

УДК 616.36-002:578.89:616-01-02-036.22

DOI: 10.22141/2312-413x.6.3.2018.136646

Зайцев І.А.

Національний медичинський університет ім. А.А. Богомольца, г. Київ, Україна

Оккультная HBV-инфекция

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2018;6(3):132-140. doi: 10.22141/2312-413x.6.3.2018.136646

Резюме. Обзор посвящен терминологии, причинам развития, эпидемиологии, клинической значимости оккультной HBV-инфекции (ОВИ). Акцентируется внимание на различиях в определениях ОВИ, даваемых Европейской, Американской и Азиатско-Тихоокеанской ассоциациями по изучению болезней печени. Приведены современные данные о различного типа мутациях, которые могут вести к развитию ОВИ. Обсуждается вопрос о наличии специфических мутаций, отличающих ОВИ от других форм HBV-инфекции, при которых антиген вируса гепатита В (HBsAg) может не выявляться. Рассмотрена значимость больных ОВИ как источников инфекции в трансплантологии и трансфузиологии. Большое внимание уделено возможности реактивации ОВИ у больных с иммуносупрессией, а также при коинфекции вирусами гепатита С и ВИЧ. Приводятся данные о возможной роли ОВИ в развитии цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: *оккультная HBV-инфекция; HBsAg; мутация; эпидемиология; цирроз печени; гепатоцеллюлярная карцинома*

Значимость определения антигена вируса гепатита В (HBsAg) в клинической практике трудно переоценить. По сути, это самый надежный маркер, указывающий на наличие у больного HBV-инфекции, и, наряду с выявлением антител к сердцевинному антигену вируса (анти-HBc), определение HBsAg широко используется в качестве первого теста при подозрении на наличие у больного гепатита В.

HBsAg является основным оболочечным протеином и включает регионы, ответственные за присоединение вируса к гепатоцитам, а также основной эпитоп, распознаваемый нейтрализующими антителами (детерминанта «а», содержащая две аминокислотные петли 124-147). Детерминанта «а» расположена в ядре HBsAg, называемом еще большим гидрофильным регионом [1]. Мутации вируса в PreS/S регионе генома изменяют детерминанту «а» таким образом, что HBsAg перестает выявляться при использовании коммерче-

ских тест-систем («ускользающий от диагностики» вирус-мутант) или способен вызывать инфекцию у иммунизированных вакциной или введением специфического иммуноглобулина («ускользающий от вакцины» вирус-мутант). Еще одним следствием мутации в PreS/S регионе может быть развитие оккультной HBV-инфекции (ОВИ), которая будет предметом внимания в настоящем обзоре.

В широком смысле ОВИ определяют как инфекцию, вызванную вирусом гепатита В, при которой HBsAg в крови не определяется, а ДНК вируса может быть обнаружена либо в сыворотке крови, либо в биоптате печени [2, 3]. Если при этом выявляются антитела к HBsAg/HBcAg, такая форма ОВИ называется серопозитивной. Если антитела обнаружить не удастся — серонегативной [4]. Некоторые авторы называют серопозитивный вариант вторичной ОВИ, а серонегативный — первичной [5]. Подобный патогенетиче-

© «Актуальна інфектологія» / «Актуальная инфектология» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ Infektologiâ»), 2018

© Видавць Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденції: Зайцев Ігорь Анатольевич, доктор медичинських наук, професор, кафедра терапії, інфекційних захворювань і дерматовенерології післядипломного освіти, Національний медичинський університет імені А.А. Богомольца, бул. Т. Шевченка, 13, г. Київ, 02000, Україна; e-mail: igor.a.zaytsev@gmail.com

For correspondence: I.A. Zaytsev, MD, PhD, Professor, Department of therapy, infectious diseases and dermatovenerology of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: igor.a.zaytsev@gmail.com

ский подход к классификации не всегда подкрепляется анамнестическими данными: у большинства больных как первичной, так и вторичной ОВИ нет указаний в анамнезе на наличие явной HBV-инфекции. В связи с этим «серопозитивный» и «серонегативный» являются более приемлемыми терминами, характеризующими по крайней мере особенности диагностики этих двух форм ОВИ. По данным М. Torbenson с соавт., обобщивших большое число литературных данных, чаще встречается вторичная, или серопозитивная, форма инфекции, на долю которой приходится 78 % всех случаев ОВИ [5].

Считается, что в основе развития ОВИ лежат мутации HBV, которые приводят к снижению репликативной способности вируса в целом или же только к нарушению синтеза S-протеина [6]. Хорошим доводом в пользу этой гипотезы является низкая вирусная нагрузка, регистрируемая у большинства больных ОВИ: практически все пациенты (около 90 %) имеют вирусную нагрузку менее 20 МЕ/мл [7, 8]. Поэтому в большинстве случаев подтвердить наличие ОВИ можно только при использовании высокочувствительных тест-систем или же в материале, полученном путем биопсии ткани печени [6, 9–11]. Поскольку отношение субвирусных частиц (HBsAg) к вирионам (ДНК HBV) составляет 1000 к 100 000, низкая репликативная активность вируса априори имеет следствием крайне невысокую концентрацию HBsAg или его полное отсутствие в периферической крови [12].

Svicher с соавт. описали 20 мутаций (Y100S, Q101R, P105R, T115N, T116N, P120L, R122P, T123N, T126I, P127H/L, Q129P, M133T, Y134C, S143L, S167L, R169N, S174N, L175S, V177A), преимущественно в детерминанте «а» гена PreS/S, частота которых строго коррелировала с наличием ОВИ у больных, инфицированных генотипом D вируса [16]. Интересно, что у пациентов с ОВИ, вызванными генотипами В и С вируса, наиболее часто выявляемой мутацией была G145R/A, в то время как перечисленные выше практически не встречались [13–15]. Это подтверждает гипотезу о том, что ОВИ-ассоциированные мутации являются уникальными для каждого генотипа вируса [14].

