

УДК [616.36-002.2+616.72-002.772](615.281.8)

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ
ЛАТЕНТНОГО ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТКИ
С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Омельченко Ольга Викторовна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Маремкулов Азамат Русланович – канд. мед. наук
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия*

В статье описан клинический случай течения латентной формы гепатита В у пациентки с системным аутоиммунным заболеванием на фоне специфической противовирусной терапии.

Ключевые слова: ЛАТЕНТНЫЙ ГЕПАТИТ В,
ПРОТИВОВИРУСНАЯ
И ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

UDC[616.36-002.2+616.72-002.772](615.281.8)

**A CLINICAL CASE OF LATENT HEPATITIS
B IN A PATIENT WITH RHEUMATOID
ARTHRITIS**

Omelchenko Olga Viktorovna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

Maremkulov Azamat Ruslanovich – MD
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia*

The article presents a clinical case of latent hepatitis B in a patient with systemic autoimmune disease on the background of specific antiviral therapy.

Key words: LATENT HEPATITIS B,
ANTIVIRAL THERAPY, I
MMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

Вирусный гепатит В – антропонозная инфекционная болезнь, характеризующаяся развитием циклически протекающего паренхиматозного поражения печени с наличием или отсутствием желтухи. В 90–95 % случаев заболевание заканчивается выздоровлением или в 5–10 % – хронизацией процесса.

Полученные по 187 странам данные показывают, что предполагаемое число смертей от вирусного гепатита увеличилось с 1,1 (2019) до 1,3 млн (2022), 83 % из них вызваны гепатитом В, а 17 % – гепатитом С. Ежедневно в мире от инфицирования гепатитами В и С умирают 3500 чел.

Согласно обновленным оценкам ВОЗ, в 2022 г. число больных гепатитом В составляло 254 млн. Половина бремени хронических инфекций, вызванных вирусом гепатита В, приходится на лиц в возрасте 30–54 лет, а 12 % – детей младше 18 лет, из них доля мужчин составляет 58 % всех случаев [1].

Возбудителем хронического вирусного гепатита (ХВГ) В является гепатотропный ДНК-вирус, относящийся к семейству *Hepadnaviridae*. Снаружи он покрыт липидной оболочкой, в которую встроены HBsAg (поверхностный). Оболочка окружает сердцевину-нуклеокапсид (core), включающую HBcAg (ядерный антиген). Внутри нуклеокапсида находятся вирусная полимераз и вирусный геном. Его особенность состоит в том, что он представлен двойной цепью ДНК, одна из которых короче другой. Вирус способен интегрироваться в геном человека, что определяет его длительное персистирование и затрудняет эрадикацию, при благоприятном течении острого гепатита В – в течение не более 6 мес заболевания. Если HBsAg персистирует в крови более 6 мес, то это свидетельствует о развитии хронической HBV-инфекции.

В отличие от HBsAg, HBcAg не секретируется гепатоцитами и практически отсутствует в крови пациентов. Однако организм вырабатывает антитела против этого антигена. Анти-HBc образуются первыми в ответ на HBV-инфекцию. Их можно обнаружить с первого месяца после появления HBsAg

в крови. В отличие от антител против других вирусных антигенов (HBsAg и HBeAg) они вырабатываются, как правило, у всех пациентов. Так как в вакцине для профилактики вирусного гепатита В содержится только HBsAg, в ответ на ее введение вырабатываются только антитела против HBsAg.

Инфицирование HBV практически всегда сопровождается образованием анти-HBc, которые не вырабатываются в ответ на вакцинацию. Эти антитела сохраняются в крови на протяжении многих лет даже после элиминации HBsAg и вирусной ДНК из крови, поэтому их наличие является надежным маркером контакта организма с HBV.

В случае отсутствия стерилизационного ответа может происходить реактивация HBV-инфекции при развитии приобретенного иммунодефицита или лекарственной иммуносупрессии, что обуславливает необходимость обследования таких пациентов на анти-HBc. Помимо структурных белков вирусный геном кодирует также экскреторный антиген HBeAg. Его точная функция пока не установлена. Однако его содержание в крови является показателем активности репликации вирусного генома. Элиминация этого антигена из крови, особенно с последующим появлением анти-HBe (HBe-сероконверсия), подтверждает снижение уровня активности вируса и заразности пациента.

