

УДК [616.98:578.891]-022.1

Проблемы скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В

И.А. Морозов¹, Л.Ю. Ильченко¹, Н.И. Громова¹, И.Г. Фёдоров²,
И.В. Гордейчук¹, А.К. Княженцева¹, Е.А. Зверкова¹, М.И. Михайлов¹

¹ ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН»

² Городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения г. Москвы

Issues occult hepatitis B virus infection

I.A. Morozov¹, L.Yu. Ilchenko¹, N.I. Gromova¹, I.G. Fyedorov², I.V. Gordeychuk¹,
A.K. Knyazhentseva¹, E.A. Zverkova¹, M.I. Mikhaylov¹

¹ Federal state-funded institution «M.P.Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitis of the Russian Academy of Medical Science»

² City hospital N 12 Department of public health services of Moscow

Цель исследования. С помощью современных молекулярно-биологических и морфологических методов определить частоту встречаемости скрытой формы хронического гепатита В (ХГВ) среди HBsAg-негативных пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) различной этиологии и дать ее клиничко-морфологическую характеристику.

Материал и методы. Обследовано 168 пациентов. Из 60 больных с наличием антител к HBsAg были отобраны 35 человек, не имевших HBsAg и ДНК HBV в сыворотке крови, которым была проведена тонкоигльная чрескожная биопсия печени. Для диагностики использованы молекулярно-биологические – иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР) и морфологические (иммуногистохимия, электронная микроскопия) методы.

Результаты. Разработан новый двухэтапный алгоритм диагностики скрытой формы ХГВ. Описаны морфологические критерии, характерные для скрытого течения HBV-моноинфекции и коинфекции с HCV. С помощью иммуногистохимии и электронной микроскопии у всех больных с наличием в сыворотке крови антител к HBsAg и отсутствием HBsAg и ДНК HBV обнаружено присутствие вирионов HBV в ткани печени. Коинфекция HBV с HCV сопровожда-

Aim of investigation. With the help of up-to-date molecular-biological and morphological methods to determine frequency of the occult form of *chronic hepatitis B* (CHB) among HBsAg-negative patients with *chronic liver diseases* (CLD) of various etiology and to present clinical and morphological characteristic.

Material and methods. Overall 168 patients were investigated. Of 60 patients with anti-HBcAg antibodies 35 patients without HBsAg and DNA HBV in blood serum have been selected, who underwent fine-needle transcutaneous liver biopsy. Molecular biologic *enzyme-linked immunoassay* (ELISA), *polymerase chain reaction* (PCR) and morphological (immunohistochemistry, electron microscopy) methods were utilized for diagnostics.

Results. Novel two-stage algorithm of diagnostics of CHB occult form was developed. Morphological criteria, typical for obscure HBV-monoinfections and HCV coinfection are described. With the help of immunohistochemistry and electron microscopy in all patients with anti-HBcAg antibodies in serum and absence of HBsAg and DNA HBV, presence of HBV virions in liver tissue was revealed. HBV and HCV coinfection was accompanied by more severe (in comparison to monoinfection) immune inflammatory response. In 80% of cases

Морозов Игорь Александрович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патоморфологии ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН. Контактная информация: moroz38@gmail.com; 142782, Московская обл., Ленинский р-н, 27-й км Киевского шоссе, ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН»

Morozov Igor A. — MD, PhD, professor, head of laboratory of pathomorphology of viral diseases federal state-funded institution «M.P.Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitis of the Russian Academy of Medical Science». Contact information: moroz38@gmail.com; 142782, Moscow region, Lenin district, Poliomyelitis Institute settlement, 27th km of the Kiev highway, federal state-funded institution «M.P.Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitis of the Russian Academy of Medical Science».

ется более выраженной (по сравнению с моноинфекцией) иммуновоспалительной реакцией. В 80% случаев выявлено наличие у больных в лимфоидных элементах крови *TT-like mini вируса* (TTMV), а у двух больных этот вирус обнаружен в ядрах гепатоцитов, что свидетельствует о его гепатотропности.

Выводы. Встречаемость скрытой формы гепатита В среди пациентов с ХЗП составляет не менее 20%. Установлено, что антитела к HBcAg могут служить эффективным, хотя и «суррогатным» маркером HBV-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит В, скрытая форма, диагностика.

presence of TT-like mini virus (TTMV) in blood lymphoid elements was revealed, in two patients this virus was detected in hepatocyte nucleus that proves its hepatotropic properties.

Conclusions. Frequency of the occult form of hepatitis B among CLD patients is no less than 20%. It was found, that anti-HBcAg antibodies can be effective, though «surrogate» marker of HBV-infection.

Key words: chronic hepatitis B, occult form, diagnostics.

