

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОККУЛЬТНОГО ГЕПАТИТА В

Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук, М.В. Понятишина, Е.О. Шибаева, К.А. Захаров
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Clinical and laboratory characteristics of occult hepatitis B

E.V. Esaulenko, A.A. Sukhoruk, M.V. Ponyatishina, E.O. Shibaeva, K.A. Zakharov
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

HBsAg ранее всегда считался обязательным серологическим маркером текущей HBV-инфекции, а наличие HBsAb рассматривалось как свидетельство предыдущей инфекции с элиминацией вируса и выздоровлением. Исключения из данного правила были обнаружены более двух десятилетий назад, после чего появилась концепция «оккультного» гепатита В.

Цель исследования: охарактеризовать клиническое течение хронического гепатита В HBsAg-негативного (оккультного) в зависимости от уровня HBsAb в сыворотке крови.

Материалы и методы: проведено клинико-лабораторное обследование 198 пациентов с диагнозом хронического гепатита В HBsAg-негативного, с подтверждением моноинфицирования при отсутствии факторов поражения печени неинфекционной этиологии.

Результаты: большинство пациентов были старше или пожилого возраста. У 53 пациентов (27,7%) выявлены HBcAb и HBsAb в титре более 10 МЕ/л: HBcAb и HBsAb в титре от 10 до 100 МЕ/л в 21,2% случаев; HBcAb и HBsAb в титре более 100 МЕ/л – в 5,5%. DNA HBV определялась в 7,1% случаев. Цирротическая стадия заболевания диагностирована у 30,2% пациентов при низком уровне HBsAb и у 13,2% пациентов при высоком уровне HBsAb. Оценка степени тяжести состояния больных циррозом печени выявила класс С в 86,9% случаев. У пациентов с декомпенсированным циррозом в два раза чаще выявлялись HBsAb в низком титре, чем в высоком.

Заключение: хронический гепатит В с серологическим профилем «завершенной инфекции» вне зависимости от уровня HBsAb может расцениваться как заболевание с латентным течением, прогрессированием патологического процесса вплоть до цирроза печени. Данные пациенты подлежат диспансерному наблюдению с частотой углубленного обследования один раз в год в условиях дневного стационара специализированного центра.

Ключевые слова: хронический гепатит В HBsAg-негативный, оккультный гепатит, уровень HBsAb, клинические проявления, цирроз печени.

Abstract

HBsAg earlier was always considered as the required serological marker of the current HBV-infection, and the presence of HBsAb was considered as evidence of the previous infection with the elimination of virus and the recovery. Exceptions of this rule were discovered more than two decades ago, after which it appeared the concept «occult» hepatitis B.

Aim: to characterize clinical course of chronic HBV-infection HBsAg-negative (occult) depending on HBsAb levels in serum.

Materials and methods: were examined 198 patients with HBsAg-negative chronic HBV-infection, with the confirmation mono-infection in the absence of factors of liver injury noninfectious etiology.

Results: most of the patient was in 45–74 years old. In 53 patients (27,8%) were identified HBcAb and HBsAb titer greater than 10 IU/l: positive HBcAb and HBsAb titre from 10 to 100 IU/l in 21,2% of cases; positive HBcAb and HBsAb titer more than 100 IU/l – 5,5%. DNA HBV was determined in 7,1% of cases. Cirrhotic stage of disease diagnosed in 30,2% of patients with low levels of HBsAb and 13,2% of patients with a high level of HBsAb. Evaluation of the degree of liver cirrhosis were revealed a class C in 86,9% of cases. Patients with decompensated cirrhosis are twice as likely HBsAb in low titre than high.

Conclusion: chronic HBV-infection with the serological profile of «past infection» independently of the level HBsAb can estimate as disease with the latent flow and may progression of pathologic process up to cirrhosis of the liver. These patients are subject to regular medical check once a year in a day hospital of a specialized center.

Key words: chronic HBV-infection, HBsAg-negative hepatitis B, «occult» hepatitis B, HBsAb level, clinical manifestations, liver cirrhosis.

