

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШИБАЕВА

Елена Олеговна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
HBsAg-НЕГАТИВНОГО ГЕПАТИТА В**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук профессор
Эсауленко Елена Владимировна

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О HBsAg-НЕГАТИВНОМ ГЕПАТИТЕ В (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1.Современные возможности диагностики хронического вирусного гепатита В.....	13
1.2.Частота встречаемости HBsAg-негативного гепатита В в популяции пациентов с хроническими вирусными гепатитами и его клиническая значимость.....	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Общая характеристика пациентов.....	36
2.2. Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования.....	38
2.3. Морфологическое исследование.....	42
2.4. Статистическая обработка данных.....	43
ГЛАВА 3 ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ HBsAg-НЕГАТИВНОГО ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	44
3.1. Частота встречаемости HBsAg-негативного гепатита В среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами, наблюдающихся амбулаторно и госпитализированных в инфекционный стационар.....	44
3.2. Частота встречаемости HBsAg-негативного гепатита В среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами, госпитализированных в инфекционный стационар с последующим летальным исходом.....	52
ГЛАВА 4 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С HBsAg-НЕГАТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ В	55

ГЛАВА 5 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА HBsAg-НЕГАТИВНОГО ГЕПАТИТА В С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ.....	72
5.1 Клинические и лабораторные особенности HBsAg-негативного гепатита В у пациентов с исходом в цирроз печени.....	72
5.2 Результаты постмортального морфологического исследования ткани печени с использованием иммуногистохимического метода у пациентов с HBsAg-негативным гепатитом В.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРВП	Варикозное расширение вен пищевода
ВГВ	Вирус гепатита В
ВГС	Вирус гепатита С
ВГД	Вирус гепатита Д
ГГТП	Гаммаглутамилтранспептидаза
ГЦК	Гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГА	Индекс гистологической активности
ИГХ	Иммуногистохимическое исследование
НВГ	Неверифицированный вирусный гепатит
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ПЭП	Печеночная энцефалопатия
РФ	Российская Федерация
ЦП	Цирроз печени
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ХВГВ	Хронический вирусный гепатит В
HBcorAb	Антитела к HBcoreAg
HBsAb	Антитела к HBsAg
HBcorAg	Сердцевинный антиген вируса гепатита В
HBеAg	Предсердцевинный антиген вируса гепатита В
HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
HBsAg(-)ГВ	HBsAg-негативный гепатит В

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Известно, что приблизительно у 30% населения Земли обнаруживаются серологические маркеры текущей, либо уже перенесённой, ВГВ-инфекции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2015 году оценочное число хронически инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) составило 257 миллионов, в основном взрослых, рожденных до внедрения программ вакцинации против гепатита В. Ежегодно около 686 000 пациентов умирает от осложнений или исходов хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) [5,6].

В Российской Федерации (РФ) заболеваемость ХВГВ в последнее десятилетие остается практически на одном уровне[18]. Среднефедеральный показатель за последние десять лет составил 12,1 случая на 100 000 населения [4]. В Северо-Западном федеральном округе Санкт-Петербург обеспечивает основную долю больных ХВГВ [2,4].

Случай ХВГВ диагностируется при циркуляции HBsAg в сыворотке крови пациента в течение не менее 6 месяцев после инфицирования и без клинического улучшения [8,23]. Однако, в настоящее время доказано, что сероконверсия по HBsAg при остром гепатите не является абсолютным признаком элиминации вируса из организма пациента и его выздоровления. В 2008 году экспертной группой Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) были представлены доказательства возможного течения ХВГВ без HBsAg, который принято называть в мировой литературе «окультурным», русскоязычной – скрытый [128].

ХВГВ является заболеванием, динамически изменяющимся с течением времени, за счет взаимодействий между вирусом и иммунной системой пациента. Заболевание характеризуется сменой патогенетически обусловленных фаз, к которым в 2009 году была добавлена HBsAg-негативная, являющаяся скрытым гепатитом [103].

В настоящее время в литературе встречаются сведения, как о клинической, так и эпидемиологической значимости HBsAg-негативного гепатита (HBsAg(-)ГВ) [67,122,84,103,123]. HBsAg(-)ГВ может протекать разнообразно, от латентного течения до клинически выраженной симптоматики, в том числе, с признаками печеночной недостаточности, формированием цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В ряде случаев возможна передача ВГВ от «скрытых» носителей при трансплантации донорских органов и переливании крови. Описаны случаи реактивации инфекции с клинической манифестацией у пациентов с иммуносупрессией, в том числе, развившейся на фоне химиотерапии, при использовании кортикостероидов и других иммуносупрессивных препаратов [81,82,136,68,142,32,33,34,135,83].

Степень разработанности темы

В современной литературе достаточно полно освещены вопросы этиологии, патогенеза и терапии ХВГВ, однако данных о критериях диагностики, распространенности и клинико-морфологических особенностях HBsAg(-)ГВ недостаточно.

Согласно принятым в РФ критериям диагностики, считается, что наличие в крови HBsAb в сочетании с HBcorAb при отсутствии HBsAg в период реконвалесценции острого гепатита свидетельствует о завершившейся инфекции [23]. Однако, в соответствии с рекомендациями EASL, наличие изолированных HBcorAb в сыворотке крови при положительных/отрицательных HBsAb в отсутствии HBsAg, позволяет диагностировать ХВГВ. Отсутствие ДНК ВГВ в плазме крови не исключает ее наличия в печени [67]. Исследования в данном направлении малочисленны, так как в настоящее время биопсия печени для выявления ДНК ВГВ применяется редко в связи с инвазивностью процедуры, а тесты для её детекции в гепатобиоптатах не стандартизированы.

В РФ, так же как и в других странах, официальная регистрация не предусматривает выделения HBsAg(-)ГВ из числа пациентов ХВГВ в отдельную

графу, тактика ведения пациентов не разработана, что и предопределило проведение настоящего исследования.

Цель исследования

Обосновать необходимость оптимизации диагностики и тактики ведения пациентов с HBsAg-негативным гепатитом В, на основании анализа результатов комплексного клинико-лабораторного, инструментального и морфологического исследования.

Задачи исследования

1. Изучить этиологическую структуру хронических вирусных гепатитов на различных этапах оказания специализированной медицинской помощи с определением частоты встречаемости HBsAg-негативного гепатита В у пациентов с ХВГВ.

2. На основании анализа клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов, оценить спектр и выраженность клинических проявлений HBsAg-негативного гепатита В с определением стадии заболевания.

3. Оценить степень тяжести цирротической стадии HBsAg-негативного гепатита В и дополнить параметры, определяющие степень компенсации и декомпенсации заболевания.

4. Изучить диагностическую информативность постмортального исследования ткани печени умерших больных HBsAg-негативным гепатитом В для подтверждения этиологической принадлежности заболевания и клинического диагноза.

5. Оптимизировать алгоритм диагностики и тактики ведения пациентов с HBsAg-негативным гепатитом В.

Научная новизна

Впервые установлена частота встречаемости HBsAg-негативного гепатита В у пациентов с ХВГВ, находившихся на амбулаторном и стационарном этапах оказания специализированной медицинской помощи, а также с летальными исходами.

Получены дополнительные данные о диагностической значимости HBcIgAb и HBsAb в качестве маркеров ХВГВ.

Впервые получены данные о клиническом течении HBsAg-негативного гепатита В и исходах заболевания на основании анализа результатов клинико-лабораторных, серологических и морфологических методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования указывают на высокую распространенность HBsAg-негативного ГВ в популяции пациентов с ХВГВ, в связи с чем целесообразно расширение «панели» скрининговых маркеров ВГВ с включением HBcIgAB.

Комплексный подход с применением клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования пациентов и морфологических методов с использованием иммуногистохимического исследования печени, научно обоснован и эффективен для постановки диагноза HBsAg-негативного ГВ, его подтверждения и определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

Определены особенности клинического течения HBsAg-негативного гепатита В.

Оптимизирован алгоритм диагностики и тактики ведения пациентов.

Основные положения и результаты исследования используются в практической работе СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 107», СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина», в педагогическом процессе кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе применена общенаучная методология с использованием системного подхода, основанного на методах доказательной медицины. Для решения поставленных цели и задач применены адекватные клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы оценки состояния пациента. В работе применялись методы ретроспективного и проспективного анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В этиологической структуре ХВГ доля ХВГВ среди госпитализированных больных составила 33,9%, а наблюдавшихся амбулаторно – 36,9%. Частота встречаемости HBsAg-негативного ГВ у пациентов с ХВГВ зависит от этапа оказания специализированной медицинской помощи.

2. Анализ результатов клинико-лабораторного обследования в общей когорте пациентов с HBsAg-негативным ГВ выявил вариабельность клинического течения и стадий заболевания, вплоть до цирротической (52,1%).

3. Стадии выраженного фиброза (F3 – 4) HBsAg-негативного ГВ подтверждены инструментальными методами в 55,4% случаев. Выявленными факторами тяжести цирроза в исходе HBsAg-негативного ГВ являются: уровни титров HBsAb, альбумина, ПТИ, тромбоцитов и гамма-глобулинов.

4. Постмортальное морфологическое исследование ткани печени пациентов с циррозом с прижизненно отрицательным HBsAg в сыворотке крови подтвердило клинический диагноз ХВГВ.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется достаточным числом наблюдений с использованием современных разноплановых методов исследования, соответствием критериям включения и исключения из исследования, применением современных методов обработки данных и статистического анализа.

Результаты диссертации доложены на: XI международном симпозиуме гепатологов «Актуальные вопросы гепатологии» (Гродно, Беларусь, 2015г.); IV Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2016г.); IX Пленуме Национального общества патологоанатомов (Архангельск, 2016г.); XV Российско-итальянской конференции «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных и паразитарных заболеваний» (Калининград, 2016г.); VII Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как проблема – вчера, сегодня, завтра» (Великий Новгород, 2016г.); XIV Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2016г.); XVI Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе (Санкт-Петербург, 2017г.); V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо-опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2018г.); Заседании проблемной комиссии «Вирусные гепатиты» Ученого совета Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Москва, 2018г.).

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор совместно с научным руководителем провела определение темы исследования, целей и задач. Автором самостоятельно проведен подбор и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме. Автор самостоятельно проводила клиническое обследование и наблюдение пациентов, ретроспективный анализ историй болезней, амбулаторных карт пациентов и формировала группы исследования. Автор полностью сформировала базу данных, выполнила статистическую и графическую обработку материала, обобщила полученные результаты.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трёх глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 183 источника, из которых 33 отечественных и 150 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О HBsAg-НЕГАТИВНОМ ГЕПАТИТЕ В (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ВГВ-инфекция, по-прежнему, остается одной из наиболее распространенных инфекцией в мире, несмотря на активное внедрение профилактических программ с включением вакцинации против гепатита В в «национальные календари профилактических прививок» большинства стран. В настоящее время данная инфекция признана медицинской и социально-экономической проблемами мирового здравоохранения. В РФ острый и хронический вирусный гепатит В входит в перечень социально-значимых заболеваний [20]. ВОЗ включила вирусные гепатиты, в том числе гепатит В, в основные приоритеты общественного здравоохранения 21 века. [5,6,8] В 2010 году по данным исследователей, изучающих мировую заболеваемость, ВГВ-инфекция включена в патологию определяющую уровень летальности и занимает 10 место по числу летальных исходов. Согласно оценочным данным ВОЗ на апрель 2017 г. в мире ежегодно умирает около 686 000 человек [6]. Известно, что приблизительно у 30% населения Земли обнаруживаются серологические маркеры текущей, либо уже перенесённой ВГВ-инфекции. По оценке ВОЗ в 2015 году 257 миллионов человек в мире хронически инфицированы ВГВ, в основном взрослых, рожденных до внедрения вакцины против гепатита В [2,4,5,6].

Хорошо известно, что ВГВ-инфекция клинически может протекать разнообразно: от острого гепатита до тяжелых исходов ХВГВ (цирроза печени и/или гепатокарциномы). В ряде случаев, при естественном течении ВГВ-инфекция может вызывать скрытые или латентные формы, приводя к поздней диагностике, следовательно, своевременно не оказанной специализированной помощи [1,3,9,12,24,25,181].

1.1 Современные возможности диагностики хронического вирусного гепатита В

В настоящее время диагностика ХВГВ является комплексной и основана на оценке клинического течения заболевания, специфической верификации диагноза (серологические маркеры вируса, репликативная активность вируса), а также определения стадии и степени активности патологического процесса в печени [1,3,15,18,22,23].

В реальной клинической практике этиологическая принадлежность острых или хронических вирусных гепатитов подтверждается серологическими маркерами вируса с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Для определения ВГВ актуальным является детекция сывороточных антигенов и антител к ним: HBsAg, HBeAg, HBcorAb (IgG и IgM), HBsAb, HBeAb [1,3,8, 23].

Традиционно считалось и считается до сих пор, что в диагностическом плане наибольшая значимость принадлежит поверхностному антигену вируса – HBsAg, который так же является основным скрининговым маркером ВГВ. При инфицировании, именно HBsAg появляется в сыворотке крови первым (через 3–5 недель), задолго до появления патогмоничных синдромов заболевания и повышения активности аминотрансфераз. HBsAg обнаруживается в крови у 80% больных ОГВ, исчезая через 1–2 месяца после появления желтухи [21,23,29].

С 2003г. возможности отечественных тест-систем при определении HBsAg регламентируются чувствительностью 0,1 МЕ/мл. Однако в некоторых случаях концентрация HBsAg может быть ниже данной величины. В настоящее время разработаны более чувствительные тест-системы, позволяющие выявить HBsAg в сыворотке крови при его низкой концентрации (0,01 МЕ/мл) [1,3,10,11,19,24].

HBsAg является оболочкой как самих вирусов (инфекционных вирионов ВГВ), так и субвирусных частиц, которые не содержат нуклеокапсида. Таким образом, HBsAg в сыворотки крови отражает не только присутствие инфекционных сферических вирионов ВГВ (частиц Дейна), но и дефектных HBsAg-частиц (сферических и филаментных). Гиперпродукция HBsAg

существенно снижает иммунный ответ организма в отношении ВГВ. Именно высокая концентрация HBsAg в сыворотке крови пациентов с ХВГВ является ранним предиктором развития ГЦК. По мнению некоторых исследователей, необходимо использовать количественное определение концентрации HBsAg для выявления лиц группы риска, с целью ранней диагностики малигнизации и решением вопроса о дальнейшей терапевтической тактике [3,26,29,30,40,].

Высокий уровень титров HBsAg (более 1000 МЕ/мл) в сыворотке крови является фактором риска прогрессирования заболевания, даже при низкой вирусной нагрузки (<2000 МЕ/мл). Риск ГЦК у пациентов с сывороточной ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл в 13,7 раз выше при концентрации HBsAg более 1000 МЕ/мл, чем у пациентов, имеющих HBsAg <1000 МЕ/мл [48,49,50,3,182,165].

Персистенция HBsAg в сыворотке крови пациентов более шести месяцев указывает на хронизацию патологического процесса в печени, риск развития которой после острой фазы у взрослых, по мнению разных авторов, составляет от 5 до 10% [23,6,3,8].

В настоящее время доказано, что концентрация HBsAg отражает уровень внутрипеченочной и в особенности ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК (кзкДНК) [7,3,78,75,142].

Снижение концентрации HBsAg в большей степени значимо для прогнозирования достижения устойчивого вирусологического ответа при терапии ХВГВ с использованием препаратов интерферона или аналогов нуклеот(з)идов, чем снижение в крови уровня ДНК ВГВ [12,27,28,160].

Обычно исчезновение HBsAg из сыворотки крови наблюдается при снижении концентрации HBsAg <0,05 МЕ/мл, что может происходить спонтанно или на фоне этиотропной терапии. Важным предиктором исчезновения HBsAg у хронически инфицированных пациентов является значительное снижение уровня вирусной нагрузки. При ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл исчезновение HBsAg происходит одновременно с нормализацией активности АЛТ. Уровень ДНК ВГВ у HBsAg-негативных пациентов обычно снижаются до 100 МЕ/мл [56,68,76,96,104].

Сероконверсия по HBsAg при отсутствии фиброза/цирроза в печени

является прогностически благоприятным предиктором исхода заболевания. После ОГВ HBsAb обычно сохраняются пожизненно.

В результате проведения вакцинации в сыворотке крови присутствуют только изолированные HBsAb. Важное диагностическое значение имеет количественное определение концентрации HBsAb. Согласно действующим в настоящее время санитарно-эпидемиологическим правилам РФ, положительными считаются антитела в титре более 10 МЕ/мл. Однако для иммуносупрессивных пациентов надёжным защитным титром в странах Европы считается количество HBsAb равное 100 МЕ/мл, в Японии и Нидерландах – 200 МЕ/мл и более [67,8,23,102,100,145,59,108,117,143].

Кроме HBsAg, ВГВ содержит нуклеокапсид, в структуру которого, входят HBcorAg (сердцевидный/ядерный антиген), HBeAg, ДНК ВГВ, ДНК-полимеразы и ДНК-протеинкиназы [3,14,23,43].

Из-за расположения HBcorAg под внешней оболочкой вируса, его детекция в сыворотке крови не представляется возможной. Данный маркер может быть обнаружен только в ткани печени. HBcorAg считается основной мишенью для иммунокомпетентных клеток при ХВГВ. В диагностическом плане актуально выявление в сыворотке крови антител к HBcorAg (HBcorAb IgM и IgG), которые появляются через 1–2 недели после HBsAg, за несколько недель или месяцев до появления HBsAb. HBcorAb IgM – диагностически значимы для ОГВ или обострения ХВГВ. Выявление HBcorAb IgM позволяет поставить диагноз ОГВ в 1–5% случаев, даже при отсутствии HBsAg в сыворотке крови. Тестирование на HBcorIgM с целью дифференциальной диагностики ОГВ и ХВГВ рекомендуется проводить в количественном варианте [3,23,42,104,172].

HBcorAb могут быть выявлены в сыворотке крови спустя годы после инфицирования ВГВ при отсутствии HBsAg [3, 19, 23, 47, 1, 162,164].

HBcorAg обладает В - клеточной иммуногенностью, которая подавляет активацию HBcorAg-специфических цитотоксических Т-клеток и может быть частью стратегии иммунного уклонения ВГВ. Ответ лимфоцитов на HBcorAg часто коррелирует со степенью гиперферментемии, а HBsAg отводится роль второстепенной

мишени, что подтверждают данные о цитотоксическом действии Т-киллеров на гепатоциты, экспрессирующие на своей мембране нуклеокапсидный, а не поверхностный антиген вируса [37,50,80,154,174].

По мнению некоторых авторов, HBeAg является маркером степени инфекционности вируса и отражает активность ДНК-полимеразы – фермента, обеспечивающего репликацию вируса. Выявление HBeAg в крови свидетельствует об активной репликации вируса в гепатоцитах, высокой инфекционности крови и высоком риске перинатального инфицирования [12,3,8,161,].

Отсутствие HBeAg может быть связано с мутацией в области «ргесог» вируса, приводящей к развитию резистентности к противовирусным препаратам [63,131,112,157].

По наличию HBeAg в крови выделяют два варианта клинического течения ХВГВ: HBeAg-положительный и HBeAg-отрицательный. HBeAg-положительному гепатиту свойственно тяжелое течение заболевания с развитием обострения и быстрым прогрессированием фиброза в печени до цирроза с последующим развитием ГЦК [3, 68, 84, 13, 159,171, 153].

Появление HBeAb при ОГВ указывает на начало стадии реконвалесценции. При благоприятном течении заболевания в данный период обнаруживают и HBeAb. Спустя несколько месяцев появляются HbsAb, что обычно свидетельствует об окончании инфекционного процесса. Длительная циркуляция в крови HBeAg в сочетании с HBeAg и HBeAb, а также сохранение высокого титра HBeAb при отсутствии HbsAb свидетельствует о персистенции возбудителя и развитии хронического инфекционного процесса. Однако, при инфицировании мутантным штаммом вируса, HBeAg и антитела к нему обычно не определяются [23, 83,84,13].

Следует отметить, что на практике динамика появления и исчезновения серологических маркеров ВГВ может отличаться от классического варианта [23,27, 68,51].

Следующим важным диагностическим маркером вируса является ДНК ВГВ,

которая необходима для определения биологического цикла вируса. Детекция ДНК ВГВ проводится методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением в режиме «реального времени» и получением не только качественных результатов в формате «да – нет», но и количественного содержания ДНК ВГВ в случае его обнаружении. Секвенирование выделенной ДНК позволяет определить генетическую принадлежность вируса и мутации, что имеет как эпидемиологическое, так и клиничко-патогенетическое значение [3,73,79].

Внедрение ПЦР в реальную клиническую практику расширило возможности этиологической расшифровки вирусных гепатитов и привело к выделению HBsAg-негативного варианта ХВГВ. Низкая вирусная нагрузка в плазме крови (<200 МЕ/мл) является типичной для HBsAg(-)ГВ. ПЦР с низким порогом чувствительности, которая с настоящее время используется в клинической практике, позволяет выявить 10 МЕ/мл и менее. Предпочтительный нижний предел обнаружения ДНК ВГВ – 5 МЕ/мл. Сочетание серологических маркёров и результатов ПЦР позволяет оценить фазу и прогноз клинического течения ХВГВ [1,92,27,26,24,8,58,91,116,158,163].

Ранее условно выделяли две фазы:

- 1) репликативную – присутствие в крови ДНК ВГВ и соответствующих серологических маркеров
- 2) интегративную – наличие серологических маркеров ВГВ в отсутствии ДНК ВГВ.

Следует отметить, что результаты молекулярно-биологического исследования в плазме крови и ткани печени не всегда совпадают. Поэтому, несмотря на расширение диагностических возможностей при ХВГВ, морфологические исследования остаются по-прежнему актуальными, в том числе для определения этиологической принадлежности заболевания [9,14,15,26,43,67,166,143].

Морфологически ХВГВ, как и другие хронические вирусные гепатиты, представляет собой диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени.

Считается, что гистологическая картина печени (гепатоцеллюлярный некроз и воспаление) не зависит от этиологического агента, а указывает на хронический процесс и степень его активности. В диагностическом плане при ХВГ, в том числе и при ХВГВ, определяют степень активности патологического процесса в печени (ИГА) и степень выраженности фиброза (стадию заболевания). Производится оценка перипортальных некрозов, внутридольковых некрозов и дистрофии, и портального воспаления. На основании ИГА можно говорить о минимальной (1–3 балла), слабо выраженной (4–8 баллов), умеренной (9–12 баллов) и выраженной степени активности патологического процесса (13–18 баллов). Стадия хронического гепатита характеризуется степенью выраженности фиброза печени вплоть до развития цирроза [14,3,43].

Морфологические исследования ткани печени имеют большое значение не только для подтверждения диагноза хронического гепатита, но и для установления или подтверждения этиологической принадлежности.

В литературе описаны изменения в ткани печени, которые являются наиболее характерными для ХВГВ, чем для вирусных гепатитов другой этиологии. К ним принято относить следующее:

1. Большая степень выраженности ядерного полиморфизма гепатоцитов, наличие крупных внутриядерных включений. При иммунофлюоресцентном исследовании выявление «песочных ядер» некоторые исследователи связывают с присутствием HBcorAg.

2. Конденсация и матово-оксифильная окраска цитоплазмы гепатоцитов, выявление при иммунофлюоресцентном исследовании в цитоплазме «матово-стекловидных» гепатоцитов обычно ассоциируют с присутствием HBsAg [14,16,15].

К специфическим морфологическим маркерам ХВГВ в настоящее время относят:

1. Выявление HBsAg и /или HBcorAg при иммуногистохимическом исследовании. Определение активности и локализацию белков ВГВ проводится на парафиновых срезах с использованием иммуно-гистохимических методов. В их

основе лежит реакция антиген-антитело. Реакция визуализируется с помощью включения в комплекс антиген-антитело третьего агента, несущего цветную метку. При световой микроскопии определяется мелкогранулярное дисперсное окрашивание цитоплазмы клеток (темно-коричневого цвета).

2. Выявить наличие ВГВ в ткани печени можно методом ПЦР. Определение HBsAg(-)ГВ как наличие ДНК ВГВ в печени является наиболее точным, так как именно в печени ДНК ВГВ может быть обнаружена даже тогда, когда не выявляется в крови. В настоящее время тесты для выявления ДНК ВГВ в ткани печени не стандартизированы [14,7,68,110,169].

ПЦР позволяет обнаружить ДНК ВГВ в 28,6% в гомогенате биоптатов печени от HBsAg-отрицательных пациентов, у которых в крови ДНК ВГВ не выявлялась при пороге чувствительности теста 100 МЕ/мл [9,14].

По данным большинства авторов, ДНК ВГВ обнаруживается в 30–35% образцов сыворотки крови и 40–50% образцах ткани печени HBsAg-негативного хронического гепатита [127,173,124,84].

В ткани печени ДНК ВГВ чаще обнаруживается у HBsAg-позитивных пациентов (10^2 – 10^7 МЕ/мл) по сравнению с HBsAg-негативными (10^1 – 10^4 МЕ/мл). HBsAg(-)ГВ сохраняет типичные морфологические свойства HBsAg (+) инфекции [84,92].

При одинаковом серологическом профиле существуют разные подходы к трактовке диагноза. Согласно данным Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), изолированные HBcorIgG или в сочетании с HBsAb являются признаком ХВГВ, что соответствует диагнозу HBsAg(-)ГВ [67]. Однако, по санитарно-эпидемиологическим правилам Российской Федерации считается, что наличие в крови HBsAb (защитный титр >10 МЕ/л), в сочетании с HBcor IgG при отсутствии HBsAg в периоде реконвалесценции свидетельствует о завершившейся ВГВ-инфекции [8].

Эксперты EASL выделяют в естественном течении хронической ВГВ-инфекции пять фаз клинического течения заболевания [67]. Подробная характеристика каждой фазы заболевания с учетом активности синдрома

цитолиза, стадии заболевания, уровня ДНК ВГВ в сыворотке крови приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Фазы естественного течения хронической ВГВ-инфекции [67]

Фаза	Характеристика
НВеАg-позитивная, иммунной толерантности	Высокий уровень репликации вируса; активность АЛТ в пределах нормальных значений; отсутствие или медленное прогрессирование фиброза
НВеАg-позитивная, иммунной реактивации	Менее высокий уровень ДНК ВГВ в сыворотке крови; активность aminотрансфераз повышена постоянно или периодически; более быстрым прогрессированием фиброза по сравнению с предыдущей фазой
НВеАg-негативная, неактивного носительства	Низкий или очень низкий уровень ДНК ВГВ в сыворотке крови; активность АЛТ в пределах нормальных значений
НВеАg-негативная фаза ХВГВ (поздняя иммуноактивная фаза)	Периодическая реактивация вируса с изменяющимся уровнем ДНК ВГВ и активностью aminотрансфераз, а также активным гепатитом
НВsАg-негативная (скрытая инфекция)	Неопределяемый или очень низкий уровень репликации вируса при выявлении анти-НВс и, возможно, анти-НВs.

Пятая, последняя фаза является НВsАg(-)ГВ. В ходе многочисленных исследований доказана возможность отсутствия НВsАg при наличии ДНК ВГВ в крови у пациентов с ХВГВ. Данный феномен в мировой литературе получил название оккультного гепатита В (ОкГВ, ОВl), первоначальное описание которого было дано еще в конце 90-х годов прошлого века. Термин «оккультный» гепатит В и концепция развития заболевания были сформированы в 2008 году [1,128,150].

В отечественной литературе данный термин использовался не всегда, как правило, его именовали как скрытая ВГВ-инфекция. По мнению некоторых

авторов, более правильным является использование термина «оккультный» гепатит В – ОВІ (от англ. occult – неизвестный, скрытый), который в настоящее время является международным.

В настоящее время в РФ определение случая «скрытый гепатит В» – отсутствует. В иностранной литературе оккультный гепатит В диагностируют при наличии ДНК ВГВ в ткани печени (вне зависимости от ее наличия в плазме крови) и отсутствии HBsAg в сыворотке крови при определении их доступными на сегодняшний день методами. В данной ситуации ключевым в диагностическом плане серологическим маркером являются HBcorAb [9,21,7, 67,68,127,128].

HBsAg-негативный гепатит принято подразделять на два варианта [128,67,110]:

- 1) серопозитивный (HBsAb+HBcorAb+)
- 2) серонегативный (HBsAb–HBcorAb+).

Большинство HBsAg(-)ГВ пациентов являются серопозитивными. Однако, более чем в 20% случаев HBsAg(-)ГВ является отрицательным по всем сывороточным маркерам вируса. Диагноз подтверждается на основании выявления ДНК ВГВ в ткани печени и/или в плазме крови. Истинная частота встречаемости данного варианта HBsAg(-)ГВ в настоящее время не определена, т.к. при отсутствии у пациентов серологических маркеров, тестирование на ДНК ВГВ не проводится. По данным иранских учёных (2014 год), из 120 исследованных сывороток крови, положительными на ДНК ВГВ были 12 (10%), из которых только семь (5,83%) оказались положительными на HBcorAb IgG [115,80,107].

Известно, что в сыворотке крови при истинном HBsAg(-)ГВ уровень ДНК ВГВ не превышают 200 МЕ/мл. Но выделяют и ложный HBsAg(-)ГВ для которого характерен более высокий уровень ДНК ВГВ, сопоставимый с HBsAg(+). Ложный HBsAg(-)ГВ, как правило, связан с S-генными мутациями вируса, которые ингибируют синтез HBsAg до уровня, неопределяемого обычными тест-системами [67,42,45,104,182].

Кроме того, для диагностики HBsAg(-)ГВ рекомендуется многократное

тестирование ДНК ВГВ, так как непостоянная, «прерывистая» виремия при HBsAg(-)ГВ не является редкостью [45,48,106,91,151].

Серопозитивный вариант HBsAg(-)ГВ может развиваться сразу же после ОГВ или в ходе хронического гепатита, когда HBsAg не определяется. Скорость «исчезновения» HBsAg при ХВГВ составляют 0,5–2,26% в год. В сыворотке крови таких пациентов ДНК ВГВ не выявляется или определяется на низком уровне (<200 МЕ/мл) [128,68,91,146,147,149,175]. Несмотря на это, в ткани печени обнаруживается стойкое присутствие ДНК ВГВ.

В настоящее время HBsAg(-)ГВ определяют как состояние, серологически характеризующееся наличием изолированных HBcorAb при отсутствии HBsAg и антител к нему. Поэтому, Vitale F. и соавторы предложили использовать HBcorAb в качестве суррогатного маркера скрытого гепатита В, в том числе в отсутствие возможности тестирования на ДНК ВГВ. Следует учитывать возможность ложноположительных результатов определения HBcorAb, так и то, что однократный отрицательный результат не исключает HBsAg(-)ГВ. В разных исследованиях определение HBsAg(-)ГВ различно [166, 94, 3].

