

## КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА HBsAg–НЕГАТИВНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ СТАЦИОНАРНОГО ЗВЕНА

Е.О. Шибаева<sup>1</sup>, М.В. Понятишина<sup>1</sup>, И.В. Хомченко<sup>2</sup>, О.Е. Никитина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

### Clinical laboratory characteristic of hospitalized patients with HBsAg negative chronic hepatitis B

E.O. Shibaeva<sup>1</sup>, M.V. Ponyatishina<sup>1</sup>, I.V. Khomchenko<sup>2</sup>, O.E. Nikitina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

**Резюме.** Одной из фаз естественного течения хронического гепатита В является «HBsAg-негативная» фаза, клиническое и прогностическое значение которой в настоящее время окончательно не определено. В данном исследовании оценивалась частота встречаемости «HBsAg-негативной» фазы хронического гепатита В среди пациенток, проходивших стационарное лечение в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (г. Санкт-Петербург), за период 2010–2012 гг. Проанализированы возрастная структура этих больных и их клинико-лабораторные показатели, установлена частота цирротической стадии заболевания. «HBsAg-негативная» фаза выявлена у четверти больных хроническим гепатитом В с преобладанием лиц среднего возраста (45–59 лет). У 84 (67,2%) пациентов стационарного этапа лечения с HbsAg-негативным хроническим гепатитом В диагностирована цирротическая стадия заболевания. Таким образом, спонтанная элиминация HBsAg из сыворотки крови не всегда свидетельствует о прогностически благоприятном течении хронического гепатита В.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, HBsAg-негативная фаза, цирроз.

### Введение

На фоне снижения заболеваемости острым гепатитом В растет доля хронических форм заболевания [1, 2]. Считается, что вирус гепатита В в 100 раз более инфекционен, чем ВИЧ [3], поэтому не приходится ожидать снижения числа заболевших этим недугом.

Проявления и варианты течения хронического гепатита В (ХГВ) чрезвычайно разнообразны. В естественном течении заболевания выделяют пять фаз: 1) фаза иммунной толерантности; 2) фаза иммунной реактивности; 3) фаза неактивного носительства; 4) фаза HBeAg-негативного ХГВ; 5) фаза HBsAg-негативная. В HBsAg-негативной фазе происходит спонтанная элиминация HBsAg из сыворотки крови, в которой определяются

**Abstract.** One of the phases of the natural course of chronic hepatitis B is «HBsAg negative» phase, the clinical and prognostic significance of which is not defined yet. The frequency of HBsAg negative phase of chronic hepatitis B among the hospitalized patients of Clinical Infectious Diseases Hospital named by S.P. Botkin (Saint-Petersburg), for the period of 2010–2012 was assessed in this study. We analyzed the age structure of the patients, their clinical-laboratory indexes and set the frequency of cirrhotic stage of disease. The «HBsAg negative» phase is revealed among quarter of patients with chronic hepatitis B the middle aged group (45–59 years old). The 84 (67,2%) hospitalized patients with HBsAg negative chronic hepatitis B diagnosed were given a diagnosis of cirrhotic stage disease. Thus, the spontaneous clearance of HBsAg from blood serum is not always the evidence of the prognostically favorable course of chronic hepatitis B.

**Key words:** chronic hepatitis B, «HBsAg negative» phase, cirrhosis.

анти-HBcAg и, возможно, анти-HBsAg, при этом DNA HBV обычно не обнаруживается. У ряда пациентов в течение длительного времени DNA HBV определяется в низкой концентрации ( $\leq 200$  МЕ/мл) в крови и биоптатах печени [4], что соответствует латентной (скрытой) фазе HBV-инфекции.

Спонтанное исчезновение HBsAg при естественном течении ХГВ (без применения ПВТ) наблюдалось с частотой 2,5–3% у мужчин молодого и среднего возраста. Появление анти-HBsAg на фоне исчезновения HbsAg регистрировалось среди пациентов-европейцев с частотой 0,72% в год, среди пациентов Азии – 0,07% в год [5].

HBcAg – ядерный антиген вируса, выявляется в ткани печени иммуногистохимическими методами и не секретируется в кровь. В сыворотке крови

определяют антитела к HBsAg классов IgM и IgG [6]. Они не обладают вирус-нейтрализующими свойствами и могут обнаруживаться в крови больных ХГВ в течение многих лет; при этом образования анти-HBs не происходит [7].