Выделяют 10 генотипов HBV. Генотипы А и D широко распространены в Африке, Европе, России и Индии, генотипы В и С – в Азии. Хронический вирусный гепатит В, вызванный вирусом генотипов С и D, имеет больший риск прогрессирования, чем обусловленный генотипом А. Частота ремиссии после сероконверсии по HBeAg, а также спонтанной элиминации HBsAg выше у пациентов с генотипом А по сравнению с генотипами С и D. Ответ на терапию интерферонами зависит от генотипа, в отличие от ответа на применение противовирусных препаратов прямого действия (нуклеозидов и нуклеотидов – ингибиторов обратной транскриптазы).

Так как вирусная полимераза при создании генома новых вирионов часто ошибается, вирус активно мутирует. Со временем у одного инфицированного в организме образуется несколько генетически различных квазивидов возбудителей. Вирус не оказывает цитопатического эффекта, и повреждение гепатоцитов при инфекции в основном обусловлено не вирусом, а реакцией на него иммунной системы.

В зависимости от ее выраженности возможны следующие исходы HBV-инфекции. Если она адекватная и своевременная, происходят элиминация циркулирующих в крови вирусов и угнетение их репликации в гепатоцитах. Это приводит к выздоровлению после острой инфекции. Если иммунный ответ слишком выраженный и/или несвоевременный, то происходят массивная гибель гепатоцитов и развитие острого фульминантного гепатита В, достаточно часто со смертельным исходом. В случае замедленного или неполноценного иммунного ответа, в том числе за счет истощения функции NK-звена, наблюдают хронизацию инфекции.

Хронический вирусный гепатит В принято разделять на два основных варианта по принципу инфицированности «диким» или мутантным HBV:

- HBe-положительный;
- HBe-отрицательный/анти-HBe-положительный.

Каждый из этих вариантов имеет неравномерное распространение в различных регионах мира, отличается определенным биохимическим и репликационным профилем активности HBV, а также ответом на противовирусное лечение.

Выделяют вариант хронической HBV-инфекции, при котором HBsAg не обнаруживается. Однако в крови и/или ткани печени выявляют ДНК HBV. Такой гепатит называют латентным. При латентной форме HBV-инфекции в крови часто выявляют только анти-HBcore IgG, а вирус в крови не обнаруживают, или он имеет низкий уровень (менее 200 МЕ/мл), поэтому в диагностике необходимо использование высокочувствительных ПЦР-систем, что

на практике не всегда удается достичь. Иногда в крови могут выявляться незначительные концентрации анти-HBs. Клиническое значение латентной HBV-инфекции пока окончательно не определено. Поскольку доказано, что длительная иммуносупрессивная терапия может привести к реактивации хронической HBV-инфекции, в том числе возможна активация латентной HBV-инфекции с развитием тяжелого поражения печени вплоть до фульминантного гепатита, перед началом иммуносупрессивной терапии необходимо тщательное обследование больного [2].

По данным различных авторов, частота встречаемости латентного гепатита В широко варьирует и зависит от изучаемой популяции пациентов, а также чувствительности используемых диагностических методов. Согласно отечественным исследованиям, в популяции пациентов с хроническими заболеваниями печени соматических стационаров частота встречаемости HBsAg-негативного гепатита В составляет не менее 20 %.

Среди клинических форм хронического вирусного гепатита В HBsAg-негативный вариант (латентный) является основным, поддерживающим эпидемическую напряженность, однако его диагностика вызывает затруднения. По состоянию на 2016 г., в США зарегистрированы 875 тыс. пациентов с хроническим вирусным гепатитом В HBsAg(+), при этом формы HBsAg(-) выявлены у 11 млн чел.

Е. Саркин и соавт. (2023 г.) опубликовали результаты крупной многоцентровой работы, включившей 4060 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (РЗ) из 23 центров, которым перед назначением антиревматической терапии (АРТ) проведен полный скрининг.

Показано, что только 79 (2 %) пациентов являлись положительными по HBsAg, 486 (12 %) – отрицательными по HBsAg и положительными по антителам иммуноглобулина G к ядерному (cor) антигену (анти-HBcor IgG), 20 (0,5 %) – положительными по суммарным антителам к HCV (анти-HCV).