Гепатит В (ГВ) представляет собой важнейшую медико-социальную проблему здравоохранения. Считается, что HBV-инфекцию перенесло более половины населения Земли, при этом примерно 350 млн имеют *хронический гепатит В* (ХГВ). Каждый год в мире регистрируется более 4 млн случаев *острого гепатита В* (ОГВ) и около 1 млн смертей в результате HBV-ассоциированной патологии печени. Около 50% хронически инфицированных лиц погибает от таких осложнений заболевания, как печеночная недостаточность, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [4]. Данная проблема существует и на территории *Российской Федерации* (РФ), имеющих регионы, эндемичные по HBV-инфекции. Высокий уровень заболеваемости, частая хронизация инфекции, а также утрата больными трудоспособности и возможность летальных исходов влекут за собой огромный демографический и экономический ущерб для государства.

До недавнего времени считалось, что HBV-инфекция может протекать в одной из трех форм: ОГВ, характеризующийся симптомами острого поражения печени и интоксикации (с желтухой или без нее); ХГВ, характеризующийся длительным воспалительным поражением печени; длительное персистирование поверхностного антигена HBV (HBsAg) в сыворотке крови при отсутствии клинически выраженного гепатита.

Однако еще в 1978 г. был зарегистрирован случай развития острого ГВ у реципиента после переливания крови, содержащей антитела к капсидному белку HBV (anti-HBc) в отсутствие HBsAg и антител к нему (anti-HBs). В дальнейшем было показано, что ДНК вируса может определяться в сыворотке крови и ткани печени пациентов, у которых доступными методами не выявлялся сывороточный HBsAg. Данное явление получило название «скрытая (латентная) HBV-инфекция» [10].

Следует отметить, что HBsAg по-прежнему является основным, а порой единственным сывороточным маркером HBV, определяемым у доноров крови. Так, в РФ в соответствии с санитарно-

эпидемиологическими правилами СП 3.1.1.2341-08 для исключения HBV-инфекции у доноров крови используется только определение HBsAg. В силу этого скрытая HBV-инфекция является серьезной проблемой для центров гемотрансфузии тех стран, в которых помимо отмытых форменных элементов крови для переливания реципиентам используют плазму или даже цельную кровь, поскольку переливание крови от людей со скрытой HBV-инфекцией может приводить к развитию у реципиента остро манифестирующего ГВ или его хронической формы.

В 2008 г. на конференции, организованной Европейской ассоциацией изучения печени, понятие «скрытая HBV-инфекция» было определено как присутствие ДНК HBV в печени (независимо от ее наличия в сыворотке крови) у пациентов, у которых в крови доступными методами не обнаруживается HBsAg [11]. Само определение скрытой HBV-инфекции свидетельствует о том, что диагностический поиск, ограниченный исследованием HBsAg, окажется неэффективным, а инфицированные лица пополнят группу пациентов с гепатитом неустановленной этиологии.

Распространенность скрытой HBV-инфекции, по данным различных публикаций, варьирует в разных исследуемых группах [1, 10] — от 0 до 2,4% среди HBsAg-негативных, anti-HBc-позитивных (но anti-HBs +/-) доноров крови в западных странах (как например, в США, где лишь 5% населения в течение жизни встречались с HBV) до 6% в схожих группах доноров, проживающих на эндемичных территориях, где HBV регистрировался у 70–90% населения [7]. Однако большинством исследователей по всему миру было отмечено, что скрытая (латентная) HBV-инфекция выявляется в среднем у 20% больных ХГВ и зависит от эндемичности региона [11].

Другим важным фактором, диктующим необходимость углубленного исследования скрытой HBV-инфекции, является возможность ее присутствия при коинфекции другими вирусами. Известно, что коинфекция HBV у пациентов с *хроническим гепатитом С* (ХГС) может в значи-

тельной мере сказываться на течении заболевания, уровне вирусной нагрузки, а также эффективности лечения. Отсутствие информации об особенностях течения ХГС при коинфекции HBV, протекающей в скрытой форме, не позволяет разработать рекомендации по диагностике и ведению таких пациентов. Не исключено, что наличие коинфекции другими, даже не гепатотропными, вирусами также может отражаться не только на клинических проявлениях заболевания, но и на патогенетических механизмах развития патологии.

Целью исследования было с помощью современных молекулярно-биологических и морфологических методов определить частоту встречаемости скрытой формы хронического гепатита В среди HBsAg-негативных пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии и дать ее клиничко-морфологическую характеристику.