Упомянутые мутации считаются причиной ОВИ на том основании, что они чаще выявляются у пациентов с ОВИ, чем у больных с другими (клинически очевидными) формами HBV-инфекции (в 8,3–20,8 и 0–3,7 % случаев соответственно) [16]. И хотя мутации могут быть определены не более чем у 20,8 % больных ОВИ, это не значит, что у остальных пациентов они отсутствуют: на предмет мутаций исследуют только ограниченную часть генома вируса, следовательно, нельзя гарантировать отсутствие мутации в регионе, не подвергнутом исследованию.

Причиной ОВИ могут быть другие, отличные от описанных выше мутации. Так, например, мутация нуклеотида C695T ведет к образованию стоп-кодона. У таких пациентов резко снижена продукция HBsAg и, соответственно, затруднена его детекция в крови [17]. Недавно было показано, что делеции в области Pre-S также могут играть важную роль в развитии ОВИ, по-

скольку они оказывают влияние на экспрессию, синтез и секрецию S-протеина [18]. Так как ген полимеразы вируса полностью перекрывается S-геном, возникшие под влиянием противовирусной терапии мутации первого могут вызывать вторичные мутации S-протеина, уменьшая тем самым его антигенные свойства [19–23].

Некоторые авторы относят к ОВИ случаи заболевания, вызванного «ускользающим от диагностики» вирусом-мутантом HBV [9]. Наиболее распространенными мутациями, делающими невозможным выявление HBsAg при помощи 7 известных коммерческих тест-систем, являются замены аминокислот в позициях C124R, C124Y, K141E или D144A основного гидрофильного региона [13]. Еще 10 известных мутаций (G119R, C124Y, I126S, Q129R, S136P, C139R, T140I, K141E, D144A, G145R) снижают секрецию вириона и/или S-протеина *in vitro*.

Другие исследователи отождествляют ОВИ с инфекцией «ускользающими от вакцинации» вирусами-мутантами. Первой и, как оказалось впоследствии, самой распространенной мутацией такого рода является замена аргинина глицином в позиции 145 (G145R) [24]. Данная мутация является устойчивой во времени, и такой вирус может передаваться в том числе и горизонтально [25, 26]. Описаны и другие замены в детерминанте «а», характеризующиеся как «вакцин-ускользающие» мутации (T116N, P120S/E, I/T126A/N/I/S, Q129H/R, M133L, K141E, P142S, D144A/E, G145R/A) [27]. Далеко не все «вакцин-ускользающие» мутации являются «ускользающими от диагностики», однако, в первую очередь среди вакцинированных субъектов, репликативная активность мутировавшего вируса может быть невысокой, в связи с чем диагностика инфекции путем определения HBsAg может быть затруднена. Низкая вирусная нагрузка примерно у 20 % пациентов может иметь следствием отсутствие иммунного ответа на инфекцию в виде образования антител (очевидно, речь идет о серонегативной форме ОВИ) [28, 36]. Было бы неправильно сбрасывать со счетов генетически детерминированные особенности иммунного ответа на инфекцию как причину развития хронических форм HBV-инфекции, и ОВИ в частности. Полиморфизм генов, в первую очередь в HLA DP регионе, может иметь следствием более частое развитие хронических форм HBV-инфекции, определять активность заболевания и возможность клиренса HbsAg [29–31].

Столь широкая трактовка причин ОВИ (специфическая мутация, «ускользающая от диагностики», «ускользающая от вакцинации» мутации) перекликается с весьма существенными различиями в определении ОВИ, которое дают этой форме инфекции различные руководства по гепатологии.

Так, в последней редакции руководства Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) ОВИ рассматривают как 5-ю фазу HBV-инфекции, называя ее HbsAg-негативной [32]. Тем самым предполагается, что ОВИ — один из вариантов исхода хронической HBV-инфекции. При этом подчеркивается, что у части больных отсутствие HBsAg может быть связано с ис-

пользованием недостаточно чувствительных методов его выявления [33]. Наличие антител к HBcAg (анти-HBc) является обязательным, а антител к HBsAg (анти-HBs) — факультативным. ДНК ВГВ обычно, но не всегда отсутствует в сыворотке, но в биоптате может быть выявлена в виде интегрированной циркулярной ковалентно замкнутой ДНК (cccDNA) [34]. Таким образом, согласно данному руководству, ОВИ — либо исход хронической инфекции, либо результат «ускользающей от диагностики» мутации вируса, что, очевидно, далеко не одно и то же.

В определении Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) оккультным гепатитом принято считать случаи, когда HBsAg не определяется большинством коммерческих тест-систем [35]. В связи с этим оккультная форма не рассматривается как исключительно заключительная фаза инфекции (как в руководстве EASL). Авторы выделяют три варианта ОВИ. Первый — когда пациенты инфицировались недавно и HBV-инфекция находится в так называемом периоде окна. HBsAg в крови уже не определяется. Часть пациентов при последующем наблюдении будет классифицирована как имеющие паст-инфекцию, другая — хроническую HBV-инфекцию. Второй вариант (так называемая первичная ОВИ) диагностируют у пациентов, которые не имели в анамнезе указаний на то, что HBsAg у них когда-либо определялся. Третий вариант — ОВИ у больных с документированной хронической HBV-инфекцией, у которых произошел спонтанный клиренс HBsAg. До 50–60 % таких пациентов позитивны по анти-HBs.

Что касается Руководства Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), то в последней его редакции оккультный гепатит не упоминается, в предпоследней — только как вариант течения заболевания у коинфицированных HBV/HIV [36, 37].

Поскольку под формальное определение ОВИ как отсутствие HBsAg при наличии ДНК в сыворотке или биоптате печени попадает достаточно широкий спектр клинических состояний, неудивительно, что данные о распространенности ОВИ в мире варьируют в широких пределах (от 1 до 87 %) [38, 39].