В настоящее время приведенные данные подчеркивают величину потенциального риска недостоверной оценки вероятности HBV-инфекции в рутинной практике.

Случай элиминации HBV-инфекции у пациентки, получавшей иммуносупрессивную и специфическую противовирусную терапию (ламивудин, энтекавир) в профилактических целях [3].

С 2013 г. в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2) у ревматолога наблюдается пациентка Д., 1956 года рождения, с диагнозом: «Ревматоидный артрит, серопозитивный, поздняя стадия, высокая степень активности (DAS 25–5,27), эрозивный (рентгенологическая стадия III по Штейнброкеру суставов кистей, II б стадия суставов стоп, АЦЦП(+). ФК II. Состояние после синовэктомии левого локтевого сустава (2006). Вторичный двусторонний коксартроз, по рентгенографии – II стадия. ФНС II».

В 2013 г. впервые обратилась к инфекционисту поликлиники СКАЛ по направлению врача-ревматолога в связи с выявленными положительными АТНВсорсум перед терапией ритуксимабом.

При обследовании: HBsAg, АТНCVсум отрицательные, АТНВсорсум положительные 6,51 (оп. кр. 1), АЛТ, АСТ, общий билирубин – в пределах нормы (7 марта). В январе 2013 г. однократно в биохимическом анализе крови зафиксирован цитолиз – до 2,5 норм по АЛТ: АЛТ – 93 ед./л, АСТ – 53,2 ед./л, общий билирубин в норме. УЗИ органов брюшной полости (ОБП) от 23.03.13: умеренные диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы.

Эпидемиологический анамнез: оперативное лечение левого локтевого сустава в 2006 г. (синовэктомия). Острый вирусный гепатит (ОВГ), гемотрансфузии отрицает. Роды – 1, аборт – 4, без осложнений. В анамнезе отмечает протезирование и экстракцию зубов.

Жалобы при осмотре на общую слабость, суставные боли, чувство жара. Объективно: состояние удовлетворительное. Кожа, слизистые обычной окраски. Активных проявлений гепатита С, телеангиоэктазий, пальмарной эритемы нет. Язык влажный, обложен слегка сероватым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Стул регулярный, без патологических примесей. Диурез в норме. Моча обычной окраски. Отеков, асцита нет. Выставлен предварительный диагноз: Пастинфекция HBV? Рекомендовано дообследование: АТНВесум, HBeAg, АТНВs, ПЦР ДНК HBV (качественный). Рекомендации не выполнены.

В феврале 2016 г. ревматологом СКАЛ вновь направлена на консультацию в связи с запланированным курсом лечения ритуксимабом.

При опросе пациентки выяснено, что в декабре 2015 г. при обследовании в поликлинике по месту жительства, перед курсом лечения у ревматолога однократно выявлен положительный HBsAg (18.12.2015).

От февраля 2016 г. при обследовании в лаборатории ККБ № 2: АЛТ, АСТ, общий билирубин в пределах нормы; HBsAg отрицательный, HBeAg отрицательный, АТНВс_{орсум} 4,73 (оп. кр. 1), АТНВs и АТНВесум отрицательные. ПЦР ДНК HBV положительный.

При повторном обследовании в лаборатории БУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» (СКИБ) от марта 2016 г.: HBeAg, АТНВесум отрицательные, обнаружены ПЦР ДНК HBV и вирусная нагрузка – $2,8 \cdot 10^4$ МЕ/мл.

По УЗИ органов брюшной полости (ОБП) от июня 2015 г: признаки гепатомегалии за счет увеличения левой доли печени, очаговых образований (гемангиом) и кальцината печени, диффузные изменения поджелудочной железы, кальцинатов селезенки.

В апреле 2016 г. ревматологом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» пациентка направлена в

консультативный диагностический центр ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы». Выставлен диагноз: Хронический вирусный гепатит В, с минимальной степенью активности (по клинико-лабораторным данным).

Пациентке рекомендована противовирусная терапия бараклюдом – 0,5 мг/сут в сутки или зеффиксом – 100 мг/сут. Начата терапия зеффиксом – 100 мг/сут. Через 1,5 мес от начала терапии на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК HBV обнаружен, вирусная нагрузка составляла $1,1 \cdot 10^2$ МЕ/мл.

