

ЛАТЕНТНАЯ ФОРМА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

Occult form of infection caused by the hepatitis B virus

Туполева Т. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Tupoleva T. A.

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные литературы, отражающие характеристику, формирование, особенности течения, диагностики и профилактики латентной формы инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ). Латентная форма вирусного гепатита В (ЛГВ) характеризуется низким уровнем репликации ВГВ, когда ДНК вируса выявляется в печени в низких концентрациях (менее 200 МЕ/мл) и может не обнаруживаться в сыворотке, но могут присутствовать антитела к ядерному белку (анти-НВс) и/или поверхностному (анти-НВs) белку ВГВ. В большинстве случаев ЛГВ вызвана вирусом, геномы которого репликативно компетентны и сопоставимы с генетической гетерогенностью изолятов вируса от лиц с HBsAg-положительным гепатитом В. В индукцию и поддержание латентной формы инфекции вовлечены факторы хозяина. Клиническое выздоровление при инфекции ВГВ отражает не полную эрадикацию вируса, а лишь способность иммунной системы держать под контролем репродукцию оставшихся в печени вирусов после клинического разрешения болезни. Многочисленные клинические исследования показывают, что любые условия, вызывающие иммуносупрессию, могут спровоцировать реактивацию ЛГВ с появлением типичного серологического профиля активной инфекции. Клиническое значение латентной инфекции ВГВ определяется тремя ключевыми моментами: 1) передача вируса в основном происходит при переливании крови и трансплантации печени с последующим развитием острого гепатита В у реципиента; 2) на фоне иммуносупрессии возможна реактивация ЛГВ; 3) латентная инфекция ВГВ способствует прогрессированию хронических заболеваний печени другой этиологии и играет определенную роль в гепатоканцерогенезе. Те-

ABSTRACT

This paper reviews the literature on occult hepatitis B virus (HBV) infection (OBI), discussing its definition, pathogenesis, diagnosis and prevention. OBI is characterized by a low level of HBV replication, when the viral DNA is detected in the liver at low concentrations (< 200 IU/ml) and may be undetectable in serum, while antibodies to the HBV core protein (anti-HBc) and/or to its surface protein (anti-HBs) may be present. In most cases, OBI is caused by the virus whose genome is replicatively competent and comparable to the genomes isolated from individuals with HBsAg-positive infection. Host factors are strongly involved in the induction and maintenance of an occult form of infection. Clinical recovery from HBV infection does not imply complete eradication of the virus, but only the ability of the immune system to keep reproduction of the remaining virus in the liver under control. Numerous clinical studies have shown that any immunosuppressive factors may trigger HBV reactivation producing a typical serological profile of active infection. The clinical significance of OBI is summarized by the following three key points: 1) the "occult" virus can be transmitted, mainly with blood transfusions or liver transplantation, followed by development of acute hepatitis B in the recipient; 2) HBV can get reactivated during immunosuppression, and 3) latent HBV infection contributes to the progression of other chronic liver diseases and plays a role in hepatocarcinogenesis. Testing for anti-HBc is a simple precautionary measure to prevent transmission of HBV during blood transfusion, especially in immunocompromised patients.

This review is based on 60 publications, 3 Russian and 57 foreign, retrieved from by the following databases: PubMed, Google Scholar, Scopus, Springer, Cochrane Library, Wiley Online Library, and Russian Science Citation Index.

стирование на анти-НВс является простой мерой предосторожности для предотвращения передачи ВГВ при переливании крови, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Использованы 60 источников литературы, из них 3 отечественных и 57 зарубежных, представленных в следующих информационных системах: PubMed, Google Scholar, Scopus, Springer, The Cochrane Library, Wiley Online Library, ПИНЦ.

Ключевые слова: вирус гепатита В; латентная форма инфекции; обзор

Для цитирования: Туполева Т. А. Латентная форма инфекции, вызванная вирусом гепатита В. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(2):166–173

doi: 10.25837/HAT.2018.68..2..007

Для корреспонденции: Туполева Татьяна Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом вирусологической диагностики, врач-вирусолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 125167, Москва, Российская Федерация

Электронная почта: ttupoleva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.02.2018

Принята в печать 16.05.2018

Keywords: hepatitis B virus; occult form of infection; review

For citation: Tupoleva T. A. Occult form of infection caused by the hepatitis B virus. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(2):166–173 (in Russian) doi: 10.25837/HAT.2018.68..2..007

For correspondence: Tupoleva Tatiana A., MD, PhD, head of virology diagnostic department, physician virologist of National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation
E-mail: ttupoleva@mail.ru

Information about authors:

Tupoleva T. A., <http://orcid.org/0000-0003-4668-9379>, ID: 6505936805.