Материал и методы исследования

Обследовано 168 пациентов с *хроническими заболеваниями печени* (ХЗП) — 94 мужчины и 74 женщины в возрасте от 16 до 82 лет. Из 60 больных с наличием антител HBsAg были отобраны 35 человек, не имевших HBsAg и ДНК HBV в сыворотке крови, которым проведена тонкоигольная чрескожная биопсия печени. Забор крови и биоптатов печени осуществлялся при подписании пациентами информированного согласия.

В сыворотке крови HBsAg определяли тест-системой с чувствительностью 0,01 нг HBsAg на 1 мл исследуемого образца (ДС ИФА HBsAg 0,01 производства НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород). Для определения анти-HBc применяли тест-систему ДС АНТИ-HBc того же производителя. Детекция ДНК HBV в сыворотках крови и биоптатах печени проводилась методом двухступенчатой ПЦР с праймерами, перекрывающими *core*, *S* и *P* регионы молекулы ДНК этого вируса, предложенными A.A. Basuni и W.L. Carman [5].

Биопсийный материал с соответствующей подготовкой был использован для проведения патогистологического, иммуногистохимического, электронно-микроскопического и ПЦР-исследования. Часть биоптата (2 мм) в течение 3 мин с момента проведения биопсии замораживали при температуре -20°C на период до 1 нед и в последующем транспортировали с соблюдением режима охлаждения и глубоким замораживанием при температуре -80°C на срок до 1 мес. Другую часть биоптата помещали в 4% раствор параформальдегида в буфере Хенкса и после фиксации и обезвоживания заключали в смесь эпоксидных смол эпон—аралдит. Затем приготовленные ультратонкие срезы после контрастирования уранил-ацетатом и цитратом свинца изучали в электронном микроскопе JEM-100C («Jeol», Япония). Для иммуногистохимического выявления HBsAg,

HBsAg и белка HCV использовали моноклональные антитела и современные системы визуализации фирмы «Novocastra» на парафиновых срезах по протоколам паспортов к антителам.

Результаты исследования и их обсуждение

Для обнаружения скрытой HBV-инфекции был предложен алгоритм, состоящий из двух этапов исследования — серологического и тканевого [2, 3]. Первый этап начинался с определения HBsAg в сыворотке крови и в дальнейшем касался проведения ИФА и ПЦР всех образцов сывороток HBsAg-негативных пациентов с ХЗП.

I. Серологические этапы выявления скрытой HBV-инфекции

1. Первичное исследование на HBsAg (ИФА)
 - чувствительность 0,01 нг/мл:
 - HBsAg (+) → HBV-инфекция
 - HBsAg (–) → отсутствие HBV
2. Исследование на anti-HBc:
 - anti-HBc (–) → отсутствие HBV
 - anti-HBc (+) → предварительный диагноз «HBV-инфекция»
3. Исследование на ДНК HBV в сыворотке крови (ПЦР) — чувствительность 150 копий/мл и менее:
 - ДНК HBV (+) → диагноз HBV-инфекция
 - ДНК HBV (–) → ? а) перенесенный ГВ;
- б) ложноположительный результат анти-HBc

II. Тканевые этапы выявления скрытой HBV-инфекции

Предполагаются обязательная биопсия печени и проведение патогистологического исследования активности и стадии заболевания.

Специальные методы исследования ткани печени применяют в зависимости от возможностей и оснащенности лечебного учреждения:

- гистологическая окраска орсеином на HBsAg по Shikata;
- иммуногистохимическое обнаружение HBsAg;
- ПЦР для определения ДНК HBV в ткани печени;
- электронно-микроскопическое изучение биоптата печени для выявления вирионов, их видовой принадлежности к HBV (иммуноцитохимия HBsAg) и специфических для HBV-инфекции изменений.

Положительный результат любого из специальных методов служит основанием для окончательного диагноза «HBV-инфекция» (если инфекционность вирионов доказана) либо «скрытая форма ХГВ».

Среди 168 обследованных пациентов антитела к HBc были найдены у 60 (35,7%). При этом ни у одного из них в сыворотке крови не выявлена

ДНК HBV. Из этих 60 больных были исключены лица с установленным диагнозом гепатита В (HBsAg+) и отобраны 35 человек без HBsAg с диагнозами: ХГС ($n=12$), *хронический алкогольный гепатит* (ХАГ, $n=9$), *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ, $n=4$), смешанный гепатит (НАСГ у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, $n=2$) и хронический гепатит неустановленной этиологии ($n=6$). У одного больного было подозрение на скрытый гепатит В и у одного диагностирована моноинфекция TTV.