Существуют несколько гипотез развития HBsAg(-)ГВ, в том числе: особенности иммунного ответа пациента, ведущие к поддержанию ВГВ в латентном состоянии до момента его активации при иммуносупрессии, возникновение мутаций в геноме ВГВ, интеграция ДНК ВГВ в хромосомы клеток хозяина [124,126,138].

Именно иммунный статус пациента, а не свойства вируса, в настоящее время рассматривается, как основной фактор, ведущий к формированию HBsAg(-)ГВ. Доказательством является то, что HBsAg(-)ГВ характеризуется низкой скоростью репликации ВГВ в организме человека, а *in vitro* те же штаммы сохраняют обычный темп размножения, что свидетельствует о значимости факторов хозяина в генезе данного варианта гепатита. Предполагают, что особенности иммунного ответа на ВГВ являются определяющими в генезе HBsAg(-)ГВ, что объясняет реактивацию инфекции на фоне иммуносупрессии [126,125,137,139,170].

В исследовании, проведенном в Мексике, авторами были выявлены особенности цитокинового профиля у пациентов с HBsAg(-)ГВ, заключающиеся в возрастании сывороточных уровней β -трансформирующего фактора роста (TGF- β) и избыточной экспрессия IL-2. В других работах отмечена избыточная секреция IL-10, IL-17 и IFN- γ . Полагают, что при HBsAg(-)ГВ организм пациента не может выработать достаточно высокие уровни IL-12 и SDF-1 α , необходимые для элиминации вируса [80,38,39,69,90].

В тоже время известны многочисленные мутации ВГВ, которые могут препятствовать иммунному распознаванию вируса. Однако, еще недостаточно данных о влиянии мутаций ВГВ на течение ВГВ-инфекции и развитии HBsAg(-)ГВ [68,168].

В литературе широко обсуждаются вопросы интеграции ВГВ в геном гепатоцита и клиническое значение данного феномена. Интеграция вирусной ДНК вызывает изменение последовательности нуклеотидов, что, в свою очередь, может изменять экспрессию HBsAg и приводить к возникновению HBsAg-негативной ВГВ-инфекции. Считается, что именно ковалентно замкнутая кольцевая ДНК ВГВ (кзкДНК) отвечает за формирование HBsAg(-)ГВ.

Данные о длительности периода полураспада кзкДНК у человека отсутствуют, однако существуют данные, полученные при моделировании на животных. Например, *in vitro* установлено с помощью культуры гепатоцитов врожденно инфицированной утки, что период полураспада кзкДНК ВГВ (DVГВ) короткий и составляет от 3 до 5 дней. В других исследованиях кзкДНК ВГВ сурка (WHV) оценивается как стабильная [2,3,4]. В естественных условиях инфекции (модели на животных) период полураспада кзкДНК DVГВ и WHV оценивается как 33–50 дней и 35–57 дней соответственно [177,3,95].

Для прогнозирования исходов ХВГВ содержание кзкДНК ВГВ в гепатоцитах имеет определенное значение. При естественном течении ВГВ-инфекции в каждом гепатоците содержится 5–50 и более копий кзкДНК в форме мини-хромосом. В инфицированных клетках ее количество может изменяться. В исследованиях с использованием ВГВ утки доказано, что 90% клеток содержат от

1 до 17 копий кзкДНК, а 10% – большее количество. Клетки, содержащие лишь одну копию кзкДНК, в ходе деления могут образовывать клон неинфицированных клеток, что объясняет феномен спонтанного исчезновения кзкДНК и приводит к самолимитации ХВГВ [3,43,92,110,117,140].

Кроме того, наличие кзкДНК ВГВ в ядрах гепатоцитов приводит к ограничению терапевтических возможностей при ХВГВ. Использование аналогов нуктеоз(т)идов практически не влияет на снижение содержания внутрипеченочной кзкДНК, а прекращение терапии приводит к развитию у большинства пациентов рецидивов [118,119,132].

В настоящее время доказано, что именно интеграция кзкДНК ВГВ в клеточную ДНК гепатоцита, ответственна за формирование гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [7,63,71,179,101].

Молекулярные механизмы развития HBsAg(-)ГВ остаются малоизученными, однако доказано, что они связаны с длительным сохранением кзкДНК вируса в виде стабильной хроматиновой свободной эписомы в ядре гепатоцитов, инфицированных ВГВ [140,3,92].

1.2 Частота встречаемости HBsAg- негативного гепатита В в популяции пациентов с хроническими вирусными гепатитами и его клиническая значимость

По данным различных авторов, частота встречаемости HBsAg(-)ГВ широко варьирует и зависит от изучаемой популяции пациентов, и чувствительности используемых диагностических методов [11,68,3,33]. Тем не менее, доказано, что HBsAg(-)ГВ чаще выявляется у мужчин (23%), чем у женщин (8%) [106,176].

По данным отечественных исследований, частота встречаемости HBsAg(-)ГВ в популяции пациентов с хроническими заболеваниями печени соматических стационаров составляет не менее 20% [19,21]. В поликлиниках Санкт-Петербурга доля пациентов с диагнозом ХВГВ с наличием изолированными HBsAg равна 14,3% [21]. Среди пациентов инфекционного стационара Санкт-Петербурга,

госпитализация которых закончилась летальным исходом, диагноз ХВГВ основывался 68,5% случаев на прижизненном определении HBcorAb в отсутствие HBsAg [17,16].

Эпидемиологическая значимость HBsAg(-)ГВ в последние годы не вызывает сомнения. Подтверждением чего являются зарегистрированные случаи ОГВ у реципиентов донорской крови, полученной от доноров, в сыворотке крови которых ретроспективно были обнаружены изолированные HBcorAb [1,21,26,180,144]. Данные о распространенности положительных HBcorAb среди доноров крови в разных странах и исследованиях оцениваются неоднозначно.

В международных исследованиях, проведенных в 2012 году, частота встречаемости, скрытой ВГВ-инфекции у доноров крови составила 8,55 на 1 миллион донорств [144]. Из чего следует, что скрининг только на HBsAg не может быть 100% подтверждением безопасности донорской крови [152].

В Италии при исследовании 31190 образцов донорской крови в 2593 (8,3%) обнаружены HBcorAb, 86,7% из которых содержали положительные HBsAb. Анализ результатов тестирования на ДНК ВГВ образцов, полученных от пациентов HBcorAb(+)/ HBsAg (-), выявило, что положительным тест был чаще у пациентов при отсутствии HBsAb, чем с их наличием (1,68% и 0,37% соответственно; $p < 0,01$) [135].

Обследование 5148 доноров (турецкая популяция) изолированные HBcorAb выявлены у 515 (10%). ДНК ВГВ отсутствовала во всех образцах [180].

Исследование, проведенное по инициативе «Красного Креста» центрами японской организации при тестировании донорской крови ($n=15\ 721$) на наличие ДНК ВГВ, положительные результаты получены в 1,01% ($n=158$), но лишь в 0,6% случаев – HBcorAb(+) ($n=95$). Тесты на другие серологические маркеры ВГВ были отрицательными [141]. В соответствие с результатами других исследований, доноры с низким титром HBcorAb и HBsAb в сыворотке крови составляют 1,3% от общего числа обследованных. Исследования крови на ДНК ВГВ показало, что 1,94% доноров при низких титрах HBcorAb и HBsAb были с вирусемией ВГВ. Авторы отмечают, что уровень титров HBcorAb и наличие репликация ВГВ не

коррелировали [155].

По сообщениям Van de Laar и соавт. (Нидерланды), авторам удалось обнаружить в 820 образцах донорской крови ($n=382\ 173$) HBcorAb в сочетании с HBsAb в низких титрах (<200 ME / мл) [164].

В России при обследовании доноров крови в Альметьевске в 18,2% случаев были обнаружены HBcorAb в отсутствие HBsAg [27].

В Корее исследователи выявили, что среди доноров с наличием в крови HBcorAb, уровень позитивности ДНК ВГВ колеблется от 0% до 15% [144]. В последние годы опубликовано несколько сообщений, в которых приведены данные о возможном инфицировании ВГВ реципиентов при переливании крови, полученной от доноров со скрытой ВГВ-инфекцией [26,88]. Вероятно, у доноров при отсутствии в плазме крови HBsAg, циркулировала ДНК ВГВ, уровень которой был ниже порога чувствительности используемой тест-системы. Клинический исход посттрансфузионной ВГВ-инфекции зависит, прежде всего, от иммунного статуса реципиента и количества ДНК ВГВ, присутствующих в крови донора. Наличие донорских HBsAb снижает риск инфицирования ВГВ реципиентов примерно в пять раз [144]. В Италии были зарегистрированы два случая посттрансфузионного гепатита, в которых подтверждена идентичность последовательности «донор-реципиент» методом филогенетического анализа. Исследования продемонстрировали 99% гомологию последовательности ДНК ВГВ у 10 пар донор-реципиент, подтверждая инфекциозность продуктов крови доноров за пределами Европы [35]. Через систему гемоподобия сотрудниками японского «Красного Креста» была оценена взаимосвязь между донорством крови и началом посттрансфузионных инфекций, что подтвердило – остаточный риск HBsAg(-)ГВ не уменьшается с годами. Удалось выявить ВГВ-инфекцию у 19 пациентов, которые ранее не были распознаны при молекулярно-биологическом тестировании [141,126,116].

Сотрудниками института им. Пауля Эрлиха было предложено в случае обнаружения в образцах HBcorAb в отсутствие HBsAg и ДНК ВГВ, определять дополнительно титры HBsAb. При значениях титров ≥ 100 ME/л допускать

продукты крови к использованию. В Италии для снижения риска передачи ВГВ-инфекции введен следующий алгоритм: доноры с изолированными HBsAg отстраняются от донорства, сочетание HBsAg с HBsAb > 100 МЕ / л считаются действующими донорами, доноры с HBsAb от 10 до 100 МЕ/л имеют временные противопоказания, до восстановления статуса донора по концентрации HBsAb [91,88]. В Японии, доноров с низким титром HBsAg и HBsAb рекомендовано отстранять от донорства [155]. В Нидерландах HBsAg (+) доноры с титрами HBsAb менее 200 МЕ / л подлежат отстранению от донорства [164].

Клинический интерес к донорам с изолированными HBsAg вызван риском инфицирования ВГВ реципиентов, причем, не только в ходе гемотрансфузии, но и при пересадке органов.

В Испании были проведены исследования по определению безопасности тканевой трансплантации. HBsAg обнаружены в сыворотке крови у 12 доноров полиорганов (1,94%), у 126 – живой ткани (3,75%) и у 8 – пуповинной крови (0,28%) [149].

Риск передачи ВГВ донорами крови и органов со скрытой ВГВ-инфекции различен в разных регионах мира, и зависит от ряда факторов, таких как рассматриваемая популяция, эндемичность территории и используемой процедуры скрининга (серологическая и/или молекулярно-биологическая). У доноров распространённость скрытого ВГВ ниже, чем у населения в целом, что связано со строгими процедурами их отбора и исключением лиц из групп высокого риска инфицирования ВГВ. Тем не менее, риск, связанный с передачей ВГВ донорами со скрытой ВГВ-инфекцией, остается высоким, поскольку у данных лиц отсутствовали другие сопутствующие заболевания печени.

Существуют доказательства, что ДНК ВГВ у доноров со скрытой ВГВ-инфекцией в ряде случаев обнаруживается периодически, а не постоянно. По данной причине в некоторых странах, таких как США, Германия, Франция, Корея, Япония, Таиланд и Австралия, HBsAg регулярно скринируют вместе с определением ДНК ВГВ [116,135,136,144,91,147,163]. Внедрение ВГВ MP-NAT позволила подтвердить необходимость тестирования на HBsAg для

обнаружения низкоуровневых ВГВ ДНК-позитивных доноров [152]. Для выявления HBsAg(-)ГВ требуются тест-системы для детекции ДНК ВГВ, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью (нижним порогом <10 МЕ/мл) [115].

В долгосрочном ретроспективном анализе был показан риск инфекции ВГВ de novo в 2,7% при трансплантации печени (n=187) от HBsAg(-)/HBcorAb(+) доноров [77].

Пациенты с HBsAg(-)ГВ могут являться источником инфекции при переливании крови и ортотопической трансплантации печени, что связывают с постоянной внутripеченочной репликацией ковалентно замкнутых кольцевых ДНК в гепатоцитах больных, а также с наличием внепеченочных резервуаров вируса [77,147,155,151,152].

В настоящее время доказан риск передачи ВГВ от HBsAg(-)/HBcorAb(+) донора к реципиенту при пересадке ему сердечного трансплантата. Реактивации ВГВ зарегистрирована при пересадке сердца у одного пациента и у четырех – пунктирная виремия из 67 реципиентов [47].

Частота обнаружения HBsAg(-)ГВ возрастает у пациентов коинфицированных ВГС, ВИЧ, а также пациентов с ГЦК [31, 19,17,66,70].

Многочисленные исследования проведены среди пациентов, находящихся на гемодиализе, которых принято относить к иммунокомпromетированным лицам. Так, анализ результатов многоцентрового исследования, проведенного в Иране, с включением 289 пациентов гемодиализа, обследованных на маркеры ВГВ, позволил установить, что HBcorAb были положительны в 6,2% случаев в отсутствие остальных серологических маркеров. У половины HBcorAb – положительных обнаружена ДНК ВГВ <50 МЕ/мл [34]. Распространенность HBsAg(-)ГВ в Египте среди данной категории пациентов колебалась в диапазоне от 4,1% до 26,9% [69]. В Италии из 223 сывороток крови гемодиализных пациентов с наличием изолированных HBcorAb, в 4,0% (n= 9) выявлена ДНК ВГВ [126]. Тогда как, Jardim R. и соавт. (Бразилия) не удалось обнаружить ДНК ВГВ ни в одном образце крови 34 гемодиализных пациентов с наличием у них

HBsAg [87].

Сведения о частоте встречаемости HBsAg(-)ГВ среди пациентов гемодиализа, по-видимому, зависит от многих факторов, кроме региона их проживания. Разница в чувствительности и специфичности методов исследования, использованных в различных исследованиях, может быть основной причиной несоответствия результатов.

Наличие ДНК ВГВ корреляционно связано с HBsAg (p = 0,003), что подтверждает значение HBsAg как «суррогатного» маркера репликативной активности ВГВ и возможности его использования для диагностики HBsAg(-)ГВ у пациентов гемодиализа в случаях недоступности проведения ПЦР [69].

В настоящее время считается доказанным факт о различной частоте встречаемости сывороточных HBsAg в популяции пациентов с соматическими заболеваниями и условно здоровых лиц. Убедительность данного факта подтверждена многочисленными исследованиями по распространенности HBsAg у пациентов, госпитализированных в соматические стационары разных стран и тестированию HBsAg (+) пациентов на ДНК ВГВ.

Изолированные HBsAg обнаружены в 20,8% случаях итальянских пациентов, однако, ни у одного из них в крови не была обнаружена ДНК ВГВ [129]. По данным Kang и соавт. (Иран), среди здоровых лиц «Центра укрепления здоровья» распространенность изолированных HBsAg (+) составила 8,9% и из 230 HBsAg (+) пациентов ДНК ВГВ обнаружена только в 1,7% случаев (n=4) [89]. По данным авторов, проводившим исследование на той же территории, установлено, что среди 120 пациентов HBsAg(-)/HBsAg(+) с гиперферментемией у 12 (10%) обнаружена положительная ПЦР, что указывало на наличие скрытой инфекции ВГВ [105].

По данным исследований, проведенных в РФ, установлено, что частота встречаемости скрытого гепатита В у пациентов с хроническими заболеваниями печени составляет 20,8%. Причем тестирование на наличие ДНК ВГВ в плазме крови у HBsAg – положительных пациентов были отрицательными. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов печени с применением

моноклональных антител к HBsAg и HBcorAg у всех лиц было установлено наличие маркеров ВГВ в ткани печени [19]. Согласно данным других отечественных исследователей частота обнаружения ДНК ВГВ в сыворотке крови у HBcorAb(+) пациентов при HBsAg(-) составила 4,8% – 9,6% [1,24,26].

Однако итальянское исследование (2008 год), которое включало определение ДНК ВГВ в ткани печени, позволяет предположить о большем уровне распространенности HBsAg(-)ГВ. Среди 98 пациентов с отсутствием в крови HBsAg, у 16 (16,3%) в биоптатах печени выявлена ДНК ВГВ, у 10 из 16 (62,5%) – HBcorAb(+), у 6 – отсутствовали маркеры ВГВ [127].

По мнению некоторых авторов, HBsAg(-)ГВ у иммунокомпетентных лиц является клинически незначимым заболеванием. Но, в настоящее время существуют данные, подтверждающие, что даже минимальные повреждения печени, например, за счёт сопутствующих заболеваний, могут негативно сказаться на исходе HBsAg(-)ГВ [129]. Клинический интерес к HBsAg(-)ГВ обусловлен возможностью ее реактивации, развития цирроза и ГЦК. Не исключается возможность негативного влияния данного варианта ВГВ-инфекции на сопутствующие заболевания, например, гепатит С. Реактивацию вируса провоцируют иммуносупрессивные воздействия, в том числе химиотерапия лимфопролиферативных заболеваний [81,82,136,68,142,32,33,34,135,83].

Случаи манифестации ВГВ-инфекции при отсутствии в крови HBsAg и наличии HBcorAb неоднократно описаны у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, на фоне иммуносупрессивной терапии и у ВИЧ-инфицированных. Реактивация HBsAg(-)ГВ в данных условиях может протекать тяжело, с развитием фульминантного гепатита и приводить к летальному исходу [41,59,85,70,111,130,136,88].

Американская ассоциация исследований заболеваний печени (AASLD) рекомендует тестировать всех пациентов из групп повышенного риска на наличие HBcorAb, ДНК ВГВ и активности АЛТ, с тем, чтобы начать противовирусную терапию при первых признаках активации ВГВ-инфекции [163]. В частности, показано, что геном ВГВ содержит глюкокортикоид-чувствительные участки,

активация которых приводит к стимуляции репликации вируса, продукции и экспрессии антигенов вируса на поверхности гепатоцитов. Применение глюкокортикоидов у пациентов с HBsAg(-)ГВ может привести к развитию фульминантного течения заболевания с летальным исходом [3,30]

Из-за ретроспективного характера большинства опубликованных исследований, географических различий в эпидемиологии гепатита и генетических различий ВГВ распространенность реактивации ВГВ широко варьирует – от 1,5% до 45%.

Наибольшее число сообщений посвящено реактивации ВГВ при использовании препаратов, применяемых в гематологической практике при злокачественных опухолях, таких как ритуксимаб (анти-CD20) и алектумумаб (анти-CD52), флударабин, антрациклины, кортикостероиды в высоких дозах. У 150 HBsAg(-)/HBcorAb(+) пациентов с лимфомой, которые получили ритуксимаб, документирована реактивация ВГВ в 10,4 % случаев [138,85]. В исследовании, проведенном с участием 244 пациентов с HBsAg(-)ГВ со злокачественной лимфомой, реактивации произошла в 3,3% случаях. Риск реактивации скрытого гепатита В у пациентов, получающих ритуксимаб в сочетании с кортикостероидами гораздо выше, чем при монотерапии с ритуксимаба [65,66]. Matsui T. и соавт., наблюдавшие 59 пациентов с лимфомой и наличием в крови изолированных HBcorAb, получавших ритуксимаб в течение 20,5 месяцев, зарегистрировали реактивацию в 6,8% случаев [108]. Низкая частота встречаемости реактивации ВГВ у HBsAg(-) пациентов после лечения ритуксимабом была зарегистрирована и в исследованиях, проведенных в Восточной Азии – 1,5% [170].

Tonziello и соавт. описали реактивацию скрытого ГВ у женщины с неходжкинской лимфомы, которая произошла через 20 месяцев после прекращения лечения ритуксимабом, несмотря на проводимую профилактику с использованием препарата ламивудин [157].

При шестилетнем наблюдении за 172 HBsAg(-)/HBcorAb(+)/ДНК ВГВ(-) пациентами после трансплантации донорской почки доказано, что применение

ритуксимаба значительно повышает риск реактивации ВГВ, вплоть до 10,2 %, тогда как без его использования риск реактивации составил только 1,6% [98].

В последнее десятилетие препараты анти-ФНО- α и стероидов в высоких дозах широко используются для купирования обострений иммуноопосредованных воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и болезнь Крона). Многоцентровых длительных исследований по реактивации скрытого гепатита В у пациентов данных групп не проводилось. Однако, по последним данным, реактивации ВГВ отмечалась только 1,7% случаев у 468 HBsAg(-)/HBcorAb(+) пациентов с ревматическими заболеваниями, получавших препараты анти-ФНО. По данным других исследователей, ни один из 20 HBsAg(-)/HBcorAb(+)/ДНК ВГВ (-) пациентов, получающих анти-ФНО- α для терапии ревматоидного артрита и спондилоартропатией, реактивации ВГВ не было, но наблюдения проводились менее 4-х лет [89,156,99,44,93,98,113,99,41,178].

Экспертами EASL в 2017 году опубликованы обновленные рекомендации по ведению пациентов с ВГВ-инфекцией, в том числе этиотропная терапия иммуносупрессивных пациентов. У пациентов с серологическим профилем HBsAg(-)/HBcorAb(+), длительно получающих иммуносупрессивные препараты, необходимо проведение противовирусной терапии для профилактики реактивации ВГВ [68,67].

В литературе описаны случаи прогрессирования патологического процесса в печени HBsAg(-)ГВ до цирроза и онкотрансформации печени. Хотя ВГВ рассматривается как вирус непрямого цитопатического действия, его стойкое присутствие в печени приводит к небольшому, но постоянному некротическому воспалению, опосредованному иммунной системой, что в итоге способствует развитию цирроза и ГЦК [64,183,15,121].

Полагают, что HBsAg(-)ГВ в большинстве случаев вторична по отношению к явной ВГВ-инфекции и представляет собой сочетание остаточных изменений ткани печени и виремии низкого уровня. В таком случае, HBsAg(-) фаза считается конечной фазой ВГВ-инфекции и может служить базой для развития

цирроза печени [54,60,61,123].

Длительные наблюдения за естественным течением ХВГВ показывают, что цирроз печени развивается в ближайшие 5 лет после установления диагноза в 8–20% случаев с последующей декомпенсацией в последующие пять лет – в 20% случаев. У пациентов с компенсированным циррозом печени 5-летняя выживаемость составляет 80–86%, при декомпенсации цирроза – 14–35%. У 30–70% пациентов с компенсированным циррозом при ВГВ-инфекции в гепатоцитах выявляется активная репликация вируса [67,68,3,52].

Широко обсуждаются в литературе предикторы развития цирроза печени при ХВГВ. Показано, что риск цирроза возрастает при инфицировании ВГВ с наличием мутаций в геноме (в регионе pre-S1), частота которых при циррозе составляет 81,0–90,5%. Мутации вируса дикого типа А2964С и Т3116С связывают с повышенным риском цирроза, в то время как другие мутации (С2964А и С3116Т) означают больший риск ГЦК [40,62,72].

Известно, что прогрессированию ХВГВ до цирротической стадии способствуют следующие факторы: возраст (в связи с большей длительностью инфицирования), особенно старше 50 лет, высокий уровень вирусной нагрузки в крови, злоупотребление алкоголем, коинфицирование ВГС, ВГД, ВИЧ [109,115,57].

Однако, по мнению китайских учёных, именно гендерность является ключевым фактором, определяющим клинический исход хронической ВГВ-инфекции, в том числе риск цирроза печени и ГЦК. У мужчин риск развития тяжелых исходов в 1,5–7,6 раз выше, чем у женщин. По их мнению, тяжесть воспаления печени тесно связана с уровнем тестостерона в сыворотке у мужчин с ВГВ-инфекцией [176]. Исследования на животных показали, что андрогены увеличивают транскрипцию ВГВ, в то время как эстрогены подавляют её [84,74,53,54,56,46].

HBsAg(-)ГВ отчасти сохраняет типичные проонкогенные свойства HBsAg-положительной инфекции, что отражают молекулярно-биологические и эпидемиологические исследования, проведенные у пациентов и на моделях

животных Исчезновение HBsAg при ХВГВ существенно снижает (но не исключает) риск малигнизации: частота ее развития выше у HBsAg (+) пациентов чем у HBsAg (-). Геном ВГВ был найден в опухолевой ткани у 30–80% HBsAg(-) больных с ГЦК [122,84,103,123].

Предиктором высокой скорости развития ГЦК является наличие ДНК ВГВ в сыворотке крови больных с HBsAg(-)ГВ: 82 пациента с циррозом печени наблюдались в среднем 5,8 лет. Через 5 лет ГЦК выявлена у 27% у ДНК-положительных пациентов и 11,8% у ДНК-отрицательных, через 10 лет – 100% и 17%, соответственно ($p = 0,0078$) [86,114].

Показано, что алкоголь и HBsAg(-)ГВ являются синэргистами как факторы риска ГЦК. На фоне алкогольной зависимости более 50% пациентов с ГЦК имели HBsAg(-)ГВ. Сочетание ГС и HBsAg(-)ГВ предполагает большую частоту развития ГЦК, по сравнению с моноинфекцией ВГС, в том числе на фоне интерферонотерапии [36,148,86,97,120,109]. По другим данным, наличие HBsAg IgG у пациентов с хронической ВГС-инфекцией не влияет на частоту развития гепатокарциномы [9].

Проонкогенную роль HBsAg(-)ГВ подтверждает мета-анализ, проведенный с включением 16 публикаций (1966 по 2010 годы), как на фоне ВГС-инфекции, так и без нее.

Таким образом, скрытая ВГВ-инфекция может способствовать развитию ГЦК у пациентов с ХГ различной этиологии, генетическими и криптогенными заболеваниями печени и при алкогольной зависимости [122,32].

Онкогенная активность ВГВ зависит от генотипа и наличия мутаций. Особую роль в гепатоканцерогенезе отводят генотипу С, что выявлено при исследованиях в странах с разным уровнем эндемичности ГВ. Мутации в геноме ВГВ были обнаружены у 24 из 33 пациентов с криптогенной ГЦК (важно, что биопсия печени выполнялась также при отсутствии ГЦК). В Тайване у больных с ГЦК мутации (в Pre-S2 /M1i и Q2K/ и /G1721A/) были найдены на фоне HBsAg(-)ГВ в отличие от пациентов с манифестной ВГВ-инфекцией. Данные мутации были предложены в качестве маркера вирусной ГЦК при HBsAg(-)ГВ для

выявления пациентов с высоким риском развития ГЦК [86,167,173,90,134].

Следует отметить, что на сегодняшний день сохраняется дискуссия по поводу роли HBsAg(-)ГВ в развитии хронического поражения печени и ГЦК, в связи с чем, подчеркивается значимость использования высокочувствительных методов диагностики [68,53,55,133].

Таким образом, со второй половин XX века внедрение метода ПЦР и методов количественной оценки содержания маркеров возбудителя, как в крови, так и в ткани печени, дало возможность распознать прежде скрытые варианты течения ВГВ-инфекции, к которым можно отнести HBsAg(-)ГВ. В 2008 году оккультная ВГВ-инфекция определена как присутствие ДНК ВГВ в печени (независимо от наличия ДНК ВГВ в крови, при этом уровни ДНК ВГВ в крови крайне малы – не превышают 200 МЕ/мл или отсутствия ДНК ВГВ в крови) при неопределяемом HBsAg с помощью имеющихся в настоящее время тестов. С 2009 года данная форма инфекции отнесена к HBsAg-негативной фазе ХВГВ.

Многочисленными исследованиями установлено, что оккультная ВГВ-инфекция представляет клинически значимую форму ВГВ-инфекции, эпидемиологическая значимость которой заключается в риске передачи ВГВ через препараты крови, при трансплантации органов, перинатальным путем. Клиническая значимость HBsAg(-)ГВ определяется возможностью реактивации инфекции и развития цирроза печени и ГЦК. Недостаточная диагностика данной фазы ВГВ-инфекции в настоящее время связана с необходимостью использования высокочувствительных тестов и инвазивных процедур, неполной стандартизацией тестов, малодоступностью должного обследования в реальной клинической практике. В большинстве случаев, первичная диагностика оккультной ВГВ-инфекции происходит на этапе декомпенсации заболевания.

Несмотря на то, что многие аспекты ВГВ-инфекции в настоящее время являются хорошо изученными и даже решенными, остаются вопросы, ответы на которые необходимо получить в будущем.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

Исследование проводилось в 2012 – 2017 гг. на кафедре инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук профессор Е.В. Эсауленко), клинических базах кафедры: СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» (главный врач – доктор медицинских наук профессор А.А.Яковлев) и СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 107» (главный врач – А.Г.Комаров).

Использованы данные накопительной картотеки инфекционных пациентов поликлиники и данные годовых отчетов отделения инфекционного стационара для изучения структуры хронических вирусных гепатитов за анализируемые годы. Для определения частоты встречаемости HBsAg(-)ГВ проведен анализ 268 карт амбулаторных пациентов за 2015 г. и 844 историй болезни стационарных пациентов за период 2011 – 2015 гг.

Для определения доли HBsAg(-)ГВ в этиологической структуре летальных исходов ХВГ умерших в период 2014 – 2016гг., проведен ретроспективный анализ 455 протоколов вскрытий.

Для углубленного обследования и последующего анализа полученных результатов в исследование включено 211 пациентов (174 женщины и 37 мужчин) с HBsAg(-)ГВ в возрасте от 22 до 82 лет (средний возраст $55,8 \pm 12,5$ лет). В период с 2012 по 2017 год 59 пациентов (38 женщин и 21 мужчина) наблюдались в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 107» Красногвардейского района и 152 (136 женщин и 16 мужчин) пациента получали стационарное лечение в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина».

Перед включением в исследование пациентов были определены критерии, позволяющие в дальнейшем сформировать группы исследования.

Критерии включения в исследование были следующими:

- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет;
- ХВГВ, подтвержденный обнаружением антигенов и/или антител к ВГВ не менее двух раз с интервалом не менее 6 месяцев;
- наличие HbcorAb в сыворотке крови пациентов при отсутствии HBsAg на момент включения в исследование;
- отсутствием указаний в анамнезе на проведение вакцинации от гепатита В.