Интерес к латентной форме HBV-инфекции обусловлен ее возможностью к реактивации. Случаи манифестации заболевания на фоне отсутствия HBsAg при наличии суммарных анти-HBsAg в сыворотке крови отмечены у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, лиц, получающих иммуносупрессивную терапию, и ВИЧ-инфицированных [8, 9]. Риск гемоконтактной передачи HBV от пациентов с изолированными anti-HBcAg IgG обусловлен наличием внепеченочных резервуаров возбудителя [9]. Клиническое значение HBsAg-негативной фазы ХГВ в настоящее время находится в стадии изучения. Существует мнение о возможности развития гепатоцеллюлярной карциномы после спонтанной элиминации HBsAg у пациентов с ХГВ в цирротической стадии [10], что является крайне неблагоприятным прогностическим признаком.

**Цель исследования** – определить частоту встречаемости HBsAg-негативного ХГВ среди пациентов инфекционного стационара и оценить динамику этого показателя за 2010–2012 гг. Проанализировать клиническое течение и лабораторные показатели HbsAg-негативного ХГВ у лиц стационарного этапа лечения.

#### Материалы и методы

В обследование включены 505 пациентов с диагнозом ХГВ, находившихся на стационарном лечении в отделении № 29 КИБ им. С.П. Боткина (г. Санкт-Петербург) в 2010–2012 гг. Отделение является клинической базой кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Диагноз ХГВ установлен на основании стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов, принятых в гепатологии. Определение стандартных биохимических показателей (АлАТ, АсАТ, общий билирубин и фракции, ГГТП, протениограмма, ПТИ, мочевины, креатинина, глюкозы) и серологических маркеров вирусных гепатитов проводилось в биохимической и вирусологической лабораториях КИБ им. С.П. Боткина с использованием автоматических анализаторов «Cobas Integro» (Швейцария), «Старт» (Россия), «ELISEI» (Италия) и диагностических наборов «Вектор-Бест» (Россия) для автоматических анализаторов. Верификация гепатита основывалась на интерпретации

серологических маркеров инфицирования HBV согласно п. 4.1. санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341-08. Этиологическая принадлежность заболевания к ХГВ подтверждена наличием изолированных анти-HBcAg в сыворотке крови, а отсутствие HBsAg позволило отнести заболевание к HBsAg-негативной фазе. Моноинфицированность подтверждена отсутствием маркеров вирусов гепатитов А, С, D и ВИЧ-инфекции. В ходе исследования проведён ретроспективный и проспективный анализ медицинской документации пациенток за 2010–2012 гг.

#### Результаты и обсуждение

Данные о частоте HbsAg-негативной фазы ХГВ у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Установлено, что частота встречаемости HbsAg-негативного ХГВ среди пациентов в целом за 2010–2012 гг. составила 24,8% (n=505): 46 (27,4%) случаев в 2010 г. (n=168), 47 (28,8%) – в 2011 г. (n=163), 32 (18,4%) – в 2012 г. (n=174).

Таблица 1

**Число пациентов с HbsAg-негативным ХГВ (n=505)**

Год	Число пациентов с ХГВ (n=505)		Число пациентов с HBsAg-негативным ХГВ (n=125)	
	Абс. значение	Доля, %*	Абс. значение	Доля, %*
2010	168	27,4	46	27,4
2011	163	28,8	47	28,8
2012	174	18,4	32	18,4
Всего	505	100	125	100

\* – % больных HBsAg-отрицательным гепатитом от общего числа пациентов с ХГВ.

Таким образом, среди госпитализированных больных этиологическая принадлежность заболевания к HBsAg-негативной фазе ХГВ составила 24,8% (n=505). Согласно исследованиям других авторов, HBsAg-негативная фаза ХГВ диагностировалась чаще – в 68,5% случаев [11], что можно объяснить разностью выборки больных.

Средний возраст пациентов составил  $57,2 \pm 2,1$  лет с преобладанием лиц среднего (45–59 лет) – 43,2% случаев и пожилого (60–74 лет) возраста – 33,6%, тогда как у больных молодого возраста (18–29 лет) указанный вариант течения ХГВ регистрировался крайне редко – в 2 случаях (1,6%). Распределение больных по возрасту согласно классификации симпозиума ВОЗ по геронтологии (1963) представлено в таблице 2.