У большинства больных исследуемой группы клинический диагноз предполагал наличие внутриклеточной липидной инфильтрации в ткани печени. Однако лишь у 4 из 35 пациентов была обнаружена умеренная крупнокапельная инфильтрация триглицеридами, а у 4 — слабовыраженная мелкокапельная ее форма. То есть у многих отсутствовал один из основных патогномоничных признаков алкогольного или неалкогольного стеатогепатита, а клинический диагноз, по-видимому, ставился на основании анамнестических сведений. Из 9 случаев ХАГ лишь в 2 было подтверждено наличие алкогольного компонента в ткани печени, тогда как неалкогольный стеатоз подтвердился в 3 из 6 случаев. У одного пациента с ХАГ наряду с HBV-инфекцией иммуногистохимически был обнаружен и подтвержден хронический гепатит С.

С целью выявления скрытой HBV-инфекции проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала с положительным и отрицательным контролем. При иммуногистохимическом изучении с моноклональными антителами к HBsAg и HBcAg во всех биопсийных материалах

обнаружена положительная реакция на HBs-антиген. Вместе с тем реакция на ко́ровый антиген (HBcAg) в основном у больных с моноинфекцией HBV была слабовыраженной, что свидетельствовало о низкой репликативной активности и хроническом неактивном течении заболевания (рис. 1 А, Б).

При электронно-микроскопическом изучении биопсийного материала у всех больных установлено наличие вирионов HBV в цитоплазме гепатоцитов (рис. 2 А). Вирусные частицы представляют собой сферические образования умеренной электронной плотности, с фестончатыми краями и слабовыраженным гликокаликсом. Средний диаметр вирионов составил $49,281 \pm 2,637$ nm, что несколько больше, чем при негативном контрастировании (42 nm) уранилацетатом или фосфоровольфрамовой кислотой, которые перекрывают фестончатый край и гликокаликс вирионов.

Вид вирионов в цитоплазме гепатоцитов напоминает «эффект рассыпанного гороха», причем вирионы между собой не соприкасаются. Принадлежность этих вирионов к HBV подтверждается электронно-микроскопической иммуноцитохимией с моноклональными антителами к HBsAg и использованием комплекса Protein A — Colloidal Gold для визуализации реакции антиген-антитело (рис. 2 Б). Сам факт наличия вирионов не только подтверждает результаты иммуноцитохимической верификации скрытой HBV-инфекции, но и доказывает вирусную природу заболеваний, а также опровергает первоначальный клинический диагноз.

В фазу накопления цитоплазма большинства гепатоцитов плотно заполнена HBV-вирионами.

Отмечаются активация лизосомального аппарата и активный фагоцитоз вирусов. В результате образуется множество резидуальных тел, содержащих липофусцин и миелоноподобные ламеллы. В цитоплазме и в матриксе митохондрий часто наблюдаются паракристаллические белковые образования.

Большинство митохондрий имеют деэнергизованный вид с значительным количеством крист и матриксом средней плотности. Однако среди них встречаются очень крупные, вытянутые в длину органеллы с необычно большим количеством продольно расположенных крист и просветленным матриксом. Столь необычная гипертрофия внутренней мембраны без соответствующего усиления функции может быть результатом мутации митохон-

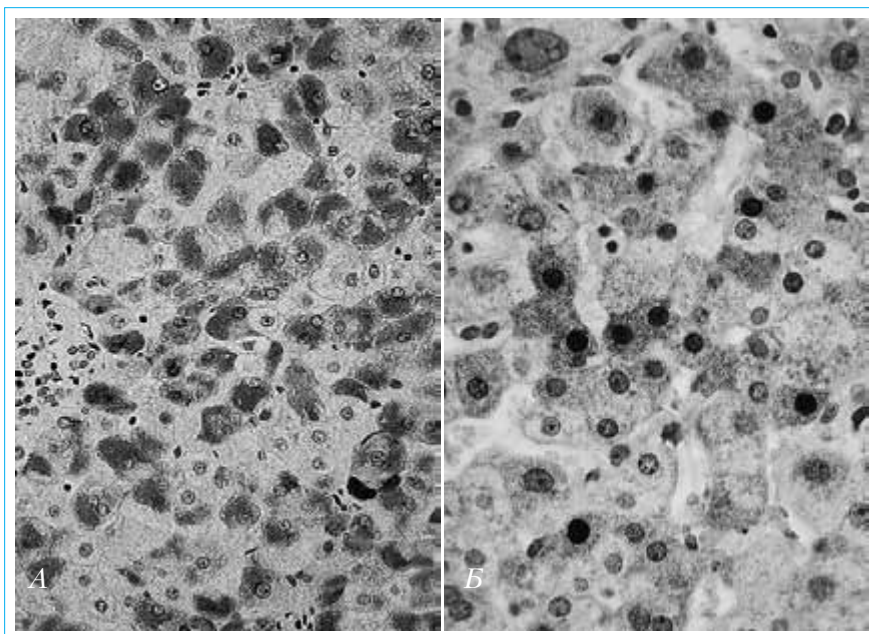


Рис. 1. Данные иммуногистохимии печени больного при хронической моноинфекции HBV: А — HBsAg в гепатоцитах в фазе накопления, $\times 200$; Б — небольшое количество HBcAg при гепатите минимальной активности и слабой репликации вируса, $\times 400$