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 13 Feb 2018

Accepted 16 May 2018

Введение

Естественное течение хронического гепатита В схематично делится на пять фаз (необязательно последовательных): фаза иммунной толерантности; иммуноактивная НВеАг-позитивная фаза; неактивное носительство вируса гепатита В (ВГВ); НВеАг-негативная фаза; НВсАг-негативная фаза [1]. Последняя из них — латентная форма вирусного гепатита В (ЛГВ), при которой отсутствуют клинические проявления заболевания. Это фаза с низким уровнем репликации ВГВ, когда ДНК ВГВ выявляется в печени в низких концентрациях (менее 200 МЕ/мл) и может не обнаруживаться в сыворотке, однако могут присутствовать антитела к ядерному (анти-НВс) и/или поверхностному (анти-НВс) белку ВГВ [2].

Интерес к проблеме ЛГВ возник с момента открытия инфекционной природы «сывороточного» гепатита, но центральным вопросом гепатологии она стала в 1999 г., после опубликования результатов тестирования геномов ВГВ в биоптатах, полученных у большого числа НВсАг-негативных пациентов с хроническими заболеваниями печени. Это исследование показало, что ЛГВ может ускорять прогрессию цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С. Латентное течение вирусного гепатита В не связано с наличием мутаций ВГВ [3]. Существовало мнение [4], что селекции латентных форм вирусно-

го гепатита В способствуют как наличие мутаций в гене, кодирующем НВсАг, так и вакцинация против гепатита В. Однако ЛГВ обусловлена подавлением репликативной активности вируса, причем причины такого подавления выяснены не до конца, но в этот процесс вовлечена иммунная система. Иммуносупрессивные состояния приводят к реактивации заболевания и развитию острого гепатита [5]. ЛГВ может способствовать прогрессии фиброза, цирроза печени и развитию гепатоцеллюлярной карциномы, кроме того, при ней сохраняется значительная часть трансформирующих свойств ВГВ, например способность интегрироваться в геном хозяина и синтезировать про-онкогенные белки [6].

Современная биология ВГВ и диагностическая методология

В ряде случаев, несмотря на наличие эпизодических геномов ВГВ на внутриспеченочном уровне, НВсАг невозможно выявить с помощью коммерческих тестов — либо вследствие вариантов ВГВ с изменениями в гене S и нарушением синтеза S-белков (S-ускользающие мутанты), либо за счет мутаций ВГВ с повреждением репликативной активности [7]. В большинстве случаев ЛГВ вызвана вирусом, геномы которого репликативно компетентны и сопоставимы с генетической

гетерогенностью изолятов вируса, выделенных у лиц с HBsAg-позитивной инфекцией [8]. ЛГВ является результатом подавления репликации ВГВ и экспрессии его генома, которое обусловлено не мутациями, а другими механизмами. ЛГВ часто связана с наличием анти-НВс и анти-НВс, но у 20% лиц с латентным течением инфекции отсутствуют все маркеры ВГВ в сыворотке крови [9].

Можно выделить серопозитивный (анти-НВс и/или анти-НВс-положительный) и серонегативный (анти-НВс и анти-НВс-отрицательные) варианты ЛГВ. При наличии анти-НВс и анти-НВс HBsAg может перестать определяться либо после быстрого разрешения острого гепатита, либо после нескольких лет течения инфекции. Антитела к белкам ВГВ могут отсутствовать с начала инфекции, что было подтверждено в эксперименте на сурках [8].

В настоящее время нет доступных экспериментальных систем для адекватного изучения инфекции ВГВ — комплексного события, характеризующегося наличием различных и часто нестабильных фаз [10]. Исследование *in vitro*, где было показано, что изоляты ВГВ, выделенные из ткани печени больного ЛГВ, полностью восстанавливают репликацию, транскрипцию и синтез белков вируса в культуре клеток [8], доказывает, что именно факторы хозяина вовлечены в индукцию и поддержание латентных форм инфекции.

В клинических исследованиях показано, что любые условия, приводящие к иммуносупрессии (гематологические злокачественные новообразования, химиотерапия или иммунотерапия и другие), могут вызвать реактивацию ВГВ с появлением серологических маркеров активной инфекции [9, 11]. Кроме того, CD4- и CD8-клетки, т. е. клетки «длительной памяти» против антигенов ВГВ, обнаруживаются и через несколько лет после выздоровления от острого гепатита В. В латентной фазе инфекции вирус синтезирует незначительное количество антигенов, которые не обнаруживаются с помощью существующих лабораторных методов, но их достаточно для поддержания ВГВ-специфического Т-клеточного ответа [12, 13]. В печени инфицированных лиц обнаружены, помимо молекул ковалентно замкнутой кольцевой ДНК ВГВ, все вирусные транскрипты [14, 15]. При помощи количественной ПЦР в режиме реального времени выявлены небольшие, но все же значимые количества мРНК вируса. Таким образом, клиническое выздоровление при инфекции ВГВ отражает не полную эрадикацию вируса, а лишь способность иммунной системы держать под контролем репродукцию оставшихся вирусов в печени после клинического разрешения болезни [6].