G. Escobedo-Melendez с соавт., проводившие исследование в Мексике, где преобладает генотип H HBV, выявили ОВИ у 87 % (!) детей, имеющих клинические критерии гепатита (гепатомегалия, лихорадка более 38 °С и/или желтуха с повышением уровня сывороточных трансаминаз (АСТ > 38 МЕ/л, АЛТ > 35 МЕ/л)). Однако на самом деле речь идет о выборке из 215 пациентов с клиникой гепатита, у 24 из которых была диагностирована HBV-инфекция (11,2 %), в том числе у 21 из них (это и есть искомые 87,5 %) — ОВИ. Причем необходимо отметить, что оккультная инфекция не всегда была причиной клинически очевидного гепатита: у 54 % HBV-позитивных детей (13 человек) были выявлены маркеры острого гепатита А.

В Китае, где распространенность ОВИ ожидаемо выше, ДНК HBV выявлялась у 45,5 % обследованных, перенесших HBV-инфекцию, вызванную генотипами

В или С вируса [40, 41]. В Южной Корее у инфицированных генотипом С показатель был существенно меньше — 1,7–6,6 % [42]. На Тайване ОВИ выявляется у 10,9 % вакцинированных от гепатита В детей и 0,11 % доноров [43, 44]. В Египте среди пациентов, находящихся на гемодиализе, ее распространенность варьирует от 4,1 до 26,8 % [45]. Интересно исследование из США, где в выборке из 487 человек частота серопозитивных форм ОВИ составила 18 %, серонегативных — 8,1 %. Однако эти довольно высокие для США цифры не должны удивлять, поскольку исследование проведено в общине иннуитов (одного из северных народов), где распространенность HBV-инфекции традиционно высока [39].

В Европейском регионе частота ОВИ, по всей видимости, также должна быть пропорциональна распространенности HBV-инфекции. Так, в Италии, стране с одним из наиболее высоких уровней инфицированности HBV, маркеры паст-инфекции выявляются у 8–9 % первичных доноров крови. При анализе репрезентативной выборки (31 190 первичных доноров) L. Roman с соавт. выявили 100 HBsAg-позитивных, анти-HBc-позитивных пациентов (0,32 %), 2 — позитивных только по HBsAg (0,01 %) и 2593 — только по анти-HBc (8,3 %) [46]. Среди последних у 86,7 % выявлялись и анти-HBs (с анти-HBe или без). ДНК HBV была обнаружена у 96,8 % HBsAg-позитивных пациентов и только у 0,55 % (12/2186) анти-HBc-позитивных/HBsAg-негативных, с большей частотой среди анти-HBs-негативных, чем анти-HBs-позитивных субъектов (1,68 против 0,37 %; $p < 0,01$). Вирусная нагрузка была существенно выше у HBsAg-позитивных пациентов, нежели у HBsAg-негативных (медиана 456 МЕ/мл против 38 МЕ/мл). Авторы оценивают распространенность ОВИ как низкую (1 на 2599 доноров крови), хотя справедливости ради надо отметить, что они не оценивали частоту ОВИ среди анти-HBs-негативных доноров.

В Дании частота ОВИ среди доноров чрезвычайно мала и продолжает сокращаться. При скрининге 4,4 млн проб крови идентифицировано 23 пациента с ОВИ (1 : 191 304). Авторы отмечают, что низкая вирусная нагрузка позволила идентифицировать геном вируса только у 14 из 23 доноров. Авторы выделили 4 типа ОВИ у этих пациентов: инфекция в ранней стадии (до появления HBsAg), инфекция, развившаяся после вакцинации, инфекция, вызванная генотипом G вируса со сниженной продукцией HbsAg, и хроническая ОВИ. У доноров с ОВИ, вызванной генотипом D вируса, продемонстрированы многочисленные «ускользающие» мутации HBsAg в детерминанте «а» и СТЛ-эпитопе, в то время как при ОВИ, вызванной генотипом А, мутаций выявлено не было [47].

Оценивая приведенные данные, следует обратить внимание на некоторые закономерности. Во-первых, частота ОВИ выше в тех регионах, где выше уровень распространенности HBV (Юго-Восточная Азия, Северная Африка, Южная Европа). Здесь же выше частота «ускользающих» мутаций обоих типов, если все же допускать мысль о том, что вызванная ими инфекция

является одной из форм ОВИ. Во-вторых, возможность диагностики ОВИ напрямую зависит от чувствительности используемых тест-систем (читай — их доступности), поскольку у 90 % больных ОВИ вирусная нагрузка не превышает 20 МЕ/мл [7, 8]. В-третьих, определение мутации вируса, которая помогла бы определиться с вариантом ОВИ, пока доступно исключительно в научных исследованиях и не может использоваться в повседневной практике.

Клиническая значимость оккультной инфекции является предметом постоянного изучения и периодически пополняется новыми данными. Поскольку классическая ОВИ по определению является низко-репликативной формой инфекции, клинически манифестные формы инфекции являются маловероятными. В первую очередь речь идет о действительно оккультных формах заболевания, когда пациент не знает о наличии у него инфекции и диагноз если и устанавливается, то случайно, при лабораторном исследовании. Может ли ОВИ вести к развитию ЦП или быть причиной ГЦК, неясно, а вот в том, что больные ОВИ являются потенциальными источниками инфекции, сомневаться не приходится. Поэтому ОВИ в настоящее время — прежде всего проблема трансфузиологии и трансплантологии.

Исключение из числа доноров анти-НВс-положительных пациентов существенно снижает риск инфицирования, однако не может исключить его за счет больных с серонегативными формами инфекции. В связи с этим неоднократно делались попытки использовать для скрининга донорской крови полимеразные цепные реакции (ПЦР) [36]. Широкое применение этого метода, как правило, ограничивается его высокой стоимостью и неприемлемо для стран с ограниченными финансовыми ресурсами. С другой стороны, использование ПЦР в трансплантологии для скрининга доноров может быть экономически целесообразным. В целом, если рассматривать ситуацию применительно к нашему региону, следует считать, что риск инфицирования при переливании крови от больного с ОВИ является чисто теоретическим. Связано это с двумя причинами. Во-первых, Украина не относится к странам с высоким уровнем инфицированности гепатитом В, а, как было указано выше, частота ОВИ пропорциональна распространенности других форм НВV-инфекции. Во-вторых, как было отмечено выше, 80 % пациентов с ОВИ являются анти-НВс-положительными. В Украине, в отличие от многих других стран, донорская кровь тестируется на анти-НВс и такие лица отстраняются от донорства. Следовательно, потенциальными источниками инфекции могут быть только серонегативные доноры с ОВИ, число которых должно быть очень незначительным.