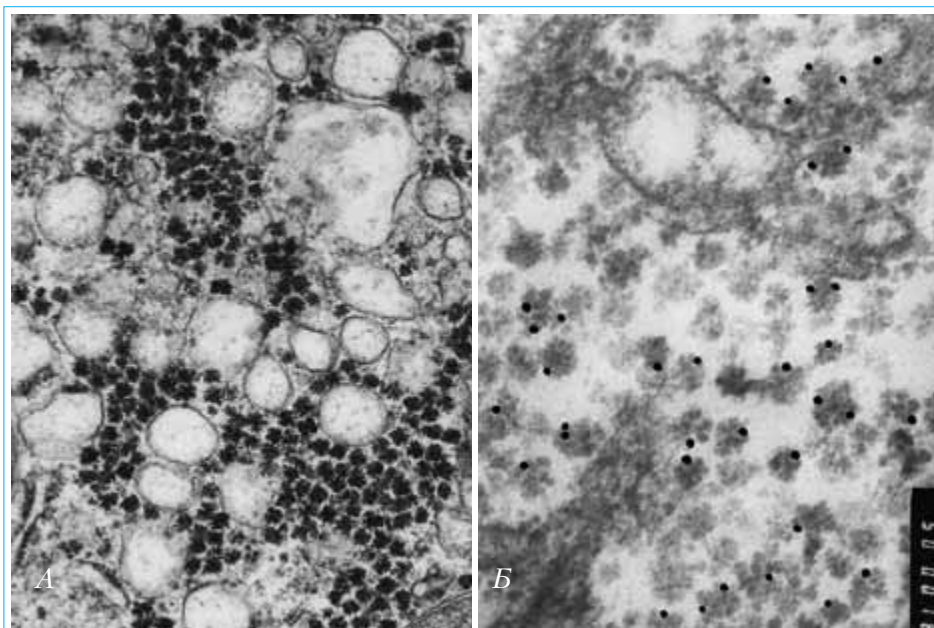


Рис. 2. А — множественные HBV-вирионы в цитоплазме гепатоцита у больной скрытым гепатитом В, $\times 20\,000$; Б — продукт иммуногистохимической реакции с моноклональными антителами к HBsAg и комплексом Protein A — Colloidal Gold 15 nm на вирионах. Препарат не контрастирован, $\times 50\,000$

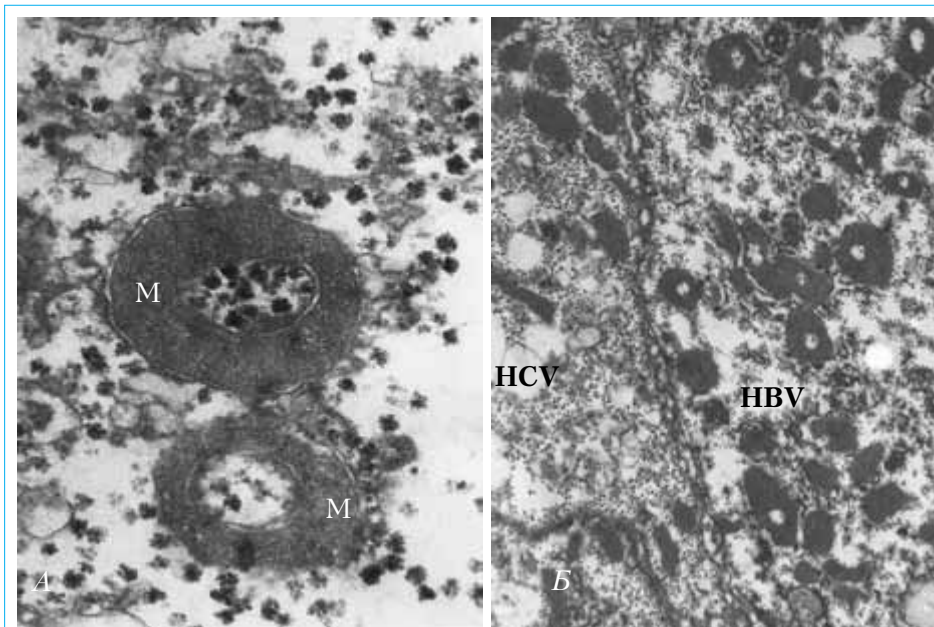


Рис. 3. Специфические для хронического гепатита В торообразные митохондрии: А — тонкая структура митохондрий (объяснения в тексте), $\times 30\,000$; Б — множественные торообразные митохондрии в цитоплазме гепатоцита с В-вирионами и их отсутствие в гепатоците с С-вирионами при микстинфекции HBV и HCV. М — митохондрии, $\times 6000$

дриальной ДНК (вследствие экспансии нуклеотидов вирусной ДНК) и синтеза измененных структурных белков. Перечисленные изменения неспецифичны, поскольку встречаются и при других вирусных гепатитах.