Введение

Отечественными и зарубежными учеными к настоящему времени достигнуты большие успехи в изучении острого (ОГВ) и хронического гепатита В (ХГВ), начиная от разработки и внедрения в широкую практику высокочувствительных тест-систем для обнаружения маркеров инфекции и репликации возбудителя до обоснованных и эффективных методов терапии, в том числе противовирусной [1–4]. Однако до сих пор в ряде случаев диагностика ХГВ вызывает затруднения, поскольку проявления и варианты течения заболевания чрезвычайно разнообразны [4, 5]. В настоящее время не вызывает сомнения возможность формирования латентной инфекции у инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) [4–8]. В данной ситуации возможно выявление маркеров перенесенной HBV-инфекции (антитела, прежде всего «изолированные» HBsAb) в сыворотке крови пациента, которые могут являться и признаком хронической латентной (скрытой, «окультурной», HBsAg-негативной) инфекции. Патогенетически данный вариант ХГВ в соответствии с международными взглядами является одной из фаз (пятой) естественного течения ХГВ [4]. Для данной фазы характерна спонтанная элиминация HBsAg при наличии HBsAb в сыворотке крови, а в ряде случаев и HBsAb. Генетический материал вируса (DNA HBV) обычно не обнаруживается или определяется в низкой концентрации (≤ 200 МЕ/мл) в плазме крови, а также в ткани печени [4].

В России и за рубежом применяются разные подходы к трактовке серологического профиля пациентов в HBsAg-негативной фазе ХГВ. В соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В», действующими на территории России, для постановки диагноза следует выявлять серологические маркеры инфицирования ВГВ (HBsAg, HBsAb, HBcIgM, HBsAb, HBeAg, HBeAb) и DNA HBV. Данные маркеры считаются индикаторами инфекционного процесса и репликации вируса [6].

Однако в сыворотке крови возможно выявление только антител, прежде всего «изолированных» HBsAb в сочетании с HBsAb. В большинстве случаев данный серологический вариант трактуется как перенесенная ранее и завершившаяся HBV-инфекция (past-infection) [6]. Вместе с тем, согласно клиническим рекомендациям EASL (2012 г.), одновременное обнаружение в сыворотке крови вышеуказанных серологических маркеров при отсутствии DNA HBV позволяет диагностировать «HBsAg-негативную» фазу ХГВ [4], а не считать инфекцию завершённой.

Своевременная диагностика HBsAg-негативного ХГВ актуальна прежде всего в связи

с высокой эпидемиологической опасностью данной формы заболевания, о чем свидетельствуют многочисленные сообщения российских и зарубежных ученых [6–9]. Данный вариант ХГВ вносит весомый вклад в распространение инфекции. В литературе описаны случаи инфицирования ВГВ при пересадке органов, в том числе печени, от доноров, имеющих серологические маркеры HBsAb в сочетании с HBsAb [7]. В 1978 г. зарегистрирован случай развития ОГВ у реципиента при переливании крови от донора, в сыворотке крови которого присутствовали только изолированные HBsAb [7]. При обследовании доноров крови выявлено 7,7% HBsAg-негативных лиц с наличием HBsAb, из них в 5% случаев в крови идентифицирована DNA HBV методом ПЦР [9].

В реальной клинической практике по ряду причин достаточно сложно выявить латентный ХГВ, правильно поставить диагноз и, следовательно, обосновать правомерность длительного диспансерного наблюдения пациента. Как правило, пациенты, имеющие HBsAb, расцениваются как лица, перенесшие ОГВ. Чем выше уровень HBsAb, тем больше уверенность практических врачей в паст-инфекции. В ряде случаев только при констатации цирроза печени идёт поиск этиологического фактора.

Цель исследования – охарактеризовать клиническое течение ХГВ HBsAg-негативного (окультурного) в зависимости от уровня HBsAb в сыворотке крови.