У больных ЛГВ может формироваться разный ВГВ-специфический Т-клеточный ответ в зависимости от наличия или отсутствия анти-НВс [16]. Т-клетки в сравнимых количествах обнаруживаются и при нали-

чии, и при отсутствии анти-НВс, но выработка этими клетками интерферона γ во втором случае значительно ниже. В эксперименте на сурках показано, что заражение в низкой дозе (менее 10^3 вирионов) приводит к хронической инфекции при отсутствии вирусных маркеров в сыворотке крови. У сурков с первично латентной формой инфекции ВГВ не формировался защитный иммунитет. Авторы предположили, что Т-клеточный ответ запускается только после инфицирования большими дозами вируса [17]. Исследование ВГВ-специфического иммунного ответа у доноров крови с ЛГВ подтвердило это наблюдение: Т-клеточный ответ у них был сильнее, чем у неактивных носителей и даже чем у пациентов с разрешившейся формой заболевания [18]. Эти данные привели авторов к выводу о том, что иммунная система хозяина может сильно подавлять репликацию ВГВ, обеспечивая очень низкую (в ряде случаев невыявляемую) вирусную нагрузку и отсутствие обнаруживаемого HBsAg [18].

Доказательства роли иммунной системы хозяина в управлении ЛГВ получены в исследованиях, проведенных у ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых наличие ВГВ в крови ассоциировалось с низким количеством CD4-клеток [19]. При наличии более 500 CD4-клеток на 1 мм^3 латентного течения вирусного гепатита В не наблюдалось. Таким образом, дефицит клеточного иммунитета, обусловленный снижением количества CD4-клеток при ВИЧ-инфекции, может привести к потере контроля над ВГВ и активации репликации вируса до обнаруживаемых концентраций. Исследование экспрессии цитокинов у ВИЧ-инфицированных с ЛГВ выявило значительное снижение уровня сывороточного sFas, что указывает на ингибирование апоптоза, который, в свою очередь, ответствен за частичный клиренс вируса [20].

Не только адаптивный, но и врожденный иммунный ответ может играть роль в контроле вирусной репликации. Эксперименты на трансгенных мышах и шимпанзе показали, что воспалительные цитокины, такие как интерферон типа 1 и фактор некроза опухоли α , могут эффективно подавлять репликацию вируса через нецитотоксические иммуноопосредованные механизмы [21]. Клетки печени сами способны обеспечивать первичный иммунный ответ на инфекцию ВГВ путем продукции интерферонов типа 1, которые подавляют репликацию вируса [22]. Следовательно, врожденный иммунный ответ также контролирует активность ВГВ, особенно при серонегативном варианте ЛГВ.

Кроме рассмотренных выше иммунологических факторов, существуют и эпигенетические факторы, влияющие на формирование ЛГВ. Молекулы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК ВГВ накапливаются в ядре инфицированных гепатоцитов в виде стабильной минихромосомы, упакованной в нуклеосомный массив гистонов и негистоновых белков, ана-

логично хроматину клеток хозяина [23]. Подобная нуклеосомная организация вирусного генома описана для нескольких ДНК-содержащих вирусов, таких как полиомавирусы, вирусы герпеса, обезьяний вирус 40 и вирусы папилломы человека и крупного рогатого скота [24]. Вирус Эпштейна—Барр и другие герпесвирусы, например, широко используют эпигенетические модификации гистонов в качестве механизма контроля транскрипции во время своего латентного статуса [25, 26].

Разработан чип на основе ковалентно замкнутой кольцевой ДНК ВГВ [23, 27]. Используя данный чип, удалось обнаружить, что несколько клеточных факторов транскрипции, а также различные ферменты, модифицирующие хроматин, могут связывать ковалентно замкнутую кольцевую ДНК ВГВ в клетках, когда происходит репликация ВГВ [27]. Данные анализа биоптатов печени пациентов с ЛГВ показали, что глубокое подавление транскрипции/репликации вирусных эписом в печени происходит на уровне организации хроматина [6]. Интерферон α способен ингибировать управляемую ковалентно замкнутой кольцевой ДНК транскрипцию геномных и субгеномных РНК. В дополнение к посттрансляционной модификации гистонов, метилирование регионов ДНК ВГВ, богатых сгруппированными последовательностями остатков цитозина с гуанином (СрG-островков), может также способствовать регулированию экспрессии генов вируса [23].