Вместе с тем при моноинфекции вирусом гепатита В нами были обнаружены кольцевид-

ные (торообразные) митохондрии с матриксом умеренной плотности (рис. 3 А, Б) и большой протяженностью внутренней мембраны, которые не наблюдались при других гепатитах вирусной природы. Подобные изменения митохондрий наряду с наличием HBV-вирионов являются, на наш взгляд, единственными специфическими признаками хронического течения вирусного гепатита.

Изменения биохимических показателей воспаления у обследованных пациентов варьировали в столь широких пределах, что определение дополнительных маркёров перенесенной HBV-инфекции для оценки течения ХЗП не представлялось возможным. Тем не менее следует отметить, что активность АлАТ и АсАТ при коинфекции HBV с HCV была существенно выше, чем при моноинфекции вирусом гепатита В. При коинфекции уровень АлАТ варьировал в диапазоне 39–406 МЕ/л (средний — $120,8 \pm 26,7$), а АсАТ 25–139 МЕ/л (средний — $88,4 \pm 12,8$), тогда как при моноинфекции вирусом гепатита В эти показатели в среднем составили $49,6 \pm 6,3$ и $57,1 \pm 7,5$ МЕ/л.

Изученные нами случаи скрытой HBV-моноинфекции характеризовались минимальными клинико-биохимическими и морфологически-

ми изменениями, а также низким уровнем вирусемии и отсутствием в структуре HBsAg аминокислотных замен, способных повлиять на эффективность его детекции в ИФА. Присутствие только стабильно выявляемых антител IgG к HBcAg обычно рассматривается как свидетельство перенесенной инфекции с элиминацией вируса и ремиссией

заболевания. У всех пациентов с антителами к HBsAg было установлено наличие вируса гепатита В в ткани печени, включая и всех больных ХГС.

Ранее в 1999 г. I. Cacciola и соавт. [6] было проведено сравнение распространенности скрытой HBV-инфекции среди больных ХГС. С этой целью обследовано 200 HBsAg-негативных пациентов с HCV-инфекцией, при этом у 100 из них в сыворотке крови найдены anti-HBc, у остальных отсутствовали какие-либо серологические маркеры HBV-инфекции. Однако ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови была обнаружена не только у 46 больных с anti-HBc (46%), но и у 20 пациентов без anti-HBc (20%). При этом следует учитывать, что в то время методики верификации антигенов и антител были существенно менее эффективны.

В наших исследованиях повторно определялись anti-HBc с целью исключения ложноположительных результатов. На этом основании можно утверждать, что присутствие anti-HBc в сыворотке крови свидетельствует не о перенесенной HBV-инфекции, а о наличии В-вирионов в ткани печени и что anti-HBc может служить эффективным, хотя и «суррогатным» маркером HBV-инфекции.

Анализ публикаций отечественных и зарубежных исследователей показывает, что частота выявления скрытого гепатита В увеличивается с повышением чувствительности методов детекции ДНК вируса гепатита В и снижается при повышении чувствительности тест-систем для HBsAg. Отсутствие детектируемого уровня ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови не является фактом, исключающим наличие скрытой инфекции. Даже в таких случаях вирус может находиться в ткани печени. В основе этого явления лежит сам механизм репликации указанного вируса: в ядре инфицированного гепатоцита может содержаться достаточное количество копий кольцевой ковалентно замкнутой ДНК — стабильной матрицы для транскрипции вирусных белков и репликации вирионов [12].

Отсутствие HBsAg в крови может объясняться рядом причин, которые могут действовать одновременно: влиянием провоспалительных цитокинов на вирусную транскрипцию, вызывающих снижение уровня репликации и экспрессии HBsAg и ДНК HBV; формированием иммунных комплексов между HBsAg и anti-HBs, не определяемых современными методами; появлением мутаций в «а»-детерминанте S-гена, приводящих к аминокислотным заменам в главной гидрофильной петле HBsAg и невозможности обнаружения HBsAg с помощью используемых на настоящий момент методов его детекции, а также коинфекцией вирусами гепатита D, HCV, HIV, приводящей к снижению уровня репликации вируса гепатита В и синтеза HBsAg.