Материалы и методы

Обследовано 198 пациентов с диагнозом ХГВ HBsAg-негативный, госпитализированных в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» ($n = 137$) или находящихся на диспансерном учете в ГБУЗ ГП № 107 Красногвардейского района ($n = 61$). Диагноз ХГВ установлен при комплексном учете эпидемиологических, клинических, биохимических и серологических данных. Для подтверждения диагноза проведено серологическое исследование сыворотки крови пациентов на маркеры HBV (HBsAg, HBsAb, HBcIgM, HBsAb, HBeAg, HBeAb) методом ИФА и молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР (DNA HBV). Определение DNA HBV в плазме крови (тест-системы фирмы ООО «Интерлабсервис» и «Рибо-сорб», Россия) происходило методом ПЦР в режиме реального времени с чувствительностью качественной реакции 100 МЕ/л. При положительном результате качественного анализа определяли уровень вирусной нагрузки тест-системами с чувствительностью 150 МЕ/мл и линейным диапазоном 150 – 100 000 000 МЕ/л. Из анализа исключены пациенты с маркерами виру-

сов гепатитов А, С, D, ВИЧ-инфекции и факторами поражения печени другой этиологии.

Клиническое наблюдение дополнялось общепринятыми лабораторными и инструментальными методами обследования. Степень тяжести цирроза печени у пациентов оценивалась по балльной системе в соответствии с классификацией Child – Turcotte – Pugh с выделением классов А, В и С.

Полученные данные были обработаны с помощью лицензионных пакетов программ Microsoft Excel 2007 и SPSS Statistica 17.0. Описательная статистика количественных признаков представлена средними величинами и стандартными отклонениями. Для оценки достоверности сравниваемых величин в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критерия χ^2 . Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все обследованные пациенты с клинико-инструментальными проявлениями ХГВ ($n = 198$) были HBsAg-негативными, но с наличием в сыворотке крови HBsAb.

Углубленное серологическое исследование, проведенное всем пациентам, включенным в исследование, позволило нам выделить три группы пациентов с различными вариантами серологического профиля:

1. HBsAb-негативный. В данную группу вошло большинство пациентов ($n = 145$; 73,3%). Отрицательным расценивался уровень антител менее 10 МЕ/л.

2. HBsAb-позитивный с низким уровнем HBsAb. Данную группу составили пациенты ($n = 42$; 21,2%) с наличием HBsAb с концентрацией в диапазоне от 10 до 100 МЕ/л.

3. HBsAb-позитивный с высоким уровнем HBsAb. В группу вошли пациенты ($n = 11$; 5,5%) с наличием HBsAb в концентрации выше 100 МЕ/л.

Следует отметить, что пациенты с наличием HBsAb с высоким уровнем антител при поступлении в стационар для проведения углубленного обследования уже имели диагноз ХГВ, хотя на протяжении десятилетий считалось, что наличие в сыворотке крови пациента HBsAb свидетельствует о перенесенном ранее ОГВ с завершенным инфекционным процессом или наличии поствакцинального иммунитета (защитный титр > 10 МЕ/л) [2]. Отсутствие у наших пациентов поствакцинального иммунитета подтверждено наличием HBsAb в сыворотке крови и данными эпидемиологического анамнеза, указывающими на отсутствие проведения вакцинации против гепатита В. Однако в соответствии с современной концепцией патогенеза ХГВ и выделением пяти фаз в естественном течении заболевания маркеры ВГВ, как мы считали ранее, перенесенной HBV-инфекции могут являться и признаками хронической латентной HBV-инфекции [4, 6].

Анализ возрастной структуры пациентов (табл. 1), распределенных согласно классификации симпозиума ВОЗ по геронтологии (1963 г.), показал, что преобладали лица старшего и пожилого возраста (72,7%), пациентов возрасте от 18 до 29 лет было меньше всего – 3,5%.

Детальный анализ возрастной структуры пациентов внутри каждой из трех групп выявил, что распределение пациентов в разных возрастных группах среди HBsAb-негативных и HBsAb-позитивных пациентов было практически одинаковым.