Критерии невключения в исследование:

- острый вирусный гепатит В;
- ко- или суперинфекция другими гепатотропными вирусами (ВГС, ВГД);
- ВИЧ-инфекция;
- беременность и лактация;
- психические заболевания;
- другие хронические заболевания печени, ведущие к развитию цирроза печени не инфекционного характера;
- употребление психоактивных веществ в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем за шесть месяцев до включения в исследование;
- выявленный при консультации нарколога диагноз – алкогольная зависимость;
- тяжелая сопутствующая соматическая патология (субдекомпенсированные заболевания дыхательной, сердечнососудистой, мочевыделительной систем и желудочно-кишечного тракта).

Пациенты были распределены в группы в зависимости от степени выраженности фиброза печени и наличия цирроза. Степень нарушения функций печени (компенсация, субкомпенсация и декомпенсация) определяли с использованием классификации Child – Turcotte – Pugh [3].

Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие, составленное в соответствии со статьями 13, 19, 20, 22 Федерального Закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской

Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323 – ФЗ.

2.2 Клинико–лабораторные и инструментальные методы исследования

Клиническое исследование включало выяснение анамнестических и эпидемиологических данных, объективный осмотр пациента с обследованием по системам и органам для оценки тяжести основного заболевания, а также сопутствующих заболеваний и осложнений. При анкетировании 94 пациентов выявлены возможные факторы риска и длительность инфицирования, а также сроки постановки диагноза ХВГВ.

В ходе обследования регистрировались:

- возраст и пол пациента;
- общепризнанные клинические симптомокомплексы и симптомы гепатологической патологии, необходимые для формулировки диагноза:

- диспептический синдром
- астеновегетативный синдром
- геморрагический синдром
- синдром желтухи
- синдром гепатомегалии
- спленомегалия
- отёчно-асцитический синдром
- симптомы и симптомокомплексы по другим органам и системам для уточнения наличия сопутствующей патологии.

Сопутствующий диагноз в исследовании учитывался только в случае документального подтверждения специалистом соответствующего профиля.

Биохимический анализ крови включал определение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, амилазы, уровень общего билирубина, общий белок и его фракции, протромбиновый индекс, фибриноген.

Исследование проведено фотометрическим и потенциометрическим способами на автоматическом биохимическом анализаторе Arhtect с 800

производства фирмы Abbot Laboratories (США).

Показатели коагулограммы (протромбиновый индекс (ПТИ)) определяли на полуавтоматическом коагулометре Start 4 производства фирмы Roche (Швейцария). Референсные значения показателей представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Референсные значения биохимических показателей

Показатель	Значение	Единицы измерения
АЛТ	10 – 40	МЕ/л
АСТ	10 – 39	МЕ/л
Общий билирубин	3,4 – 20,5	Мкмоль/л
Щелочная фосфатаза	38 – 150	МЕ/л
ГГТП	9 – 64	МЕ/л
ПТИ	76,6 – 116	%
Фибриноген	2 – 4,5	г/л
Общий белок	57 – 82	г/л
Альбумины	54,7 – 69,6	%
Гамма глобулины	9,6 – 18,9	%

Клинический анализ крови выполнен на гематологическом анализаторе PCE -90 (фирма «ERMA», Япония) с определением количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, СОЭ. Референсные значения исследованных показателей приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Референсные значения показателей клинического анализа крови

Показатель	Значение	Единицы измерения
Лейкоциты	4,0 – 9,0	10 ⁹ /л
Лимфоциты	28,0 – 44,0	%
С/ядерные нейтрофилы	35,0 – 54,0	%
Моноциты	3,0 – 6,0	%
Эритроциты	Мужчины 4,0 – 5,0 Женщины 3,9 – 4,7	10 ¹² /л
Гемоглобин	Мужчины 130 – 160 Женщины 120 – 140	г/л
Тромбоциты	180 – 320	10 ⁹ /л
СОЭ	2 – 15	мм /ч

Диагноз ХВГВ был подтвержден при наличии сывороточных маркеров ВГВ методом ИФА: HBsAg, HBsAb, HbcorAb, HBeAg, HBeAb.

Критериями принадлежности заболевания к HBsAg(-)ГВ являлось наличие клинических симптомов хронического гепатита и HbcorAb и/или HBsAb при отсутствии HBsAg в сыворотке крови. В соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В» у всех пациентов с ХВГВ в сыворотке крови определялись антигены ВГВ (HBsAg, HBeAg) и соответствующие им антитела (HbcorAb, HBeAb, HBsAb) методом ИФА с использованием тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Чувствительность тест системы для выявления HBsAg – 0,01 МЕ/мл (Набор реагентов для иммуноферментного выявления HBs-антигена вируса гепатита В «HBsAg-ИФА-Бест»).

Молекулярно-биологическое исследование ВГВ проведено для детекции ДНК вируса в плазме крови методом ПЦР 139 пациентам. Определение ДНК ВГВ в плазме крови (тест-системы фирмы ООО «Интерлабсервис» и «Рибо-сорб», Россия-Москва) происходило в режиме реального времени с чувствительностью качественной реакции 100 МЕ/мл. При положительном результате качественного анализа определяли уровень вирусной нагрузки тест-системами с чувствительностью 150 МЕ/мл и линейным диапазоном 150–100 000 000 МЕ/мл. Пациентам (n=9) с положительными ДНК ВГВ проводили дополнительное определение ДНК ВГВ в плазме крови высокочувствительными тест-системами с чувствительностью менее 10 МЕ/мл, которые разработаны ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и используются в научных целях.

Определение антител к ВИЧ проводили методом ИФА с использованием тест-системы производства Genscreen Ultra ВИЧ Ag/Ab Bio-Rad Laboratories (Франция).

Инструментальное исследование включало:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) для оценки размеров и структуры печени, селезёнки, поджелудочной железы, жёлчевыделительной системы, диагностики синдрома портальной гипертензии, оценки состояния вен портальной системы применяли ультразвуковой сканер АЛОКА, с секторным датчиком 3,5 МГц.
- фиброгастроэнтероэнтерокопия (ФГДС), выполнялась с помощью волоконного эндоскопа GIF Q 10 фирмы Olympus (Япония) для оценки варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) по критериям К.-J.Paquet и патологических изменений слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.
- непрямая эластометрия печени (n=110), выполненная на аппарате FibroScan (Франция).

2.3 Морфологическое исследование

Постмортальное морфологическое исследование проведено в патологоанатомическом отделении СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» совместно с д.м.н. профессором В.А. Цинзерлингом.

Морфологическое исследование с использованием стандартных гистологических методик, а также иммуногистохимическое исследование проведено в ткани печени пациентов, материал у которых был получен постмортально (n=28).

Образцы ткани печени фиксировались 10% раствором нормального формалина и заливались в парафин. Из парафиновых блоков были изготовлены гистологические срезы толщиной 4 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону.

При гистологическом исследовании учитывались активность и стадия хронического гепатита с определением индекса гистологической активности (ИГА) и степени выраженности фиброза (F) по R.G. Knodell и по METAVIR.

Имуногистохимические исследования выполнялись в срезах ткани печени, приготовленных из залитых в парафин образцов толщиной 4 мкм с использованием мышинных моноклональных антител к поверхностному (HBsAg) и сердцевинному (HBcAg) антигенам вируса гепатита В (Thermo, США), а также полимерной иммуногистохимической системы визуализации Lab Vision Quanto DAB (Thermo, США) и аппарата для автоматического иммуногистохимического окрашивания Autostainer A360 (Thermo, США). В качестве оптически-плотной метки, маркирующей продукт реакции антиген-антитело, в ткани использовался диаминобензидин (DAB).

Экспрессия изучаемых антигенов в ткани носила характер отчетливого коричневого окрашивания цитоплазмы гепатоцитов (HBsAg), ядер и/или цитоплазмы гепатоцитов (HBcAg) при изучении в проходящем свете при увеличении x100, x200 и x400.

2.4 Статистическая обработка данных

Полученные материалы обрабатывали с использованием программного пакета STATISTICA 10 с последующим анализом полученных материалов, включающим параметрические и непараметрические методы одномерной и многомерной статистики. Оценку уровней значимых ($p < 0,05$) и достоверных ($p < 0,001$) межгрупповых различий по количественным (метрическим) и порядковым (балльным или полуметрическим) признакам производили с использованием непараметрических критериев – метода Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, для анализа качественных признаков – метод χ^2 -квадрат Пирсона или критерий Фишера. Анализ корреляционных связей изученных параметров определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона (для данных подчинявшихся нормальному закону распределения) и корреляционного анализа Спирмену (для данных, не подчинявшихся нормальному закону). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3 ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ HBsAg-НЕГАТИВНОГО ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

3.1 Частота встречаемости HBsAg-негативного гепатита В у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, наблюдающихся амбулаторно и госпитализированных в инфекционный стационар

При анализе данных накопительной картотеки инфекционных больных ГБУЗ ГП №107 выявлено, что на 31.12.2015 г. на учёте состояло 3767 пациентов с диагнозом ХВГ (Рисунок 1).

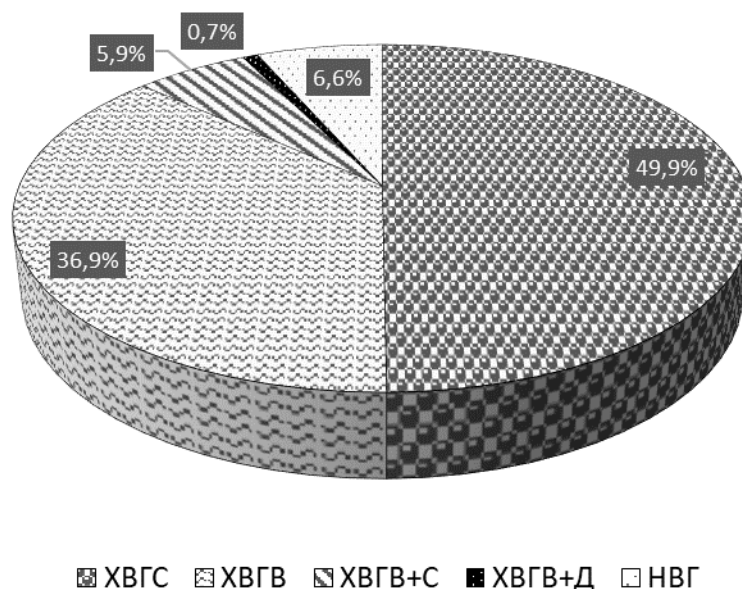


Рисунок 1 – Этиологическая структура ХВГ по данным накопительной картотеки инфекционных пациентов ГБУЗ ГП №107 (n=3767)

Наибольшее число пациентов диспансерной группы амбулаторного звена наблюдались с диагнозом ХВГС – 49,9% (n=1883). Доля ХВГВ в общей этиологической структуре ХВГ составила 36,9% (n=1392). Число пациентов с микст-ХВГ и неverified вирусным гепатитом (НВГ) было низким – 6,6% для каждой группы (n=247 и n=245, соответственно). В структуре микст-ХВГ доля ХВГВ+С составила 5,9% (n=222). ХВГВ+Д встречался крайне редко –

0,7% (n=25).

Анализ этиологической структуры ХВГ за 2015 г. выявил, что из 268 впервые зарегистрированных случаев заболевания в 45,2% (n=121) отмечался ХВГС. Частота встречаемости пациентов с ХВГВ была несколько меньше – 44,1% (n=118). Редко выявлялись микст-гепатиты (6,7%, n=18) и НВГ (4,1%, n=11).

Пациенты с ХВГВ по наличию поверхностного антигена в сыворотке крови были разделены на 2 группы: НВsAg-позитивные и НВsAg-негативные. Из полученных в ходе исследования данных следует, что у пациентов, наблюдающихся амбулаторно НВsAg(-)ГВ встречался в 2,7 раза реже, чем НВsAg(+) вариант течения ХВГВ ($p < 0,05$), что отражено в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика пациентов амбулаторного звена с диагнозом ХВГВ в зависимости от наличия НВsAg

НВsAg-позитивные		НВsAg-негативные		Всего	
абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
86	72,9	32	27,1	118	100

У НВsAg- негативных пациентов этиологическая принадлежность к ХВГВ была установлена по данным анамнеза, клиническим признакам хронического поражения печени и наличию НВсogAb при отсутствии НВsAg в сыворотке крови. Определение маркеров ВГВ проведено в динамике.

В скрининговое обследование пациентов на вирусные гепатиты не входит определение НВсogAb, а проводят исследование лишь на НВsAg в сыворотке крови. Можно предположить, что часть пациентов, с НВsAg(-)ГВ остаётся за рамками официального учёта. Углубленное обследование на маркеры ВГВ проводится лишь при жалобах у пациентов и/или при выявлении лабораторно-инструментальных изменений, свойственных для ХВГ, а также перед иммуносупрессивной терапией, и в большинстве случаев не в полном объеме.

Пациенты с НВsAg(-)ГВ (n=32) на прием к врачу-инфекционисту поликлиники наиболее часто (68,8%, n=22) обратились в связи с изменениями

биохимических показателей крови (повышение активности АЛТ, АСТ, уровня общего билирубина).

Второй по частоте причиной для углубленного обследования на весь спектр маркеров ВГВ явились изменения, выявленные при УЗИ ОБП (гепатомегалия, диффузные изменения структуры печени) в 15,6% (n=5). В 9,4% (n=3) пациенты проходили углублённое обследование в связи с упорными жалобами (диспепсия и арталгии). Наиболее редко (3,1%, n=1) проводилось плановое обследование перед очередным сеансом получения биологической терапии по поводу ревматоидного артрита. В 3,1% (n=1) проводилось уточнение этиологического фактора заболевания с признаками цирроза печени. К врачу-инфекционисту пациент был направлен врачом общей практики.

На следующем этапе исследования был проведен анализ этиологической структуры ХВГ у пациентов, госпитализированных СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина» за 2011 – 2015 гг. (Таблица 5).

Таблица 5 – Этиологическая структура ХВГ у пациентов стационарного звена (n=2488)

Годы		Диагноз				Всего
		ХВГВ	ХВГС	ХВГВ+С	НВГ	
2011	Абс., чел	146	156	101	98	501
	Доля, %	29,1	31,1	20,2	19,6	100
2012	Абс., чел	182	169	108	62	521
	Доля, %	34,9	32,5	20,7	11,9	100
2013	Абс., чел	193	145	104	58	500
	Доля, %	38,6	29,0	20,8	11,6	100
2014	Абс., чел	156	138	110	61	465
	Доля, %	33,6	29,6	23,7	13,1	100
2015	Абс., чел	167	148	119	67	501
	Доля, %	33,3	29,6	23,8	13,3	100
Всего	Абс., чел	844	756	542	346	2488
	Доля, %	33,9	30,4	21,8	13,9	100

Выявлено, что более половины пациентов проходили лечение с ХВГВ, из них моноинфекция отмечалась в 33,9% (n=844) и в виде микст-гепатитов в 21,8% (n=542). Около трети пациентов наблюдались с ХВГС – 30,4% (n=756). Частота встречаемости НВГ составила – 13,9% (n=346)

За анализируемые годы структура ХВГ у госпитализированных пациентов оставалась относительно стабильной. В 2014 – 2015 гг. моноинфекция ХВГВ составил треть всех случаев – 33,6%–33,3%, соответственно. А в 2011 и 2013 гг. доля моноинфекции ХВГВ показывала колебания: от 29,1% в 2011 г. до 38,6% в 2013 г. Выявлено, что доля ХВГС была более стабильной: оставалась неизменной последние годы (2014 г. и 2015 г.) – 29,6%. Варьировала от 29,0% в 2013 г. до 32,5% в 2012 г. Отмечена частота встречаемости микст гепатитов (ХВГВ+С и сложные микст – гепатиты) – от 20,2% в 2011 г. до 23,8% в 2015 г. Доля НВГ в структуре ХВГВ за данный период показала незначительное снижение с 19,6% в 2011 г. до 11,6% в 2013г и оставалась на уровне 13,15 – 13,3% в 2014 – 2015 гг.

Число пациентов с диагнозом ХВГВ, госпитализированных в профильное отделение стационара за период 2011 – 2015 гг., составило 844 случая. Установлено, что среди госпитализированных с диагнозом ХГВ преобладают пациенты с НВsAg(-)ГВ – 67,2% ($p<0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом ХВГВ в зависимости от наличия НВsAg

НВsAg-позитивные		НВsAg-негативные		Всего	
абс. число	%	абс. число	%	абс.число	%
277	32,8	567	67,2	844	100

Выявлена статистически достоверная ($p<0,0001$) разница в частоте встречаемости НВsAg(-)ГВ.

Среди пациентов с ХВГВ стационарного звена преобладают лица с НВsAg(-)ГВ (67,2%), в то время как среди наблюдающихся в поликлинике эта

категория составляет лишь четверть (27,1%) (Рисунок 2).

Таким образом, пациентов с HBsAg(-)ГВ, находящихся на учете у врача инфекциониста амбулаторного звена в 2,5 раза меньше, чем пациентов проходивших лечение в стационаре.

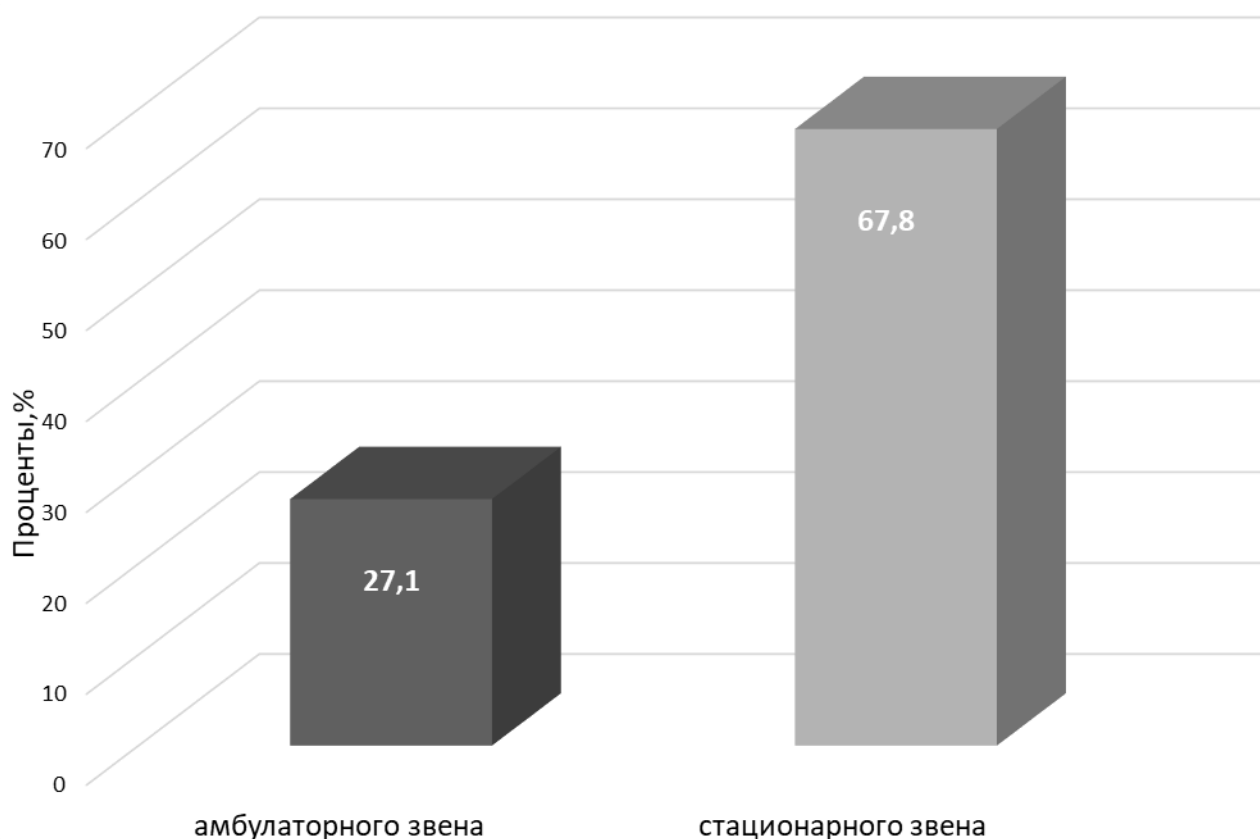


Рисунок 2 – Частота встречаемости HBsAg(-)ГВ у пациентов стационарного и амбулаторного звена

При анализе возрастной структуры пациентов с HBsAg(-) ГВ на амбулаторном и стационарном этапе наблюдения (Рисунок 3) выявлено, что средний возраст составил $55,8 \pm 12,5$, и достоверно чаще встречались лица старше 45 лет ($p < 0,001$).

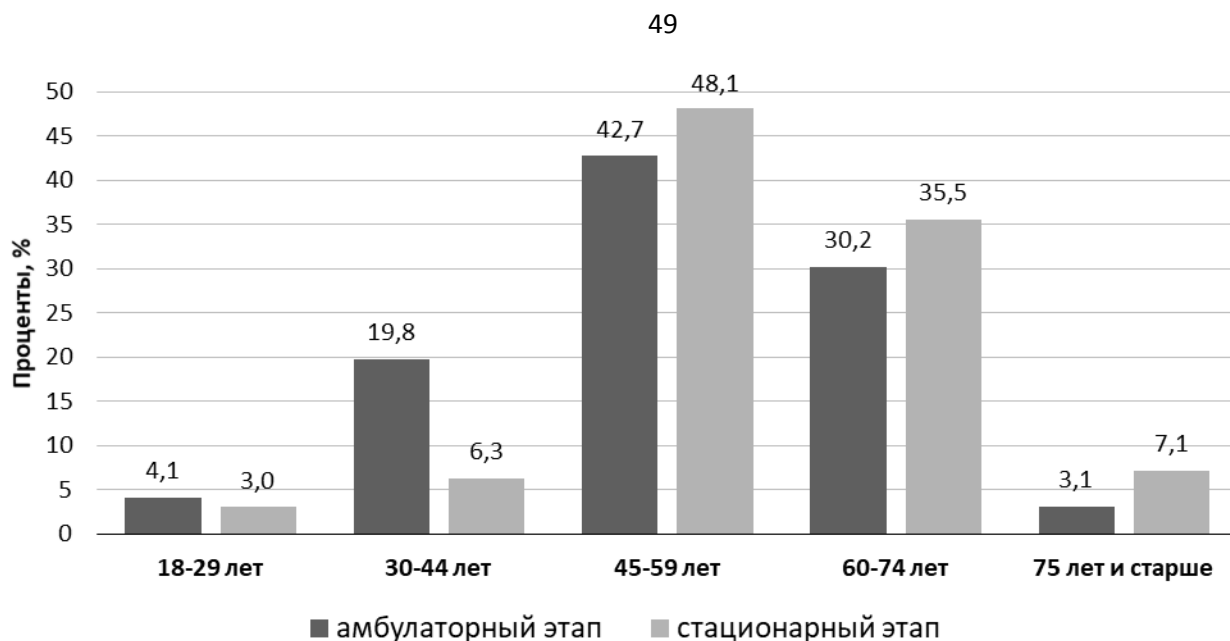


Рисунок 3 – Возрастная структура пациентов с HBsAg(-)ГВ амбулаторного и стационарного звена

Установлено, что на обоих этапах лечения преобладали пациенты среднего (45 – 59 лет) и пожилого (60 – 74 года) возраста.

На амбулаторном и стационарном этапах пациенты данных возрастных групп встречались приблизительно с одинаковой частотой 72,9% и 83,6% ($p > 0,05$): пациенты среднего возраста – 42,7% среди лиц амбулаторного звена и 48,1% – стационара и пожилого возраста – 30,2% и 35,5%, соответственно. У пациентов молодого (18 – 29 лет) и пожилого (60 – 74 года) возраста HBsAg(-)ГВ регистрировался крайне редко, как на амбулаторном (4,1% и 3,1%, соответственно, $p > 0,05$), так и стационарном этапах (3,0% и 7,1%, соответственно, $p < 0,05$). При анализе возрастных характеристик отмечены различия: в группах молодого и среднего возраста доминировали амбулаторные пациенты – 23,9%, тогда как стационарные составили лишь 9,3% ($p < 0,01$).

В группах старшего и пожилого возраста чаще встречались стационарные пациенты, чем амбулаторные: 42,6% и 33,3%, соответственно, ($p > 0,05$). Пациенты с HBsAg(-)ГВ в возрасте 75 лет и старше преобладали на стационарном этапе в сравнении с амбулаторным этапом оказания специализированной медицинской помощи (7,1% и 3,1%, соответственно, $p < 0,05$).

Для выявления наиболее вероятных путей инфицирования был проведен опрос 94 пациентов (79 амбулаторных и 15 стационарных) с HBsAg(-)ГВ (Таблица 7). Установить вероятные пути инфицирования удалось у 73,4% (n=69) опрошенных пациентов. Не смогли ответить на вопрос о возможных путях заражения ВГВ 26,6% (n=25) пациентов. В качестве возможного пути инфицирования большинство пациентов – 71,1% (n=49) указали на проведение различных медицинских манипуляций. Актуальными остаются бытовые (семейные) контакты в виде совместного использования режущих и колючих предметов (бритв, ножниц), которые наблюдались у 7,3% (n=5) человек. Два пациента 2,9% (n=2) указывали на половой путь инфицирования ВГВ. Немедицинские манипуляции (татуировки, маникюр, педикюр, пирсинг) отмечали 18,8% (n=13) пациентов.

Таблица 7 – Структура вероятных путей передачи HBsAg(-)ГВ

Факторы риска заражения	Пациенты n= 69, абс., чел	%
Донорство	7	10,1
Трансфузии крови	5	7,3
Стоматологические процедуры	20	29,0
Медицинские процедуры операции, инъекции и т.д.	17	24,7
Немедицинские процедуры (татуировки, маникюр, педикюр и т.д.)	13	18,8
Половые контакты	2	2,9
Бытовые контакты	5	7,3
Итого	69	100

При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что только у двух пациентов (2,9%) отмечался в анамнезе ОГВ.

При изучении вероятной длительности инфицирования HBsAg(-)ГВ (Рисунок 4) выявлено, что более половины пациентов считают себя больными около 10 лет, из них указывают на длительность заболевания 1-5 лет – 30,4% (n=21), 6-10 лет – 20,3% (n=14). Четверть пациентов – 24,7% (n=17) считают, что заболели более 15 лет назад. 18,8% (n=13) указывают на вероятность инфицирования ВГВ 11-15 лет. Лишь малая часть – 5,8% (n=4) указала на возможную давность заболевания менее 1 года.

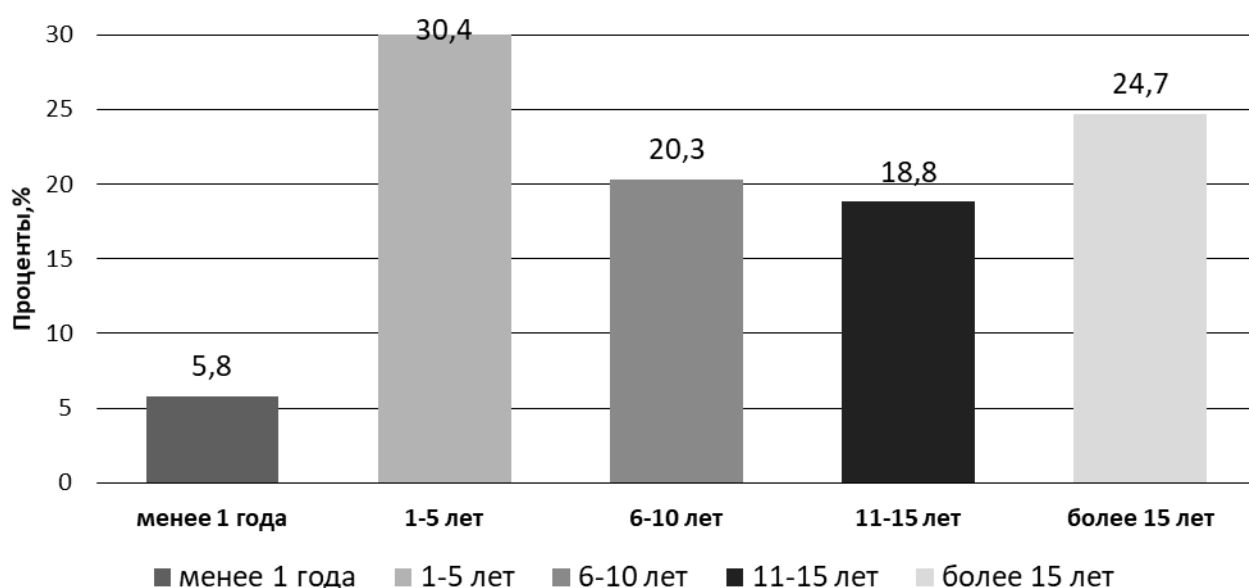


Рисунок 4 – Вероятная длительность инфицирования HBsAg(-)ГВ (n=69)

На следующем этапе мы проводили анализ наличия HBsAb у пациентов с HBsAg(-)ГВ и с диагнозом HBsAg(-)ГВ. Уровень HBsAb менее 10 МЕ/л считался отрицательным – HBsAb(-), а HBsAb более 10 МЕ/л – положительным – HBsAb(+). Была проанализирована медицинская документация пациентов с диагнозом HBsAg(-)ГВ амбулаторного (n=76) и стационарного (n=567) звена.

Анализ полноты обследования показал, что на стационарном этапе почти в половине случаев 52,2% (n=296) не проведено определение титра HBsAb, на амбулаторном этапе доля не обследованных на HBsAb составил 13,1% (n=10) (p<0,001). Наличие HBsAg(-)ГВ в сыворотке крови в сочетании с признаками

хронического поражения печени, наличие стойких клинико-лабораторных изменений было основанием для постановки диагноза HBsAg(-)ГВ.

3.2 Частота встречаемости HBsAg-негативного гепатита В среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами, госпитализированных в инфекционный стационар с последующим летальным исходом

В 2014 – 2016 гг. в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» было произведено 455 вскрытий пациентов, умерших с диагнозом ХВГ.