По нашему мнению, последняя причина может быть особо значимой, поскольку частота встреча-

емости хронических вирусных гепатитов с коинфекцией различными гепатотропными вирусами в последнее время существенно возросла. Даже в проведенных нами исследованиях все больные ХГС, а также больной гепатитом, вызванным TTV, были коинфицированы вирусом гепатита В.

К наиболее частым коинфекциям, распространенность которых приближается к 100% не только у человека, но и у большинства млекопитающих, следует отнести Anelloviruses [14]. Вирусы этой группы проявляют свойства как парентеральных, так и энтеральных и могут передаваться всеми способами за исключением аэрозольно-капельного. Поскольку они имеют многочисленные генотипы, каждый из которых характеризуется тропизмом к определенным тканям и органам, в организме человека может сосуществовать несколько генотипов TTV и *TT-like mini virus* (TTMV) и не все из них имеют отношение к патологии печени.

В наших исследованиях в среднем у 8 из 10 пациентов с ХЗП TTMV обнаруживался в лимфоцитах, нейтрофилах и тромбоцитах крови синусов печени, т. е. был лимфотропен. Однако в последнее время нам удалось обнаружить у 6 больных гепатитом В (у 2 из них он был в скрытой форме) множество вирионов TTMV, расположенных в ядрах гепатоцитов (рис. 4), что доказывает их гепатотропность. При этом ультраструктура таких гепатоцитов существенно отличалась от характерной для HBV-моноинфекции. Особенно это касалось митохондрий, которые теряли присущий им вид: они несколько увеличивались в размерах, матрикс просветлялся, а количество крист уменьшалось (см. рис. 4). Специфичная для гепатита В тороидальная форма митохондрий в этих гепатоцитах не встречалась. Иными словами наблюдается вполне определенное влияние коинфекта (TTMV) на структуру гепатоцита, несмотря на присутствие в цитоплазме основного патогена (HBV).

Инфекция TTMV, как и скрытая HBV-инфекция, представляет серьезную проблему для трансфузиологии не вследствие малого размера вируса (20–22 nm), а в силу его лимфотропности и персистенции в переливаемых лимфоидных элементах крови (лимфоцитах, нейтрофилах, тромбоцитах). Помимо этого в литературе обсуждаются онкогенные свойства TTMV [9, 13]. Не исключено, что виновниками онкогенеза при хронических вирусных гепатитах являются не сами гепатотропные вирусы В и С, а представители семейства Anelloviridae (предположение, требующее дальнейшего изучения).

Таким образом, включение в обследование пациентов определения anti-HBc в сыворотке крови меняет представление об этиологии ХЗП. Нами было установлено, что встречаемость скрытой формы гепатита В среди больных с ХЗП в гастроэнтерологическом отделении чрезвычайно

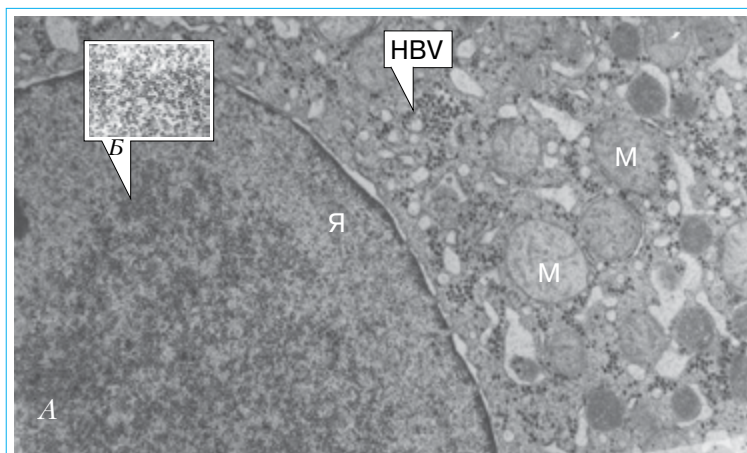


Рис. 4. А — вирионы ТТМВ в ядре и вирионы HBV в цитоплазме гепатоцита у больной скрытым гепатитом В (М — митохондрии, Я — ядро, $\times 10\,000$ — объяснения в тексте); Б — вирионы ТТМВ при увеличении $\times 30\,000$

высока и составляет не менее 20%, что согласуется с данными литературы. Так, в исследовании, недавно проведенном в Италии, скрытая HBV-инфекция обнаруживалась у 16,3% из 98 пациентов без каких-либо клинических или биохимических признаков заболевания печени [15]. I. Castillo и соавт. [8] провели определение ДНК HBV и РНК HCV в ткани печени у 76 серонегативных по HBsAg пациентов со стабильным повышением активности АЛАТ, наблюдавшихся в течение 2 лет. В указанной группе у 22% больных была выявлена скрытая HBV-инфекция, у 46% — HCV-инфекция, у 32% — скрытая коинфекция обоими вирусами (т. е. у 54% пациентов в ткани

печени найдены ДНК HBV и РНК HCV).