Более 2/3 пациентов составили лица старшего (37,2% из HBsAb-негативных и 41,5% из HBsAb-позитивных) и пожилого возраста (35,9% и 28,3% соответственно). Самой малочисленной оказалась возрастная группа 18–29 лет – 3,4% из HBsAb-негативных и 3,7% из HBsAb-позитивных пациентов.

Лица молодого и среднего возраста преобладали среди HBsAb-позитивных пациентов с высоким уровнем HBsAb – 36,3% пациентов данной

Таблица 1

Возрастная структура пациентов с ХГВ HBsAg-негативным ($n = 198$)

Уровень HBsAb, МЕ/л плазмы	Возраст, лет											
	18–29		30–44		45–59		60–74		75 и более		Всего	
	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %
Менее 10	5	2,5	25	12,6	54	27,3	53	26,8	8	4,1	145	73,3
10–100	1	0,5	8	4,1	18	9,1	12	6,0	3	1,5	42	21,2
Более 100	1	0,5	3	1,5	4	2,0	3	1,5	0	0	11	5,5
Всего	7	3,5	36	18,2	76	38,4	68	34,3	11	5,6	198	100

группы (18–29 лет – 9,1%; 30–44 лет – 27,2%), а среди пациентов с низким уровнем HBsAb этот показатель составил 21,5% группы (2,4% и 19,1% соответственно). Лица старшего и пожилого возраста распределились следующим образом: 71,3% пациентов с низким уровнем HBsAb (старшего возраста – 42,8%, пожилого – 28,5%) и 63,6% пациентов с высоким уровнем HBsAb (36,4% и 27,2% соответственно).

Среди HBsAb-положительных пациентов с высоким уровнем HBsAb лиц старше 75 лет не было, тогда как в группе HBsAb-положительных пациентов с низким уровнем HBsAb их доля составила 7,2%.

Полученные результаты соответствуют данным официальной статистики в Северо-Западном федеральном округе, согласно которым первое место по болезненности ХГВ занимает возрастная группа 50–59 лет с показателем болезненности 760,4 на 100 тыс. населения, второе место приходится на возрастную группу 40–49 лет (24,0 на 100 тыс. населения). В этих возрастных группах регистрируется и достаточно высокая заболеваемость ХГВ: в возрасте 50–59 лет – 38,9 на 100 тыс. населения, 60 лет и старше – 42,4 на 100 тыс. населения [10]. Согласно исследованиям других авторов, серологический профиль пациентов старшего возраста характеризуется наличием HBsAb, снижением HBsAg до неопределяемого уровня, наряду с наличием или отсутствием HBsAb [11].

Изучение клинико-биохимических показателей у HBsAb-положительных пациентов представляет особый интерес, поскольку данные литературы свидетельствуют, что HBsAb определяются у 35% пациентов с «оккультным» гепатитом В [12].

Выявлено, что из 53 HBsAb-положительных пациентов у 42 (79,3%) уровень HBsAb был низким. Положительным расценивали уровень HBsAb от 10 МЕ/л, но надежную иммунологическую защиту обеспечивают антитела в концентрации выше

100 МЕ/л [13], что имело место у 20,7% обследованных пациентов.

Известно, что протективный уровень антител не является постоянной величиной, а имеет тенденцию к снижению [13, 14]. Несмотря на то, что концентрация HBsAb как результат естественно приобретенного иммунитета снижается медленнее, чем у вакцинированных пациентов [15], скрининговый контроль уровня HBsAb должен быть применен и к пациентам с серологическим профилем ОГВ в анамнезе для своевременной диагностики ХГВ, протекающего по «оккультному» варианту.

При обследовании HBsAb-положительных пациентов с низким уровнем HBsAb ($n = 42$) на наличие DNA HBV в плазме крови положительные результаты выявлены в 7,1% случаев ($n = 3$). Полученные нами данные соответствуют результатам аналогичных исследований о частоте встречаемости DNA HBV (4,8 – 7,7%) среди HBsAg-негативных пациентов с ХГВ [16].