Не вызывает также сомнения возможность реактивации оккультной инфекции при развитии иммуносупрессии, чаще всего — ятрогенной. В связи с этим все анти-НВс-положительные пациенты, получающие иммуносупрессанты, должны наблюдаться на предмет возможной реактивации гепатита В. Точных рекомендаций относительно сроков, периодичности наблюде-

ния и используемых методов для контроля реактивации нет, что связано в основном с отсутствием четкого определения соотношения затрат на мониторинг и его пользы.

Причиной реактивации НВV-инфекции у коинфицированных вирусами гепатита В и С пациентов может быть успешная терапия гепатита С противовирусными препаратами прямого действия (ППД). В исследовании S.J. Versoff-Matcha с соавт. обобщены данные о 24 случаях реактивации НВV-инфекции при лечении хронического гепатита С (ХГС) ППД [48]. Источником данных послужила база побочных эффектов FDA (FAERS) с глубиной поиска 22.11.13 — 18.07.16. Случай реактивации авторы определили как увеличение вирусной нагрузки ДНК НВV или появление НВsAg у ранее переболевших (читай — больных оккультной формой инфекции). Чаще всего реактивация возникала в течение первых 4–8 недель лечения. В 2 наблюдениях она послужила причиной летального исхода, в одном — urgentной трансплантации печени. 6 пациентов потребовали госпитализации. У 10 больных реактивация стала причиной прекращения терапии ППД. Риск реактивации никак не был связан с генотипом HCV, клинической формой НВV-инфекции, предшествующей началу ПБТ, комбинацией противовирусных препаратов, использованных для лечения ХГС. До начала лечения у 7 пациентов определялась ДНК НВV, 4 пациента были НВsAg-положительными, ДНК НВV-негативными, у троих не было ни НВsAg, ни ДНК НВV. В остальных случаях исходный статус НВV-инфекции был неизвестным или имевшиеся данные невозможно было интерпретировать. Таким образом, частота реактивации оккультной инфекции в данном исследовании была весьма значительной (12,5 %).

В другом, более масштабном исследовании C. Wang с соавт. была предпринята попытка установить риск реактивации НВV-инфекции в когорте из 327 пациентов с ХГС, получавших ППД (SOF + DCV; PrOD; LDV/SOF), в высокоэндемичном по гепатиту В регионе Китая [49]. Исследование на маркеры гепатита В позволило выявить среди них 10 НВsAg-положительных больных и 124 пациента с оккультной НВV-инфекцией. Активный гепатит (критерием было 2-кратное повышение активности трансаминаз) развился у 10 больных (3,1 %), получавших ППД, но только в 3 случаях он был связан с реактивацией НВV-инфекции (все — ранее НВsAg-положительные пациенты: 1 случай без желтухи, 1 — с желтухой и 1 случай — с развитием фульминантного гепатита). У остальных пациентов (7 наблюдений) причиной гепатита были алкоголь и препараты традиционной китайской медицины. Авторы установили, что наличие НВsAg перед началом терапии ППД было строгим предиктором реактивации НВV-инфекции (отношение рисков 15,0; $P < 0,001$). Ни у одного больного с оккультной формой НВV-инфекции реактивации зафиксировано не было.

Данное исследование, в отличие от первого, как будто нивелирует значимость оккультной инфекции как фактора риска реактивации гепатита В при лечении

ППД. Однако проблема заключается в том, что авторы исследования не приводят критерии, на основании которых была диагностирована данная форма заболевания. Более того, в той же статье они характеризуют этих пациентов как больных с паст-инфекцией, подразумевая отсутствие у них HBsAg и наличие антител к HBsAg. Никаких указаний на выделение ДНК ВГВ из крови или биоптата печени этих пациентов в статье не содержится.

В целом, суммируя приведенные данные, можно считать, что реактивация оккультной инфекции является возможной, хотя и маловероятной при лечении гепатита С ППД у коинфицированных больных. Тем не менее мониторинг реактивации проводится должен. И если в отношении больных с явной HBV-инфекцией все ясно (согласно последней редакции руководства AASLD, им необходимо проводить мониторинг вирусной нагрузки каждые 4 недели во время лечения гепатита С ППД), то в отношении пациентов с паст-инфекцией лишь призывают помнить о теоретической возможности реактивации и в случае неожиданного повышения активности трансаминаз проводить исследование сыворотки на ДНК ВГВ [50].

Риск реактивации HBV-инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, несоизмеримо выше [51–55]. Он зависит от основного заболевания, типа и продолжительности иммуносупрессивной терапии. Риск особенно велик и оценивается в 21–67 % у пациентов онкогематологического профиля, которым проведена трансплантация стволовых клеток, или получающих биологические препараты, такие как анти-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб) или анти-CD52 (алемтузумаб) [52, 56–59]. Вероятность летального исхода вследствие реактивации HBV-инфекции у таких пациентов составляет около 20 % [60, 61]. Несколько меньше риск при химиотерапии опухолей, но он существенен, если в состав комбинированной схемы лечения входят глюкокортикоиды. Последние влияют на глюкокортикоид-чувствительные рецепторы вируса, усиливая продукцию HBsAg, экспрессию ДНК и и-РНК вируса путем стимуляции транскрипции HBV [62, 63]. Частота реактивации после циклов химиотерапии, включающих и не включающих кортикостероиды, составляет соответственно 47 и 8 %. Тяжелое течение заболевания наблюдается в 10–22 % случаев. Летальность при этом колеблется от 4 до 41 % [64–66].