Таблица 2

## Возрастная структура пациентов с HbsAg-негативным ХГВ (n=125)

Возраст, лет	2010 г.		2011 г.		2012 г.		Всего человек	
	Абс. знач., (n = 46)	Доля, %	Абс. знач., (n = 47)	Доля, %	Абс. знач. (n = 32),	Доля, %	Абс. знач., (n = 125)	Доля, %
18 – 29 (молодой)	1	2,1	1	2,1	0	0	2	1,6
30 – 44 (зрелый)	6	13,0	7	14,8	3	9,3	16	12,8
45 – 59 (средний)	21	45,6	21	44,6	13	40,6	55	44,0
60 – 74 (пожилой)	10	21,7	15	31,9	13	40,6	38	30,4
75 и старше (старческий)	8	17,3	3	6,3	3	9,3	14	11,2
Всего	46	36,8	47	37,6	32	25,6	125	100

Полученные результаты в целом соотносятся с данными аналитического обзора по вирусным гепатитам, согласно которым основную группу больных ХГВ в Санкт-Петербурге составляют лица в возрасте 50 – 59 лет [1].

При сборе жалоб и анамнеза большинство пациентов указывали на проявления астенического -107 (85,6 %), диспепсического – 102 (81,6%) и геморрагического (эпизодические десневые или носовые кровотечения) синдромов – 109 (87,2%), тогда как боли в суставах отмечали лишь 15 (12%) больных. В периоде обострения заболевания желтуха наблюдалась у 54 (43,2%) пациентов, проявления геморрагического синдрома в виде геморрагической сыпи, носовых кровотечений, кровотечений из ВРВП – у 69 (55,2%).

Средние показатели билирубина сыворотки крови у пациентов составили  $113 \pm 23$  ммоль/л, АлАТ –  $141 \pm 37,3$  Ед/л, что свидетельствует о средней степени выраженности экскреторно-билиарного и невысокой активности цитолитического синдромов, что в целом характерно для ХГВ.

Обычно активность АлАТ выше, чем АсАТ. Однако при прогрессировании заболевания и развитии цирроза печени может наблюдаться обратное соотношение [4], что имело место у 57 (45,6%) пациентов, включенных в исследование.

Характерные признаки цирроза — прогрессирующее снижение уровня альбумина плазмы и/или повышение уровня гамма-глобулинов и удлинение протромбинового времени, часто сопровождаются снижением числа тромбоцитов [4]. Е.В. Эсауленко и соавт. (2012) регистрировала тромбоцитопению у 11% больных ХГВ старше 40 лет. Проявления тромбоцитопении усугубляются с увеличением возраста больных и нарастанием степени фиброза печени [12].

У пациентов с ХГВ в HbsAg-негативной фазе средние показатели альбумина плазмы составили  $52,6 \pm 7,6\%$  (от 37,3% до 65,6%), гамма-глобулинов –  $22,3 \pm 7,36\%$ , ПТИ –  $71,3 \pm 33,3\%$  (от 38,0% до 104,0%). Гипопротромбинемия ниже 60% отмечена у 17 (13,6%) пациентов. Тромбоцитопения наблюдалась у 43 (34,4%) больных, что, наряду с гипопротромбинемией, усугубляло риск возникновения и степень проявлений геморрагического синдрома.

У 84 (67,2%) больных с HbsAg-негативным ХГВ (n = 125) диагностирован цирроз печени. Подавляющее большинство пациентов данной группы (83,3%) были госпитализированы с клинико-лабораторными показателями субкомпенсации (класс В) и декомпенсации (класс С) по шкале Child – Turcotte – Pugh – 30 (35,7%) и 40 (47,6%) случаев соответственно.

Клиническими маркерами суб- и декомпенсации цирроза печени были проявления печеночной энцефалопатии, отечно-асцитического и геморрагического синдромов. Около трети всех пациентов (2012 год – 29,0%, 2011 – 29,8%, 2010 – 37,0%) с ХГВ в HbsAg-негативной фазе были госпитализированы в фазе декомпенсации цирроза с проявлениями отечно-асцитическим синдромом, резистентностью асцита к проводимой терапии (мочегонные средства, белковые препараты оказываются неэффективными), что обусловило проведение лапароцентеза. В связи с тяжестью течения заболевания 7 (5,6%) больным потребовалось лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Среди пациентов данной группы наблюдался один летальный исход. Причиной смерти 41-летней пациентки стала острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне декомпенсации цирротической стадии ХГВ с проявлениями печеночной энцефалопатии, отечно-асцитического и геморрагического синдромов.