Мутации в ключевых иммунодоминантных регионах поверхностного белка способны уменьшить узнавание вируса иммунной системой, делеции в области *preS1* нарушают упаковку вируса, структурные изменения геномных регуляторных областей приводят к сильному уменьшению экспрессии HBsAg, мутации влияют также на посттрансляционную выработку белков ВГВ [2, 7, 28]. Однако в изолятах ВГВ, полученных от большинства лиц с ЛГВ, мутации не обнаружены; при этом, что важно, их находили и в изолятах от больных с активной инфекцией ВГВ, в том числе и с высокой вирусной нагрузкой [8, 18, 29].

Лабораторная диагностика

В настоящее время нет стандартных валидированных методов обнаружения ЛГВ. Наиболее точным считается анализ ткани печени на наличие ДНК ВГВ с использованием высокочувствительных и специфичных методов, т. е. ПЦР, причем олигонуклеотидные праймеры должны быть специфичны для различных регионов вирусного генома при сохранности общих нуклеотидных последовательностей всех генотипов [2].

Однако образцы ткани печени редко доступны, поскольку биопсия печени в большинстве случаев не может быть выполнена в силу сложности метода и риска осложнений. Наиболее распространенным подходом к выявлению инфицированных ВГВ лиц является

анализ образцов сыворотки или плазмы крови. Чтобы повысить чувствительность теста, рекомендуется выделение ДНК из 1 мл сыворотки (или плазмы) и серийное тестирование собранных образцов с учетом пульсационного профиля виремии [2]. Ряд ученых считает, что для выявления лиц с ЛГВ следует использовать серологический анализ на анти-НВс, особенно при обследовании доноров крови, тканей или органов, когда реципиенту предполагается проведение иммуносупрессивной терапии [2, 30, 31].

Носители ЛГВ могут стать источником передачи ВГВ в случае переливания крови с последующим развитием классической клинической картины гепатита у реципиента [30—33]. Риск передачи ВГВ при переливании крови резко сократился в связи с повышением чувствительности и специфичности диагностических тестов и расширением спектра исследуемых инфекционных маркеров [34]. Посттрансфузионный гепатит В сегодня редкость в Европе и Америке, хотя некоторые случаи по-прежнему фиксируются [6]. Трансфузионная передача ВГВ возможна, если в условиях стандартного обследования доноров крови останутся не выявленными следующие лица: во-первых, находящиеся в начале острой фазы инфекции — «период окна» (HBsAg-отрицательные), — хотя количество таких доноров сокращается за счет вакцинации [32]; во-вторых, носители «дикого» типа вируса, репликация и экспрессия генов которого подавлены; в-третьих, те, кто инфицирован мутантными штаммами ВГВ, репликативно компетентными, но производящими аномальные поверхностные белки, которые не выявляются коммерчески доступными скрининговыми наборами реагентов.

Введение ПЦР-тестирования на ДНК ВГВ крови доноров показало, что этот маркер обнаруживается лишь у небольшой части HBsAg-негативных доноров. Хотя данные не являются однородными (среди первичных или повторных доноров крови или населения в целом), обнаружение ДНК вируса при отсутствии HBsAg зависит от распространенности инфекции в различных географических регионах. Кроме того, лица с ЛГВ и лица, инфицированные мутантными вариантами вируса, могут быть выявлены с помощью тестирования на анти-НВс (примерно 50% из них положительны также по анти-НВс). В редких случаях у невакцинированных доноров анти-НВс присутствуют без анти-НВс [35, 36]. Тестирование на анти-НВс является простой мерой предосторожности, позволяющей предотвратить передачу ВГВ при переливании крови, особенно у иммунокомпрометированных пациентов [37].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» после введения рутинного скрининга образцов крови доноров на анти-НВс регистрируются единичные случаи выявления ДНК ВГВ при тестировании серонегативных образцов [38]. Тестирование образцов крови на анти-НВс целесообразно для выявления доноров с ЛГВ и по-

вышает вирусную безопасность гемотрансфузий для больных заболеваниями системы крови, поскольку отсутствуют новые случаи доказанной трансфузионной передачи ВГВ [39].

Клиническое значение латентной инфекции ВГВ

Клиническое значение латентной инфекции ВГВ определяется тремя ключевыми моментами: 1) передача вируса в основном происходит при переливании крови и трансплантации печени с последующим развитием острого гепатита В у реципиента; 2) возможна реактивация вирусного гепатита В на фоне иммуносупрессии; 3) латентная инфекция ВГВ, способствуя прогрессированию хронических заболеваний печени другой этиологии, играет определенную роль в гепатоканцерогенезе.