Поскольку цитолиз при HBV-инфекции является иммунопосредованным, клинически значимая реактивация (с развитием активного, в т.ч. фульминантного гепатита) чаще всего наблюдается после прекращения иммуносупрессивной терапии, когда организм возвращается к иммунокомпетентному состоянию [67–70]. Это диктует необходимость использования превентивного противовирусного лечения не только во время химиотерапии, но и после ее прекращения.

Согласно руководству EASL, пациенты с предполагаемой паст-инфекцией до начала иммуносупрессивной терапии должны быть обследованы на наличие в сыворотке ДНК HBV методом ПЦР [35]. При наличии

виремии должна быть начата противовирусная терапия, так же как пациентам с явной HBV-инфекцией. В группе пациентов с высоким (более 10 %) риском реактивации (сюда относятся анти-HBs-позитивные больные, которым предстоит лечение ритуксимабом или алемтузумабом или трансплантация стволовых клеток) профилактическое противовирусное лечение должно быть назначено безотносительно к наличию виремии и должно продолжаться не менее 18 месяцев после прекращения биологической или химиотерапии с последующим мониторингом реактивации еще в течение 12 месяцев [71–73]. У больных с меньшим риском реактивации должен осуществляться мониторинг, заключающийся в определении HBsAg и/или ДНК HBV, каждые 1–3 месяца. Наиболее вероятным событием является сероконверсия HBsAg или появление ДНК HBV, что сопровождается реактивацией гепатита (повышением активности трансаминаз) примерно у 50 % пациентов [74]. В этом случае противовирусная терапия должна быть начата немедленно, безотносительно к уровню трансаминаз, т.к. риск развития фульминантного гепатита очень высок. Реактивация HBV-инфекции у больных ОВИ сопровождается появлением HBsAg, высокой вирусной нагрузкой. Своевременно начатая противовирусная терапия может иметь следствием исчезновение маркеров репликации HBV, исчезновение HBsAg и появление анти-HBs [74].

С гораздо меньшей определенностью можно говорить о роли ОВИ в развитии ЦП и ГЦК. В большинстве исследований было показано, что практически все пациенты с ОВИ имеют нормальный уровень сывороточных трансаминаз, при биопсии отсутствуют или определяются минимально выраженные признаки некрвоспалительной активности и фиброза [75, 76]. Однако имеющиеся данные не позволяют полностью исключить роль ОВИ в развитии цирроза печени и ГЦК. Возможно, что упомянутое слабовыраженное, но персистирующее воспаление печени и доказанный онкогенный потенциал HBV могут быть отнесены к механизмам, увеличивающим шансы на развитие ГЦК [77]. ОВИ, как возможная причина развития этих состояний, хорошо задокументирована у больных с коинфекцией вирусом гепатита С [78], а установленная частота ОВИ у пациентов с криптогенным ЦП варьирует от 4,8 до 40 % [79, 80]. Доказательством связи ГЦК и ОВИ могут служить исследования, в которых у 45–80 % больных с неустановленной причиной ГЦК в печени определялся геном HBV [81, 82]. В метаанализе 14 отдельных исследований продемонстрировано, что ОВИ увеличивает шанс развития ГЦК почти в 9 раз [83]. О том, что ОВИ ускоряет прогрессию заболевания, свидетельствуют данные Н. Кога с соавт.: средний возраст пациентов с ГЦК и ОВИ был меньше, чем у больных только с ГЦК (соответственно 63,0 и 68,1; $p < 0,05$). У пациентов с ОВИ и ГЦК чаще встречались другие факторы риска развития ГЦК, чем в группе больных без ОВИ ($p = 0,0057$). Впрочем, наличие ОВИ не оказывает влияния на выживаемость после хирургического лечения ГЦК [84].

Частота ОВИ у больных с криптогенным циррозом печени (ЦП) варьирует в зависимости от географического региона. Так, в Иране она составляет от 14 до 38 %, в Индии — 38 %, в Италии — 23,4 %, Египте — 2,7 %, США — 19,4 %, в Китае — 32 и 3,88 % [85–89]. Однако наличие ОВИ у больного ЦП не доказывает, что ОВИ была причиной его развития. ЦП мог сформироваться и в результате активного HBsAg-позитивного гепатита В, и только после этого произошла спонтанная элиминация HBsAg с развитием ОВИ (3-й вариант сценария развития ОВИ согласно руководству APASL). Хотя некоторые исследования, указывающие на возможную роль ОВИ в прогрессии заболевания, все же имеются. Например, среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ, доля больных с APRI > 2 и FIB-4 > 3,25 была выше при наличии ОВИ по сравнению с HBsAg, ДНК HBV-негативными, анти-HBc-позитивными пациентами [90].

Таким образом, ОВИ является одной из форм хронической HBV-инфекции, вызванной разнообразными мутациями, в основном в PreS/S регионе вирусного генома. Несмотря на то что пациенты с «уклоняющимися от диагностики» мутациями вируса формально подпадают под определение ОВИ, последняя все же относится к низкорепликативным формам инфекции и вызывается другими, ОВИ-специфическими мутациями. Отличительной особенностью ОВИ является крайне низкая вирусная нагрузка, не превышающая 20 МЕ/мл у 90 % больных ОВИ. Клиническая значимость больных ОВИ определяется возможностью реактивации HBV-инфекции, если такие пациенты получают иммуносупрессивную терапию. Иногда реактивация наблюдается через много месяцев после прекращения лечения иммуносупрессантами, что диктует необходимость длительного мониторинга реактивации у этих пациентов. Больные ОВИ могут быть потенциальным источником инфекции, если они выступают как доноры крови или, в гораздо большей степени, как доноры органов. Последнее обстоятельство связано с риском реактивации HBV-инфекции у реципиентов донорских органов при проведении иммуносупрессивной терапии, направленной на профилактику отторжения трансплантата. Значимость ОВИ в развитии ЦП и ГЦК предполагается, однако не может считаться доказанной. В связи с этим нет каких-либо рекомендаций, поддерживающих необходимость назначения противовирусной терапии таким пациентам.