Клиническая картина заболевания у пациентов с ХГВ и наличием HBsAb была разнообразной. Зарегистрированы основные синдромы, характерные для хронического гепатита: диспепсия (58,5%), геморрагический синдром в виде носовых кровотечений и кровотечений из десен, подкожных кровоизлияний (49,1%), желтуха (33,9%), артралгии (30,2%), астенический синдром (13,2%). Гепатоспленомегалия, подтвержденная УЗИ, определена у 56,6% пациентов. Вторичные печеночные знаки и варикозное расширение вен пищевода по данным ФГДС отмечены у 19 пациентов (35,9%).

У пациентов с низким уровнем HBsAb по сравнению с пациентами с высоким уровнем антител чаще отмечены кожный зуд, телеангиэктазии, асцит, желтуха проявления геморрагического синдрома (табл. 2).

Таблица 2

Клинические проявления ХГВ в зависимости от уровня HBsAb ($n = 53$)

Клинические проявления	Распределение пациентов по уровню HBsAb, МЕ/л плазмы				p
	10 – 100		более 100		
	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	
Кожный зуд	8	15,1	4	7,5	< 0,05
Телеангиэктазии	13	24,5	7	13,2	< 0,05
Асцит	12	22,6	6	11,3	< 0,05
Периферические отеки	9	16,9	7	13,2	< 0,05
Желтуха	13	24,5	5	9,4	>0,05
Геморрагический синдром	20	37,7	6	11,3	>0,05

Персистенция ВГВ в печени приводит к непрерывно протекающим некро-воспалительным изменениям, которые способствуют прогрессированию патологического процесса и переходу заболевания в хроническую форму и цирроз печени [17]. У 23 из 53 (43,4%) HBsAb-положительных пациентов диагностирован цирроз печени (табл. 3).

Средний возраст пациентов с циррозом печени при низком уровне HBsAb составил $53,9 \pm 12,7$ лет, в группе больных с высоким уровнем антител – $49,9 \pm 14,9$ лет ($p > 0,05$). Полученные результаты соответствуют данным литературы о тенденции к снижению уровня HBsAb с течением времени при естественном течении ХГВ [12–14].

Согласно классификации печеночно-клеточной функции по Child – Turcotte – Pugh (1964), проведена оценка степени тяжести состояния больных циррозом печени и интерпретация показателей, позволившая диагностировать класс А у 1 (4,35%) пациента, класс В – у 2 (8,70%), класс С – у 20 (86,95%) пациентов (табл. 4). Частота встречаемости цирроза выше в группе пациентов с низким уровнем HBsAb, чем с высоким (69,57 и 30,43% соответственно; $p < 0,05$).

Анализ результатов биохимического обследования показал умеренное повышение активности АлАТ ($83 \pm 24,7$ Ед/л), наряду с более высокой активностью АсАТ (130 ± 23 Ед/л). Обычно при ХГВ активность АлАТ выше, чем АсАТ, однако при прогрессировании заболевания и развитии цирроза печени может наблюдаться обратное соотношение [4], что имело место у 32 (60,4%) HBsAb-положительных пациентов.

Превышение нормальных значений уровня билирубина отмечено у 23 (43,3%) пациентов – среднее значение $93,8 \pm 18,8$ мкмоль/л.

Показатели протеинограммы свидетельствовали о незначительных нарушениях белково-синтетической функции печени: общий белок $68,1 \pm 7,7$ г/л, альбумины $52,0 \pm 8,2\%$, гамма-глобулины $22,0 \pm 8,5\%$.

Известно, что характерными лабораторными признаками цирроза печени являются прогрессирующее снижение уровня альбумина плазмы и/или повышение уровня гамма-глобулинов, что часто сопровождается снижением числа тромбоцитов [4]. По данным нашего исследования, тромбоцитопения наблюдалась у 17 (32,1%) пациентов, среднее количество тромбоцитов составило $190,1 \pm 79,2 \times 10^9$ /л, минимальный показатель 30×10^9 /л. Хотя, по данным других авторов, тромбоцитопения у пациентов ХГВ встречается реже, лишь в 11% случаев. Проявления тромбоцитопении усугубляются с увеличением возраста пациентов и прогрессированием патологического процесса в печени [18].

