

УДК 616.98:578.91

Скрытая инфекция вирусом гепатита В

В.Т. Ивашкин, Е.Н. Герман, М.В. Маевская

*(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)*

Occult hepatitis B virus infection

V.T. Ivashkin, Ye.N. German, M.V. Mayevskaya

Цель. Представить обзор данных литературы о состоянии проблемы скрытой (латентной) инфекции вирусом гепатита В (HBV) в современном мире.

Последние данные литературы. Латентная инфекция HBV – феномен, связанный главным образом с внутрипеченочным персистированием вирусной cccDNA и выраженной супрессией вирусной репликации и экспрессии вирусных антигенов. С учетом очень низкого уровня ДНК HBV для ее обнаружения требуется использовать очень чувствительные серологические и специфические методы молекулярной биологии. Торможение репликации HBV обратимо и латентная инфекция может модифицироваться в острую, которая, как правило, протекает очень тяжело. При заражении вирусом гепатита В от субъектов с латентным течением HBV-инфекции (при переливании крови или трансплантации органов и тканей) также может развиваться острый гепатит. В ткани печени за счет персистирования вируса наблюдаются умеренные прогрессирующие некровоспалительные изменения, которые в течение длительного времени могут (даже при отсутствии других причин) привести к циррозу печени. Кроме того, латентная HBV-инфекция имеет онкогенные свойства, типичные для классической, «явной» инфекции, и фактически это важный фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Заключение. Изучение вопросов, связанных с латентным течением инфекции вирусом гепатита В, имеет важное значение для определения тактики ведения таких пациентов. На сегодняшний день нет четких рекомендаций относительно сроков наблюдения за этими людьми, а также определенных критериев для начала противовирусной терапии, ее обоснованности, продолжительности и оценки результатов.

Ключевые слова: скрытая инфекция, вирус гепатита В, молекулы cccDNA вируса гепатита В.

The aim. To present the review of literature data for state-of the art of occult (latent) *hepatitis B virus* (HBV) infection in the modern world.

Recent literature data. A phenomenon of latent infection HBV is related mainly to intrahepatic persistence of viral cccDNA and severe suppression of viral replication and expression of viral antigens. Taking into account very low level of DNA HBV its detection requires very sensitive serological and specific molecular biology methods. Inhibition of HBV replication is reversible and latent infection can turn into acute which, as a rule, progress very severely. At infestation by hepatitis B virus from subjects with latent course of HBV-infection (at hemotransfusion or transplantation of organs and tissues) acute hepatitis can develop as well. Due to persistence of virus moderate progressing necroinflammatory reaction in liver tissue is observed, which for a long time can (even at the absence of other causes) result in liver cirrhosis. Besides this, the latent HBV-infection has oncogenic properties, that are characteristic for classical, «manifestative» infection, and thus it is an important risk factor for hepatocellular carcinoma development.

Conclusion. Studying of the issues related to latent course of hepatitis B virus infection, has the important value for definition of management of such patients. At the moment there are no clear references concerning terms of follow-up, and no fixed criteria for onset of antiviral therapy, its validity, duration and evaluation of results.

Key words: occult infection, hepatitis B virus, hepatitis B virus cccDNA molecules.

Распространенность инфекции *вирусом гепатита В* (HBV) варьирует в зависимости от географической зоны и может быть высокой ($\geq 8\%$), средней (2–7%) и низкой ($< 2\%$). Во всем мире приблизительно 350 млн человек имеют хроническую инфекцию HBV. В наиболее развитых странах (Северная и Западная Европа) число таких лиц составляет менее 1%. Россия относится к странам со средней степенью распространенности HBV ($\approx 7\%$). В основном инфицируются лица молодого возраста из групп повышенного риска: наркоманы, гомосексуалисты, те, кто ведет беспорядочную половую жизнь, а также работники системы здравоохранения. Каждый год в мире более 1 млн человек умирают от хронических заболеваний печени, связанных с HBV, включая цирроз и *гепатоцеллюлярную карциному* (ГЦК) [4].

Пути передачи вируса гепатита В: парентеральный — переливание крови, инвазивные исследования, гемодиализ; нарушение целостности кожи и слизистых оболочек (татуировки, акупунктура, пользование общими зубными щетками); половой, вертикальный, перинатальный [3]. Вирус гепатита В может длительно сохраняться во внешней среде. Согласно данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени на 2005 г., риск хронизации инфекции варьирует от 90% у новорожденных от HBeAg-позитивных матерей до 25–30% у младенцев и детей до 5-летнего возраста, а у взрослых составляет только 5%.

До настоящего времени хронической HBV-инфекцией считалось наличие в сыворотке крови поверхностного антигена HBV (HBsAg) свыше 6 мес после инфицирования. При HBV-инфекции спектр и выраженность клинических проявлений зависят от взаимоотношений вируса и иммунной системы хозяина, варьируя от бессимптомного носительства до тяжелого поражения различных органов и систем, в первую очередь печени. Следует отметить, что при всех формах хронической HBV-инфекции обязательным ее условием служило наличие в сыворотке крови HBsAg. Исчезновение HBsAg и появление антител к нему рассматривалось как признак освобождения организма от вируса, т. е. выздоровление. Однако установлено, что у ряда больных, несмотря на отсутствие HBs-антигемии и наличие anti-HBs, в ткани печени и сыворотке крови может обнаруживаться ДНК вируса гепатита В. При этом в сыворотке могут выявляться маркеры перенесенной HBV-инфекции (антитела к антигенам вируса, прежде всего «изолированные» anti-HBc), или отсутствовать какие-либо указания на HBV (серонегативная инфекция) [1, 39].