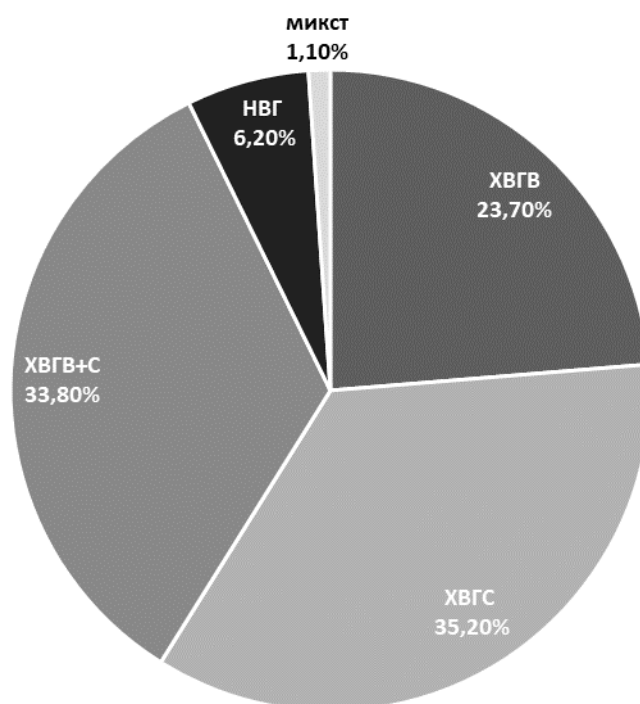


Рисунок 5 – Этиологическая структура ХВГ у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с летальным исходом (n=455)

Анализ этиологической структуры гепатитов у умерших (Рисунок 5)

определил, что доля ХВГВ составила 23,7% (n=108), ХВГС – 35,2% (n=160), микст ХВГ В+С – 33,8% (n=154). В 1,1% (n=5) наблюдениях имели место различные более сложные миксты, в остальных – 6,2% (n=28) наблюдениях этиология осталась неустановленной (НВГ).

Среди пациентов, умерших в исходе ХВГВ (моноинфекция), у 27,8% (n=31) этиологическая принадлежность определена на основании наличия в сыворотке крови HBsAg, у остальных 71,2% (n=77) – на наличии HBcorAb при отсутствии HBsAg. У пациентов, умерших в исходе микст-гепатита В+С, в большинстве случаев диагностика «В-компонента» базировалась на определении изолированных HBcorAb.

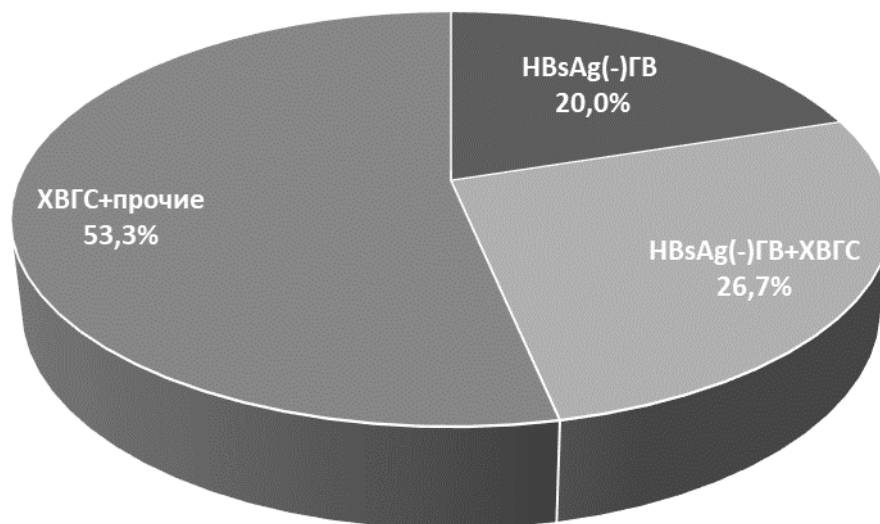


Рисунок 6 – Этиология ГЦК у пациентов с циррозом, госпитализированных в инфекционный стационар с летальным исходом (n=75)

В 2013 – 2016 гг. в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» ГЦК была обнаружена у 75 умерших пациентов с циррозом печени. Из общего числа случаев около половины 46,7% (n=35) связаны с инфицированием ВГВ, из них у 20% (n=15) была моноинфекция HBsAg(-)ГВ и

26,7% имели сочетание HBsAg(-)ГВ и ХВГС, у остальных цирротическая стадия ХВГС или микст-гепатитов (Рисунок 6).

Таким образом, в структуре ХВГ амбулаторного звена ХВГС составил 49,9%, ХВГВ – 36,9%, микст-ХВГ и НВГ по – 6,6%, микст-ХВГВ + Д – 0,7%

Выявлено, что в структуре ХВГ стационарного звена ХВГВ составил в виде моноинфекции – 33,9% и в виде микст-гепатитов в 21,8%, с ХВГС – 30,4%, НВГ – 13,9%. Среди пациентов с ХВГВ стационарного звена преобладали лица с HBsAg(-)ГВ (67,2%).

Таким образом, пациентов с HBsAg(-)ГВ, на амбулаторном этапе (27,1%) в 2,5 раза меньше, чем пациентов с HBsAg(-) ГВ стационарного звена (67,2%).

При анализе возрастных характеристик отмечено, что средний возраст пациентов составил $55,8 \pm 12,5$ лет. Достоверно чаще встречались лица старше 45 лет ($p < 0,001$). Установлено, что на обоих этапах лечения преобладали лица среднего возраста (45 – 59 лет) и пожилого (60 – 74 года) возраста. Отмечены различия: в группах молодого и среднего возраста доминировали амбулаторные пациенты – 23,9%, тогда как стационарные составили лишь 9,3% ($p < 0,01$).

В качестве возможного пути инфицирования большинство пациентов – 71,1% указали медицинские манипуляции, бытовые (семейные) контакты наблюдались у 7,3%, у 2,9% половой путь, немедицинские манипуляции (татуировки, маникюр, педикюр, пирсинг) – 18,8% пациентов.

Оценка полноты серологического обследования показала, что не проведено определение титра HBsAb на стационарном этапе почти в половине случаев 52,2%, а на амбулаторном этапе лишь 13,1% ($p < 0,001$).

Анализ этиологической структуры гепатитов у умерших определил, что доля ХВГВ – 23,7% , ХВГС – 35,2% микст ХВГ В+С – 33,8% , В 1,1% сложные миксты, в 6,1% этиология осталась неустановленной (НВГ).

Среди умерших пациентов с ГЦК на фоне цирроза печени около половины 46,7% связаны с инфицированием ВГВ, из них у 20% была моноинфекция HBsAg(-)ГВ.

ГЛАВА 4 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С HBsAg НЕГАТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ В

В данной главе представлены результаты комплексного клиничко-биохимического и инструментального обследований пациентов ХГВ HBsAg (-), находившихся на стационарном лечении в инфекционном стационаре и амбулаторном наблюдении в поликлинике.

Для углубленного клиничко-лабораторного обследования методом случайной выборки были отобраны 211 пациентов с HBsAg(-)ГВ в возрасте от 22 до 82 лет (средний возраст $55,8 \pm 12,5$ лет). Число женщин преобладало над числом мужчин в 4,7 раза (женщины – 174, мужчин – 37).

В ходе опроса пациентов выявлено, что практически все предъявляли жалобы, большинство из которых указывали на наличие астеновегетативного (общая слабость и немотивированная усталость) и диспептического синдромов (снижение аппетита, вздутие живота, дискомфорт и/или тяжесть в правом подреберье). Вышеуказанные жалобы характерны для хронических поражений печени независимо от этиологического фактора, и связаны со стадией заболевания. Структура жалоб и частота их встречаемости у пациентов представлена в таблице 8. Анализ характера жалоб пациентов позволил сделать заключение о наличии признаков фиброза в печени различной степени выраженности: от слабовыраженных признаков до цирроза. Следует отметить, что часть пациентов предъявляла жалобы, указывающие на возможное у них прогрессирование патологического процесса в печени, вплоть до цирроза печени.

Жалобы, которые можно отнести к отечно-асцитическому синдрому, встречались практически в 45% случаев (отеки нижних конечностей, снижение мочеиспускания, увеличение объема живота). Снижение массы тела отмечено в 27,4% случаев, кожный зуд – в 24,1%. Снижение памяти и внимание отмечали 43,6%, субфебрильную температуру – 36,0%.

Таблица 8 – Структура жалоб, предъявляемых пациентами (n=211)

Жалобы	Пациенты, предъявлявшие жалобы	
	абс. ч, n	процент, %
Слабость, утомляемость	135	64,0
Снижение аппетита	83	39,3
Дискомфорт в животе и/или тяжесть в правом подреберье	127	60,1
Снижение памяти и внимания	92	43,6
Снижение веса	58	27,4
Субфебрилитет	76	36,0
Артралгии	73	34,5
Кожный зуд	51	24,1
Желтушность кожных покровов	84	39,8
Кровоточивость десен и слизистой носа	91	43,1
Подкожные кровоизлияния	75	35,5
Отёки нижних конечностей	96	45,5
Снижение диуреза	98	46,4
Увеличение объёма живота	89	42,2

На проявления геморрагического синдрома жаловались до 43% пациентов (кровоточивость десен и слизистой носа – 43,1% и склонностью к кровоизлияниям, носовым кровотечениям и петехиальным высыпаниям – 35,5%).

К внепеченочным проявлениям можно отнести жалобы пациентов на периодические артралгии, которые встречались в 34,5% случаев.

На следующем этапе проведено физикальное обследование пациентов, результаты которого представлены в таблице 9.

Спектр клинических проявлений был разнообразен, соответствовал жалобам пациентов, указывающим на различные стадии заболевания.

При объективном обследовании у большинства пациентов была выявлена гепатомегалия (83,4%). У части пациентов отмечалась болезненность при пальпации печени, что указывало на обострение заболевания или сочетания с воспалительными изменениями желчевыводящих путей.

У половины пациентов отмечено появление внепечёночных знаков в виде пальмарной эритемы (67,3%) и телеангиоэктазий (48,8%).

Часто встречались симптомы, которые можно отнести к проявлениям синдрома портальной гипертензии: спленомегалия (53,6%), асцит (46,9%), расширение и деформация подкожных вен передней брюшной стенки (симптом «голова медузы») (18%).

Признаки геморрагического синдрома, характерные для цирротической стадии трансформации печени в виде кровотечения из ЖКТ наблюдались у 16,6% пациентов, из которых у 5,7% пациентов кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ, у 8,1% пищеводно-желудочные кровотечения и в 2,8% отмечены кишечные кровотечения. Малые проявления геморрагического синдрома в виде кровоточивости слизистых оболочек и петехий отмечены в 71,5% случаев.

Проявления отечного синдрома и синдрома ПЭП встречались с одинаковой частотой. У 50,2% пациентов при объективном исследовании обнаружены признаки отёчного синдрома в виде развития периферических отёков.

Таблица 9 – Данные объективного обследования пациентов (n=211)

Симптомы		Пациенты	
		абс. ч., n	процент, %
Желтуха		96	45,5
Пальмарная эритема		142	67,3
Телеангиоэктазии		103	48,8
Гепатомегалия	Менее 3 см	108	51,2
	Более 3 см	68	32,2
Спленомегалия		113	53,6
Асцит		99	46,9
Расширение вен передней брюшной стенки		38	18,0
Периферические отёки		106	50,2
Кровоточивость слизистых		94	44,5
Экхимозы, петехии		57	27,0
Рвота с кровью		29	13,7
Стул с кровью		18	8,5
ПЭП	Легкая	21	9,9
	Умеренная	61	28,9
	Выраженная	22	10,4

Клинические проявления синдрома ПЭП выявлены у 49,3% пациентов. В большинстве случаев ($p < 0,05$) признаки ПЭП были умеренной степени, проявляющиеся апатией, бессонницей, раздражительностью – у 28,9% пациентов. Проявления ПЭП выраженной и лёгкой степени встречались с одинаковой частотой – в 10,5% и 9,9% случаев, соответственно, $p > 0,05$. Проявления ПЭП выраженной степени были многообразны и проявлялись неадекватностью поведения пациента вплоть до приступов агрессии, появление астериксиса различной степени выраженности. Данная симптоматика указывала на возможную угрозу развития у пациентов печеночной комы. Симптомы ПЭП лёгкой степени были не столь явными и диагностировались сложнее: снижение памяти, смена настроения.

Проявления признаков холестатического синдрома наблюдалось у 45,5% пациентов в виде желтушности кожных покровов и видимых слизистых оболочек, при этом предъявляли жалобы на желтушное окрашивание кожи и слизистых лишь 39,8% пациентов. Данное расхождение также можно отнести к проявлениям ПЭП связанным с неадекватностью оценки пациентом своего состояния.

На следующем этапе исследования нами проведен анализ результатов лабораторного обследования пациентов. Это было необходимо для оценки состояния гепатобилиарной системы, а также для подтверждения изначальной гипотезы о возможной гетерогенности исследованной группы пациентов по степени тяжести и стадии заболевания, в т.ч. с развитием цирротической трансформации печени.

По данным нашего исследования основные показатели клинического анализа крови (Таблица 10) отличались от референсных значений у половины (50,3%) пациентов. Изменения в гемограмме обычно соответствуют поздним стадиям ХВГВ и не характерны для начальных стадий фиброзирования ткани печени. Снижение количества лейкоцитов, усиление палочкоядерного нейтрофилеза и ускорение СОЭ может указывать на стадию компенсированного цирроза печени.

Анемия с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л отмечена у 47 (22,3%)

пациентов (минимальные значения гемоглобина – 54 г/л). Лейкопения (лейкоциты ниже $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$) имела место у 26 (12,3%) пациентов (минимальные значения лейкоцитов $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$). У 62 (29,4%) пациентов в гемограмме наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы с превышением относительного количества палочкоядерных нейтрофилов. У 32 (15,2%) пациентов отмечалась эозинофилия. Моноцитоз более 10% наблюдался у 58 (27,5%) пациентов.

Таблица 10 – Показатели гемограммы (n=211)

Показатель	M \pm SD
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,2 \pm 2,5
Гемоглобин, г/л	110,3 \pm 27,1
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,6 \pm 4,3
Палочкоядерные нейтрофилы, %	6,4 \pm 5,4
Сегментоядерные нейтрофилы, %	61,6 \pm 12,3
Эозинофилы, %	3,4 \pm 3,1
Лимфоциты, %	25,2 \pm 11,2
Моноциты, %	6,7 \pm 4,4
СОЭ, мм/ч	22,4 \pm 16,7

Проведенное расширенное биохимическое исследование крови (Таблица 11), позволило выявить отклонения показателей от референсных значений в 78,2% случаев. Оценка, полученных результатов в комплексе с данными субъективного и объективного обследования пациентов позволило провести синдромальную диагностику HBsAg(-)ГВ.

Таблица 11 – Показатели функциональных проб печени (n =211)

Показатель	Me	C25-C75	Нормы
Билирубин, мкмоль/л	25,5	13,0 – 106,0	3,4 – 20,5
АЛТ, МЕ/л	32,0	19,0 – 57,0	10,0 – 40,0
АСТ, МЕ/л	52,0	28,0 – 124,0	10,0 – 39,0
ЩФ, МЕ/л	103,5	72,0 – 178,0	38,0 – 150,0
ГГТП, МЕ/л	102,5	32,0 – 355,0	9,0 – 64,0
ПТИ, Ед	78,0	65,0 – 93,0	76,6 – 116,0
Общий белок, г/л	69,7	62,8 – 74,5	57,0 – 82,0
Альбумины, г/л	52,9	46,8 – 56,9	54,7 – 69,6
Гамма- глобулины, %	21,2	16,5 – 28,0	9,6 – 18,9

Уровень активности в пределах рефересных значений АЛТ наблюдались у 46 (21,8%) пациентов.

Значения активности АСТ, соответствующие показателям в пределах нормы, выявлены у 81 (38,3%) пациентов.

Признаки цитолитического синдрома наблюдались у большинства пациентов. Активность биохимических маркеров синдрома превышала рефересные значения – АЛТ у 165 (78,2%) пациентов и АСТ у 130 (61,6%). Значения активности АЛТ от 1 до 2 норм отмечены у 88 (41,7%) пациентов, от 2 до 5 норм 57 (27,0%), свыше 5 норм у 20 (9,5%). Показатели активности АСТ были иными: превышения от 1 до 2 норм выявлены у меньшего числа пациентов у 48 (22,7%); АСТ от 2 до 5 норм у 59 (28,0%). Выраженное превышение активности АСТ, свыше 5 норм наблюдались у 22 (10,4%) пациентов, что

сравнимо с частотой превышения показателей активности АЛТ.

Повышение значений биохимических маркеров, характеризующих холестаза (ЩФ и ГГТП), пигментный обмен (общий билирубин) встречалось более чем у половины пациентов с HBsAg(-)ГВ.

Уровень общего билирубина превышал нормальные значения показателя у 130 (61,6%) пациентов: от 1 до 2 норм определялся у 38 (18,0%) пациентов, имел превышения от 2 до 5 норм у 33 (15,6%). У 59 (28,0%) пациентов уровень общего билирубина превышал 5 норм, достигая максимума – 648 мкмоль\л.

Увеличение активности ЩФ в сыворотке крови отмечалось у 76 (36,0%) пациентов, что свидетельствует о холестазе на уровне желчных канальцев. Превышение ЩФ от 1 до 2 норм отмечены у 53 (25,1%) пациентов и у 23 (10,9%) имели превышения от 2 до 4 норм.

Повышение активности ГГТП у подавляющего большинства пациентов носило умеренный характер – от 1–2 нормы у 91 (43,1%) пациента, 2–3 нормы – 41 (19,4%), 3–4 нормы – 18 (8,5%), свыше 4 норм 31 (14,7%), достигая максимального уровня 701 МЕ/л.

По результатам исследования были выявлены лабораторные проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности. Снижение уровня общего белка ниже нормы (менее 57 г/л) отмечено у 19 (9,0%) человек. Снижение содержания в крови альбумина, основного белка, синтезируемого печенью, отмечено у 132 (62,6%) человек. Другим маркером, отражающим синтетическую функцию печени, является ПТИ, снижение которого менее 50 % выявлено у 19 (9,0%) (минимальное значение ПТИ – 37%), от 50% до 76,6% – у 99 (46,9%), что свидетельствует о выраженном нарушении функции.

Проявления иммуно-воспалительного синдрома в виде повышения концентрации гамма-глобулинов выявлены у 145 (68,7%) пациентов.

В ходе проведения углубленного клинико-лабораторного и инструментального обследования у всех пациентов, включенных в исследование, выявлена сопутствующая патология, структура которой представлена на рисунке 7.

Установлено, что наиболее часто (61,6%) встречалась патология желудочно-кишечного тракта: хронический холецистит, хронический панкреатит, хронический гастродуоденит и дискинезии желчевыводящих путей.

На втором месте по частоте встречаемости диагностирована сердечно-сосудистая патология (31,8%): гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь, атеросклероз сосудов.

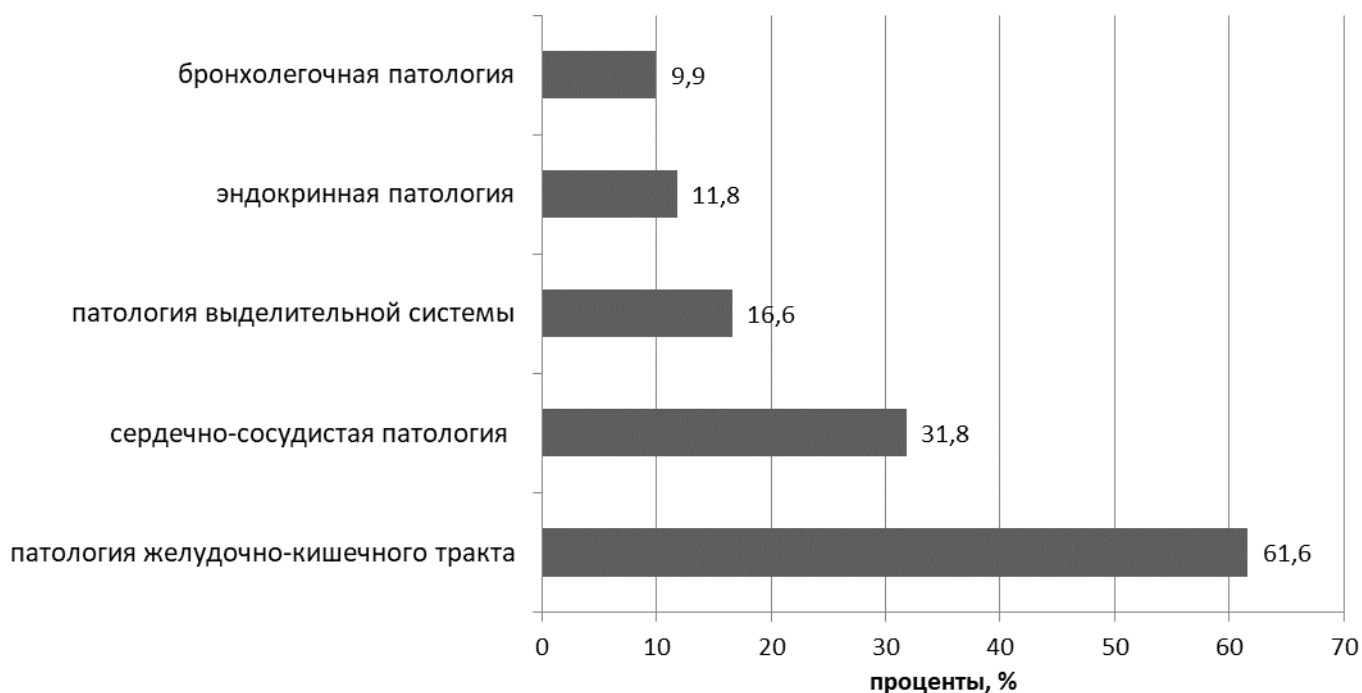


Рисунок 7 – Структура сопутствующей патологии

Реже всего регистрировалась патология выделительной системы в виде хронического пиелонефрита, мочекаменной болезни, которая отмечена в 16,6% случаев.

Редко в качестве сопутствующей патологии встречались эндокринные и бронхолегочные заболевания – у 25 (11,8%) и 21 (9,9%) пациентов, соответственно: сахарный диабет, ожирение, хронический бронхит, бронхиальная астма.

Таким образом, при оценке данных клинического обследования выявлено, что среди пациентов с HBsAg(-)ГВ наиболее часто встречались проявления холестатического и «малого» геморрагического синдромов, которые

регистрировались с одинаковой частотой – 71,5%. Геморрагические проявления в виде кровотечений ЖКТ встречались относительно редко (16,6%).

Клинические проявления синдрома портальной гипертензии выявлены у половины пациентов (53,6%), отекающего синдрома (50,2%) и синдрома ПЭП (49,3%).

По лабораторным данным доминировал цитолитический синдром (78,2%), с высокой частотой встречались проявления иммуно-воспалительного (68,7%) и холестатического синдромов – (61,6%). Несколько реже отмечались проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности (46,9%).

Комплексная оценка клинико-лабораторных данных, выявленных в ходе исследования, позволила диагностировать у 52,1% (n=110) пациентов цирротическую стадию заболевания. Частота встречаемости цирроза среди амбулаторных пациентов (n=59) составила 10,2% (n=6), а среди стационарных (n=152) – 68,4% (n=104) ($p < 0,001$).

Среди всех пациентов с циррозом печени (n=110) подавляющее большинство – 94,5% (n=104) было выявлено среди госпитализированных.

Для объективизации полученных данных по клинико-лабораторным результатам о высокой частоте цирроза в группе пациентов с HBsAg(-)ГВ, методом случайной выборки 110 пациентам было проведено исследование степени выраженности фиброза в ткани печени неинвазивными и инвазивными методами: эластометрия (n=110) и дополнительно, пункционная биопсия печени (n=5).

Среди обследованных большая часть пациентов 55,4% (n=61) имела признаки выраженного фиброза печени (F3 – F4): F3 – у 3,6% (n=4), F4 – у 51,8% (n=57). Начальные признаки фиброза печени (F1 – F2) выявлены у 44,6% (n=49): F1 у 15, 5% (n=17) пациентов, F2 у 29, 1% (n=32) (Рисунок 8).

Высокая частота встречаемости стадий выраженного фиброза у пациентов с HBsAg(-)ГВ была подтверждена общепризнанными методами диагностики цирроза – инструментально и морфологически.

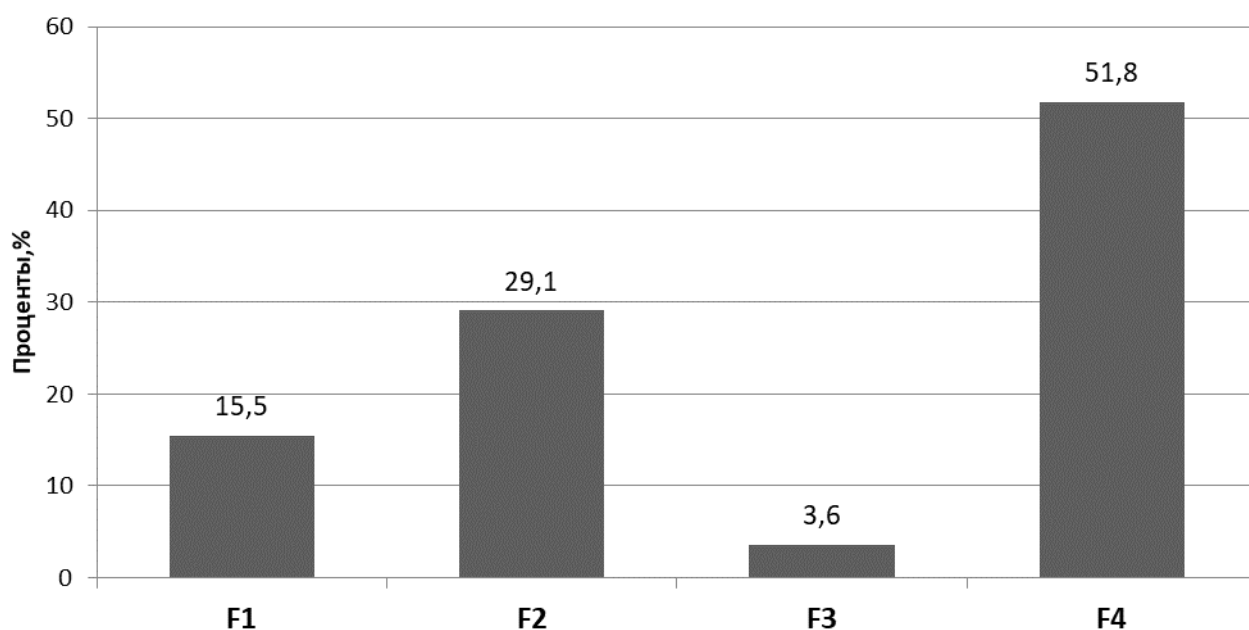


Рисунок 8 – Распределение пациентов по стадиям фиброза

Совокупность результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований позволила подтвердить гипотезу о высокой гетерогенности пациентов данной группы.

Следующим этапом исследования явилось качественное и количественное определение титра HBsAb. В соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В» от 2008 года значение титра HBsAb более 10 МЕ/л, признается положительным, а менее 10 МЕ/л – отрицательным. Одновременное выявление в сыворотке крови HBcIgAb и положительных значений HBsAb ранее считалось признаком перенесённой в прошлом ВГВ-инфекции и не ассоциировалось с хроническим заболеванием. Однако в настоящее время считается, что данный серологический профиль не всегда говорит о благоприятном исходе ОГВ, а может свидетельствовать о скрытом ХВГВ.

Качественное определение HBsAb проводилось всем пациентам (n=211), по результатам которого были сформированы две группы:

1. серонегативная – титр HBsAb менее 10 МЕ/л
2. серопозитивная – титр HBsAb более 10 МЕ/л

Среди лиц с подтвержденной степенью фиброза печени результатами

инструментально-морфологических исследований проведено изучение титров HBsAb (Таблица 12).

Таблица 12 – Титры HBsAb у пациентов в зависимости от степени выраженности фиброза

Уровень HBsAb, МЕ/л	Пациенты с начальными признаками фиброза (F1–F2) (n=49)		Пациенты с признаками выраженного фиброза (F3–F4) (n=61)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
более 10	19	38,8	17	32,1
менее 10	30	61,2	44	72,1
Итого	49	100	61	100

Установлено, что достоверных различий в уровнях HBsAb у пациентов с HBsAg(-)ГВ с начальными и выраженными признаками фиброза не выявлено ($p=0,279$). В первой и второй группах преобладали пациенты с серонегативным профилем – 61,2% и 72,1%, соответственно, $p>0,05$; серопозитивные пациенты составили 38,8% и 32,1%, соответственно, $p>0,05$.

Следует отметить, что доля серопозитивных пациентов была выше среди лиц с начальными признаками фиброза, хотя статистически достоверной разницы не отмечалось.

Проведено исследование частоты встречаемости серонегативного и серопозитивного серологических профилей среди всех пациентов ($n=211$) с изучением возрастной структуры.

Выявлено, что серонегативных пациентов большинство – 68,7% ($n=145$), а серопозитивных – лишь 31,3% ($n=66$). Установлено, что достоверно преобладали серонегативные пациенты $p=0,027$.

Анализ возрастной структуры пациентов показал, что преобладали лица старшего и пожилого возраста (74,3%), пациентов в возрасте от 18 до 29 лет было

меньше всего – 4,8% ($p < 0,01$).

Детальный анализ возрастной структуры пациентов с HBsAg(-)ГВ внутри каждой из групп выявил, что их распределение в разных возрастных группах среди HBsAb-негативных и HBsAb-позитивных пациентов было практически одинаковым ($p > 0,05$).

Более 2/3 пациентов составили лица старшего – 25,6% из серонегативных и 16,6 % из серопозитивных ($p > 0,05$) и пожилого возраста – 25,1% и 7,1%, соответственно ($p < 0,05$). Самой малочисленной оказалась возрастная группа 18 – 29 лет по 2,4% из числа HBsAb-негативных и из числа HBsAb-позитивных пациентов.

Лица молодого и среднего возраста преобладали среди HBsAb-позитивных пациентов – 24,1 % (18 – 29 лет – 7,5%; 30 – 44 лет – 16,6%), соответственно. Среди серонегативных пациентов лица молодого и среднего возраста составили 20,7% (3,4% и 17,3%, соответственно). Достоверных различий в частоте встречаемости лиц молодого и среднего возраста среди пациентов с разными серологическими профилями не отмечено ($p > 0,05$). Лица старшего и пожилого возраста распределились следующим образом: 75,6% серопозитивных пациентов (старшего возраста 53,0%, пожилого 22,6%) и 73,8% серонегативных пациентов (37,3% и 36,5%, соответственно, $p > 0,05$).

Среди серопозитивных пациентов лиц старше 75 лет не было, тогда как, в группе серонегативных пациентов их доля составила 3,8%.