Значение протромбинового индекса (ПТИ) в среднем составило $78,2 \pm 18,4\%$ с минимальным показателем 38%. Снижение уровня ПТИ, наряду с тромбоцитопенией, способствовало развитию геморрагического синдрома в виде малых проявлений (кровотечения из носа и десен, подкожные кровоизлияния) у 21 (39,6%) пациента. Массивные желудочно-кишечные кровотечения отмечены у 5 (9,4%) пациентов данной группы.

Таблица 3

Распределение пациентов с ХГВ в зависимости от уровня HBsAb и наличия цирроза (n = 53)

Уровень HBsAb, МЕ/л плазмы	Пациенты с ХГВ					
	Без цирроза печени		С циррозом печени		Всего	
	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %
10 – 100	26	49,1	16	30,2	42	79,3
Более 100	4	7,5	7	13,2	11	20,7
Всего	30	56,6	23	43,4	53	100

Таблица 4

Распределение пациентов с циррозом в зависимости от уровня HBsAb и стадий цирроза (n = 23)

Уровень HBsAb, МЕ/л плазмы	Стадии цирроза печени							
	Класс А		Класс В		Класс С		Всего	
	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %
10 – 100	1	4,35	1	4,35	14	60,87	16	69,57
Более 100	0	0	1	4,35	6	26,08	7	30,43
Всего	1	4,35	2	8,7	20	86,95	23	100

Летальный исход зафиксирован в двух случаях. У одного из HBsAb-положительных пациентов непосредственной причиной смерти стало массивное желудочно-кишечное кровотечение. Во втором случае имел место анамнестический профиль ОГВ, тогда как при последней госпитализации пациента, закончившейся летальным исходом, HBsAb не определялись. Непосредственной причиной смерти явилась декомпенсация отёчно-асцитического синдрома и отек легких. У умерших пациентов диагноз ХГВ подтвержден патоморфологически.

Заключение

ХГВ с серологическим профилем «завершенной инфекции» вне зависимости от уровня HBsAb может расцениваться как заболевание с латентным течением, прогрессирующим патологическим процессом вплоть до цирроза печени. Результаты проведенного исследования позволили диагностировать практически у половины (43,4%) пациентов цирротическую стадию заболевания: частота встречаемости цирроза выше в группе пациентов с низким уровнем HBsAb, чем с высоким — 30,2 и 13,2% соответственно ($p < 0,05$). Оценка степени тяжести состояния больных циррозом печени выявила класс С в 86,95% случаев. У пациентов с декомпенсированным циррозом в два раза чаще выявлялись HBsAb в низком титре, чем в высоком. Данные пациенты подлежат диспансерному наблюдению с частотой углубленного обследования один раз в год в условиях дневного стационара специализированного центра. В то же время необходимо проведение мероприятий, направленных на предотвращение новых случаев инфицирования вирусом гепатита В.

Литература

1. Елпаева, Е.А. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных / Е.А. Елпаева [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2009. — № 15. — С. 55–58.
2. Эсауленко, Е.В. Опыт применения препарата Энтекавир в терапии хронического гепатита В / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2009. — Т.1, № 4. — С. 72–75.
3. Жданов, К.В. Эволюция противовирусной терапии хронических гепатитов В, С и D / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // Журнал инфектологии. — 2009. — Т.1, № 4. — С. 23–35
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2012; 57: 167-185.
5. Сологуб, Т.В. Носительство HBsAg: состояние или болезнь? / Т.В. Сологуб [и др.] // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 5–10.
6. 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> (дата обращения 10.01.2016).

7. Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibodies to hepatitis B core antigen. Gastroenterology. 1997; 113: 1668-1674.

8. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. N.Engl J Med. 1978; № 298:1379–1383.