Пациентка направлена на консультацию ревматологом для коррекции лечения. Рекомендовано продолжить курс терапии энтекавиром – 0,5 мг/сут. В дальнейшем на консультации не была. Контролировала ПЦР самостоятельно. В июле 2016 г. ПЦР ДНК HBV отрицательный (лаборатория СКИБ). Принимала препарат в течение полугода, отменила самостоятельно.

В 2017 г. вновь направлена на консультацию ревматологом ККБ № 2. Терапия ритуксимабом не планировалась. На момент осмотра жалобы отсутствовали. ПЦР ДНК HBV положительный (в феврале – марте), вирусная нагрузка $2,6 \cdot 10^2$ МЕ/мл, генотип D от мая 2017 г. Эластометрия печени от 02.06.17: F-0 по METAVIR. Объективный статус без изменений. Повторный курс противовирусной терапии (ПВТ) не рекомендован, учитывая минимальную биохимическую активность, низкую вирусную нагрузку, отсутствие фиброза печени по эластометрии. Назначен курс урсодезоксихолевой кислоты. В 2018 г. пациентке консультация не предложена.

В декабре 2019 г. ревматологом ККБ № 2 направлена на консультацию для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. Жалоб активных не было. В лабораторных данных: ПЦР ДНК HBV и HBsAg отрицательные, обнаружены АТНВs – 289 МЕ/мл (декабрь 2018); HBsAg отрицательный, АТНВs обнаружены – 398,67 МЕ/мл, ПЦР ДНК HBV отрицательные (декабрь 2019). Выставлен диагноз: Пастинфекция HBV.

В январе 2024 г. пациентка обследована ревматологом: HBsAg отрицательный, АТНВs – 327,74 МЕ/мл, ПЦР ДНК HBV – отрицательный. На повторную консультацию к инфекционисту более не направляли.

За период наблюдения с 2014 по 2024 г показатели АЛТ, АСТ, общего билирубина у пациентки сохранялись в пределах референсного интервала (таблицы 1–3).

Таблица 1 – Динамика лабораторных показателей за период 2013–2024 гг.

Показатель	2013 г.	2016 г.	2017 г.	2019 г.	2024 г.
АЛТ, Ед./л (норма 1–31)	17,7–10,3	12,4–14,8	17,6	14,6	28
АСТ, Ед./л (норма 1–37)	15,5–17,6	17,5–15,9	15,5	19,6	24,6
Общий билирубин, мкмоль/л (норма 1,7–20)	5,9–3,9	10,3–6,0	4,2	7,8	5,6
Прямой билирубин, мкмоль/л (норма 0–4,6)	1,8–1,8	3,5–2,3	1,2	2,5	-
ГГТ, Ед./л (норма 5–36)	53,8	–	–	–	–
Общий белок, г/л (норма)	–	73–63,2	–	–	66,4
Креатинин, мкмоль/л (норма 44–90)	50,8–53,6	64	–	62	60
СРБ, мг/л (норма 0–5)	35,7–24,16	3,86–6,32	–	1,7	35,3
Глюкоза, ммоль/л (норма 3,1–6,4)	4,29–5,06	4,45–4,65	–	5,4	5,91
Ревмофактор, МЕ/мл (норма 0–14)	210–101,3	17,0–11,4	–	10,8	169,3
Лейкоциты, 10 ⁹ (норма 4–11)	8,53–10,93	7,71–6,66	–	6,76	9,73
Эритроциты, 10 ¹² (норма 3,5–5,5)	4,4–4,0	4,5–4,2	–	4,88	4,31
Гемоглобин, г/дл (норма 11–17)	12,3–11,4	13,1–12	–	14,2	12,6
Тромбоциты 10 ⁹ (норма 150–400)	311–279	234–215	–	214	213
СОЭ, мм/ч (норма 0–30)	60–70	23	–	25	52

Таблица 2 – Динамика серологических маркеров, ПЦР HBV-инфекции 2013–2024 гг.