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. Kay A, Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Res.* 2007 Aug;127(2):164-76. doi: 10.1016/j.virusres.2007.02.021.
2. Kim H, Lee SA, Won YS, Lee H, Kim BJ. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 14;21(6):1794-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1794.
3. Zhu HL, Li X, Li J, Zhang ZH. Genetic variation of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016 Apr 7;22(13):3531-46. doi: 10.3748/wjg.v22.i13.3531.
4. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat.* 2002 Jul;9(4):243-57.
5. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002 Aug;2(8):479-86.
6. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007 Jan;46(1):160-70. doi: 10.1016/j.jhep.2006.10.007.
7. Morales-Romero J, Vargas G, Garcí'a-Roma'n R. Occult HBV infection: a faceless enemy in liver cancer development. *Viruses.* 2014 Apr 8;6(4):1590-611. doi: 10.3390/v6041590.
8. Yuen MF, Lee CK, Wong DK, et al. Prevalence of occult hepatitis B infection in a highly endemic area for chronic hepatitis B: a study of a large blood donor population. *Gut.* 2010 Oct;59(10):1389-93. doi: 10.1136/gut.2010.209148.
9. Giudice CL, Martinengo M, Pietrasanta P, et al. Occult hepatitis B virus infection: a case of reactivation in a patient receiving immunosuppressive treatment for allogeneic bone marrow transplantation. *Blood Transfus.* 2008 Jan;6(1):46-50.
10. Raimondo G, Pollicino T, Romanò L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris).* 2010 Aug;58(4):254-7. doi: 10.1016/j.patbio.2010.02.003.
11. Kim H, Lee SA, Kim DW, et al. Naturally occurring mutations in large surface genes related to occult infection of hepatitis B virus genotype C. *PLoS One.* 2013;8(1):e54486. doi: 10.1371/journal.pone.0054486.
12. Samal J, Kandpal M, Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jan;25(1):142-63. doi: 10.1128/CMR.00018-11.
13. Huang CH, Yuan Q, Chen PJ, et al. Influence of mutations in hepatitis B virus surface protein on viral antigenicity and phenotype in occult HBV strains from blood donors. *J Hepatol.* 2012 Oct;57(4):720-9. doi: 10.1016/j.jhep.2012.05.009.
14. Yuan Q, Ou SH, Chen CR, et al. Molecular characteristics of occult hepatitis B virus from blood donors in southeast China. *J Clin Microbiol.* 2010 Feb;48(2):357-62. doi: 10.1128/JCM.01781-09.
15. Huang X, Qin Y, Li W, et al. Molecular analysis of the hepatitis B virus presurface and surface gene in patients from eastern China with occult hepatitis B. *J Med Virol.* 2013 Jun;85(6):979-86. doi: 10.1002/jmv.23556.
16. Svicher V, Cento V, Bernassola M, et al. Novel HBsAg markers tightly correlate with occult HBV infection and strongly affect HBsAg detection. *Antiviral Res.* 2012 Jan;93(1):86-93. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.10.022.
17. Cassini R, De Mitri MS, Gibellini D, et al. 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 HIV-infected individuals with occult HBV infection. *J Viral Hepat.* 2013 Jan;20(1):42-9. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01623.x.
18. Chen SJ, Zhao YX, Fang Y, et al. Viral deletions among healthy young Chinese adults with occult hepatitis B virus infection. *Virus Res.* 2012 Jan;163(1):197-201. doi: 10.1016/j.virusres.2011.09.029.
19. Yeh CT. Development of HBV S gene mutants in chronic hepatitis B patients receiving nucleotide/nucleoside analogue therapy. *Antivir Ther.* 2010;15(3 Pt B):471-5. doi: 10.3851/IMP1552.
20. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology.* 2009 Nov;137(5):1593-608.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.063.
21. Sheldon J, Soriano V. Hepatitis B virus escape mutants induced by antiviral therapy. *J J Antimicrob Chemother.* 2008 Apr;61(4):766-8. doi: 10.1093/jac/dkn014.
22. Chang MH. Breakthrough HBV infection in vaccinated children in Taiwan: surveillance for HBV mutants. *Antivir Ther.*