Латентная инфекция ВГВ характеризуется периодами переменной виремии, когда вирусная ДНК может не обнаруживаться в сыворотке крови [30, 40]. Таким образом, инфекционность лиц с ЛГВ колеблется с течением времени. Тем не менее того небольшого количества вируса, которое содержится в сыворотке крови инфицированного донора, достаточно для развития острого гепатита В у реципиента. Доноры, в крови которых содержатся ДНК ВГВ и анти-НВс, но нет антител к поверхностному белку, представляют более высокую инфекционную опасность, чем доноры, которые имеют и анти-НВс [32]. На модели шимпанзе показано, что минимальная половинная инфекционная доза ВГВ составляет примерно 10 копий [41], но для людей это не установлено [32]. Последние оценки случаев передачи ВГВ от доноров крови с ЛГВ показали, что одна половинная инфекционная доза составляет 1000 вирусных частиц [42]. Вероятность развития острого гепатита зависит от вирусной нагрузки, количества перелитой плазмы, иммунокомпетентности реципиента, а также серологического статуса по ВГВ (наличие/отсутствие анти-НВс и/или анти-НВс) как донора, так и реципиента. Отсутствие развития острого гепатита у реципиента не исключает передачи ВГВ.

ВГВ передается от донора с ЛГВ при трансплантации печени реципиентам без инфекции ВГВ с развитием гепатита *de novo* [7, 43]. Это очевидно, поскольку гепатоциты являются резервуаром ковалентно замкнутой кольцевой ДНК вируса. Реже ВГВ передается при трансплантации почек, сердца и костного мозга [7]. Рекомендована профилактика вирусного гепатита В у НВсAg-отрицательных пациентов, которым планируется пересадка печени от анти-НВс-положительных доноров: в первую очередь путем вакцинации, а при ограниченном времени — с помощью специфического иммуноглобулина, ламивудина или их сочетания. Такая профилактика эффективно предотвращает гепатит у реципиентов [44], но избежать реактивации уже имеющейся инфекции ВГВ сложно [43].

Известное явление — реактивация ВГВ у больных с заболеваниями иммунной системы или получающих иммуносупрессивную терапию и/или химиотерапию [45]. Интерес к этому явлению растет благодаря новым иммуномодулирующим препаратам. Часто ВГВ активизируется у НВсAg-положительных лиц на фоне иммуносупрессии и характеризуется молниеносным течением гепатита [46, 47]. Применение ингибиторов гистондеацетилазы может приводить к реактивации ВГВ [48], что подтверждает участие эпигенетических механизмов в борьбе с этим вирусом.

Реактивация вируса у больных с ЛГВ наблюдается реже, чем у больных НВсAg-положительным гепатитом В, и зависит от ряда факторов. Заболевания системы крови, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и применение ритуксимаба повышают риск реактивации ЛГВ [7, 49, 50]. У пациентов с ЛГВ серологический профиль в отношении ВГВ может меняться в случае ослабления иммунитета. На фоне иммуносупрессивной терапии перестают выявляться антитела к НВсAg. В двух независимых исследованиях показано, что после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов происходила повторная сероконверсия НВсAg, хотя клинически типичный острый гепатит развивался редко [51, 52], поэтому большинство таких случаев могло быть пропущено.

Алгоритм обследования больных при поступлении в гематологический стационар должен включать исследование на ДНК ВГВ, анти-НВс и анти-НВс, помимо регламентированного тестирования на НВсAg, что позволит уже при поступлении в лечебное учреждение обнаруживать инфекцию ВГВ у пациентов. В ходе лечения больных заболеваниями системы крови необходимо непрерывно следить за маркерами ВГВ [53]. Это обеспечит контроль клинко-эпидемиологической ситуации в гематологическом отделении, позволяя выявить либо первичное внутрибольничное заражение пациента, либо реактивацию латентной инфекции в процессе лечения [54], а также своевременно менять тактику терапии и планировать дальнейшие лечебные мероприятия.

Хорошо зарекомендовала себя профилактическая терапия аналогами нуклеозидов для предотвращения реактивации инфекции у НВсAg-положительных пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию. Подобная терапия в случае подозрения на латентную инфекцию ВГВ при отсутствии НВсAg и возможном наличии анти-НВс по-прежнему является предметом дискуссии. Европейская ассоциация по изучению печени рекомендовала проводить у таких пациентов мониторинг активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и уровня ДНК ВГВ и в случае подтверждения реактивации ЛГВ до повышения активности АлАТ назначать терапию аналогами нуклеозидов [10]. Подобная тактика позволяет избежать повреждения печени и развития гепатита. Современные противовирусные

препараты позволяют эффективно лечить острые и тяжелые формы гепатита, в том числе возникающие вследствие реактивации ЛГВ, однако эффективность такой терапии зависит от сроков начала лечения [55].

