенирование генома HBV, полученного из гепатобиоптата: при анализе представленной нуклеотидной последовательности в сравнении с последовательностью AV263405.1 субтипа D1 были выявлены следующие мутации. В сайте, кодирующем вход вируса в клетку С2885А, замены аминокислоты не обнаружено. В преS2/S-гена промоторе А3002Т – приводит к замене тирозина на фенилаланин. В 5'-конце преS2-гена G133A, T136A, T145A, G148A – замен аминокислот не установлено. В представленном образце не было выявлено мутаций, обуславливающих способность ВГВ к «диагностическому ускользанию».

Таким образом, было предположено, что в данном случае пациент переносит скрытую («окультурную») HBV-инфекцию, причем невозможность сероидентификации вируса не связана с так называемыми мутациями «ускользания» и, вероятно, связана с естественным течением заболевания. По результатам проведенного обследования был вынесен диагноз: Хронический гепатит В (HBsAg «–», ДНК HBV «–», анти-HBcor Ig G «+», ккзДНК в гепатобиоптате «+») со слабовыраженной активностью (4 балла по Knodell) и слабым фиброзом (F1 по METAVIR).

Приведенный клинический пример свидетельствует о том, что наличие у пациента клинико-лабораторных и инструментальных признаков хронического диффузного воспаления в ткани печени при отсутствии HBsAg, анти-HCV, анти-HDV, ДНК HBV и наличии анти-HBcor Ig G в сыворотке крови требует, в том числе, проведения исследования биоптата печени на содержание кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК (ПЦР) для исключения скрытой HBV-инфекции [1, 3]. Своевременная диагностика данного состояния требует динамического наблюдения за такими пациентами, что в конечном итоге существенно повлияет на исход заболевания.

Литература

1. Габдрахманов, И.А. Клинико-вирусологическая и морфологическая характеристика хронического гепатита В на различных фазах заболевания : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Габдрахманов. – СПб., 2016. – 12 с.
2. Габдрахманов, И.А. Взаимосвязь кольцевой ковалентно-замкнутой дезоксирибонуклеиновой кислоты и клинико-вирусологических показателей у больных хроническим вирусным гепатитом В / И.А. Габдрахманов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 1. – С. 234–241.
3. Габдрахманов, И.А. Взаимосвязи вирусологических и морфологических показателей в фазах иммунного контроля и реактивации у больных хроническим гепатитом В / И.А. Габдрахманов [и др.] // Журнал инфектологии – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 37–43.
4. Bes, M. T cell responses and viral variability in blood donation candidates with occult hepatitis B infection / M. Bes [et al.] // Journal of hepatology. – 2012. – Vol. 56, №. 4. – P. 765–774.
5. Cacciola, I. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease / I. Cacciola [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 341, № 1. – P. 22–26.
6. Mason, A.L. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen / A.L. Mason [et al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 27, №. 6. – P. 1736–1742.
7. Raimondo, G. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection / G. Raimondo [et al.] // Journal of hepatology. – 2008. – Vol. 49, №. 4. – P. 652–657.
8. Torbenson, M. Occult hepatitis B / M. Torbenson, D.L. Thomas // The Lancet infectious diseases. – 2002. – Vol. 2, №. 8. – P. 479–486.
9. Wong, D.K.H. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma / D.K.H. Wong [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 54, №. 3. – P. 829–836.

References

1. Gabdrahmanov, I.A. Kliniko-virusologicheskaja i morfolo-gicheskaja harakteristika hronicheskogo gepatita B na razlichnyh fazah zaboлевaniya: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk / I.A. Gabdrahmanov. – SPb., 2016. – 12 s.
2. Gabdrahmanov, I.A. Vzaimosvjaz kolcevoj kovalentno-zamknutoj dezoksiribonukleinovoj kisloty i kliniko-virusologicheskikh pokazatelej u bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom V / I. Gabdrahmanov, K. Kozlov, V. Sukachev i dr. // Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. – 2016. – №1. – S. 234-241.

3. Gabdrahmanov, I.A. Vzaimosvjazi virusologicheskikh i morfologicheskikh pokazatelej v fazah immunnogo kontrolja i reaktivacii u bol'nyh hronicheskim gepatitom V / I. Gabdrahmanov, A.Semenov, Ju. Ostankova, K. Kozlov i dr. // Zhurnal infektologii — 2015. — Т. 7, №4. — С. 37–43.

4. Bes, M. T cell responses and viral variability in blood donation candidates with occult hepatitis B infection / M. Bes, V. Vargas, M. Piron [et al.] // Journal of hepatology. — 2012. — Vol. 56, №. 4. — P. 765–774.

5. Cacciola, I. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease / I. Cacciola, T. Pollicino, G. Squadrito [et al.] // New England Journal of Medicine. — 1999. — Vol. 341, №. 1. — P. 22–26.

6. Mason, A.L. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B

surface antigen / A.L. Mason, L. Xu, L. Guo [et al.] // Hepatology. — 1998. — Vol. 27, №. 6. — P. 1736–1742.

7. Raimondo, G. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection / G. Raimondo, J.P. Alain, M.R. Brunetto [et al.] // Journal of hepatology. — 2008. — Vol. 49, №. 4. — P. 652–657.

8. Torbenson, M. Occult hepatitis B / M. Torbenson, D.L. Thomas // The Lancet infectious diseases. — 2002. — Vol. 2, №. 8. — P. 479–486.

9. Wong, D.K.H. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma / D.K.H. Wong, F.Y. Huang, C.L. Lai [et al.] // Hepatology. — 2011. — Vol. 54, №. 3. — P. 829–836.

Авторский коллектив:

Габдрахманов Ильнур Агисович — начальник научно-исследовательской лаборатории НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-921-885-37-57, e-mail: ilnur87rahmanov@yandex.ru

Козлов Константин Вадимович — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: kosttiak@mail.ru

Жганов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)407-83-58, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Семенов Александр Владимирович — заведующий лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)233-34-83, e-mail: alexsemenov@yahoo.com

Останкова Юлия Владимировна — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-31-55, e-mail: shenna1@yandex.ru

Сукачев Виталий Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Шахманов Дмитрий Михайлович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: Dmitry.shakhmanov@gmail.com

Жабров Сергей Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: 812-77@mail.ru

Юркаев Игорь Михайлович — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: Valerka.07@mail.ru

Жанарстанова Галина Альбертовна — врач отделения диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов Центра клинической и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: galz@nwgsm.ru

Зубик Терентий Михайлович — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26

Иванов Константин Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26