При сравнении клинической картины серонегативных и серопозитивных пациентов выявлены достоверные различия (Таблица 13). При одинаковой симптоматике у серонегативных проявления были ярче, чем у серопозитивных: чаще наблюдались телеангиоэктазии у 57,2% и 30,3% пациентов, соответственно, $p = 0,000026$ и периферические отёки у 62,1% и 24,2% ($p = 0,00031$), асцит у 54,4% и 30,3% пациентов, соответственно, $p = 0,00102$; кровотечения из верхних отделов ЖКТ наблюдались чаще среди серонегативных у 17,2% человек, по сравнению с серопозитивными – 6,1%, соответственно, $p = 0,01650$.

Таблица 13 – Клиническая симптоматика у серонегативных и серопозитивных пациентов с HBsAg(-)ГВ

Симптомы	Серонегативные пациенты (n=145)		Серопозитивные пациенты (n=66)		p
	n	%	n	%	
Телеангиоэктазии	83	57,2	20	30,3	0,00026
Гепатомегалия	74	51,0	34	51,5	0,75
Асцит	79	54,4	20	30,3	0,00102
Желтуха	74	51,0	22	33,3	0,016
Кровоточивость десен и слизистой носа	68	46,8	26	39,4	0,308
Рвота с кровью	25	17,2	4	6,1	0,01650
Периферические отёки	90	62,1	16	24,2	0,00031

Гепатомегалия наблюдалась в группах серонегативных и серопозитивных пациентов с одинаковой частотой – 51,0% и 51,5%, соответственно, $p=0,75$. Не было разницы в проявлении малого геморрагического синдрома, который отмечался менее чем у половины пациентов каждой группы: у 46,8% серонегативных пациентов и у 39,4% серопозитивных ($p=0,308$).

При анализе результатов молекулярно-биологических исследований (n=139) не выявлено достоверных различий в частоте определения виремии у серонегативных пациентов по сравнению с серопозитивными. При обследовании серонегативных (n=97) и серопозитивных (n=42) пациентов на наличие ДНК ВГВ в плазме крови, с чувствительностью теста, наиболее часто используемого в рутинной клинической практике 100 МЕ/л, положительные результаты выявлены

в 5,2% (n=5) и 7,1% (n=3) случаев, соответственно, $p=0,6537$. Полученные нами данные соответствуют результатам аналогичных исследований о частоте встречаемости ДНК ВГВ (4,8 – 9,6%) среди HBsAg(-) пациентов с ХВГВ. При обследовании 9 пациентов, отобранных методом случайной выборки, на ДНК ВГВ в плазме крови высокочувствительной (10 МЕ/л и ниже) ПЦР, подтверждение виремии получено в 100% случаев.

Для уточнения влияния концентрации HBsAb на течение HBsAg(-)ГВ в ходе нашей работы проводилось количественное определение титров HBsAb серопозитивным пациентам (n=59). У пациентов с HBsAg(-)ГВ были выявлены уровни титров HBsAb в диапазоне от 12 МЕ/л до 385 МЕ/л.

Уровень титра HBsAb равный 100 МЕ/л большинством современных исследователей признан надежным защитным при проведении вакцинации в группах иммунокомпрометированных лиц, поэтому и был выбран нами в качестве пограничного. Было выделено 2 группы, с низкими и высокими уровнями HBsAb:

1. серопозитивный с низким уровнем HBsAb. Данную группу составили пациенты (n=42; 71,2%) с наличием HBsAb с концентрацией в диапазоне от 10 до 100 МЕ/л;
2. серопозитивный с высоким уровнем HBsAb. В группу вошли пациенты (n=17; 28,8 %) с наличием HBsAb в концентрации более 100 МЕ/л.

Низкий уровень HBsAb 10 – 100 МЕ/л зафиксирован в 3 раза чаще, чем уровень выше 100 МЕ/л ($p=0,037$). У 28,8% (n=17) обследованных пациентов уровень HBsAb был выше 100 МЕ/л, но не превышал 385 МЕ/л

Клиническая картина заболевания у пациентов с HBsAg(-)ГВ и наличием HBsAb была разнообразной. Зарегистрированы основные синдромы, характерные для хронического гепатита: диспепсия у 64,4%, геморрагический синдром в виде носовых кровотечений и кровотечений из десен, подкожных кровоизлияний у 44,1%, желтуха у 30,5%, артралгии у 28,8%, астенический синдром у 37,2%. Гепатоспленомегалия, подтверждённая УЗИ, определялась у 57,6% пациентов. Вторичные печеночные знаки и ВРВП по данным ФГДС отмечены у 32,2%.

Однако, достоверные различия у пациентов с низким уровнем HBsAb по сравнению с пациентами с высоким уровнем HBsAb отмечены в частоте встречаемости холестатического синдрома 22,0% и 8,5%, соответственно, $p=0,034$ и проявлениях геморрагического синдрома 33,8 и 10,2 % ($p=0,0016$).

Изученные результаты комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования позволили определить возможность прогрессирования заболевания как у пациентов с низким уровнем HBsAb (до 100 МЕ/л), так и с высоким уровнем HBsAb (выше 100 МЕ/л).

Таким образом, несмотря на общепринятое мнение о малосимптомности хронической ВГВ-инфекции вне зависимости от стадии заболевания, при углубленном обследовании пациентов с HBsAg(-)ГВ, методом активного опроса в комплексе с результатами, полученными в ходе лабораторного и инструментального обследования, выявлено, что оценка клинико-лабораторных данных позволила диагностировать у 52,1% ($n=110$) пациентов цирротическую стадию заболевания, с подтверждением в случайной выборке пациентов ($n=110$) инвазивными и неинвазивными методами у 55,5% ($n=61$) признаков выраженного фиброза печени (F3 – F4).

Установлено, что практически все пациенты предъявляли жалобы, которые можно отнести к отечно-асцитическому синдрому в 45% случаев, к геморрагическому синдрому до 43%. Снижение памяти и внимания отмечали 43,6%, субфебрильную температуру – 36,0%, периодические артралгии – 34,5% случаев.

По лабораторным данным наиболее часто наблюдался цитолитический синдром (78,2%), с высокой частотой встречались проявления иммуновоспалительного (68,7%) и холестатического синдромов – (61,6%). Несколько реже отмечался синдром печеночно-клеточной недостаточности (46,9%).

При исследовании серологических профилей среди всех пациентов ($n=211$) установлено, что достоверно преобладали серонегативные пациенты $p=0,027$. Выявлено, что серонегативных (титр HBsAb менее 10 МЕ/л) пациентов большинство – 68,7% ($n=145$), а серопозитивных (титр HBsAb более 10 МЕ/л)

лишь 31,3% (n=66).

Детальный анализ возрастной структуры пациентов с HBsAg(-)ГВ в зависимости от наличия HBsAb, что распределение пациентов в разных возрастных группах среди HBsAb-негативных и HBsAb-позитивных пациентов было практически одинаковым ($p>0,05$). Среди HBsAb-негативных и HBsAb-позитивных пациентов преобладали лица старшего (25,6% и 16,6%, соответственно, $p>0,05$) и пожилого возраста (25,1% и 7,1%, соответственно, $p<0,05$).

При обследовании серонегативных (n=97) и серопозитивных (n=42) пациентов на наличие ДНК ВГВ в плазме крови, с чувствительностью теста 100 МЕ/л, положительные результаты выявлены в 5,2% (n=5) и 7,1% (n=3) случаев, соответственно, $p=0,6537$. При обследовании 9 пациентов, выбранных методом случайной выборки на ДНК ВГВ в плазме крови высокочувствительной (10 МЕ/л и ниже) ПЦР, подтверждение виремии получено у 100% обследованных.

Установлено, что достоверных различий в уровнях HBsAb у пациентов с HBsAg(-)ГВ с начальными и выраженными признаками фиброза не выявлено ($p=0,279$)

Для уточнения влияния концентрации HBsAb на течение HBsAg(-)ГВ в ходе работы проводилось количественное определение титров HBsAb серопозитивным пациентам (n=59). Низкий уровень HBsAb 10 – 100 МЕ/л зафиксирован в 3 раза чаще, чем уровень выше 100 МЕ/л ($p=0,037$).

Однако достоверные различия у серопозитивных пациентов с низким уровнем HBsAb по сравнению с пациентами с высоким уровнем антител отмечены в частоте встречаемости холестатического синдрома 22,0% и 8,5%, соответственно, $p=0,034$ и проявлениях геморрагического синдрома 33,8% и 10,2% ($p=0,0016$). Установлено, что среди пациентов с признаками выраженного фиброза не встречались лица с уровнем HBsAb более 200 МЕ/л.

Исходами госпитализации пациентов с HBsAg(-)ГВ в 86,8% (n = 183) случаях была выписка домой, в 13,2% (n =28) – летальный исход.

ГЛАВА 5 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА HBsAg-НЕГАТИВНОГО ГЕПАТИТА В С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

5.1 Клинические и лабораторные особенности HBsAg-негативного гепатита В у пациентов с исходом в цирроз печени

В данной главе изложены результаты изучения клинических и лабораторных особенностей заболевания у пациентов HBsAg(-)ГВ с исходом в цирроз печени, а также представлены результаты постмортального исследования ткани печени, проведенного для подтверждения диагноза и этиологической принадлежности заболевания к ХВГВ.

Для оценки степени тяжести заболевания у пациентов HBsAg(-)ГВ с диагностированным циррозом печени (n=110) использована классификация Чайлд-Пью.

Распределение пациентов с HBsAg(-)ГВ в соответствии со стадией цирроза печени представлено на рисунке 9.

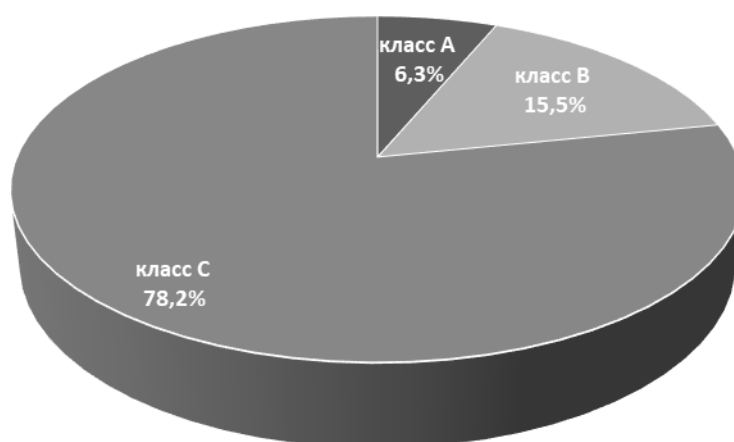


Рисунок 9 – Распределение пациентов с HBsAg(-)ГВ на классы по Child – Tarcotte – Pugh, % (n=110)

Оценка результатов клинико-лабораторного исследования позволила выявить у большинства пациентов (n=86; 78,2%) декомпенсированную стадию цирроза печени – класс С (p<0,001). Компенсированная стадия цирроза печени (класс А) среди обследованных пациентов встречалась крайне редко, составив лишь 6,3% (n=7). Субкомпенсированная стадия цирроза печени (класс В) была выявлена в 15,5% случаев (n=17).

Среди всех пациентов с циррозом (n=110) серопозитивных по HBsAb выявлено 21,8% (n=24). Следующим этапом исследования было изучение цирротической стадии заболевания у пациентов с определением количественного уровня HBsAb (n=22) (Таблица 14).

Таблица 14 – Распределение пациентов с циррозом печени в зависимости от уровня титра HBsAb (n=22)

Титр HBsAb, МЕ/л	Стадии цирроза печени					
	Класс В		Класс С		Всего	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
10 – 100	1	4,5	14	63,6	15	68,1
>100	1	4,5	6	27,4	7	31,9
Всего	2	9,0	20	91,0	22	100

Проведена оценка степени тяжести состояния больных циррозом печени и интерпретация показателей, позволившая диагностировать у подавляющего большинства класс С – у 20 (91,0 %) и у двух – класс В (9,0%).

Установлено, что не встречались лица с уровнем HBsAb более 200 МЕ/л среди пациентов с признаками выраженного фиброза (p<0,05).

Таблица 15 – Корреляционная зависимость между стадией цирроза печени и лабораторными показателями

Показатель	Класс цирроза		
	А	В	С
Гемоглобин	0,062	0, 123	0, 345
Эритроциты	0,036	-0,238	-0,441
тромбоциты	-0,125	-0,389 *	-0,500 *
Лейкоцитоз	0,091	0,178	0, 476
Лейкоцитопения	0,587 *	0,128	0,097
Альбумины	-0,126	-0,368	-0,681**
ПТИ	0,007	-0,128	-0,545**
АЛТ	0,004	0,017	0,024
АСТ	0,027	0,340	0,348
Общий билирубин	0,224	0,068	0,252
ЩФ	0,179	0,146	0,265
ГГТП	0,634*	0,181	0,286
Гамма-глобулины	0,124	0,254	0,484*
Титр HBsAb, МЕ/л	-0,015	-0,225	-0,622**

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

Для установления факторов тяжести течения HBsAg(-)ГВ был проведен корреляционный анализ между показателями крови и классом цирроза печени (Таблица 15). В корреляционный анализ были включены биохимические и гематологические показатели.

Установлена корреляционная связь между циррозом класса А и лейкопенией. Тромбоцитопения имеет достоверную корреляционную связь с циррозом классов С и В. Низкие уровни гемоглобина и эритроцитов не имели достоверных зависимостей от класса цирроза.

Между активностью АЛТ, АСТ, ЩФ и уровнем общего билирубина не найдено достоверных корреляционных связей с классом цирроза. Активность ГГТП положительно коррелировала с циррозом класса А ($r=0,634$) при отсутствии достоверных корреляционных связей с циррозом классов В и С. Прямая корреляционная зависимость выявлена между цирротической стадией заболевания класса С уровнями ПТИ, альбумина крови и тромбоцитов. Положительная корреляция выявлена между уровнем гамма-глобулинов и классом цирроза печени. Уровень тромбоцитов имел достоверную отрицательную корреляцию с классом цирроза В ($r= -0,389$).

Данные корреляционные связи, можно объяснить с патогенетической точки зрения, тяжестью и обширностью поражения ткани печени с нарушением её функций, в частности, белково-синтетической.

Уровень титра НВsАb имел отрицательную корреляционную зависимость ($r= - 0,622$, $p<0,001$) с циррозом класса С.

Среди пациентов, включенных в исследование, выявлено прогрессирующее заболевание вплоть до терминальной стадии. Из 110 пациентов, с подтвержденным диагнозом цирроза печени, у 28 заболевание закончилось летальным исходом.

Согласно правилам, для статистически верных выводов группы исследования должны быть идентичны по составу пациентов. Нами были отобраны из всех пациентов в цирротической стадии заболевания лишь лица с циррозом классов В и С.

Для определения предикторов возможного неблагоприятного исхода заболевания было проведено сравнительное клинико-лабораторное наблюдение госпитализированных пациентов в зависимости от исхода заболевания: стабилизация состояния или летальный исход. В соответствии с данной задачей были сформированы две группы пациентов в зависимости от исхода заболевания:

1. группа 1 – пациенты со стабилизацией заболевания, выписанные из стационара с улучшением – 72,8% ($n=75$)

2. группа 2 – пациенты с прогрессированием заболевания, закончившегося летальным исходом 27,2 % (n=28).

У пациентов HBsAg(-)ГВ при оценке класса цирроза печени (Рисунок 10) выявлено, что в группе 2, пациентов с циррозом класса А не было. Большинству из умерших (n=26; 92,8%) при обследовании при госпитализации диагностирован цирроз печени класса С и только двум (7,1%) – класс В.

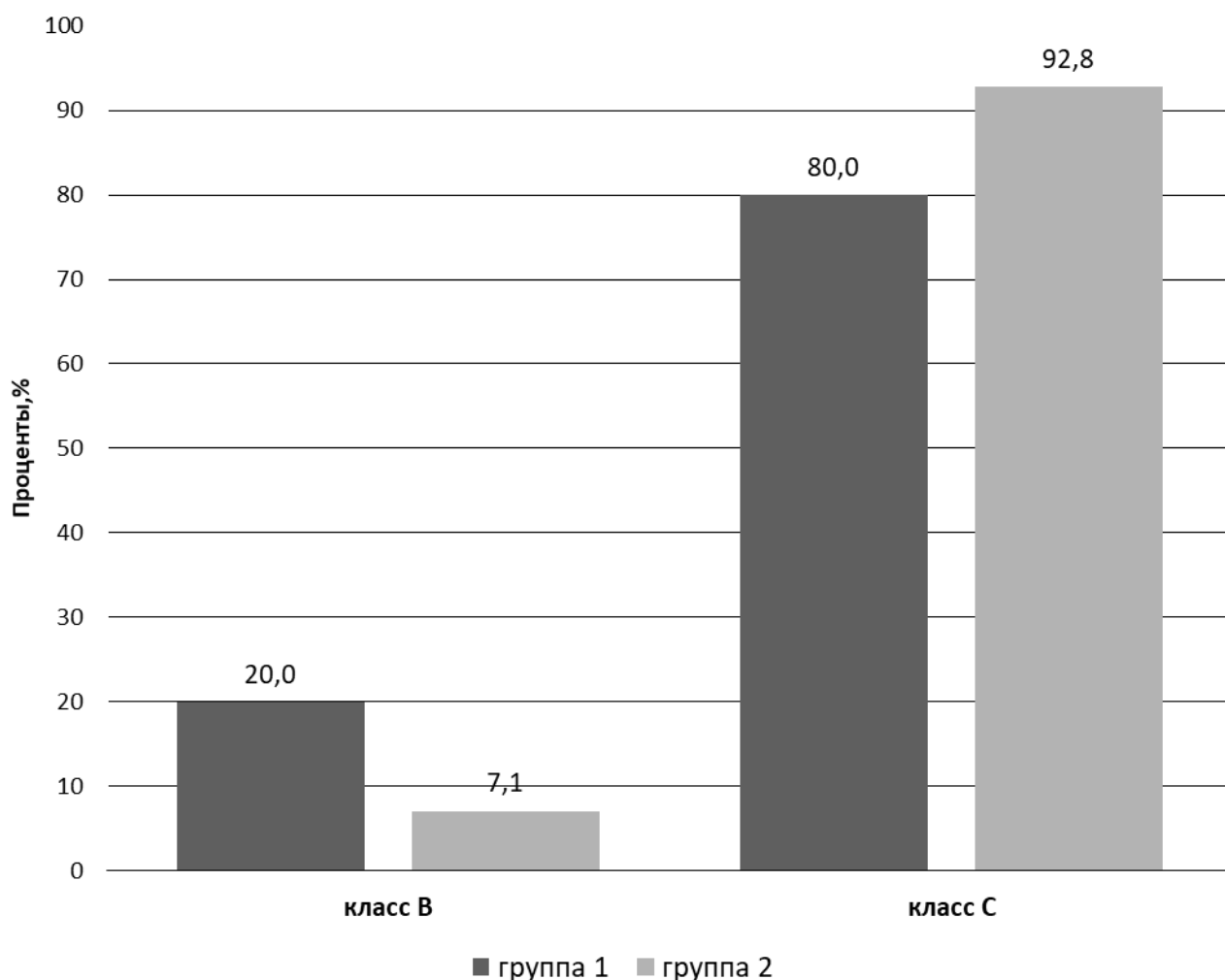


Рисунок 10 – Структура пациентов по классам цирроза печени в зависимости от исхода заболевания

Среди пациентов группы 1, у 15 (20,0%) отмечался класс В, у остальных пациентов, составивших большинство, (n=60; 80,0%) – класс С.

Полученные результаты, по оценке степени тяжести цирроза печени, доказывают позднюю диагностику заболевания у пациентов с HBsAg(-)ГВ. Достоверно реже выявлена стадия субкомпенсации цирроза по сравнению со стадией декомпенсации ($p < 0,001$). Среди обследованных пациентов с доказанным циррозом печени в исходе HBsAg(-)ГВ у большинства ($n=86$; 78,2%) диагностирована стадия декомпенсации – класс С ($p < 0,001$).

Одной из целей нашего исследования была выявление клинических и лабораторных предикторов неблагоприятного течения HBsAg(-)ГВ и возможного летального исхода.

По результатам объективного обследования, включающего характер жалоб и клиническую симптоматику, у пациентов сравниваемых групп достоверных различий не зарегистрировано.

При проведении сравнительного анализа результатов лабораторного обследования были отмечены достоверные различия в показателях гемограмм у пациентов групп 1 и 2. Результаты исследования гематологических показателей у пациентов в зависимости от исхода заболевания приведены в таблице 16.

Частота встречаемости тромбоцитопении, лейкоцитоза и эритроцитопении была достоверно выше у пациентов группы 2, чем группы 1. Снижение количества тромбоцитов среди пациентов группы 2 наблюдалось в 89,3% случаев, а у пациентов группы 1 – в 66,7% случаев ($p=0,02$), лейкоцитоз у 67,9% и 13,4 %, соответственно ($p=0,016$), эритроцитопения у 67,9% и 49,3%, соответственно ($p=0,04$).

Среди пациентов группы 2 снижение количества тромбоцитов было более существенным, а именно в 10,7% случаев показатели были менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Среди пациентов группы 1 указанное снижение тромбоцитов встречалось крайне редко и выявлено только в 1,3% случаев ($p < 0,05$).

Максимальный уровень лейкоцитов среди пациентов группы 2 достигал $32 \times 10^9/\text{л}$, тогда как среди пациентов группы 1 не превышал $21 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 16 – Прижизненная сравнительная характеристика гематологических показателей у пациентов в зависимости от исхода заболевания

Показатели	1 группа (n=75)		2 группа (n=28)		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Снижение гемоглобина	56	74,7	18	64,3	0,69
Эритроцитопения	37	49,3	19	67,9	0,04
Тромбоцитопения	50	66,7	25	89,3	0,02
Лейкоцитоз	10	13,4	19	67,9	0,016
Лейкопения	12	16,0	4	14,2	0,96

По частоте встречаемости лейкопении достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было (14,2% и 16,0%, $p=0,96$), так же как снижения гемоглобина (64,3% и 74,7%, $p=0,69$). Пациенты с анемией и лейкопенией в группах 1 и 2 выявлялись с одинаковой частотой.

Сравнительный анализ биохимических показателей крови показал, что среди пациентов группы 2 были отмечены уровни ПТИ ниже 50% почти в 3 раза чаще, чем среди пациентов группы 1 (Таблица 17). Средние показатели ПТИ в сравниваемых группах составили 42,8% и 16,0%, соответственно, $p=0,00407$. Уровни ПТИ более 80% наблюдались более чем в 5 раз чаще в группе 1 у 16,0%, чем в группе 2 – у 3,5%, соответственно, $p=0,00290$.

Таблица 17 – Прижизненная сравнительная характеристика биохимических показателей у пациентов в зависимости от исхода заболевания

Показатели	1 группы (n=75)		2 группы (n=28)		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
ПТИ < 50 %	12	16,0	12	42,8	0,00407
ПТИ от 51–80%	58	77,3	15	53,5	0,1067
ПТИ > 80 %	5	6,7	1	3,5	0,06710
Гипоальбуминемия	18	24,0	15	53,5	0,00290
Гамма-глобулины > 2N	42	56,0	23	82,1	0,0097
Гамма-глобулины 1–2 N	29	38,7	5	17,9	0,0315
Гамма-глобулины, N	4	5,3	0	0	0,0443
АЛТ > 4 N	7	9,3	2	7,1	0,8130
АЛТ 1–4 N	8	10,7	11	39,2	0,028
АЛТ, N	60	80,0	15	53,6	0,0635
АСТ > 4 N	24	32,0	10	35,7	0,53034
АСТ 1–4 N	22	29,3	6	21,4	0,42
АСТ, N	29	38,6	12	42,9	0,48410

Низкий уровень альбумина в сыворотке крови в 2,5 раза чаще наблюдался у пациентов группы 2, чем в группе 1: 53,5% и 24,0%, соответственно, $p=0,005710$. Между сравниваемыми группами выявлены достоверные различия по уровню гамма-глобулинов: в группе 2 гипергамма-глобулинемия с уровнем показателя выше 2N наблюдались значительно чаще (82,1%), чем у пациентов группы 1 (56,0%) ($p<0,05$). Показатели гамма-глобулинов в пределах нормальных значений с циррозом отмечены у пациентов группы 1 – 5,3%.

Достоверных различий по активности трансаминаз в сравниваемых группах не наблюдалось. У всех пациентов активность АСТ превышали активность АЛТ, а коэффициент де Ритиса превышал 1,0.

Частота встречаемости пациентов со значениями АСТ в пределах нормы составила 42,9% в группе 2 и 38,6 % в группе 1 ($p>0,05$), а АЛТ – 53,6% и 80,0%, соответственно ($p>0,05$).

Таким образом, среди пациентов группы 2 отмечено снижение уровня ПТИ ниже 50 % почти в 3 раза, а низкий уровень альбумина – в 2,5 раза чаще, чем пациентов группы 1. В сравниваемых группах достоверных различий по уровням активности трансаминаз не наблюдалось, но у всех пациентов коэффициент де Ритиса был более 1,0. Полученные результаты характерны для больных с циррозом печени, подтверждая дистрофические изменения в гепатоцитах.

В ходе серологического исследования выявлено, что при HBsAg(-)ГВ в цирротической стадии класса В и С у 21,8% пациентов присутствовали HBsAb, концентрация которых превышала 10 МЕ/л. Для пациентов группы 1 было характерно отсутствие HBsAb (менее 10 МЕ/л) – 86,7%, лишь в 13,3% случаев антитела присутствовали ($p<0,001$). Распределение пациентов группы 2 по уровню HBsAb, было в равных долях: HBsAb более 10 МЕ/л – 50% и HBsAb менее 10 МЕ/л – 50% ($p=1,0$). Данные по частоте встречаемости HBsAb в сравниваемых группах представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Распределение пациентов с учетом наличия/отсутствия HBsAb и исхода госпитализации

Уровень HBsAb	Группы 1		Группы 2	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
более 10 МЕ/л	10	13,3	14	50
менее 10 МЕ/л	65	86,7	14	50
Всего	75	100	28	100

В настоящее время наиболее распространенным и доступным методом уточнения перестройки структуры печени по типу цирротической и наличия свободной жидкости в брюшной полости является УЗИ ОБП. В ходе проведения инструментального исследования пациентам с циррозом проведена оценка структуры печени, подтверждение наличия асцита и синдрома портальной гипертензии путем измерения диаметра крупных сосудов печени.

При сравнении результатов инструментальных методов исследования, выявлены достоверные различия. Установлено, что доля пациентов с асцитическим синдромом, подтвержденным данными УЗИ ОБП в группе 2 (n=27) было достоверно выше 85,1% (n=23), чем в группе 1 (n=75) – 42,6% (n=32) (p=0,00039). Группы пациентов достоверно отличались по диаметру воротной вены: в группе 2 диаметр воротной вены был $14,25 \pm 3,2$ мм, в группе 1 – $13,6 \pm 2,2$ мм (p=0,04). У всех пациентов по данным УЗИ было описано изменение структуры печени по типу цирротической перестройки.

Для диагностики осложнений пациентам проведено эндоскопическое исследование. Известно, что цирроз печени сопровождается ВРВП, что можно диагностировать при помощи ФГДС.

Среди пациентов, обследованных эндоскопически (n=54), по данным ФГДС, ВРВП диагностировали у 68,5% (n=37). В группе 2 (n=12) ВРВП выявлено у 91,6% (n=11) пациентов, в группе 1 (n=42) у 61,9% (n=26) (p<0,05).

При эндоскопическом исследовании портальная гастропатия в группе 2 выявлена почти в 3 раза чаще, чем в группе 1 – 83,3%, и 28,7% (p<0,001) (Рисунок 11).

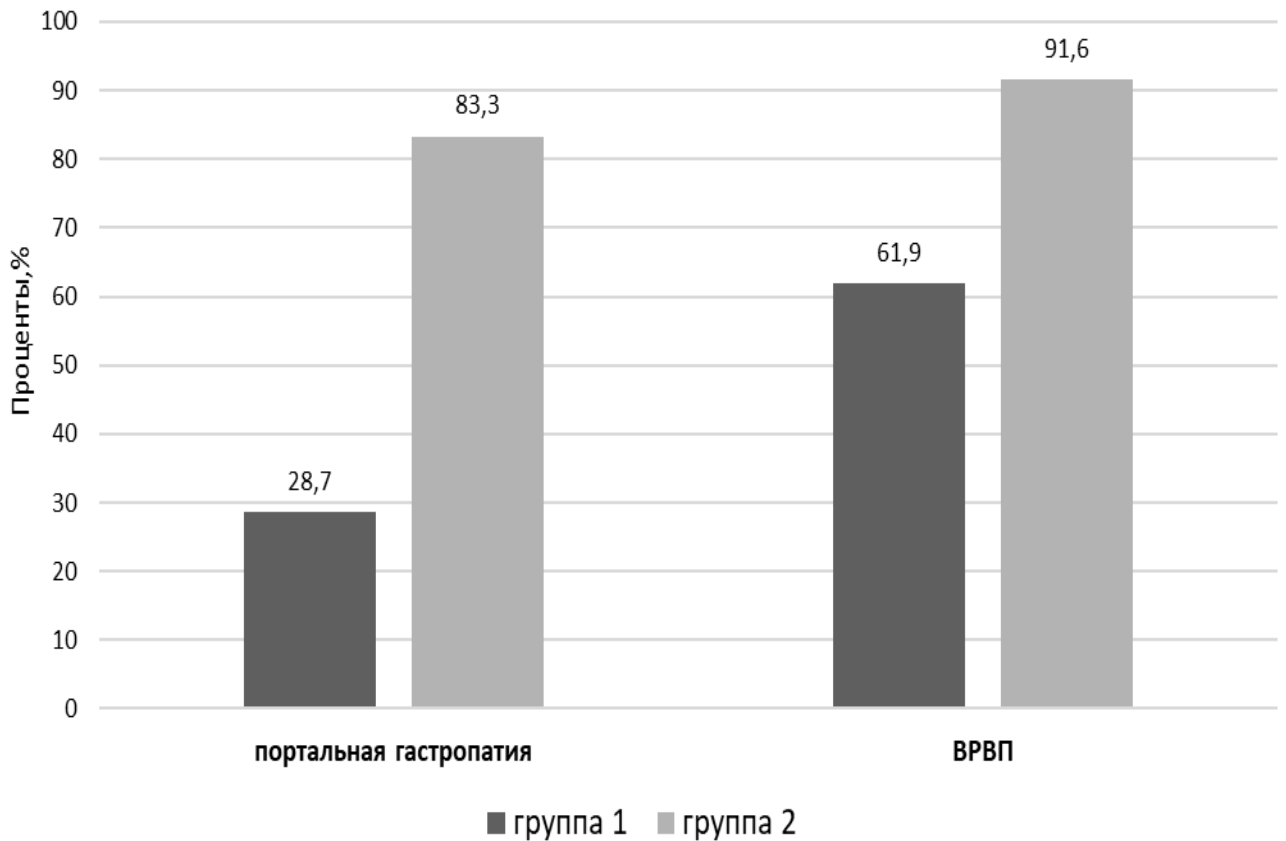


Рисунок 11 – Результаты ФГДС

Для выявления факторов неблагоприятного исхода проведен корреляционный анализ между исходом заболевания и лабораторно-инструментальными показателями у пациентов с циррозом (Таблица 19).