**Выводы**

1. У четверти пациентов, госпитализированных с диагнозом ХГВ, диагностирована HBsAg-негативная фаза заболевания.
2. За период 2010 – 2012 гг. у пациентов стационарного звена с ХГВ в HBsAg-негативной фазе наблюдалась высокая частота цирротической стадии, в том числе с прогрессированием вплоть до декомпенсации.
3. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие анти-HBcAb в сыворотке крови при отсутствии HBsAg и его сероконверсии могут быть ассоциированы с риском развития цирроза печени.

**Литература**

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.Б. Жембрина. – СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2013. – С. 6–112
2. Рахманова, А.Г. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами в Санкт-Петербурге / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев // Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция – СПб.: Изд-во ВВМ, 2011. – С. 7–10.
3. Михайлов, М.И. Вирусы гепатита / М.И. Михайлов // Клиническая гепатология. – 2009. – № 1. – С. 15–24.
4. European Association for Study of the liver EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection // J.of Hepatology. – 2012. – № 57. – P. 167–168.
5. Chu, C.M. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection / C.M. Chu, Y.F. Liaw // Antivir. Ther. – 2010. – № 15 (2). – P. 133–143.
6. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В и Д / Д.Т. Абдурахманов. – М.: Геотар-Медиа, 2010. – 150 с.
7. Жданов, К.В. Последние достижения в лечении хронического гепатита В: с чего начинать стартовую терапию / К.В. Жданов // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 18–25.
8. Sugauchi, F. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy / F. Sugauchi [et al.] // J Med Virol. – 2011. – V. 83 (3). – P. 412–418. – doi: 10.1002/jmv.21995. PMID: 21264861
9. Ивашкин, В.Т. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – № 1.- С. 4–16.
10. Pawlotsky, J.M. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach / J.M. Pawlotsky [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – № 134. – P. 405–415.
11. Карев, В.Е. Сравнительная характеристика клинического течения повреждения и регенерации печени при хронической HBV- и HCV-инфекции / В.Е. Карев, Ю.В. Лобзин, В.А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 91–98.
12. Эсауленко, Е.В. Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляция с лабораторно-морфологическими показателями / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 5. – С. 67–72.

**References**

1. Virusnye gepatity v Rossiyskoy Federatsii. Analiticheskiy obzor. 9 vypusk [Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. issue 9] pod red. V.I. Pokrovskogo, A.B. Zhebruna.- SPb.: FBUN NIEM im. Pastera; 2013: 6-112 (in Russian).
2. Rakhmanova A.G., Yakovlev A.A. Khronicheskie virusnye gepatity i VICH-infektsiya [Chronic viral hepatitis and HIV infection]. SPb.: Izd-vo VVM, 2011: 7-10 (in Russian).
3. Mikhaylov M. I. Klinicheskaya gepatologiya. – 2009; 1:15-24 (in Russian).
4. European Association for Study of the liver EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J.of Hepatology. 2012; 57:167-168
5. Chu C., Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection Antivir. Ther. 2010.15(2):133-143.
6. Abdurakhmanov D.T., Chronic hepatitis B i D [Chronic hepatitis B and D]. Geotar- Media, 2010; (in Russian).
7. Zhdanov K.V. Zhurnal infektologii. 2011; 3(4): 18-25 (in Russian).
8. Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugi-yama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. J Med Virol. 2011; 83(3): 412-8.
9. Ivashkin V.T., Morozova M.A., Maevskaya M.V., Sokolina I.A, German E.N., Bundina M.V. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2009; 1: 4- 16 (in Russian).
10. Pawlotsky JM., Dusheiko G., Hatzakis A., et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. Gastroenterology 2008; 134: 405-415.
11. Karev V.E., Lobzin Yu. V, Tsinzerling V. A., Zhurnal infektologii. 2013; 5(1): 91-98 (in Russian).
12. Esaulenko E.V., Nikitina O.E., Poretskova E. A., Pisareva M. M. Zhurnal infektologii. 2012; 4(5): 67-72 (in Russian).

**Авторский коллектив:**

**Шибяева Елена Олеговна** – заочный аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-921-744-40-11, e-mail: elena.shibaeva@gmail.com

**Понятишина Марина Владимировна** – доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)295-06-46, +7-921-953-10-70, e-mail: spb@gpma.ru 9088365@mail.ru

**Хомченко Ирина Васильевна** – заведующая 29-м отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)274-90-65, +7-911-739-64-44, e-mail: irina.chom@mail.ru

**Никитина Олеся Евгеньевна** – научный сотрудник кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-981-741-69-61, e-mail: nikitina@influenza.spb.ru