9. Бацких, С.Н. Серопозитивная латентная HBV-инфекция у доноров крови. / С.Н. Бацких [и др.] // Инфекционные болезни. — 2007. — Т. 5, № 4. — С. 12–14.

10. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.Б. Жебруна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2013. — С. 6–112.

11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. J. of Hepatology. 2001 Dec; 34(6):1225-1241.

12. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. Lancet Infect Dis. 2002 Aug; 2(8): 479-86.

13. Ramezani A, Velayati AA, Eslamifar A, et al. Persistence of hepatitis B vaccine immunity in hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2008;12:143–146.

14. Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection. Vaccine. 2011; 29: 9618–9623.

15. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, et al. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. Clin Nephrol. 2007; 68: 228–234.

16. Семенов, А.В. Предварительные итоги лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С в рамках приоритетной национальной программы «Здоровье» в 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.

17. Raimondo G., Pollicino T., Romano L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection. Pathol. Biol. 2010; 58: 254–257.

18. Эсауленко, Е.В. Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляция с лабораторно-морфологическими показателями / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 67–72.

References

1. Elpaeva E.A., Poreckova E.A., Pisareva M.A. i dr. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2009; 15: 55-58 (in Russian).
2. Esaulenko E.V., Alikjan I. S., Emel'janova O. Ju. i dr. Zhurnal infektologii. 2009; 1(4):72-5 (in Russian).
3. Zhdanov K.V., Kozlov K. V., Sukachev V. S. Zhurnal infektologii. 2009; 1(4):23-35 (in Russian).
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2012; 57: 167-185.
5. Sologub T.V., Esaulenko E.V., Romancov M.G i dr. Infekcionnye bolezni. 2008; 6 (3): 5-10 (in Russian).
6. Sanitarно-jepidemiologicheskie pravila SP 3.1.1.2341-08 «Profilaktika virusnogo gepatita V» (Utverzhdeny Postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 28 fevralja 2008 g. № 14) [Jelektronnyj resurs] // Konsul'tantPljus. — Rezhim dostupa: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=75983> (data obrashhenija 10.01.2016) (in Russian).

7. Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibodies to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology*. 1997; 113: 1668-1674
8. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N.Engl J Med*. 1978; № 298:1379 – 1383
9. Backih S.N., Seropositivnaja lanentnaja HBVinfekcija u donora krvi/ S.N. Backih i dr. // *Infekcionne bolesni*. 2007; T. 5 №4 S. 12-14 (in Russian).
10. Virusnye gepatity v Rossiyskoy Federatsii. Analiticheskiy obzor. 9 vypusk / pod red. V.I. Pokrovskogo, A.B. Zhebruna.- SPb.: FBUN NIEM im. Pastera, 2013 S. 6-112 (in Russian).
11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *J. of Hepatology*. 2001 Dec; 34(6):1225-41.
12. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis*. 2002 Aug; 2(8): 479-86.
13. Ramezani A, Velayati AA, Eslamifar A, et.al. Persistence of hepatitis B vaccine immunity in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2008;12:143 – 146.
14. Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, et.al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection. *Vaccine*. 2011; 29: 9618 – 9623
15. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, et al. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin Nephrol*. 2007; 68: 228 – 234.
16. Semenov A.V., Vaczukova S.S., Rahmanova A.G. Medico-biologicheskie i socialno- psihologicheskie problemi bezopasnosti v cherezvichainih situacijah. 2010 ; 3 : 61-64 (in Russian).
17. Raimondo G., Pollicino T., Romano L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol. Biol*. 2010; 58: 254 – 257
18. Esaulenko E.V., Nikitina O.E., Poretskova E.A., Pisareva M. M. *Zhurnal infektologii*, – 2012; 4(2):67-72 (in Russian).

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна – заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-grpmu@mail.ru

Сухорук Анастасия Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-grpmu@mail.ru

Понятишина Марина Владимировна – доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-grpmu@mail.ru

Шibaева Елена Олеговна – аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-grpmu@mail.ru

Захаров Константин Анатольевич – аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-grpmu@mail.ru