Сочетанные вирусные инфекции

При сочетанной вирусной инфекции активность ВГВ может быть снижена, в частности, вирус гепатита С (ВГС) подавляет репликацию ВГВ до точки, которая определяет развитие латентной формы гепатита. Исследования *in vitro* показали, что ядерный белок ВГС тормозит репликацию ВГВ [56] и ЛГВ наиболее распространена именно у ВГС-инфицированных пациентов [7, 9]. Тем не менее последующие исследования поставили под сомнение взаимодействие между этими вирусами. Эксперименты проводились с полноразмерным геномом ВГВ и репликоном ВГС (это исследование не ограничено одним белком ВГС), при этом не было отмечено никакого взаимовлияния между этими вирусами [57]. Сегодня нельзя сделать окончательный вывод о роли ВГС в индукции латентного течения вирусного гепатита В. У ВИЧ-инфицированных часто наблюдается как явная, так и латентная инфекция ВГВ, но нет никаких доказательств возможного прямого влияния ВИЧ на ВГВ.

У лиц, переболевших острым гепатитом, геномы ВГВ присутствуют в печени, при этом нет никаких клинических или биохимических признаков ее повреждения [58]. У сурков после выздоровления от острого гепатита на протяжении всей жизни сохранялось небольшое количество реплицирующегося вируса [17]. ЛГВ может способствовать прогрессированию вирусного гепатита С и связанных с ним хронических заболеваний печени или ускорять их, приводя к наиболее тяжелым формам [8, 10]. Показана связь между фазами подъема активности АлАТ и появлением циркулирующей ДНК ВГВ у больных хроническим гепатитом С, что предполагает активную роль репликации ВГВ в повреждении клеток печени [40]. Еще в 1990-х гг. было обнаружено негативное влияние ЛГВ на вирусологический ответ у больных хроническим гепатитом С при терапии интерфероном [6, 9].

С учетом гипотезы о том, что ЛГВ сама по себе не может вызывать тяжелого повреждения печени, трудно дать объяснение данным, свидетельствующим, что именно с этой формой гепатита связано прогрессирование фиброза и цирроза печени у пациентов с криптогенным заболеванием печени. Правда, часть таких случаев касается ранее продуктивной инфекции ВГВ в виде клинически выраженного гепатита с последующим переходом в ЛГВ [7, 9]. ЛГВ является фактором риска гепатоцеллюлярной карциномы как при наличии, так и в отсутствие инфекции ВГС [59]. В основе развития гепатоцеллюлярной карциномы лежат сложные и многофакторные патогенетические механизмы, и ВГВ участвует во многих из них.

Заключение

Хроническая инфекция ВГВ оказывает проонкогенное воздействие посредством прямых и косвенных механизмов. Прямые канцерогенные механизмы связаны со способностью ВГВ интегрироваться в геном хозяина и экспрессировать белки, обладающие трансформирующим потенциалом. Последние данные указывают на связь между инфекцией ВГВ, в том числе ЛГВ, и такими злокачественными новообразованиями, как внутриспеченочная холангиокарцинома и неходжкинские лимфомы [60]. Онкогенные механизмы ВГВ в этих случаях еще не полностью выяснены, но происхождение опухоли из гепатоцитов и холангиоцитов и предполагаемый лимфотропизм ВГВ обеспечивают некоторую теоретическую основу этой гипотезы. Таким образом, изучение ЛГВ имеет фундаментальное значение и для общего понимания инфекции ВГВ.

Информация об авторах

Туполева Татьяна Алексеевна (Tupoleva T. A.), кандидат медицинских наук, заведующая отделом вирусологической диагностики, врач-вирусолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ttupoleva@mail.ru

Литература

5. Лопаткина Т. Н., Волчкова Е. В., Абдурахманов Д. Т. и др. Реактивация HBV инфекции у больных с лимфомой. Медицинский совет 2013; 5–6:40–45.
 34. Голосова Т. В., Сомова А. В., Туполева Т. А. и др. Тестирование доноров и эволюция посттрансфузионного гепатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1999; 9:32–36.
 38. Туполева Т. А., Игнатова Е. Н., Гуляева А. А. и др. Скрининг донорской крови на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В как инструмент повышения безопасности трансфузий для больных заболеваниями системы крови. Клиническая лабораторная диагностика 2016; 61:311–316.
 39. Туполева Т. А., Романова Т. Ю., Гуляева А. А. Опасность передачи вирусов гепатитов В и С с кровью доноров. Гематология и трансфузиология 2017; 62:32–36.
 53. Туполева Т. А., Гармаева Т. Ц., Куликов С. М. Протокол мониторинга вирусологического статуса больных заболеваниями системы крови с целью реализации стратегии повышения вирусной безопасности трансфузий // В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2018; т. 1, с. 143–158.
 54. Гармаева Т. Ц., Куликов С. М. Доноры и реципиенты компонентов крови как сцепленные объекты изучения в эпидемиологических популяционных исследованиях. Тер архив 2015; 87:134–138.
- Остальные источники см. в References.

References

1. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2012; 57:167–185.
2. Raimondo G., Allain J. P., Brunetto M. R. et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2008; 49:652–657.

3. Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341:22–26. doi: 10.1056/NEJM199907013410104.
4. Wasley A., Kruszon-Moran D., Kuhnert W. et al. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *J Infect Dis* 2010; 202:192–201.
5. Lopatkina T. N., Volchkova E. V., Abdurakhmanov D. T. et al. HBV infection reactivation in lymphoma patients. *Medical Council, Russian Journal (Meditsinskiy sovet)* 2013; 5–6:40–5 (in Russian).
6. Raimondo G., Caccamo G., Filomia R. et al. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol* 2013; 35:39–52. doi:10.1007/s00281-012-0327-7.
7. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I. et al. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46:160–170.
8. Pollicino T., Raffa G., Costantino L. et al. Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 45:277–285. doi:10.1002/hep.21529.
9. Torbenson M., Thomas D. L. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:479–486.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50:22742. doi:10.1016/j.jhep.2008.10.001.
11. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42:302–308. doi:10.1016/j.jhep.2004.12.015.
12. Penna A., Artini M., Cavalli A. et al. Long-lasting memory T cell responses following self-limited acute hepatitis B. *J Clin Invest* 1996; 98:1185–1194. doi:10.1172/JCI118902.
13. Rehmann B., Ferrari C., Pasquinelli C. et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996; 2:1104–1108. doi: 10.1038/nm1096-1104.
14. Pollicino T., Squadrito G., Cerenzia G. et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126:102–110. doi:10.1053/j.gastro.2003.10.048.
15. Wong D. K., Huang F. Y., Lai C. L. et al. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54:829–836. doi:10.1002/hep.24551.
16. Zerbini A., Pilli M., Boni C. et al. The characteristics of the cell-mediated immune response identify different profiles of occult hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2008; 134:1470–1481. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.017>.
17. Mulrooney-Cousins P. M., Michalak T. I. Persistent occult hepatitis B virus infection: experimental findings and clinical implications. *World J Gastroenterology* 2007; 13:5682–5686. DOI: 10.3748/wjg.v13.i43.5682.
18. Bes M., Vargas V., Piron M. et al. T cell responses and viral variability in blood donation candidates with occult hepatitis B infection. *J Hepatol* 2012; 56:765–774. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.011.
19. Stuart C., James W. T., Velema M. et al. Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2009; 81:441–445. DOI: 10.1002/jmv.21422.
20. Martin C. M., Welge J. A., Shire N. J. et al. Cytokine expression during chronic versus occult hepatitis B virus infection in HIV co-infected individuals. *Cytokine* 2009; 47:194–198. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.06.005>
21. Guidotti L. G., Chisari F. V. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:65–91. DOI:10.1146/annurev.immunol.19.1.65.
22. Lucifora J., Durantel D., Testoni B. et al. Control of hepatitis B virus replication by innate response of HepaRG cells. *Hepatology* 2010; 51:63–72. DOI: 10.1002/hep.23230.
23. Levrero M., Pollicino T., Petersen J. et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51:581–592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.022>.
24. Lieberman P. M. Chromatin organization and virus gene expression. *J Cell Physiol* 2008; 216:295–302. DOI: 10.1002/jcp.21421.
25. Bloom D. C., Giordani N. V., Kwiatkowski D. L. Epigenetic regulation of latent HSV-1 gene expression. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799:246–256. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2009.12.001>.
26. Takacs M., Banati F., Koroknai A. et al. Epigenetic regulation of latent Epstein–Barr virus promoters. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799:228–235. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2009.10.005>
27. Cougot D., Allemand E., Riviere L. et al. Inhibition of PP1 phosphatase activity by HBx: A mechanism for the activation of hepatitis B virus transcription. *Sci Signal* 2012; 5(205):ra1. DOI: 10.1126/scisignal.2001906.
28. El Chaar M., Candotti D., Crowther R. A. et al. Impact of hepatitis B virus surface protein mutations on the diagnosis of occult hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2010; 52:1600–1610. DOI:10.1002/hep.23886
29. Pollicino T., Amaddeo G., Restuccia A. et al. Impact of hepatitis B virus (HBV) preS/S genomic variability on HBV surface antigen and HBV DNA serum levels. *Hepatology* 2012; 56:434–443. DOI:10.1002/hep.25592.
30. Hollinger F. B. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion* 2008; 48:1001–1026. DOI:10.1111/j.1537-2995.2008.01701.x.
31. Candotti D., Allain J. P. Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51:798–809. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.020>.
32. Allain J. P., Cox L. Challenges in hepatitis B detection among blood donors. *Curr Opin Hematol* 2011; 18:461–466. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32834bac10.
33. Hollinger F. B., Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat* 2010; 17:1–15. DOI:10.1111/j.1365-2893.2009.01245.x.
34. Golosova T. V., Somova A. V., Tupoleva T. A. et al. Testing of donors and the evolution of posttransfusion hepatitis. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology (Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii)* 1999; 9:32–36 (in Russian).
35. Allain J. P., Belkhir D., Vermeulen M. et al. Characterization of occult hepatitis B virus strains in South African blood donors. *Hepatology* 2009; 49:1868–1876. DOI: 10.1002/hep.22879.
36. Stramer S. L., Wend U., Candotti D. et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 2011; 364:236–247. DOI: 10.1056/NEJMoa1007644.
37. Esposito A., Sabia C., Iannone C. et al. Occult hepatitis infection in transfusion medicine: screening policy and assessment of current use of anti-HBc testing. *Transfus Med Hemother* 2017; 44:263–272. doi:10.1159/000460301.
38. Tupoleva T. A., Romanova T. Yu., Gulyaeva A. A. et al. Danger of transmission of hepatitis B and C through blood donor. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)* 2017; 61:311–316 (in Russian).