Корреляционный анализ выявил: умеренную положительную корреляционную связь между летальным исходом и уровнем лейкоцитов. Отмечалась отрицательная умеренная корреляция между летальным исходом и уровнем эритроцитов. Слабая положительная корреляция между неблагоприятным исходом и портальной гастропатией. Выявлены слабо позитивные корреляционные связи между неблагоприятным исходом, диаметром портальной вены и асцитом.

Таблица 19 – Корреляционная зависимость между исходом заболевания и лабораторно-инструментальными показателями у пациентов с циррозом печени

Показатель	Исходы HBsAg(-)ГВ	
	r	p
Лейкоциты	0,341	<0,05
Эритроциты	-0,393	<0,05
Асцит	0,126	>0,05
Диаметр портальной вены	0,136	>0,05
Портальная гастропатия	0,280	>0,05

В рамках проведенного исследования у 79 пациентов с цирротической стадией HBsAg(-)ГВ выполнен анализ плазмы крови на наличие ДНК ВГВ. Среди обследованных только у двоих пациентов (2,5%) была выявлена ДНК ВГВ методом качественной ПЦР с порогом чувствительности 100 МЕ/ л.

5.2 Анализ причин смерти и результатов посмертного морфологического исследования ткани печени при HBsAg-негативном гепатите В

За период наблюдения среди пациентов с циррозом умерло 28 пациентов. В ходе исследования установлено, что летальность в обследованной группе пациентов с HBsAg(-)ГВ (n=211) составила 13,2%, а среди пациентов с циррозом (n=110) – 25,5%. У пациентов с циррозом печени частота встречаемости ГЦК выявлена в 1,8% случаев.

Группа умерших в исходе HBsAg(-)ГВ пациентов была серологически разнообразной, включала в себя лиц как с прижизненно выявленными

изолированными HBsAg в сыворотке крови (50%), так пациентов с HBsAg+ HBsAb (50%).

В данную группу вошли 13 женщин и 15 мужчин, средний возраст которых составил $57,9 \pm 10,7$ лет. При оценке возрастной структуры отмечались достоверные различия: возраст пациентов с уровнем HBsAb >10 МЕ/л был моложе по сравнению с возрастом больных с HBsAb <10 МЕ/л ($p < 0,0452$) – $54,8 \pm 10,9$ лет и $61,1 \pm 10,6$ лет.

На следующем этапе мы проводили анализ причин смерти у пациентов с HBsAg(-)ГВ.

Известно, что сопутствующая патология может вносить существенный вклад в клиническую картину заболевания, морфологические изменения ткани печени и затруднять процессы сравнительной оценки групп пациентов, был произведен анализ сопутствующей патологии. Умершие пациенты с HBsAb >10 МЕ/л и HBsAb <10 МЕ/л не отличались по наличию сопутствующей патологии ($p < 0,05$).

Непосредственной причиной смерти больных в большинстве случаев являлось кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: у 12 (42,9%) из 28 человек, из них у 9 (32,2%) из ВРВП, у 3 (10,7%) – аррозийное желудочное кровотечение.

Второй по частоте причиной смерти была нарастающая интоксикация, которая отмечена у 7 (25,0%) пациентов: на фоне гнойного процесса в брюшной полости (гнойно-геморрагического асцит-перитонита, флегмоны кишки) – 4 (14,3%), у 1 (3,6%) бактериальной бронхопневмонии с явлениями отека легких, у 2 (7,1%) пациентов от раковой интоксикации с развитием полиорганной недостаточности.

Острые сердечно-сосудистые расстройства при прогрессирующей печеночной недостаточности отмечались у 5 (17,8%) пациентов. У 4 (14,3%) пациентов непосредственной причиной смерти явилась полиорганная недостаточность на фоне ХВГВ. Достоверных различий в причинах смерти по группам не выявлено ($p > 0,05$).

У двух (7,1%) пациентов с HBsAg(-)ГВ с циррозом печени прижизненно выявлена ГЦК, которая подтверждена морфологическим исследованием. Это является несомненным доказательством онкогенности ВГВ, даже при HBsAg(-) варианте ХГВ. У обоих пациентов отмечены маркеры ВГВ в ткани печени (++).

Всем умершим пациентам проводилось морфологическое исследование ткани печени с окраской гематоксилином и эозином. Надо отметить, что у 100% обследованных (n=28) наблюдались признаки вирусного поражения печени.

У всех обследованных отмечался полиморфизм ядер гепатоцитов: у 20 (71,4%) выраженный (+++) и у 8 (28,6%) в единичных ядрах гепатоцитов (+). По данным литературы, их можно отнести к признакам вирусного поражения печени, наиболее характерного для ВГВ.

У 22 (78,6%) пациентов наблюдались внутриядерные включения «песочные ядра», которые ассоциируют с наличием HBcorAg (Рисунок 12). У 24 (85,7%) отмечались «матово-стекловидные» крупные клетки, их связывают с присутствием HBsAg (Рисунок 13).

Для уточнения наличия белков ВГВ в ткани печени применялись ИГХ методики.

Экспрессию антигенов ВГВ, выявленную ИГХ мы условно обозначили от выраженной до слабовыраженной, отражая полуколичественную характеристику антигенов ВГВ. Экспрессия антигенов ВГВ визуализировалась при ИГХ исследовании в виде отчетливого интенсивного коричневого окрашивания гепатоцитов (в большинстве гепатоцитов «+++», во многих гепатоцитах «++», в единичных гепатоцитах «+»). Слабовыраженные результаты выявления антигенов ВГВ «±».

Среди обследованных пациентов (n=28) положительная ИГХ реакция отмечена у 17 (60,7%) пациентов, из них интенсивная у 10 (35,7%) и слабовыраженная у 7 (25,0%).

Из 10 образцов умерших с выраженной положительной ИГХ реакцией у 6 (21,4%) прижизненно определялось отсутствие HBsAb (<10 МЕ/л) и у 4 (14,3%)

пациентов положительные HBsAb (>10 МЕ/л), ($p>0,05$). Среди пациентов только у пациентов с HBsAb >10 МЕ/л отмечена «+++» HBcorAg у 2 (7,1%).



Рисунок 12 – Внутрядерное включение («песочное ядро»). Окраска гематоксилином и эозином, ув. x1000

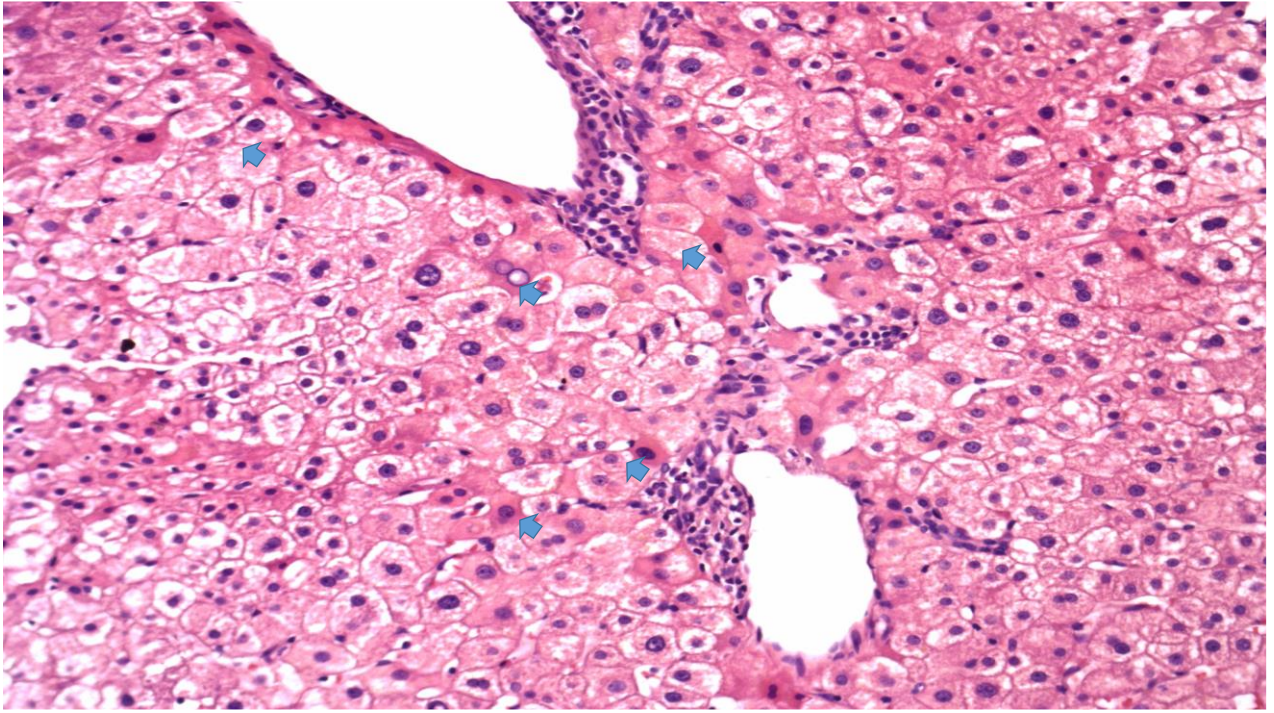


Рисунок 13 – Матово-стекловидные гепатоциты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 400

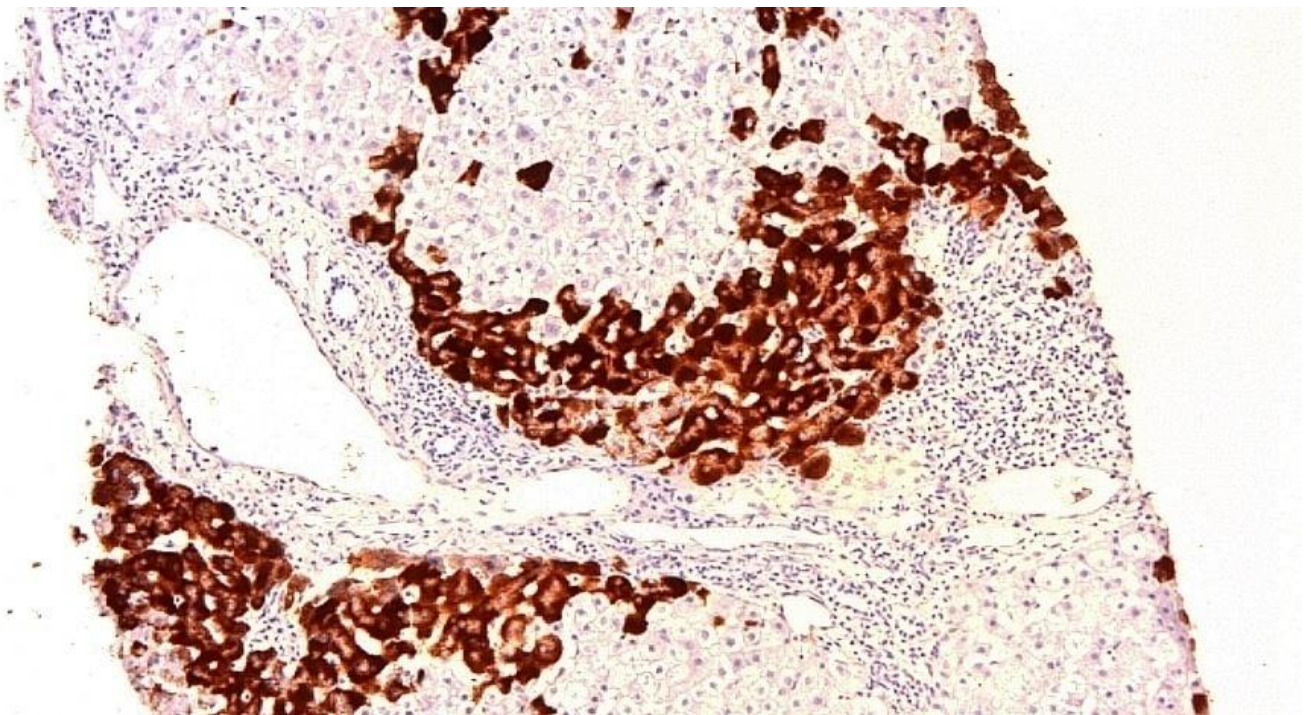


Рисунок 14 – Неравномерность экспрессии HBsAg (коричневое окрашивание) в ткани печени. ИГХ метод, DAB, ув. x100

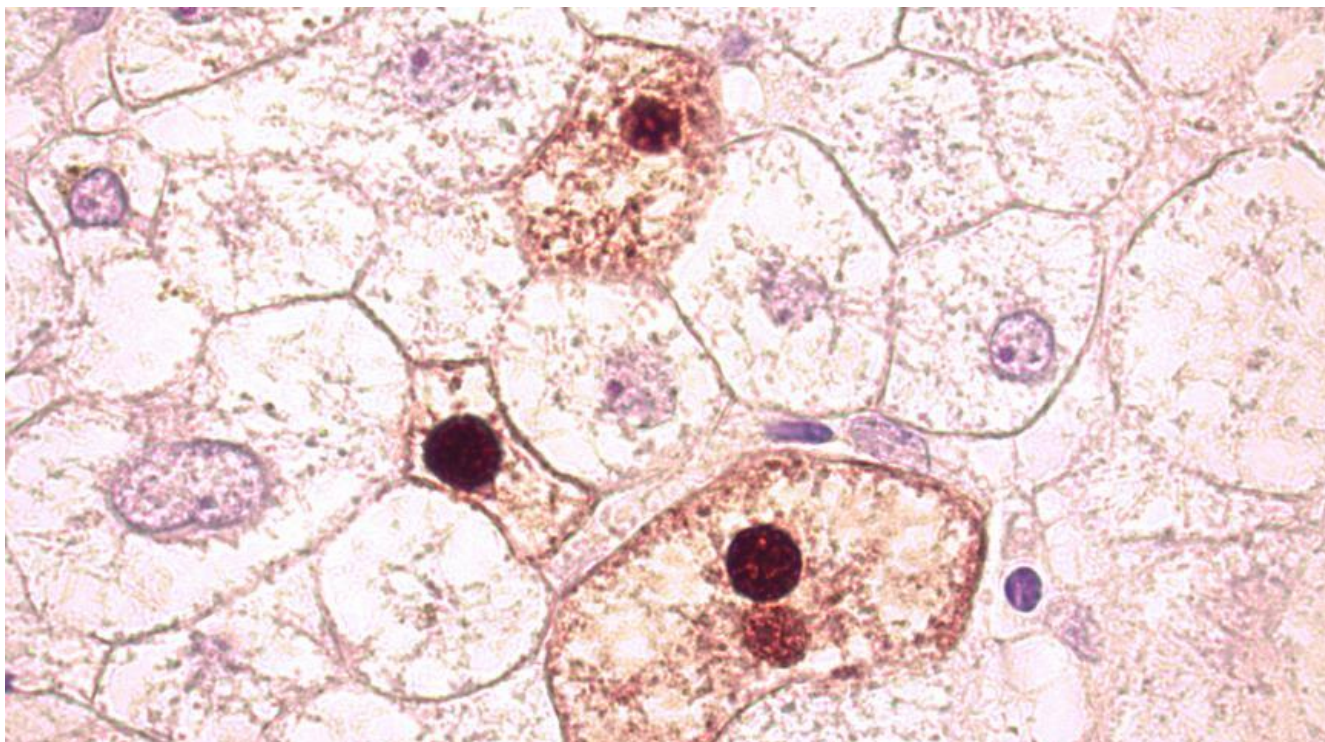


Рисунок 15 – HBsAg (коричневое окрашивание) ИГХ метод, DAB, ув. х 1000

Положительная ИГХ реакция у пациентов одновременно на два белка ВГВ – HBsAg и HBsAg отмечалась у 2 (7,2%) пациентов HBsAb>10 МЕ/л и 3 (10,7%) пациентов HBsAb<10 МЕ/л. При этом реакции на оба антигена были «+» и «++», что соответствует данным литературы и свидетельствует о низкой репликативной активности при хроническом течении заболевания. Выраженная положительная «+++» реакция на HBsAg (Рисунок 14) отмечена только у пациентов с HBsAb<10 МЕ/л, у 3 (10,7%) пациентов ($p>0,05$).

Слабовыраженные результаты «±» ИГХ исследования ($n=28$) получены у 7 (25,0%) четверти пациентов – у 4 (14,3%) пациентов с HBsAb>10 МЕ/л и у 3 (10,7%) пациентов с HBsAb<10 МЕ/л. Слабовыраженная экспрессия HBsAg в группе пациентов с HBsAb>10 МЕ/л отмечена в двух (7,2%) случаях и у пациентов с HBsAb<10 МЕ/л в одном – 1 (3,5%).

Слабовыраженная реакция на HBsAg (Рисунок 15) наблюдалась у пациентов с HBsAb<10 МЕ/л в двух (7,2%) случаях.

Слабовыраженных реакций одновременно на HBsAg+HBcorAg в группе пациентов с HBsAb<10 МЕ/л не отмечалось, а среди лиц с HBsAb>10 МЕ/л отмечено у 2 (7,2%).

Достоверных различий в частоте положительных ИГХ реакций на антигены ВГВ по группам с HBsAb>10 МЕ/л у 8 (28,6%) или HBsAb<10 МЕ/л у 9 (32,1%) не выявлено ($p>0,05$). Однако положительные ИГХ реакции на HBsAg встречались чаще среди пациентов с HBsAb>10 МЕ/л ($p<0,05$).

Следовательно, гистологические исследования позволили подтвердить клинический диагноз ХВГВ при отсутствии в сыворотке пациентов HBsAg у умерших пациентов с циррозом в 100% случаев.

Таким образом, у пациентов HBsAg(-)ГВ с исходом в цирроз печени у подавляющего большинства ($p<0,001$) отмечался декомпенсированный цирроз (класса С) – у 86 (78,2%).

Отмечено, что частота встречаемости цирроза выше в группе пациентов с низким уровнем HBsAb, чем с высоким уровнем HBsAb. У HBsAg(-) пациентов даже на стадии цирроза в 2,5% выявлены положительные пробы качественной ПЦР ДНК ВГВ с порогом чувствительности ПЦР 100 МЕ/л, что говорит об их эпидемиологической опасности.

Уровень альбумина ($r=-0,681$), и ПТИ ($r=-0,545$), количество тромбоцитов ($r=-0,457$), уровень гамма-глобулинов ($r=0,484$) и снижение титра HBsAb ($r=-0,622$) являются факторами указывающими на более тяжелое течение цирроза печени HBsAg(-)ГВ.

Непосредственной причиной смерти больных в большинстве случаев было кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также нарастающая интоксикация и полиорганная недостаточность на фоне ХВГВ.

У умерших пациентов с HBsAg(-)ГВ в цирротической стадии в 100% случаев удалось подтвердить наличие ХВГВ морфологически. Положительные ИГХ реакции отмечены у 60,7%, а у остальных пациентов косвенные морфологические признаки поражения печени характерные для ВГВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВГВ-инфекция разнообразна в своих клинических проявлениях, вариантах клинического течения и исходов заболевания. Хорошо известно, что ОГВ может привести к хронизации патологического процесса в печени, с дальнейшим его прогрессированием до цирроза и/или гепатокарцинома [24,31,63,66,85]. Согласно оценочным данным ВОЗ (2017г.), в мире ежегодно умирает около 686 000 больных ХВГВ [5].

Широкое распространение, пораженность лиц молодого и среднего возраста, высокая частота развития тяжелых осложнений, не совместимых с жизнью, позволили включить гепатит В в перечни социально-значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих на территории РФ [19, 21, 28,31].

Современная лабораторная диагностика ХВГВ основана на выявлении в сыворотке крови пациентов маркеров ВГВ и их сочетаний, к которым относят антигены и антитела: HBsAg – HbsAb, HBeAg – HBeAb и HBcorAb (IgM, IgG). В соответствии с позицией ВОЗ, для хронической инфекции характерно обнаружение HBsAg в течение не менее 6 месяцев при наличии или отсутствии HBeAg [5,7,162]. По наличию или отсутствию HBeAg принято выделять два варианта ХВГВ: HBeAg – отрицательный и HBeAg – положительный [66]. В том и другом случаях в сыворотке крови определяется HBsAg.

На протяжении нескольких десятилетий считалось, что выявление у пациентов после ОГВ в сыворотке крови HBcorAb в сочетании с HBsAb более 10 МЕ/л указывает на выздоровление после перенесенного острого заболевания. Однако, в 2008 г. международной группой экспертов было принято решение о признании серологического профиля HBsAg (–) + HBcorAb (+) + HBsAb (+/–) как варианта течения ХВГВ, а именно – скрытого [127]. Годом позже (2009 г.) экспертами EASL при выделении патогенетических фаз естественного течения заболевания, скрытый гепатит был выделен в пятую фазу – HBsAg (–) [66].

По данным многих исследований, частота встречаемости HBsAg(-)ГВ зависит от выбранной группы пациентов, вследствие чего, данный вопрос остается дискуссионным. В настоящее время известно, что клиническая значимость данного варианта ВГВ-инфекции заключается в реактивации инфекции на фоне иммуносупрессии, обусловленной различными факторами.

Несмотря на большое число пациентов с ХВГВ, этиологическая принадлежность которого определяется на основании наличия HBcorAb в сыворотке крови, в РФ, как и в мировой практике, окончательно не определена тактика их ведения в амбулаторных условиях и при госпитализации, что и предопределило цель и задачи данного исследования.

В исследование, проведенное в 2012 – 2017 гг., были включены ретроспективный анализ годовых отчетов и медицинской документации пациентов с ХВГ на амбулаторном этапе (n=3767) и на стационарном этапе (n=2488), Проведен анализ амбулаторных медицинских карт (n=268) и историй болезни (n=844) пациентов с ХВГВ. Выполнен проспективный анализ результатов углубленного обследования целенаправленно выбранных 211 взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом ХВГВ, с серологическим профилем HBsAg (-), HBcorAb (+), HBsAb (+/-).

А также, протоколов вскрытий умерших пациентов с ХВГ(n=455) и с ГЦК на фоне цирротической стадии ХВГ (n=75).

Первый этап исследования заключался в проведении анализа этиологической структуры ХВГ на различных этапах оказания специализированной медицинской помощи.

Анализ полученных результатов показал, что доля ХВГВ в общей структуре ХВГ в диспансерной группе пациентов составила 36,9%. ХВГС встречался у половины пациентов (49,9%). Доля пациентов с ХВГ смешанной этиологии составила 6,6%, в 5,9% случаев были выявлены маркеры ВГВ и ВГС, в 0,7% – ХВГД. Этиологическую принадлежность ХВГ не удалось определить в 6,6% случаев.

Среди впервые выявленных случаев ХВГ в 2015 году доля пациентов с

ХВГВ составила 44,1%, с превалированием HBsAg(+) варианта течения ХВГВ. Соотношение HBsAg(+) и HBsAg(-) пациентов составило 1 : 2,5 ($p < 0,05$).

У госпитализированных пациентов доли ХВГС и ХВГВ среди пациентов с ХВГ были практически одинаковыми и составили 30,4% и 33,9%. Частота встречаемости НВГ была равна 13,9%, а микст-гепатитов – 21,8%. За период 2011 – 2015 гг. отмечена тенденция увеличения доли ХВГВ с 29,1% (2011 г.) до 33,3%. Установлено, что среди пациентов стационарного звена с диагнозом ХВГВ преобладали HBsAg(-) ($p < 0,05$). Среди моноинфицированных ВГВ пациентов частота встречаемости HBsAg(-) была в 2 раза больше (67,2%), чем HBsAg (-) (32,8%). В то же время пациентов с HBsAg(-)ГВ на амбулаторном этапе (27,1%) было в 2,5 раза меньше, чем среди госпитализированных (67,2%), ($p < 0,0001$).

Средний возраст пациентов с HBsAg(-)ГВ составил $55,8 \pm 12,5$ лет. Достоверно чаще встречались пациенты старше 45 лет ($p < 0,001$) вне зависимости от этапа оказания специализированной помощи. На амбулаторном и стационарном этапах преобладали лица среднего (45 – 59 лет) 42,7% и 48,1% ($p > 0,05$) и пожилого (60 – 74 года) возраста: 30,2% и 35,5% ($p > 0,05$), соответственно. У пациентов возрастных групп 18 – 29 лет и старше 75 лет HBsAg(-)ГВ регистрировался редко: амбулаторных (4,1% и 3,1%, соответственно, $p > 0,05$), и госпитализированных (3,0 % и 7,1%, соответственно, $p < 0,05$).

При изучении вероятных путей инфицирования выявлено, что большинство пациентов – 71,1% указали на проведение различных медицинских манипуляций: стоматологические процедуры – 29,0%, донорство или гемотрансфузии – 17,4%, другие (операции, инъекции и т.д.) – 24,7%. По-прежнему актуальными остаются немедицинские манипуляции (татуировки, маникюр, педикюр, пирсинг) – 18,8%, бытовые (семейные) контакты – 7,3%, а также половой путь – 2,9%.

В ходе анализ этиологической структуры ХВГ у пациентов инфекционного стационара, госпитализация которых закончилась летальным исходом, выявил, что доля ХВГВ в общей структуре составила 23,7%, ХВГС – 35,2%, микст ХВГВ+С – 33,8%. В 1,1% были сложные миксты, в остальных случаях (6,1%) этиология заболевания осталась неустановленной.

Среди пациентов, умерших в исходе ХВГВ, в 28,7% случаев этиологический диагноз был установлен на основании прижизненно определяемого в сыворотке крови HBsAg, в 71,3% случаев – изолированных HBcorAb.

Из 75 умерших пациентов в исходе ХВГ с циррозом печени около половины (46,7%) связаны с инфицированием ВГВ и диагностированы на основании HBcorAb(+). Из них в 20% случаев диагностирован HBsAg(-)ГВ, в 23,1% – сочетание HBsAg(-)ГВ и ХВГС.

Таким образом, частота моноинфекции ХВГВ в общей структуре ХВГ составила: на амбулаторном этапе – 36,9%, в стационаре – 33,9 % и среди умерших – 23,7%. Доля амбулаторных пациентов с HBsAg(-)ГВ (27,1%) была в 2,5 раза меньше, чем среди госпитализированных (67,2%). Среди умерших пациентов доля HBsAg(-)ГВ составила 71,3%.

Далее в соответствии с поставленными задачами был проведен анализ результатов комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследований пациентов с HBsAg (-)ГВ (n=211).

Выявлено, что практически все пациенты предъявляли жалобы, из них 45% были характерны для отечно-асцитического и 43% – геморрагического синдромов. Снижение массы тела отмечено в 27,4%, кожный зуд – в 24,1%, снижение памяти и внимания – в 43,6%, субфебрильная температура – в 36,0% и артралгии – в 34,5% случаев.

В ходе объективного обследования установлено, что у 83,4% пациентов присутствовала гепатомегалия, у 67,3% – пальмарная эритема и у 48,8% – телеангиоэктазии. Кроме того, были выявлены проявления синдрома портальной гипертензии: спленомегалия (53,6%), асцит (46,9%), расширение и деформация подкожных вен передней брюшной стенки (18%).

Проявления геморрагического синдрома отмечены в 71,5% случаев. У 50,2% пациентов обнаружены признаки отёчного синдрома в виде развития периферических отёков. Также, почти у половины пациентов выявлена ПЭП (49,3%), причем достоверно чаще ($p < 0,05$) – в умеренной степени у 28,9%, сравнительно с выраженной (10,4%) и легкой (9,9%).

Таким образом, уже на этапе клинического обследования удалось предположить, что пациенты имеют различную степень хронического поражения печени, а заболевание у них находится на различных стадиях. Цирротическая стадия была клинически диагностирована в 50,2% случаев. В ходе проведенного анализа результатов лабораторного исследования данные предположения были подтверждены.

В гемограмме отмечалось снижение количества лейкоцитов, усиление палочкоядерного нейтрофилеза и ускорение СОЭ. Анемия с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л отмечена у 22,3% пациентов. Лейкопения имела место в 12,3% случаев. У 29,4% пациентов наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы с превышением относительного количества палочкоядерных нейтрофилов. Моноцитоз более 10% наблюдался у 27,5% пациентов. Полученные результаты в большей степени соответствовали ХВГ с выраженным фиброзом в ткани печени (F3 – 4), чем с начальными (F1 – F2).

Активность биохимических маркеров цитолитического синдрома превышала референсные значения у большинства пациентов: АЛТ – у 78,2% и АСТ – у 61,6%. Ранжирование уровня активности АЛТ выявило, что частота встречаемости пациентов с уровнем показателя 1 – 2N составила 41,7%, 2 – 5N – 27,0%, свыше 5N – 9,5%. Показатели активности АСТ были иными и составили: 1 – 2N в 22,7%; 2 – 5N в 28,0%, более 5 N – в 10,4% случаев. АЛТ в пределах референсных значения отмечена в 21,8% случаев, а АСТ – в 38,3%.

Отмечались нарушения пигментного обмена. Уровень общего билирубина превышал нормальные значения у 61,6% пациентов. Увеличение активности ЩФ в сыворотке крови отмечено в 36,0% случаев: от 1 до 2 N – у 25,1% и 2 – 4N у 10,9% пациентов. Повышение активности ГГТП у подавляющего большинства пациентов носило умеренный характер – 1 – 2N у 43,1% пациента, 2 – 3N – 19,4%, 3 – 4N – 8,5%, выше 4N – 14,7%.

Результаты лабораторного обследования подтвердили наличие синдрома печеночно-клеточной недостаточности, который был выявлен у ряда пациентов на клиническом этапе обследования. Снижение уровня общего белка отмечено у

9,0% пациентов, а содержания альбумина – у 62,6%. Показатель ПТИ в диапазоне 50 – 76,6% был практически у половины пациентов (46,9%). Значительное снижение ПТИ (менее 50%) выявлено у 9,0% при минимальном значении – 37%. Проявления иммуновоспалительного синдрома в виде повышения концентрации гамма-глобулинов выявлены у 68,7% пациентов.

Комплексная оценка результатов клинико-лабораторного обследования позволила диагностировать цирротическую стадию заболевания в 52,1% случаев. Частота цирроза среди амбулаторных пациентов была 10,2%, а среди стационарных – 68,4% ($p < 0,001$). Высокая частота встречаемости стадий выраженного фиброза у пациентов с HBsAg(-)ГВ была подтверждена инструментально (55,5% – F4).