- 2010;15(3 Pt B):463-9. doi: 10.3851/IMP1555.
23. Hsu CW, Yeh CT, Chang ML, Liaw YF. Identification of a hepatitis B virus S gene mutant in lamivudine-treated patients experiencing HBsAg seroclearance. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):543-50. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.001.
24. Zanetti AR, Tanzi E, Manzillo G, et al. Hepatitis B variant in Europe. *Lancet*. 1988 Nov 12;2(8620):1132-3.
25. Oon CJ, Chen WN, Goo KS, Goh KT. Intra-familial evidence of horizontal transmission of hepatitis B virus surface antigen mutant G145R. *J Infect*. 2000 Nov;41(3):260-4. doi: 10.1053/j.jinf.2000.0751.
26. Chakravarty R, Neogi M, Roychowdhury S, Panda CK. Presence of hepatitis B surface antigen mutant G145R DNA in the peripheral blood leukocytes of the family members of an asymptomatic carrier and evidence of its horizontal transmission. *Virus Res*. 2002 Dec;90(1-2):133-41.
27. Lazarevic I. Clinical implications of hepatitis B virus mutations: recent advances. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 28;20(24):7653-64. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7653.
28. Katsoulidou A, Paraskevis D, Magiorkinis E, et al. Molecular characterization of occult hepatitis B cases in Greek blood donors. *J Med Virol*. 2009 May;81(5):815-25. doi: 10.1002/jmv.21499.
29. Wong DK, Watanabe T, Tanaka Y, et al. Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in Southern Chinese. *PLoS One*. 2013 Jun 25;8(6):e66920. doi: 10.1371/journal.pone.0066920.
30. Lam YF, Wong DK, Seto WK, et al. HLA-DP and c-interferon receptor-2 gene variants and their association with viral hepatitis activity in chronic hepatitis B infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;29(3):533-9. doi: 10.1111/jgh.12378.
31. Seto WK, Wong DK, Kopaniszen M, et al. HLA-DP and IL28B polymorphisms: influence of host genome on hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis*. 2013 Jun;56(12):1695-703. doi: 10.1093/cid/cit121.
32. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
33. Yang R, Song G, Guan W, Wang Q, Liu Y, Wei L. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. *J Virol Methods*. 2016 Feb;228:39-47. doi: 10.1016/j.jviromet.2015.11.016.
34. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):167-85. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
35. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016 Jan;10(1):1-98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4.
36. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261-83. doi: 10.1002/hep.28156.
37. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):661-2. doi: 10.1002/hep.23190.
38. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol*. 2005 Apr;42(4):480-5. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.037.
39. Escobedo-Melendez G, Panduro A, Fierro NA, Roman S. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014 Sep;109(6):728-37.
40. Fang ZL, Sabin CA, Dong BQ, et al. Hepatitis B virus pre-S deletion mutations are a risk factor for hepatocellular carcinoma: a matched nested case-control study. *J Gen Virol*. 2008 Nov;89(Pt 11):2882-90. doi: 10.1099/vir.0.2008/002824-0.
41. Kang SY, Kim MH, Lee WI. The prevalence of "anti-HBc alone" and HBV DNA detection among anti-HBc alone in Korea. *J Med Virol*. 2010 Sep;82(9):1508-14. doi: 10.1002/jmv.21862.
42. Kim H, Kim BJ. Association of preS/S Mutations with Occult Hepatitis B Virus (HBV) Infection in South Korea: Transmission Potential of Distinct Occult HBV Variants. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 15;16(6):13595-609. doi: 10.3390/ijms160613595.
43. Mu SC, Lin YM, Jow GM, Chen BF. Occult hepatitis B virus infection in hepatitis B vaccinated children in Taiwan. *J Hepatol*. 2009 Feb;50(2):264-72. doi: 10.1016/j.jhep.2008.09.017.
44. Su TH, Chen PJ, Chen TC, et al. The clinical significance of occult hepatitis B transfusion in Taiwan--a look-back study. *Transfus Med*. 2011 Feb;21(1):33-41. doi: 10.1111/j.1365-3148.2010.01036.x.
45. Abu El Makarem MA, Abdel Hamid M, Abdel Aleem A, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients from Egypt with or without hepatitis C virus infection. *Hepat Mon*. 2012 Apr;12(4):253-8. doi: 10.5812/hepatmon.665.
46. Elgohry I, Elbanna A, Hashad D. Occult hepatitis B virus infection in a cohort of Egyptian chronic hemodialysis patients. *Clin Lab*. 2012;58(9-10):1057-61.
47. Romanò L, Velati C, Cambiè G, et al. Hepatitis B virus infection among first-time blood donors in Italy: prevalence and correlates between serological patterns and occult infection. *Blood Transfus*. 2013 Apr;11(2):281-8. doi: 10.2450/2012.0160-12.
48. Lieshout-Krikke RW, Molenaar-de Backer MW, van Swieten P, Zaaijer HL. Surface antigen-negative hepatitis B virus infection in Dutch blood donors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jan;33(1):69-77. doi: 10.1007/s10096-013-1930-9.
49. Bersoff-Matcha S, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B Reactivation Associated with Direct Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med*. 2017 Jun 6;166(11):792-798. doi: 10.7326/M17-0377.
50. Wang C, Ji D, Chen J, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;15(1):132-136. doi: 10.1016/j.cgh.2016.06.023.
51. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):605-11. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0182.
52. Coppola N, Tonziello G, Pisaturo M, et al. Reactivation of overt and occult hepatitis B infection in various immunosuppressive settings. *J Med Virol*. 2011 Nov;83(11):1909-16. doi: 10.1002/jmv.22199.
53. Pei SN, Chen CH, Lee CM, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol*. 2010 Mar;89(3):255-62. doi: 10.1007/s00277-009-0806-7.
54. Palmore TN, Shah NL, Loomba R, et al. Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;7(10):1130-7. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.027.
55. Talotta R, Atzeni F, Sarzi Puttini P. Reactivation of occult hepatitis B virus infection under treatment with abatacept: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016 Apr 21;17:17. doi: 10.1186/s40360-016-0060-2.
56. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):605-11. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0182.
57. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol*. 2009 Jul;90(1):13-23. doi: 10.1007/s12185-009-0359-5.
58. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection

- in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009 Apr 2;113(14):3147-53. doi: 10.1182/blood-2008-10-163493.
59. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2324-30.
60. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jul;48(7):1307-12. doi: 10.1080/10428190701411441.
61. Francisci D, Falcinelli F, Schiaroli E, et al. Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy. *Infection*. 2010 Feb;38(1):58-61. doi: 10.1007/s15010-009-9019-1.
62. Tur Kaspas R, Burk RD, Shaal Y, et al. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid response element. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Mar;83(6):1627-31.
63. Tur Kaspas R, Laub O. Corticosteroids stimulate hepatitis B virus DNA, mRNA, and protein production in a stable expression system. *J Hepatol*. 1990 Jul;11(1):34-6.
64. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991 Jan;100(1):182-8.
65. Liang R, Lau GK, Kwong YL. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):394-8. doi: 10.1200/JCO.1999.17.1.394.
66. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepato-gastroenterology*. 1999 Sep-Oct;46(29):2925-30.
67. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1982 Apr;96(4):447-9.
68. Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, Yamashita T, Ogata E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carrier with hematological malignancies. Survey in Japan. 1987-91. *Cancer*. 1996 Nov 15;78(10):2210-5.
69. Yeo W, Chan PKS, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patient undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*. 2000 Nov;62(3):299-307.
70. Kumagai K, Takagi T, Nakamura S, et al. Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemiological study in Japan. *Ann Oncol*. 1997;8 Suppl 1:107-9.
71. Grossi G, Loglio A, Viganò M, et al. Universal prophylaxis with lamivudine prevents hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/anti-HBc positive patients undergoing rituximab-based chemotherapy for non-Hodgkin b-cell lymphoma – final results. *Hepatology* 2016;64:88A.
72. Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc-positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Nov;22(11):946.e1-946.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.021.
73. Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2015 Oct;22(10):842-9. doi: 10.1111/jvh.12402.
74. Muraishi J, Shibata M, Honma Y, et al. Reactivation of Occult Hepatitis B Virus Infection 27 Months after the End of Chemotherapy Including Rituximab for Malignant Lymphoma. *Intern Med*. 2017;56(15):1967-1971. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8233.
75. Fung J, Lai CL, Chan SC, et al. Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2010 May;105(5):1116-22. doi: 10.1038/ajg.2009.665.
76. Wong DK, Fung J, Lee CK, et al. Hepatitis B virus serological and virological activities in blood donors with occult hepatitis B. *Hepatol Int*. 2014;8(Suppl 1):S149. doi 10.1007/s12072-014-9519-7.
77. Blackberg J, Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol*. 2000 Dec;33(6):992-7.
78. Shi Y, Wu YH, Wu W, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int*. 2012 Feb;32(2):231-40. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02481.x.
79. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*. 2001 Jul;34(1):194-203. doi: 10.1053/jhep.2001.25172.
80. Alavian SM, Miri SM, Hollinger FB, Jazayeri SM. Occult hepatitis B (OBH) in clinical settings. *Hepat Mon*. 2012 Aug;12(8):e6126. doi: 10.5812/hepatmon.6126.
81. Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, Hadziyannis SJ, Kew MC. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens*. *N Engl J Med*. 1981 Oct 29;305(18):1067-73. doi: 10.1056/NEJM198110293051807.
82. Yotsuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, et al. Virological analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis B virus. *J Infect Dis*. 2000 Jun;181(6):1920-8. doi: 10.1086/315512.
83. Covolo L, Pollicino T, Raimondo G, Donato F. Occult hepatitis B virus and the risk for chronic liver disease: a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2013 Mar;45(3):238-44. doi: 10.1016/j.dld.2012.09.021.
84. Koga H, Kai K, Aishima S, et al. Occult hepatitis B virus infection and surgical outcomes in non-B, non-C patients with curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2017 Dec 18;9(35):1286-1295. doi: 10.4254/wjh.v9.i35.1286.
85. Anvari FA, Alavian SM, Norouzi M, Mahabadi M, Jazayeri SM. Prevalence and molecular analysis of occult hepatitis B virus infection isolated in a sample of cryptogenic cirrhosis patients in Iran. *Oman Med J*. 2014 Mar;29(2):92-6. doi: 10.5001/omj.2014.23.
86. Silva Cd, Gonçalves NS, Pereira JS, Escanhoela CA, Pavan MH, Gonçalves FL Jr. The influence of occult infection with hepatitis B virus on liver histology and response to interferon treatment in chronic hepatitis C patients. *Braz J Infect Dis*. 2004 Dec;8(6):431-9. doi: /S1413-86702004000600007.
87. Agarwal N, Naik S, Aggarwal R, et al. Occult hepatitis B virus infection as a cause of cirrhosis of liver in a region with intermediate endemicity Indian *J Gastroenterol*. 2003 Jul-Aug;22(4):127-31.
88. Mrani S, Chemin I, Menouar K, et al. Occult HBV infection may represent a major risk factor of nonresponse to antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 2007 Aug;79(8):1075-81. DOI: 10.1002/jmv.20943.
89. Makvandi M. Update on occult HBV infection gene variants of hepatitis B virus in nonimmunized surface antigen-negative Chinese carriers. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct 21;22(39):8720-8734. doi: 10.3748/wjg.v22.i39.8720.
90. Carimo AA, Gudo ES, Maueia C, et al. First report of occult hepatitis B infection among ART naïve HIV seropositive individuals in Maputo, Mozambique. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0190775. doi: 10.1371/journal.pone.0190775.

Получено 08.06.2018 ■

Зайцев І.А.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Окультна HBV-інфекція

Резюме. Огляд присвячений термінології, причинам розвитку, епідеміології, клінічній значущості окультної HBV-інфекції (ОВІ). Акцентується увага на відмінностях у визначеннях ОВІ, що даються Європейською, Американською і Азіатсько-Тихоокеанською асоціаціями з вивчення хвороб печінки. Наведено сучасні дані про різного типу мутації, що можуть вести до розвитку ОВІ. Обговорюється питання про наявність специфічних мутацій, що відрізняють ОВІ від інших форм HBV-інфекції, при яких антиген

вірусу гепатита В (HBsAg) може не виявлятися. Розглянуто значимість хворих ОВІ як джерел інфекції в трансплантології та трансфузіології. Велику увагу приділено можливості реактивації ОВІ у хворих з імуносупресією, а також при коінфекції вірусами гепатиту С і ВІЛ. Наводяться дані про можливу роль ОВІ в розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми.

Ключові слова: окультна HBV-інфекція; HBsAg; мутація; епідеміологія; цироз печінки; гепатоцелюлярна карцинома

I.A. Zaytsev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Occult HBV infection

Abstract. The review focuses on terminology, causes, epidemiology, clinical significance of occult hepatitis B virus (HBV) infection (OBI). Attention is paid to the differences in the definitions of OBI given by the European, American and Asian-Pacific associations for the study of the liver diseases. Current data are presented on various types of mutations that can lead to the development of OBI. The question is discussed about the presence of specific mutations that distinguish OBI from other forms of HBV infection, in which HBsAg may not be detected.

The significance of OBI patients as sources of infection in transplantology and transfusiology is considered. Great attention is paid to the risk of OBI reactivation in patients with immunosuppression, as well as in co-infection of hepatitis C and human immunodeficiency viruses. Data are presented on the possible role of OBI in the occurrence of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Keywords: occult HBV infection; HBsAg; mutation; epidemiology; liver cirrhosis; hepatocellular carcinoma