39. Tupoleva T. A., Ignatova E. N., Gulyaeva A. A. et al. Screening of blood donations for antibodies to nuclear antigen of hepatitis B virus as a tool to improve the safety of blood transfusion for patients of hematology clinic. *Russian Journal of Clinical Laboratory Diagnostics (Klinicheskaya laboratornaya diagnostika)* 2016; 62:32–36 (in Russian).
40. Chemin I., Guillaud O., Queyron P. C. et al. Close monitoring of serum HBV DNA levels and liver enzymes levels is most useful in the management of patients with occult HBV infection. *J Hepatol* 2009; 51:824–825. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.06.007>
41. Komiya Y., Katayama K., Yugi H. et al. Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion* 2008; 48:286–294. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01522.x
42. Allain J. P., Mihaljevic I., Gonzalez-Fraile M. I. et al. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection. *Transfusion* 2013; 53:1405–1415. DOI: 10.1111/trf.12096.
43. Cheung C. K., Lo C. M., Man K. et al. Occult hepatitis B virus infection of donor and recipient origin after liver transplantation despite nucleoside analogue prophylaxis. *Liver Transplant* 2010; 16:1314–1323. DOI: 10.1002/lt.22169.
44. Cholongitas E., Papatheodoridis G. V., Burroughs A. K. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatology* 2010; 52:272–279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.11.009>.
45. Wang Y., Luo X. M., Yang D. et al. Testing for hepatitis B infection in prospective chemotherapy patients: A retrospective study. *World J Gastroenterol* 2013; 19:923–930. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.923>
46. Kusumoto S., Tanaka Y., Mizokami M. et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Inter J Hematol* 2009; 90:13–23. DOI: 10.1007/s12185-009-0359-5.
47. Lalazar G., Rund D., Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136:699–712. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06465.x.
48. Ritchie D., Piekarczyk R. L., Blombery P. et al. Reactivation of DNA viruses in association with histone deacetylase inhibitor therapy: a case series report. *Haematologica* 2009; 94:1618–1622. doi:10.3324/haematol.2009.008607.
49. Pei S. N., Chen C. H., Lee C. M. 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; 89:255–2. doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0806-7>.
50. Yeo W., Chan T. C., Leung N. W. 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; 27:605–611. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.0182
51. Onozawa M., Hashino S., Izumiyama K. et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005; 79:616–619. DOI: 10.1097/01.TP.0000151661.52601.FB
52. Vigano M., Vener C., Lampertico P. et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:125–131. DOI:10.1038/bmt.2010.70
53. Tupoleva T. A., Garmaeva T. Ts., Kulikov S. M. Protocol for monitoring the virologic status of patients with blood system diseases in order to implement a strategy to increase the viral safety of transfusions // In: *Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system* / Ed. V. G. Savchenko. — M.: Practice, 2018; v. 1, p. 143–158 (in Russian).
54. Garmaeva T. Ts., Kulikov S. M. Blood component donors and recipients as linked study objects in epidemiological population-based surveys. *Therapeutic archive (Terapevticheskiy arkhiv)* 2015; 87:134–138 (in Russian).
55. Sanchez M. J., Buti M., Homs M. et al. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol* 2009; 51:1091–1096. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.07.012
56. Raimondo G., Cacciato G., Saitta C. Hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection: additive players in chronic liver disease. *Ann Hepatol* 2005; 4:100–106.
57. Bellecave P., Gouttenoire J., Gajer M. et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009; 50:46–55. DOI: 10.1002/hep.22951.
58. Raimondo G., Navarra G., Mondello S. et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008; 48:743–746. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.023>.
59. Shi Y., Wu Y. H., Wu W. et al. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Intern* 2012; 32:231–240. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02481.x
60. Fwu C. W., Chien Y. C., You S. L. et al. Hepatitis B virus infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and non-Hodgkin lymphoma: a cohort study of parous women in Taiwan. *Hepatology* 2011; 53:1217–1225. DOI: 10.1002/hep.24150.