В рамках нашего исследования, проведен анализ полноты серологического обследования пациентов с диагнозом ХВГВ для изучения наличия/отсутствия HBsAb, также их концентрации в сыворотке крови. Установлено, что не проведено определение титра HBsAb на стационарном этапе почти в половине случаев – 52,2%, а на амбулаторном лишь 13,1% ($p < 0,001$).

Достоверных различий в уровнях HBsAb у пациентов с HBsAg(-)ГВ с начальными и выраженными признаками фиброза не выявлено ($p=0,279$). Среди пациентов как с F1– 2, так и с F3 – 4 преобладали пациенты с HBsAb менее 10 МЕ/л – 61,2% и 72,1% ($p > 0,05$) соответственно.

Была изучена частота встречаемости серонегативного (титр HBsAb менее 10 МЕ/л) и серопозитивного (титр HBsAb более 10 МЕ/л) вариантов HBsAg(-)ГВ среди всех пациентов ($n=211$). Выявлено, что в группе обследованных преобладали серонегативные пациенты (68,7%, $p=0,027$). Анализ возрастной структуры пациентов показал, что большинство составили пациенты старшего и пожилого возраста (74,3%). Достоверные различия в группах серонегативных и серопозитивных пациентов были среди пациентов пожилого возраста – 25,1% и 7,1%, соответственно, $p < 0,05$.

Выявлено, что при одинаковой клинической симптоматике у серонегативных пациентов клинические проявления были ярче, чем у

серопозитивных: чаще встречались телеангиоэктазии у 57,2% и 30,3%, соответственно ($p < 0,05$), периферические отёки (у 62,1% и 24,2%, $p < 0,01$), асцит (54,4% и 30,3%, $p < 0,05$), кровотечения из верхних отделов ЖКТ (17,2% и 6,1%, $p < 0,05$).

Таким образом, HBsAg(-)ГВ с отсутствием HBsAb в сыворотке крови клинически протекает более тяжело в большинстве случаев с внепеченочными проявлениями и цирротической стадией.

В ходе определения титров HBsAb выявлено, что их диапазон варьировал от 12 до 385 МЕ/л. Уровень титров HBsAb 10 - 100 МЕ/л зафиксирован в 2,5 раза чаще (71,2%), чем уровень – более 100 МЕ/л 28,8% ($p=0,037$).

Выявлены достоверные клинические различия у серопозитивных пациентов с низкими и высокими титрами HBsAb, а именно проявления холестатического синдрома встречались в 22,0% и 8,5% соответственно ($p < 0,05$), геморрагического синдрома – 33,8 % и 10,2 % ($p < 0,01$).

При изучении HBsAg(-)ГВ с исходом в цирроз печени определено, что у подавляющего большинства пациентов (78,2%) диагностирована декомпенсированная стадия цирроза печени – класс С ($p < 0,001$), субкомпенсированная (класс В) – 15,5%, компенсированная (класс А) – крайне редко (6,3%).

У HBsAb(+) пациентов с циррозом печени проводилось количественное определение титра HBsAb в сыворотке крови. Частота встречаемости титра антител более 100 МЕ/л составила 31,9% ($n=7$), а у остальных показатель был в диапазоне 10 – 100 МЕ/л – 68,1% ($n=15$) ($p=0,00914$).

Одной из целей нашего исследования была определение клинических и лабораторных факторов тяжёлого течения HBsAg(-)ГВ и летального исхода. Нами были отобраны пациенты в цирротической стадии заболевания классов В и С для статистически верных выводов. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания: группа 1 – пациенты со стабилизацией заболевания, выписанные из стационара с улучшением – 72,8% и группа 2 –

пациенты с прогрессированием заболевания, закончившегося летальным исходом 27, 2%.

Среди пациентов группы 1 у 20% – класс В и у 80% – класс С. Достоверно реже отмечалась стадия субкомпенсации цирроза по сравнению со стадией декомпенсации ($p < 0,05$). Большинству пациентов из группы 2 (92,8%) при обследовании диагностирован цирроз печени класса С и только 7,1% – класс В. В группе 1 отмечалось преобладание пациентов с циррозом класса В ($p < 0,05$).

По характеру жалоб и клинической симптоматики у пациентов групп 1 и 2 достоверных различий не зарегистрировано. По результатам лабораторного исследования группы достоверно различались: снижение количества тромбоцитов среди пациентов группы 2 наблюдалось в 89,3% случаев, а у пациентов группы 1 – в 66,7% случаев ($p < 0,05$). Лейкоцитоз в 5 раз чаще отмечался в группе 2 – у 67,8%, а в группе 1 – у 13,4 %, ($p < 0,05$), эритроцитопения у 67,9% и 49,3% ($p < 0,05$), соответственно. В группе 2 количественное снижение тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось в 8 раз чаще у 10,7% пациентов, а в группе 1 лишь в 1,3% случаев ($p < 0,05$). Максимальный уровень лейкоцитов в группе 2 достигал $32 \times 10^9/\text{л}$, а в группе 1 не превышал $21 \times 10^9/\text{л}$.

Среди пациентов группы 2 уровни ПТИ были ниже 50 % почти в 3 раза чаще, чем среди пациентов группы 1 (42,8% и 16,0%, соответственно, $p < 0,01$). Низкий уровень альбуминов в сыворотке крови в 2,5 раза чаще отмечен в группе 2 (53,5%), а в группе 1 (24,0%), ($p < 0,01$). При этом, уровни ПТИ более 80% наблюдались в группе 2 (у 3,5%), более чем в 5 раз реже, чем в группе 1 (16,0%), ($p < 0,01$). В группе 2 гипергамма-глобулинемия с уровнем показателя выше 2N наблюдалась значительно чаще (82,1%), чем в группе 1 (61,3%) ($p < 0,05$).

У всех пациентов активность АСТ была больше, чем АЛТ, при сохранении значений в пределах нормы – АСТ у 42,8% в группе 2 и у 38,6 % в группе 1 ($p=0,4841$) и АЛТ – у 53,6% и 80,0%, соответственно, ($p=0,0635$).

При обследовании HBsAb-негативных ($n=97$) и -позитивных ($n=42$) пациентов на наличие ДНК ВГВ в плазме крови, с чувствительностью тест-

системы 100 МЕ/л, положительные результаты выявлены в 5,2% (n=5) и 7,1% (n=3) случаев соответственно, $p > 0,05$. При обследовании 9 пациентов HBsAg(-)ГВ методом случайной выборки на ДНК ВГВ в плазме крови высокочувствительной (10 МЕ/л и менее) ПЦР, подтверждение виремии получено у всех обследованных.

Для изучения факторов тяжёлого течения HBsAg(-)ГВ проводился корреляционный анализ между лабораторными показателями и классом цирроза печени. Выявлены достоверные корреляционные связи между классом цирроза С и показателями уровня альбумина ($r = -0,681$, $p < 0,001$), уровнем ПТИ ($r = -0,545$, $p < 0,001$), количеством тромбоцитов ($r = -0,457$, $p < 0,05$) и гамма-глобулинемией ($r = 0,484$, $p < 0,05$), а также уровень титра HBsAb ($r = -0,622$, $p < 0,001$).

При анализе результатов инструментальных методов обследования отмечались различия в группах. Установлено, что доля пациентов с асцитическим синдромом, подтвержденным данными УЗИ ОБП в группе 2 было достоверно выше 85,1%, чем в группе 1 – 42,6%. Группы пациентов достоверно отличались по диаметру воротной вены: в группе 2 диаметр воротной вены был $14,25 \pm 3,2$ мм, в группе 1 – $13,6 \pm 2,2$ мм. По данным УЗИ ОБП у всех пациентов отмечалась перестройка структуры печени по типу цирротической

Среди пациентов, обследованных эндоскопически и по данным ФГДС, ВРВП диагностировали в группе 2 у 91,6%, а в группе 1 у 61,9%. Достоверно чаще выявляли портальную гастропатию также в группе 2 – 83,3%, а в группе 1 – 28,7%.

Проведен корреляционный анализ результатов гематологических, биохимических и инструментальных исследований в группе 1 и 2. Выявлена умеренная положительная корреляционная связь между летальным исходом и уровнем лейкоцитов. Отмечалась отрицательная умеренная корреляция между летальным исходом и уровнем эритроцитов. Слабые позитивные корреляционные связи между неблагоприятным исходом и диаметром портальной вены и асцитом.

За период наблюдения среди пациентов с циррозом умерло 28 человек. Установлено, что летальность в общей группе пациентов с HBsAg(-)ГВ составила 13,2%, а среди пациентов с циррозом в исходе заболевания – 25,5%.

Анализ причин смерти, проведенный по результатам постмортальной диагностики, показал, что основной являлось кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (42,9%): ВРВП (32,1%) и аррозийное желудочное кровотечение (10,7%).

Второй по частоте причиной смерти была нарастающая интоксикация (25%), развившаяся на фоне гнойного процесса в брюшной полости (гнойно-геморрагического асцит-перитонита, флегмоны кишки) – 14,3%, бактериальной бронхопневмонии с явлениями отека легких – 3,6%, раковой интоксикации с развитием полиорганной недостаточности – 7,1%. У 7,1% пациентов с HBsAg(-)ГВ с циррозом печени прижизненно выявлена ГЦК печени.

Острые сердечно-сосудистые расстройства при прогрессирующей печеночной недостаточности отмечались у 17,8% пациентов. У 14,3% непосредственной причиной смерти явилась полиорганная недостаточность на фоне ХВГВ.

В ходе постмортальной диагностики было проведено исследование образцов ткани печени умерших с использованием гистохимических методов для подтверждения этиологической принадлежности заболевания к ХВГВ.

При проведении гистологического исследования во всех случаях были выявлены характерные для ХВГВ изменения: цирротическая перестройка с мононуклеарной перипортальной инфильтрацией.

У умерших проводилось гистологическое исследование ткани печени с окраской гематоксилином и эозином. Надо отметить, что в 100% случаев наблюдались косвенные признаки вирусного поражения печени. У всех отмечался полиморфизм ядер гепатоцитов: у 20 (71,4%) выраженный (+++) и у 8 (28,6%) в единичных ядрах гепатоцитов (+), что можно отнести к косвенным признакам вирусного поражения печени, наиболее характерного для ВГВ. У 22 (78,6%) пациентов наблюдались внутриядерные включения «песочные ядра», которые ассоциируют с наличием HBcorAg. У 24 (85,7%) отмечались «матово-стекловидные» крупные клетки, их наличие связывают с присутствием HBsAg.

Положительная ИГХ реакция на экспрессию антигенов ВГВ выявлена в 60,7% образцах печени, из них интенсивная «+++» в 35,7% и слабовыраженная «±» в 25,0%. Интенсивное окрашивание визуализировано как в образцах, полученных от умерших с прижизненно определенными HBsAb (более 10 МЕ/л) – 25,0 %, а также с их отсутствием (менее 10 МЕ/л) – 10,7%.

ИГХ визуализирован HBcorAg «++» в 7,2% образцов печени от умерших, с прижизненно определенными HBsAb (>10 МЕ/л).

Положительная ИГХ реакция одновременно на два антигена (HBsAg и HBcorAg) выявлена в 17,9% образцов: 7,2% – образцах от умерших с прижизненным наличием HBsAb и 10,7% – с их отсутствием.

Интенсивное окрашивание в большинстве гепатоцитов «+++» при определении HBsAg выявлено только в образцах умерших с наличием HBsAb в сыворотке крови в 10,7% ($p>0,05$).

Интенсивной визуализации изолированно на HBcorAg и изолированно на HBsAg в образцах умерших с прижизненным отсутствием HBsAb не наблюдалось.

Слабовыраженные результаты «±» ИГХ исследования ($n=28$) получены у четверти ($n=7$, 25,0%) пациентов – у 14,3% пациентов с HBsAb >10 МЕ/л и у 10,7% с HBsAb <10 МЕ/л. Достоверных различий в частоте положительных ИГХ реакций на антигены ВГВ по группам с HBsAb >10 МЕ/л у 28,6% и HBsAb <10 МЕ/л у 32,1% не выявлено ($p>0,05$). У пациентов с HBsAb >10 МЕ/л чаще выявлялась экспрессия HBsAg в ткани печени.

У умерших пациентов с циррозом с прижизненно выявленными HBcorAb как с HBsAb <10 МЕ/л, так и с HBsAb >10 МЕ/л морфологическое исследование ткани печени позволило подтвердить диагноз HBsAg(-)ГВ в 100% случаев.

ВЫВОДЫ

1. HBsAg(-)ГВ является часто встречающейся формой заболевания и составляет среди пациентов с ХВГВ на разных этапах оказания специализированной медицинской помощи от 27,1% (амбулаторный этап) до 67,2% (стационарный этап).
2. В этиологической структуре летальных исходов среди госпитализированных больных умерших от ХВГ в период 2014-2016гг. доля ХВГВ составила 23,7%, из них HBsAg(-)ГВ – 71,2%.
3. По данным клинико-лабораторного и инструментального обследований доля пациентов с умеренным фиброзом печени (F1 – 2) составила 44,6%, с выраженным фиброзом печени (F3 – 4) – 55,4%. В 52,1% случаев зарегистрирована стадия цирроза печени в общей когорте обследованных пациентов с HBsAg(-)ГВ.
4. Распределение больных циррозом печени среди HBsAg(-)ГВ в соответствии со степенью тяжести было следующим: класс А – 6,3%, класс В – 15,5%, класс С – 78,2%. По мере прогрессирования цирроза печени отмечено статистически значимое снижение титров HBsAb, количества тромбоцитов, уровня ПТИ, содержания альбуминов и увеличение гамма-глобулинов. Данные параметры коррелировали со стадией цирроза печени и степенью компенсации/декомпенсации заболевания с высокой вероятности ($r = \geq -0,5$, $p \leq 0,005$).
5. В ходе посмертной диагностики клинический и патологоанатомический диагнозы совпали во всех наблюдениях, а этиология процесса верифицирована в 60,7% случаев с использованием иммуногистохимического метода исследования ткани.
6. Для совершенствования оказания специализированной медицинской помощи пациентам с HBsAg(-)ГВ оптимизирован алгоритм диагностики и тактики их ведения в условиях амбулаторного наблюдения и стационара.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для постановки диагноза HBsAg(-)ГВ и определения дальнейшей тактики ведения пациентов рационален комплексный подход с применением всех возможных методов диагностики.

Для улучшения диагностики ХВГВ необходимо внедрение линейки скрининговых маркеров ВГВ с обязательным включением исследования анализа крови на HBcorAb и количественное определение титра HBsAb, высокочувствительных молекулярно-генетических методов. Это позволит не только констатировать наличие текущей ВГВ-инфекции, но и выявить вирусемия у HBsAg-негативных пациентов.

Необходима настороженность в отношении возможности прогрессирования HBsAg(-)ГВ до цирроза печени и ГЦК, для своевременной коррекции и улучшения качества жизни пациентов.

У пациентов с серологическим профилем изолированных HBcorAb или HBcorAb с наличием HBsAb рекомендовано проведение морфологического исследования ткани печени с применением гистологических и ИГХ методик подтверждения наличия белков ВГВ.

В результате проведенного исследования оптимизирован алгоритм тактики ведения пациентов с HBsAg(-)ГВ.

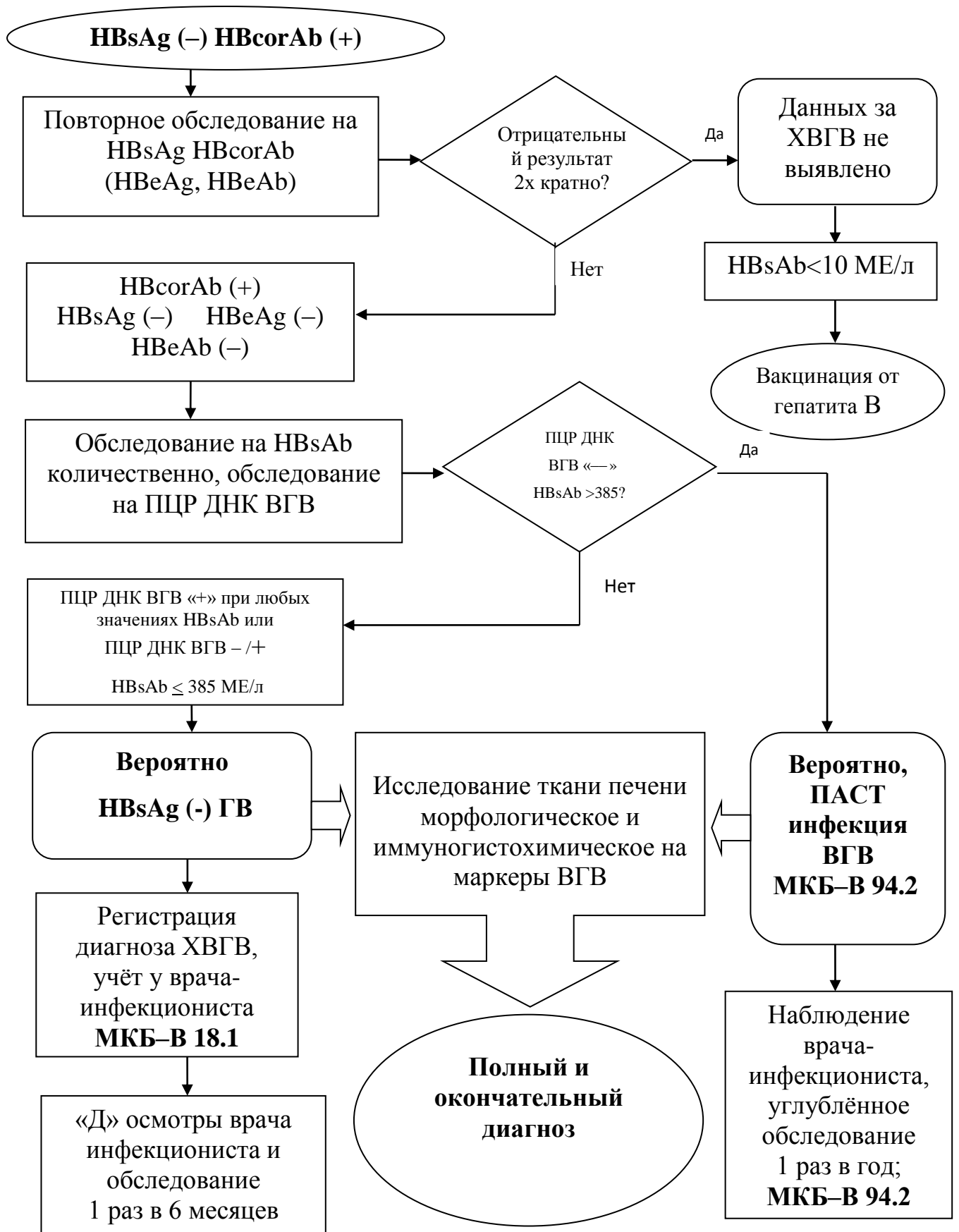


Рисунок 16 – Алгоритм диагностики и наблюдения пациентов с HBsAg (-) HBcorAb (+) в анализах крови

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо дальнейшее изучение течения HBsAg-негативного гепатита В для выработки чётких критериев диагностики, уточнения клинических вариантов, накопления опыта по морфологическому подтверждению наличия ВГВ у пациентов в ткани печени, а возможно и в других органах резервуарах.

Продолжить исследование частоты встречаемости HBsAg-негативного гепатита В в популяции пациентов с хроническими заболеваниями печени, среди доноров, а также среди условно здоровых лиц, проходящих диспансеризацию с уточнением эпидемиологической безопасности этой группы пациентов.

Рационально ведение официального статистического учета HBsAg-негативного гепатита В.

Дальнейшая разработка этой темы позволит понять патогенез и условия формирования HBsAg-негативного гепатита В, уточнить возможные последствия прогрессирования и осложнения, для улучшения прогноза заболевания.

Полученные данные скажутся на качестве жизни, а возможно, и её продолжительности и сохранении трудоспособности пациентов с HBsAg-негативным гепатитом В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, П. А. Оккультный хронический вирусный гепатит В как источник распространения вируса. Альманах «Инфекционные болезни-2014» / под ред. А. Г. Рахманова, А. А. Яковлева. – Санкт-Петербург: ВВМ, 2014. Яковлева. – С. 6 – 9.
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: аналитический обзор / [Мукомолов С. Л. и др.; под ред. А. Б. Жебруна]; М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральное агентство по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральное гос. учреждение Санкт-Петербургский науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. – Санкт-Петербург: НИИЭМ им. Пастера, 2008. Вып. 9 / [под ред. В. И. Покровского, А. Б. Жебруна]. – 2013. – С. 6 – 112.
3. Вирусные гепатиты / К. В. Жданов, Ю. В. Лобзин, Д. А. Гусев, К. В. Козлов. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2011. – 302, [1] с.: ил.
4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: аналитический обзор / [Мукомолов С. Л. и др.; под ред. А. Б. Жебруна]; М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральное агентство по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральное госучреждение Санкт-Петербургский науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. - Санкт-Петербург: НИИЭМ им. Пастера, 2008. Вып. 10 / [Эсауленко Е. В., Лялина Л. В., Трифонова Г. Ф. и др.; научные редакторы: Покровский В. И., Тотолян А. А.]. - 2016. - 152 с.: ил., табл.
5. Вирусный гепатит. Доклад секретариата Всемирной организации здравоохранения. 63 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Пункт 11.12 повестки дня. А63/15 от 25.03.2010 г. [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-ru.pdf
6. ВОЗ | Всемирный день борьбы с гепатитом 2017 г. [Электронный ресурс] // Режим доступа: [who.int>campaigns/hepatitis-day/2017/event/ru/](http://who.int/campaigns/hepatitis-day/2017/event/ru/)

7. Габдрахманов, И. А., Скрытая («окультурная») HBV -инфекция (клинический случай). /И.А. Габдрахманов, К. В. Козлов, К. В. Жданов и др.// Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 107 – 109.
8. Гепатит В: Информационный бюллетень N ° 204 (Март 2015) [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Электрон. дан. – [Женева], 2016. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>.
9. Герман, Е. Н., Скрытая инфекция вирусом гепатита В в структуре больных с хроническим течением инфекции вирусом гепатита С: автореферат диссертации на соискание ученой степени к. м. н.: специальность 14.01.28 <гастроэнтерология> / Герман Елена Николаевна; [Мос. мед. акад.]. – Москва, 2010. – 24 с.: ил.
10. Громова, Н. И. Роль хронических вирусных гепатитов в формировании цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы / Н. И. Громова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 1. – С. 37 – 44.
11. Егорова, Н. Н. Преимущества новой тест - системы для выявления HBsAg с повышенной чувствительностью / Н. И. Егорова, С. Н. Иголкина, И. Н. Шарипова и др. // Труды конференции «Эпидемиология, диагностика и профилактика вирусных гепатитов. Современное состояние». Санкт-Петербург, 5–6 октября 2006. – С. 89 – 90.
12. Жданов, К. И. Случай сероконверсии по HBsAg у пациента с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии пегилированным интерфероном α -2А / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, К. В. Козлов и др. // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 83 – 86.
13. Ивашкин В. Т. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – Т. 19, №1. – С. 4–16.
14. Карев, В.Е. Вирусные гепатиты (к стандарту патологоанатомического исследования) / В. Е. Карев, В. А. Цинзерлинг. Ред. Проф. Б.М. Ариэль // Библиотека патологоанатома. Науч.-практич. журнал. – Санкт-Петербург: ГУЗ «ГПАБ», 2011. –Вып 123. –76с.

15. Карев, В. Е. Клинические и иммуно -морфологические аспекты патогенеза хронической HBV - и ВГС -инфекции автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.09, 14.03.02 – / Научно-исследовательский институт детских инфекций федерального медико-биологического агенства. – Санкт-Петербург, 2016. – 34 с.
16. 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.
17. Карев, В.Е. Сравнительная характеристика фиброгенеза в печени при хронической HBV - и HCV -инфекции /В.Е. Карев, В.А. Цинзерлинг, Ю.В. Лобзин// Клиническая патофизиология. – 2015. – №3. – С.32-37.
18. Михайлов, М. И. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации / М. И. Михайлов, Н.Д Ющук., Е.Ю. Малинникова и др. // Вестник ВШОУЗ. – 2018. – № 2. –С.20-29.
19. Морозов, И. А. Проблемы скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В / И. А. Морозов, Л. Ю. Ильченко, Н. И. Громова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 58 – 66.
20. Российская Федерация. Постановления. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: [от 1 декабря 2004 г. N 715] [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.garant.ru/12137881/#friends>.
21. Рахманова, А. Г. Оккультный гепатит В, его роль в распространении инфекции и развитии гепатоцеллюлярной карцином / А. Г. Рахманова, П. А. Александров, В. В. Шаройко // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. – № 3. – С. 78 – 87.
22. Роспотребнадзор сообщает о росте заболеваемости хроническими гепатитами, пресс- релиз 1510: [от 04.06.2013] [Электронный ресурс]. – Режим

доступа: <http://healtheconomics.ru/2009-05-31-21-25-50/item/13890-rospotrebнадzor-soobshchaet-o-roste-zabolevaemosti-khronicheskim-gepatitom>.

23. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В» (Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 февраля 2008 г. № 14) [Электронный ресурс] // Консультант Плюс. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=75983>.

24. Семенов, А. В. Предварительные итоги лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С в г. Санкт-Петербурге / А. В. Семенов, С. С. Вашукова, А. Г. Рахманова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 3. – С. 61 – 64.

25. Слепцова, С. С. Вирусные гепатиты В и D как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха (Якутия) / С. С. Слепцова, А. Г. Рахманова, Т. Т. Бугаева и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 109 – 115.

26. Улюкин, И. М. Оккультный гепатит в свете обеспечения безопасности гемотрансфузий и контроля противовирусной терапии заболевания / И. М. Улюкин, Е. С. Орлова, Ю. И. Буланьков // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. Вып. 4. – 2015. – С. 156 – 173.

27. Фазылов, В. Х. Этиологические и патогенетические аспекты диагностики и лечения вирусных гепатитов / В. Х. Фазылов // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 785 – 792.

28. Эсауленко, Е. В. Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляция с лабораторно-морфологическими показателями / Е. В. Эсауленко, О.Е.Никитина, Е.А.Порецкая, М.М.Писарева // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 5. – С. 67–72.

29. Эсауленко, Е. В. Клинико-морфологические аспекты хронических вирусных гепатитов: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.10, 14.00.15 / Санкт-Петербургский гос. мед. ун-т. – Санкт-Петербург, 1998. – 42 с.

30. Эсауленко, Е. В. Фульминантный гепатит в реальной клинической практике / Е. В. Эсауленко, М. В. Алексеева, А. А. Сухорук, М. В и др. // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 70 – 74.
31. Яковлев, А. А. Рациональная маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами / А. А. Яковлев, Е. В. Эсауленко, М. Н. Погромская и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2015. – №1. – С. 3 – 8.
32. Яковлев, А. А. Современные тенденции изменений этиологической структуры и клинико-лабораторной характеристики гепатоцеллюлярной карциномы. Эпидемиология и инфекционные болезни / А. А. Яковлев, А. Я. Комарова, В. Б. Мусатов и др. – 2013. – № 6. – С. 22 – 26.
33. Яковлев, А. А. Хронические вирусные гепатиты и их исходы: что нас ждет в ближайшее десятилетие / А. А. Яковлев, В. А. Цинзерлинг, А. Я. Комарова и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2015. – № 2. – С.13 – 21.
34. Aghakhani, A. Occult hepatitis B virus infection in haemodialysis patients with isolated hepatitis B core antibody: a multicentre study / A. Aghakhani, M. Banifazl, E. Kalantar et al. // Ther Apher Dial. – 2010. – № 14. – P. 349 – 353.
35. Allain, J. P. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection / J. P. Allain, I. Mihaljevic, M. I. Gonzalez-Fraile et al. // Transfusion. – 2013. – № 53. – P. 1405 – 1415.
36. Akintule, O.A. Occult HBV Infection in Nigeria / O.A. Akintule, B.A. Olusola, G.N. Odaibo, D.O. Olaleye// Arch Basic Appl Med. – 2018. –№ 6 (1). – P. 87- 93.
37. Arababadi, M. K. Current information on the immunologic status of occult hepatitis B infection / M. K. Arababadi, N. Ahmadabadi, D. Kennedy // Transfusion. – 2012. – № 52 (8). – P. 1819 – 1826.
38. Arababadi, M. K. Non-association of IL-12 +1188 and IFN-gamma +874 polymorphisms with cytokines serum level in occult HBV infected patients / M. K.

- Arababadi A. A. Pourfathollah, A. Jafarzadeh et al. // *J. Gastroenterol.* – 2011. – № 17. – P. 30 – 35.
39. Arababadi, M. K. Serum Levels of IL-10 and IL-17A in Occult HBV -Infected South-East Iranian Patients / M. K. Arababadi, A. A. Pourfathollah, A. Jafarzadeh et al. // *Hepat. Mon.* – 2010. – № 10. – P. 31– 35.
40. Besharat, S. Potential Mutations Associated with Occult Hepatitis B Virus Status / S. Besharat, A. Katoonizadeh, A. Moradi // *Hepat Mon.* – 2014. – May; № 14 (5).
41. Biondo, M. I. Lack of hepatitis B virus reactivation after anti-tumour necrosis factor treatment in potential occult carriers with chronic inflammatory arthropathies / M. I. Biondo, V. Germano, M. Pietrosanti et al. // *Eur J. Intern Med.* – 2014. – № 25. – P. 482 – 484.
42. Brunetto, M. R. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers / M. R. Brunetto, F. Oliveri, P. Colombatto et al. // *J. Gastroenterology.* – 2010. – № 139. – P. 483 – 490.
43. Bruss, V. Hepatitis B virus morphogenesis // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – (Jan 7); № 13 (1). – 65–73.
44. Carroll, M. B. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action / M. B. Carroll, M. A. Forgione // *Clin Rheumatol.* – 2010. – № 29. – P. 1021–1029.
45. Cassini, R. A novel stop codon mutation within the hepatitis B surface gene is detected in the liver but not in the peripheral blood mononuclear cells of ВИЧ -infected individuals with occult HBV infection / R. Cassini, M. S. De Mitri, D. Gibellini et al. // *J. Viral Hepat.* – 2013. – № 20. – P. 42 – 49.
46. Ceneli, O. Hepatitis B-related events in autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients / O. Ceneli, Z. N. Ozkurt, K. Acar et al. // *World J. Gastroenterol. (WJG).* – 2010. – №. – 16. – P. 1765 – 1771.
47. Chamorro, C. Influence of HBcorAb positivity in the organ donor in heart transplantation / C. Chamorro, M. Aparicio // *Мед Intensiva.* – 2012. – 36 (8). – P. 563 – 570.