На основании полученных результатов можно заключить, что «скрытый гепатит» — одна из форм хронической HBV-инфекции, трудность установления которой во многом преувеличена и обусловлена прежде всего недостатками диагностических стандартов, а также методическим оснащением муниципальных лечебных учреждений.

Выводы

1. Встречаемость скрытой формы гепатита В среди пациентов с хроническими заболеваниями печени в гастроэнтерологическом отделении чрезвычайно высока и составляет не менее 20%. Количество скрытых форм ХГВ увеличивается при коинфекции с другими гепатотропными вирусами.

2. В обследование пациентов с ХЗП неуточненной этиологии, а также больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом с выраженными признаками фиброза необходимо включать диагностический поиск скрытой HBV-инфекции.

3. Установлено, что присутствие anti-HBc в сыворотке крови свидетельствует не о перенесенной HBV-инфекции, а о наличии В-вирионов в ткани печени. Выявление антител HBc в сыворотке крови согласно международным рекомендациям может служить эффективным, хотя и «суррогатным» маркером HBV-инфекции.

Список литературы

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации 2009: Аналитический обзор / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.Б. Жебруна. — СПб: НИЭМ им. Пастера, 2009. — С. 17–41.
1. Viral hepatitis in Russian Federation 2009: State-of-the-art review / ed.: G.G. Onishchenko, A.B. Zhebruna. — SPb: Pasteur R&D institute of epidemiology and microbiology, 2009. — P. 17–41.
2. Гордейчук И.В. Выявление и клинко-морфологическая характеристика скрытой ВГВ-инфекции среди HBsAg-негативных пациентов с хроническими заболеваниями печени // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2010. — № 17. — С. 42–49.
2. Gordeychuk I.V. Diagnostics, clinical and morphological characteristic of the obscure HBV-infection among HBsAg-negative patients with chronic liver diseases // DJIP. — 2010. — N 17. — P. 42–49.
3. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Кюрегян К.К. и др. Латентная HBV-инфекция и алгоритм ее выявления у пациентов с хроническими заболеваниями печени // В мире вирусных гепатитов. — 2011. — № 1. — С. 19–26.
3. Morozov I.A., Il'chenko L.Y., Kyuregyan K.K. et al. The latent HBV-infection and algorithm of its diagnostics in patients with chronic liver diseases // In the world of viral hepatitis. — 2011. — N 1. — P. 19–26.
4. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2003. — С. 22–27.
4. Shakhgildyan I.V., Mikhaylov M.I., Onischenko G.G. Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnostics, prophylaxis). — M.: federal state educational institution «All-Russia educational scientific methodological center of Ministry of Health and Social Development», 2003. — P. 22–27.
5. Basuni A.A., Carman W.L. HBV vaccine-escape i variants // Methods Mol. Med. — 2004. — Vol. 95. — P. 115–124.
6. Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease // NEJM. — 1999. — Vol. 341. — P. 22–26.
7. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus // J. Viral Hepatol. — 1997. — Vol. 4. — P. 11–20.
8. Castillo I., Rodriguez-Icigo E., Lypetz-Alcorocho J. et al. Comparative study on the clinical and virological characteristics among patients with single occult hepatitis B virus (HBV), single occult hepatitis C virus (HCV) and occult HBV and HCV dual infection // J. Med. Virol. — 2007. — Vol. 3. — P. 236–241.
9. Hausen H., de Villiers E.M. Virus target cell conditioning model to explain some epidemiologic characteristics of

- childhood leukemias and lymphomas // *Int. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 115. — P. 1–5.
10. *Hollinger F.B.* Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult // *Transfusion.* — 2008. — Vol. 48. — P. 1001–1026.
11. *Hollinger F.B., Sood G.* Occult hepatitis B virus infection: a covert operation // *J. Viral. Hepat.* — 2010. — Vol. 17. — P. 1–15.
12. *Jeantet D., Chemin I., Mandrand B.* et al. Cloning and expression of surface antigens from occult chronic hepatitis B virus infections and their recognition by commercial detection assays // *J. Med. Virol.* — 2004. — Vol. 73. — P. 508–515.
13. *Moriyama M., Matsumura H., Shimizu T.* et al. Histopathologic impact of TT virus infection on the liver of type C chronic hepatitis and liver cirrhosis in Japan // *J. Med. Virol.* — 2001. — Vol. 64. — P. 74–81.
14. *Ninomiya M., Takahashi M., Nishizawa T.* et al. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of the three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 507–514.
15. *Raimondo G., Navarra G., Mondello S.* et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 48. — P. 743–746.