Показатель	2013 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2024 г.
HBsAg (0–0,999)	Отрицательный (март)	Положительный (декабрь 2015), отрицательный (февраль)	Отрицательный (март)	Отрицательный (декабрь)	Отрицательный (декабрь)	Отрицательный (январь)
HBeAg (0–0,99)	–	Отрицательный (февраль, март)	Отрицательный (март)	–	–	Отрицательный (январь)
АТНВсум (1,01–99,99)	–	Отрицательный (февраль, март)	Положительный (март)	–	–	–
АТН-Всорсум (оп. кр. 0–1)	Положительный (март)	Положительный (февраль)	Положительный (март)	–	–	–
АТНВs (0–9,99)	–	Отрицательный (февраль)	Отрицательный (март)	289 (декабрь)	398,67 (декабрь)	327,74 (январь)
ПЦР ДНК HBV (вирусная нагрузка), МЕ/мл	–	Положительно $2,8 \cdot 10/4$ (март) $1,1 \cdot 10/2$ (май), отрицательный (июль)	Положительно (февраль, март) $2,6 \cdot 10/2$ (май)	Отрицательный (декабрь)	Отрицательный (декабрь)	Отрицательный (январь)
АТНСVсум (0–0,99)	Отрицательный (март)	Отрицательный (февраль)	Отрицательный (март)	Отрицательный (декабрь)	Отрицательный (декабрь)	Отрицательный (январь)
АТ к ВИЧ	Отрицательный (март)	–	–	–	Отрицательный (декабрь)	–

Таблица 3 – Лечение ревматоидного артрита

2013 г.	Методжект 15 мг/нед
	Метипред 6 мг/сут
	Ритуксимаб 1000 мг 2 инфузии в июне
2014 г.	Методжект 15 мг/нед
	Метипред 2 мг/сут
	Ритуксимаб 1000 мг по 2 инфузии в апреле, октябре

2015 г.	Методжект 20 мг/нед
	Метипред 4 мг/сут
	Ритуксимаб 1000 мг 2 инфузии в июне
2016 г.	Метипред 4 мг/сут
	Ритуксимаб 1000 мг 2 инфузии в сентябре
2017 г.	Метипред 2 мг/сутки
	Гидроксихлорохин 200 мг/сут
2018 г.	Гидроксихлорохин 200 мг/сут
2019 г.	Гидроксихлорохин 400 мг/сут
2020 г.	Гидроксихлорохин 400 мг/сут
2024 г.	Лефлуномид 20 мг
	Метипред 8 мг

Заключение

Таким образом, в клиническом случае можно наблюдать пример спонтанной элиминации HBV-инфекции из крови с выработкой защитного титра АТНВs. Прием противовирусных препаратов индуцировал этот процесс.

Несмотря на активное внедрение специфической иммунопрофилактики и значительное снижение уровня заболеваемости острым вирусным гепатитом В проблема латентных (скрытых) форм HBV-инфекции остается актуальной.

Необходимо проводить дальнейшие исследования, направленные на изучение иммунологического статуса и течения HBV-инфекции на фоне противовирусной и иммуносупрессивной терапии пациентов с аутоиммунными заболеваниями для формирования оптимальных тактик ведения и лечения.

Список литературы

1. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries // World Health Organization 9 April. – 2024.
2. Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента у взрослых : клинические рекомендации, 2024.
3. *Гриднева Г. И.* Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции / *Г. И. Гриднева, Б. С. Белов, Е. С. Аронова* // Терапевтический архив. – 2024; 96(5):523–530.
4. *Еналеева Д. Ш.* Хронические вирусные гепатиты В, С и Д : руководство для врачей / *Д. Ш. Еналеева, В. Х. Фазылов, А. С. Созинов*. – М.: МЕДпресс-информ, 2011.
5. *Морозов И. А.* Проблема скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В / *И. А. Морозов, Л. Ю. Ильченко, Н. И. Громова* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – № 4. – С. 58–66.
6. «Оккультный» гепатит В: этиопатогенетические аспекты диагностики. Инфекционные и практические вопросы иммунологии и инфектологии : сб. науч. статей международной научно-практической конференции, 3–5 октября 2018 г. – Уфа, 2018. – Т. 2. – С. 43–49.
7. Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой за 4 года / *А. Е. Каратеев, Н. В. Гонтаренко, А. В. Цурган [и др.]* // Научно-практическая ревматология. – 2016; 54(3):318–23.