48. Chan, H. L. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report / H. L. Chan, A. Thompson, M. Martinot-Peignoux et al. // *J. Hepatol.* – 2011. – Nov; № 55 (5). – P. 1121 – 1131.
49. Chang, J. The innate immune response to hepatitis B virus infection: implications for pathogenesis and therapy / J. Chang, T. M. Block, J. T. Guo // *Antiviral Res.* – 2012. – № 96. – P. 405 – 413.
50. Chang, M. L. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: Pathogenesis, natural course, and management / M. L. Chang, Y. F. Liaw // *J. Hepatol.* – 2014. – № 611. – P. 407 – 417.
51. Chaves, S. S. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection / S. S. Chaves, D. Daniels, B. W. Cooper et al. // *Vaccine.* – 2011. – № 29. – P. 9618 – 9623.
52. Chen, C. J. Natural history of chronic hepatitis B Revealed / C. J. Chen, H. I. Yang // *J. Gastroenterology Hepatol.* – 2011. – № 26 (4). – P. 628 – 638.
53. Chen, L. Viral and host inflammation-related factors that can predict the prognosis of hepatocellular carcinoma / L. Chen, Q. Zhang, W. Chang et al. // *Eur J. Cancer.* – 2012. – Vol. 48, N13. – P. 1977 – 1987.
54. Chen, P. J. Androgen pathway stimulates microRNA-216a transcription to suppress the tumor suppressor in lung cancer-1 gene in early hepatocarcinogenesis / P. J. Chen, Yeh S. H., C. C. Lin et al. // *Hepatology.* – 2012. – № 56. – P. 632 – 643.
55. Chen, S. J. Viral deletions among healthy young Chinese adults with occult hepatitis B virus infection / S. J. Chen, Y. X. Zhao, Y. Fang et al. // *Virus Res.* – 2012. – № 163 (1). – P. 197 – 201.
56. Chen, Y. C. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B / Y. C. Chen, C. M. Chu, Y. F. Liaw // *Hepatology.* – 2010. – № 51. – P. 435 – 444.
57. Chu, C. J. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment / C. J. Chu, S. D. Lee // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – № 23. – P. 512 – 520.

58. Coffin, C. S. Molecular characterization of intrahepatic and extrahepatic hepatitis B virus (HBV) reservoirs in patients on suppressive antiviral therapy / C. S. Coffin, P. M. Mulrooney-Cousins, M. G. Peters et al. // *J. Viral Hepat.* – 2011. – № 18. – P. 415 – 423.
59. Coppola, N. Reactivation of overt and occult hepatitis B infection in various immunosuppressive settings / N. Coppola, G. Tonziello, M. Pisaturo et al // *World J. Virol.* – 2011. – № 83. – P. 1909 – 1916.
60. Deng, Y. Human cytidine deaminases facilitate hepatitis B virus evolution and link inflammation and hepatocellular carcinoma / Y. Deng, Y. Du, Q. Zhang et al. // *Cancer Lett.* – 2014. – № 343. – P. 161 – 171.
61. Dienstag, J. L. Hepatitis B virus infection / J. L. Dienstag // *N Engl J. Med.* – 2008. – № 359 (14). – P. 1486 – 1500.
62. Din, X. Geographic characterization of hepatitis virus infections, genotyping of hepatitis B virus, and p53 mutation in hepatocellular carcinoma analyzed by in situ detection of viral genomes from carcinoma tissues: Comparison among six different countries / X. Ding, Y. N. Park, T. C. Taltavull et al. // *Jpn. J. Infect. Dis.* – 2013. – № 56. – P. 12 – 18.
63. Domingo, E. Viral quasispecies evolution / E. Domingo, J. Sheldon, C. Perales // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2012. – № 76. – P. 159 – 216.
64. El-Serag, H. B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma / H. B. El-Serag // *Gastroenterology.* – 2012. – № 142. – P. 1264 – 1273.
65. Elkady, A. Incidence and characteristics of HBV reactivation in hematological malignant patients in south Egypt / A. Elkady, S. Aboufotuh, E. M. Ali et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – № 19. – P. 6214 – 6220.
66. Esposito, A. Occult Hepatitis Infection in Transfusion Medicine: Screening Policy and Assessment of Current Use of Anti-HBc Testing / A. Esposito, C. Sabia, C. Iannone et al. // *Transfus Med Hemother.* – 2017. – № 44 (4). – P. 263 – 272.
67. European Association for Study of the liver EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection / *J. Hepatology.* – 2009. – № 50. – P. 227 – 242.

68. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* – 2017. – № 67. – P. 370 – 398.
69. Elbahrawy, A, ¹Occult hepatitis B virus infection in Egypt / A. Elbahrawy, , A. Alaboudy , El/ Moghazy // *World J Hepatol.* – 2015. – Jun 7(12). – P.1671-1678.
70. Firnhaber, C. Occult hepatitis B virus infection in patients with isolated core antibody and ВИЧ co-infection in an urban clinic in Johannesburg, South Africa / C. Firnhaber, R. Viana, A. Reyneke et al. // *Jpn. J. Infect. Dis.* – 2009. – № 13. – P. 488 – 492.
71. Fourati, S. Evaluation of a new random-access HBV ДНК molecular assay: The VERIS HBV assay / S. Fourati, D. Challine, J.D. Poveda, S. Laperche et al. // *J. Clin Virol.* – 2017. – Jul; № 92. – P. 69-74.
72. Fujise, K. A mutation of the start codon in the X region of hepatitis B virus ДНК in a patient with non-B, non-C chronic hepatitis / K. Fujise, K. Tatsuzawa, M. Kono et al. // *J. Hepatology.* – 2011. – № 3 (2). – P. 56 – 60.
73. Garcia-Montalvo, B. M. Molecular and serological characterization of occult hepatitis B infection in blood donors from Mexico / B. M. Garcia-Montalvo, L. P. Ventura-Zapata // *Ann Hepatol.* – 2011. – № 10 (2). – P. 133 – 141.
74. Gerlich, W. H. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now / W. Gerlich // *Virol J.* – 2013. – Jul 20. – P. 210 – 239.
75. Glebe, D. The molecular virology of hepatitis B virus. Seminars in Liver Disease / D. Glebe, C. M. Bremer // *Semin Liver Dis.* – 2013. – May; № 33 (2). – P. 103 – 112.
76. Gong, X. A Mechanistic Assessment of the Discordance between Normal Serum Alanine Aminotransferase Levels and Altered Liver Histology in Chronic Hepatitis B / X. Gong, J. Yang, J Tang et al. // *PLoS ONE.* – 2015. – № 10 (7).
77. Han, J. H. De novo hepatitis B virus infection developing after liver transplantation using a graft positive for hepatitis B core antibody / J. H. Han, D. G. Kim, G. H. Na et al. // *Ann Surg Treat Res.* – 2015. – № 89 (3). – P. 145 – 150.

78. Hantz, O. Persistence of the hepatitis B virus covalently closed circular ДНК in HepaRG human hepatocyte-like cells / O. Hantz, R. Parent, D. Durantel et al. // *J. Gen Virol.* – 2009. – № 90 (Pt 1). – P. 127 – 135.
79. Hassanshahi, G. Assessment of CXCL12 (SDF-1alpha) polymorphisms and its serum level in posttransfusion occult HBV -infected patients in Southeastern Iran / G. Hassanshahi, M. K. Arababadi, H. Khoramdelazad et al. // *Arch. Med. Res.* – 2010. – № 41. – P. 338 – 342.
80. Hollinger, F. B. Occult hepatitis B virus infection: A covert operation / F. B. Hollinger, G. Sood // *J. Viral Hepat.* – 2010. – № 17. – P. 1 – 15.
81. Hoofnagle, J. H. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen / J. H. Hoofnagle, L. B. Seeff, Z. B. Bales et al. // *N Engl J. Med.* – 1978. – № 298. – P. 1379 – 1383.
82. Hsu, C. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study / C. Hsu, H. H. Tsou, S. J. Lin et al. // *J. Hepatology.* – 2014. – № 59. – P. 2092 – 2100.
83. Huang, C.-H. Influence of mutations in hepatitis B virus surface protein on viral antigenicity and phenotype in occult HBV strains from blood donors / C.-H. Huang, Q. Yuan, P.-J. Chen et al. // *J. Hepatol.* – 2012. – № 57 (4). – P. 720 – 729.
84. Huang, X. Hollinger Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review / X. Huang, F. B. Hollinger // *J. Viral Hepat.* – 2014. – № 21. – P. 53 – 162.
85. Hui, C. K. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy / C. K. Hui, W. W. Cheung, H. Y. Zhang et al. // *Gastroenterology.* – 2006. – № 131. – P. 59 – 68.
86. Ikeda, K. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: A cohort study / K. Ikeda, M. Kobayashi, T. Someya et al. // *J. Viral Hepat.* – 2009. – № 16. – P. 437 – 443.

87. Jardim, R. N. Occult hepatitis B virus infection in immunocompromised patients / R. N. Jardim, N. S. Gonçales, J. S. Pereira et al. // *Braz J. Infec Dis.* – 2008. – № 12. – P. 300 – 305.
88. Juhl, D. Comparison of two test strategies for clarification of reactive results for Anti-HBc in blood donors / D. Juhl, J. K. Knobloch, S. Görg et al. // *Transfus Med Hemother.* – 2016. – № 43. – P. 37 – 43.
89. Kang, S. Y. The prevalence of “anti-HBc alone” and HBV ДНК detection among anti-HBc alone in Korea / S. Y. Kang, M. H. Kim, W. I. Lee // *J. Med Virol.* – 2010. – № 82. – P. 1508 – 1514.
90. Karimi-Googheri, M. Important roles played by TGF- β in hepatitis B infection / M. Karimi-Googheri, H. Daneshvar, R. Nosratabadi et al. // *J. Med Virol.* – 2014. – № 86. – P. 102 – 108.
91. Kiely, P. Australian Red Cross Blood Service NAT Study Group Hepatitis B virus nucleic acid amplification testing of Australian blood donors highlights the complexity of confirming occult hepatitis B virus infection / P. Kiely, A. R. Margaritis, C. R. Seed et al. // *Transfusion.* – 2014. – № 54. – P. 2084 – 2091.
92. Kim, K. H. Spontaneous HBsAg loss in Korean patients: relevance of viral genotypes, S gene mutations, and covalently closed circular ДНК copy numbers / K. H. Kim, H. Y. Chang, J. Y. Park et al. // *Clin Mol Hepatol.* – 2014. – № 20 (3). – P. 251 – 260.
93. Kim, Y. J. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases / Y. J. Kim, S. C. Bae, Y. K. Sung et al // *J. Rheumatol.* – 2010. – № 37. – P. 346 – 350.
94. Kim, Y. S. Definition, diagnosis, and prevalence of occult hepatitis B virus infection. Korean / Y. S. Kim // *J. Gastroenterol.* – 2013. – № 62. – P. 143 – 147.
95. Königer, C. Involvement of the host ДНК-repair enzyme TDP2 in formation of the covalently closed circular ДНК persistence reservoir of hepatitis B viruses / C. Königer, I. Wingert, M. Marsmann et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2014. – Oct; № 111 (40). – P. 4244 – 4253.

96. Kwak, M. S. Predictors of HBsAg seroclearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients / M. S. Kwak, E. J. Cho, E. S. Jang et al. // *Digestion*. – 2011. – № 84. – P. 23 – 28.
97. Larrubia, J. R. Occult hepatitis B virus infection: A complex entity with relevant clinical implications / J. R. Larrubia // *World J. Gastroenterol. (WJG)*. – 2011. – № 17. – P. 1529 – 1530.
98. Lee, J. Rituximab and hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/ anti-HBc-positive kidney transplant recipients / J. Lee, J. Y. Park, K. H. Huh et al. // *J. Med Virol*. – 2017. – № 32 (4). – P. 722 – 729.
99. Lee, Y. H. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy / Y. H. Lee, S. C. Bae, G. G. Song // *Clin Exp Rheumatol*. – 2013. – № 37. – P. 118 – 121.
100. Levicnik-Stezinar, S. Anti-HBs positive occult hepatitis B virus carrier blood infectious in two transfusion recipients / S. Levicnik-Stezinar, U. Rahne-Potokar, D. Candotti et al. // *J. Hepatol*. – 2008. – № 48. – P. 1022 – 1025.
101. Levrero, M. Control of cccДHK function in hepatitis B virus infection / M. Levrero, T. Pollicino, J. Petersen et al. // *J. Hepatol*. – 2009. – № 51. – P. 581 – 592.
102. Lin, S.Y. Comparison of hepatitis B surface antibody decay rates after vaccination between hemodialysis and peritoneal dialysis patients / S.Y. Lin, J. H. Liu et al. // *Vaccine*. – 2011. – № 29. – P. 3738 – 3741.
103. Lok, A. S. Chronic hepatitis B: update 2009 / A. S. Lok, B. J. McMahon // *J. Hepatology*. – 2009. – № 50. – P. 661 – 662.
104. Ma Q. Comprehensive analysis of the prevalence of hepatitis B virus escape mutations in the major hydrophilic region of surface antigen / Q. Ma, Y. Wang // *J. Med Virol*. – 2012. – № 84 (2). – P. 198 – 206.
105. Makvandi, M. Occult hepatitis B virus among the patients with abnormal alanine transaminase / M. Makvandi, N. Neisi, D. Khalafkhany et al. // *Jundishapur J. Microbiol*. – 2014. – № 7 (8).

106. Martinez, M. C. Investigation of occult hepatitis B virus infection in anti-hbc positive patients from a liver clinic / M. C. Martinez, C. C. Kok, C. Baleriola et al. // PLoS One. – 2015. – Mar; № 10 (3).
107. Mastroianni, C. M. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era / C. M. Mastroianni, M. Lichtner, R. Citton et al. // World J. Gastroenterol. – 2011. – № 17. – P. 3881 – 3887.
108. Matsui, T. Reactivation of hepatitis B virus in patients with undetectable HBsAg undergoing chemotherapy for malignant lymphoma or multiple myeloma / T. Matsui, J. H. Kang, M. Nojima et al // J. Med Virol. – 2013. – № 85. – P. 1900 – 1906.
109. Matsuoka, S. Influence of occult hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C / S. Matsuoka, K. Nirei, A. Tamura et al. // J. Intervirology. – 2008. – № 51. – P. 352 – 361.
110. McMahon, B. J. Natural history of chronic hepatitis B – clinical implications / B. J. McMahon // J. Med (Medscape). – 2008. – № 10. – P. 91.
111. Morsica, G. Occult hepatitis B virus infection in a cohort of ВИЧ -positive patients: correlation with hepatitis C virus coinfection, virological and immunological features / G. Morsica, F. Ancarani, S. Bagaglio et al. // Infection. – 2009. – № 37. – P. 445 – 449.
112. Moucari, R. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients / R. Moucari // Hepatology. – 2009. – V. 49, № 4. – P. 1151 – 1157.
113. Nathan, D. M. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach / D. M. Nathan, P. W. Angus, P. R. Gibson // J. Gastroenterol Hepatol. – 2006. – № 21. – P. 1366 – 1371.
114. Obika, M. Hepatitis B virus ДНК in liver tissue and risk for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. A prospective study / M. Obika, T. Shinji, S. Fujioka et al. // Intervirology. – 2008. – № 51. – P. 59 – 68.
115. Ocana, S. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection / S. Ocana, M. L. Casas, I. et al. // World J. Gastroenterology. – 2011. – № 17. – P. 1553 – 1557.

116. Olotu, A. A. Occult Hepatitis B virus infection in previously screened, blood donors in Ile-Ife, Nigeria: implications for blood transfusion and stem cell transplantation / A. A. Olotu, A. O. Oyelese, L. Salawu et al. // *World J. Virol.* – 2016. – № 13. – P. 76.
117. Ozaslan, E. Controversies about occult hepatitis B virus infection / E. Ozaslan, T. Purnak // *World J. Gastroenterology.* – 2009. – № 15. – P. 4986 – 4987.
118. Perrillo, R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B / R. Perrillo // *Hepatology.* – 2009. – № 49 (5 Suppl). – P. 103 – 111.
119. Piratvisuth, T. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients / T. Piratvisuth, P. Marcellin, M. Popescu et al. // *Hepatology Int.* – 2013. – Jun; № 7 (2). – P. 429 – 436.
120. Piratvisuth, T. On-treatment decline in serum HBsAg levels predicts sustained immune control 6 months posttreatment and subsequent HBsAg clearance in HBeAg-positive hepatitis B virus-infected patients treated with peginterferon alfa-2a [40KD] (PEGASYS) / T. Piratvisuth, P. Marcellin, M. Popescu et al. // *Hepatology Int.* – 2010. – V. 4. – P. 152.
121. Pollicino, T. Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma / T. Pollicino, G. Raffa, L. Costantino et al. // *J. Hepatology.* – 2007. – № 45. – P. 277 – 285.
122. Pollicino, T. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus / T. Pollicino, C. Saitta, G. Raimondo // *J. Carcinogenesis.* – 2011. – № 32. – P. 1122 – 1132.
123. Pollicino, T. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma / T. Pollicino, C. Saitta // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – № 20. – P. 5951 – 5961.
124. Pollicino, T. Hepatitis B virus ДНК integration in tumour tissue of a non-cirrhotic HFE-haemochromatosis patient with hepatocellular carcinoma / T. Pollicino, A. Vegetti, C. Saitta et al. // *J. Hepatology.* – 2013. – № 58. – P. 190 – 193.
125. Raimondo, G. A 2010 update on occult hepatitis B infection / G. Raimondo, T. Pollicino, L. Romanò, et al. // *Pathol Biol (Paris).* – 2010. – № 58. – P. 254 – 257.

126. Raimondo, G. Occult HBV infection / G. Raimondo, G. Caccamo, R. Filomia et al. // *Semin Immunopathol.* – 2013. – № 35. – P. 39 – 52.
127. Raimondo, G. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease / G. Raimondo, G. Navarra, S. Mondello et al. // *J. Hepatol.* – 2008. – № 48. – P. 743 – 746.
128. Raimondo, G. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection / G. Raimondo, J. P. Allain, M. R. Brunetto et al. // *J. Hepatol.* – 2008. – № 49. – P. 652 – 657.
129. Raimondo, G. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? / G. Raimondo, T. Pollicino, G. Squadrito // *Lancet.* – 2005. – № 365. – P. 638 – 640.
130. Ramezani, A Persistence of hepatitis B vaccine immunity in hemodialysis patients / A. Ramezani, A. A. Velayati, A. Eslamifar et al. // *Ther Apher Dial.* – 2008. – № 12. – P. 143 – 146.
131. Rijckborst, V. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV ДНК levels / V. Rijckborst // *J. Hepatology.* – 2010. – V. 52. – P. 454 – 461.
132. Roche B. Treatment of patients with HBV -related decompensated cirrhosis and liver transplanted patients / B. Roche, D. Samuel // *Clin Liver Dis.* – 2013. – № 17. – P. 451 – 473.
133. Roman, S. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G / S. Roman, A. Panduro // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – № 19. – P. 5446 – 5453.
134. Roman, S. Structures of hepatitis B virus cores presenting a model epitope and their complexes with antibodies / S. Roman, O. Borschukova, J. A. Berriman et al. // *J. Mol Biol.* – 2012. – № 423 (1). – P. 63 – 78.
135. Romanò, L. SIMTI study group for HBV infection among first-time blood donors Hepatitis B virus infection among first-time blood donors in Italy: prevalence and correlates between serological patterns and occult infection / L. Romanò, C. Velati, G. Cambiè et al. // *Blood Transfus.* – 2013. – № 11. – P. 281 – 288.

136. Romero, M. Fernández-Rodríguez C, García-Samaniego J. Clinical significance of occult hepatitis B virus infection / M. Romero, A. Madejón, C. Fernández-Rodríguez et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – № 17. – P. 1549 – 1552.
137. Said, Z. N. An overview of occult hepatitis B virus infection / Z. N. Said // *World J. Gastroenterol (WJG).* – 2011. – № 17. – P. 1927 – 1938.
138. Sagnelli, E. Clinical impact of occult hepatitis B virus infection in immunosuppressed patients / E. Sagnelli, M. Pisaturo, S. Pisaturo et al. // *J. Hepatol.* – 2014. – № 6. – P. 384 – 393.
139. Saitta, C. Risk of occult hepatitis B virus infection reactivation in patients with solid tumours undergoing chemotherapy / C. Saitta, C. Musolino, G. Marabello et al. // *Dig Liver Dis.* – 2013. – № 45. – P. 683 – 686.
140. Samal, J. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection / J. Samal, M. Kandpal, P. Vivekanandan // *Clin Microbiol Rev.* – 2012. – № 25. – P. 142 – 163.
141. Satake, M. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus ДНК levels identified in a lookback program / M. Satake, R. Taira, H. Yugi et al. // *Transfusion.* – 2007. – № 47. – P. 1197 – 1205.
142. Schmeltzer, P. Occult hepatitis B: clinical implications and treatment decisions / P. Schmeltzer, K. E. Sherman // *Dig Dis Sci.* – 2010. – № 55. – P. 3328 – 3335.
143. Seed, C. R. Blood Service Medical Services Lookback Team Infectivity of blood components from donors with occult hepatitis B infection - results from an Australian lookback programme / C. R. Seed, R. Maloney, P. Kiely et al. // *Vox Sang.* – 2015. – № 108. – P. 113 – 122.
144. Seo, D. H. Occult hepatitis B virus infection and blood transfusion / D. Seo, D. H. Whang, E. Y. Song et al. // *J. Hepatol.* – 2015. – № 7. – P. 600 – 606.
145. Seto, W. K. Longitudinal profiles of highly sensitive hepatitis B surface antigen levels: re-evaluation of HBsAg seroclearance / W. K. Seto, Y. Tanaka, D. K. Wong et al. // *Liver Int.* – 2015. – Oct (16).
146. Shaefer, S. Hepatitis B taxonomy and Hepatitis B virus genotypes / S. Shaefer // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol.13. – P.14 – 21.

147. Shao, Q. Role of peripheral blood mononuclear cell transportation from mother to baby in HBV intrauterine infection / Q. Shao, X. Zhao, M. D. Yao Li // *ArcВИЧ es of Gynecology and Obstetrics*. – 2013. – № 288. – P.1257 – 1261.
148. Shi, Y. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis / Y. Shi, Y. H. Wu, W. Wu et al. // *Liver Int*. – 2012. – № 32. – P. 231 – 240.
149. Solves, P. Donor screening for hepatitis B virus infection in a cell and tissue bank / P. Solves, V. Mirabet, M. Alvarez M et al. // *Transpl Infect Dis*. – 2008. – № 10. – P. 391 – 395.
150. Squadrito, G. The clinical significance of occult HBV infection / G. Squadrito, R. Spinella, G. Raimondo // *Ann Gastroenterol*. – 2014. – № 27 (1). – P. 15 – 19.
151. Stramer, S. L. Blood donation screening for hepatitis B virus markers in the era of nucleic acid testing: are all tests of value? / S. L. Stramer, S. Zou, E. P. Notari et al. // *Transfusion*. – 2012. – № 52. – P. 440 – 446.
152. Stramer, S. L. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors / S. L. Stramer, U. Wend, D. Candotti et al. // *New Engl J. Med*. – 2011. – № 10. – P. 236 – 247.
153. Stroffolini, T. Lack of correlation between serum anti-HBcore detectability and hepatocellular carcinoma in patients with HCV -related cirrhosis / T. Stroffolini, P. L. Almasio, M. Persico et al. // *J. Gastroenterol*. – 2008. – № 103. – P. 1966 – 1972.
154. Sugauchi, F. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy / F. Sugauchi, Y. Tanaka, S. Kusumoto et al. // *J. Med Virol*. – 2011. – № 83 (3). – P. 412 – 418.
155. Taira, R. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan / R. Taira, M. Satake, S. Momose et al. // *Transfusion*. – 2013. – № 53. – P. 1393 – 1404.
156. Tamori, A. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both

HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts / A. Tamori, T. Koike, H. Goto et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – № 46. – P. 556 – 564.

157. Tonziello, G. Transient reactivation of occult hepatitis B virus infection despite lamivudine prophylaxis in a patient treated for non-Hodgkin lymphoma / G. Tonziello, M. Pisaturo M, A. Sica et al. // *Infection.* – 2013. – № 41. – P. 225 – 229.

158. Tsai, H. T. Immunopathology of hepatitis B virus infection / H. T. Tsai, T. H. Tsai, T. M. Lu et al. // *Int Rev Immunol.* – 2008. – № 27 (6). – P. 427 – 446.

159. Tseng, T. Risk stratification of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus e antigen-negative carriers by combining viral biomarkers / T. Tseng, C. Liu., C. Chen C. et al. // *J. Infect Dis.* – 2013. – № 208. – P. 584 – 593.

160. Tseng, T. C. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog / T. C. Tseng, J. H. Kao // *J. Gastroenterol.* – 2013. – № 48. – P. 13–21.

161. Tseng, Y. R. Infantile hepatitis B in immunized children: risk for fulminant hepatitis and long-term outcomes / Y. R. Tseng, J. F. Wu, M. S. Kong et al // *PLoS 1.* – 2014. – № 9 (11).

162. Urbani, S. The role of anti-core antibody response in the detection of occult hepatitis B virus infection / S. Urbani, F. Fagnon, G. Missale et al. // *J. Clin Chem Lab.* – 2010. – № 48. – P. 23 – 29.

163. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research Guidance for Industry: Revised Recommendations for Reducing the Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission by Blood and Blood Products. 2015. [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

www.fda.gov/downloads/Biologics BloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatory Information/Guidances/Blood/UCM446580.pdf.

164. Van de Laar, T. J. The yield of universal antibody to hepatitis B core antigen donor screening in the Netherlands, a hepatitis B virus low-endemic country / T. J Van de Laar, T. Marijt-van der Kreek, M. W. Molenaar-de Backer et al. // *Transfusion.* – 2015. – № 55. – P. 1206 – 1213.

165. Varbobitis, I. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy / I. Varbobitis, G. V. Papatheodoridis // *Clin Mol Hepatol.* – 2016. – № 22 (3). – P. 319 – 326.
166. Vital, F. Can the serological status of “anti-HBc alone” be considered a sentinel marker for detection of “occult” HBV infection / F. Vital, F. Tramuto, A. Orlando et al. // *J. Med Virol.* – 2008. – № 80. – P. 577 – 582.
167. Wang, S. H. Identification of androgen response elements in the enhancer I of hepatitis B virus: a mechanism for sex disparity in chronic hepatitis B / S. H. Wang, S. H. Yeh, W. H. Lin et al. // *J. Hepatology.* – 2009. – № 50. – P. 1392 – 1402.
168. Wang, S. H. Estrogen receptor a represses transcription of HBV genes via interaction with hepatocyte nuclear factor 4a / S. H. Wang S. H. Yeh, W. H. Lin et al. // *J. Gastroenterology.* – 2012. – № 142. – P. 989 – 998.
169. Wang, Z. L. Relationship among pathological changes in liver tissues and level of serum ALT, virology of patients with chronic HBV / Z. L. Wang, W. P. Liu, G. Q. Wang // *Chin J. Hepatology.* – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 388 – 390.
170. Watanabe, T. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy / T. Watanabe, Y. Tanaka // *J. Hepatol Res.* – 2013. – № 43. – P. 113 – 121.
171. Wei, Y. Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene / Y. Wei, C. Neuveut, P. Tiollais et al. // *Pathol Biol (Paris).* – 2010. – № 58 (4). – P. 267 – 272.
172. Weinbaum, C. M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection / C. M. Weinbaum, I. Williams, E. E. Mast et al. // *MMWR Recomm Rep.* – 2008. – № 57 (RR-8). – P. 1 – 20.
173. Wu, CC. Hepatitis B virus infection: Defective surface antigen expression and pathogenesis / C.C. Wu, Y.S. Chen, L. Cao, X.W. Chen, M.J. Lu // *World J Gastroenterol.* – 2018. – Aug.; № 24(31). – P. 3488-3499.

174. Wu, J. F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life -the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts / J. F. Wu, M. H. Chang // *J. Biomed Sci.* – 2015. – 20 Oct. – P. 15-19
175. Wu, J. F. The effects of cytokines on spontaneous hepatitis B surface antigen seroconversion in chronic hepatitis B virus infection / J. F. Wu, H. Y. Hsu, Y. C. Chiu et al. // *J. Immunol.* – 2015. – № 194. – P. 690 – 696.
176. Wu, J. F. Clinical Predictors of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection From Children to Adults./ J.F. Wu , S.H. Song , CS Lee et al. // *J. Infect Dis.* – 2018. – № 217(9). – P. 1408 – 1416.
177. Yan, Z. H. Relationship between HLA-DR gene polymorphisms and outcomes of hepatitis B viral infections: a meta-analysis / Z. H. Yan, Y. Fan, X. H. Wang et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – № 18. – P. 3119 – 3128.
178. Yeo, W. Hepatitis B virus reactivation associated with anti-neoplastic therapy / W. Yeo, H. L. Chan // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – № 28. – P. 31 – 37.
179. Yeo, W. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab / W. Yeo, T. C. Chan, N. W. Leung et al. // *J. Clin Oncol.* – 2009. – № 27. – P. 605 – 611.
180. Yilmaz, S. A strategical re-thinking on National Blood Donor Pool: Anti-HBc positivity related re-entry mechanisms / S. Yilmaz, A. Unlu, R. A. Cetinkaya et al. // *Transfus Apher Sci.* – 2016. – № 54. – P. 271 – 275.
181. Yin, J. Association between the various mutations in viral core promoter region to different stages of hepatitis B, ranging of asymptomatic carrier state to hepatocellular carcinoma / J. Yin, S. Liu, H. Zhang et al. // *Am J. Gastroenterol.* – 2011. – № 106. – P. 81 – 92.
182. Yin, J. Significant association of different preS mutations with hepatitis B-related cirrhosis or hepatocellular carcinoma / J. Yin, H. Zhang, Q. Shen et al. // *J. Gastroenterol.* – 2010. – № 45. – P. 1063 – 1071
183. Yu, S. J. Hepatitis B viral load affects prognosis of hepatocellular carcinoma / S. J. Yu, Y. J. Kim // *World J. Gastroenterology.* – 2014. – V. 20, Issue 34. – P. 12039 – 12044.