При использовании высокоспецифических методов *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), метода гибридизации *in situ*, а также иммунохимических методов на основании идентифи-

кации репликативных форм HBV (HBV ДНК) или антигенов вируса (HBeAg, HBcAg) доказана внепеченочная репликация, в том числе лимфотропность этого вируса.

Установление факта репликации HBV вне печени (в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения) позволило отказаться от представления о гепатоцитах как единственном месте размножения вируса, что способствовало, в частности, пониманию патогенеза многосистемности поражения при HBV-инфекции и рассмотрению вирусного гепатита не только как инфекционного заболевания печени, но и как системной генерализованной вирусной инфекции [2].

Репликация HBV обнаружена в мононуклеарных клетках крови, клетках лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, в том числе предшественниках гемопоэза. Выявлена она в почках, поджелудочной железе, надпочечниках, кишечнике, коже. Помимо вышеуказанных органов, репликация доказана в эндотелии, макрофагах, базальных кератиноцитах, эпителии слизистых оболочек, стромальных фибробластах, нервных клетках. Инфицирование лимфоцитов и моноцитов нарушает их иммунную функцию, что играет важную роль в патогенезе поражения печени и других органов. Репликация в иммунонеприкосновенных местах позволяет вирусу «избегать» иммунного надзора [2].

Вирус гепатита В может длительное время находиться в латентном («скрытом») состоянии в ткани печени, а в некоторых случаях и в крови HBsAg-отрицательных пациентов. В отсутствие репликации вируса (отрицательный тест на HBeAg, уровень сывороточной HBV ДНК $< 10^4$ копий/мл) риск передачи гепатита В наиболее низкий, однако ввиду наличия внепеченочных резервуаров он все же существует. Первые сведения об этой специфической форме хронической вирусной инфекции относятся к 80-м годам прошлого столетия, но наибольшее количество информации получено в течение последних 10 лет, что связано с появлением более чувствительных методов молекулярной биологии, позволивших раскрыть несколько новых особенностей вируса, показать международные масштабы и выявить клиническую составляющую данной проблемы.

Особенности вируса гепатита В

Существование скрытой HBV-инфекции четко связано со специфическим циклом жизни вируса. В частности, основополагающая особенность — преобразование генома вируса в ковалентную замкнутую кольцевидную ДНК (cccDNA) — долговечное репликационное промежуточное звено HBV, которая сохраняется в ядрах клеток в виде плазмиды-эписомы и служит шаблоном для транскрипции генов [19]. Стабильность и дли-

тельное существование вирусных сссDNA молекул [39, 49] вместе с продолжительным периодом существования гепатоцитов предрасполагают к пожизненному персистированию HBV-инфекции после первого контакта [53].

На сегодняшний день до конца не ясно, почему носители латентной HBV-инфекции, несмотря на наличие в печени генетического материала вируса, HBsAg отрицательны. Некоторые из этих людей заражены вариантами вируса, продуцирующими антигенно модифицированный S-белок HBV, и поэтому HBsAg не определяется ни доступными методами [24], ни даже при использовании самых чувствительных тест-систем [27]. Вклад вносят и мутации, приводящие к ингибированию экспрессии S-антигена и/или вирусной репликации [22]. Многие исследования указывают на то, что геномная гетерогенность вируса в большинстве случаев не является причиной латентного течения инфекции [10]. Это заключение сделано на основе работ, в которых изучался генетический материал HBV, выделяемый из печеночной ткани носителей латентной HBV-инфекции [9].

Таким образом, главной причиной латентного течения инфекции является выраженная супрессия вирусной репликации и экспрессии антигена. Косвенное подтверждение этому представлено следующими наблюдениями: 1) при переливании крови или трансплантации органов у человека (в эксперименте у шимпанзе) доноры с латентно протекающей HBV-инфекцией могут передавать вирус реципиентам, что приводит к развитию классического острого гепатита В у последних [16]; 2) у носителей латентная HBV-инфекция может перейти в острую с появлением типичного для гепатита В серологического профиля [29, 30].

Механизмы, ответственные за торможение активности HBV, остаются пока неясными, и все предложенные гипотезы основаны на косвенных признаках. Предполагают, что важную роль в латентном течении HBV-инфекции играют: а) иммунная система макроорганизма, б) коинфекция другими инфекционными агентами, в) эпигенетические механизмы. Термин «эпигенетика» ввел в 40-х годах XX столетия английский исследователь С. Waddington для описания изменений экспрессии генов в ходе развития. В настоящее время под эпигенетической изменчивостью понимается изменение экспрессии генов без изменения первичной последовательности нуклеотидов в ДНК. В более узком смысле слово «эпигенетика» означает модификацию геной экспрессии, обусловленную наследственными, но потенциально обратимыми изменениями в структуре хроматина и/или в результате метилирования ДНК [5].

а. В иммунной системе здорового организма, существует механизм, контролирующий латентное течение HBV-инфекции. Данная гипотеза

основана на двух главных аргументах. *Во-первых*, есть сведения, подтверждающие существование иммунологической памяти Т-лимфоцитов против антигенов HBV спустя многие годы после клинического разрешения острого гепатита В. Вероятно, это связано с тем, что при длительном течении латентной инфекции постоянно образуется некое неопределяемое количество антигенов, способных поддерживать эффективную антивирусную Т-лимфоцитарную реакцию [41]. *Во-вторых*, в условиях иммуносупрессии может произойти реактивация скрытой HBV-инфекции с появлением типичного серологического профиля активной инфекции [29, 30]. Иными словами, при латентном течении инфекции существует своего рода баланс между вирусом и иммунной системой макроорганизма, и помимо цитотоксических Т-лимфоцитов существенно ингибировать экспрессию HBV антигенов на посттранскрипционном уровне могут цитокины, синтезируемые в печени, например *фактор некроза опухоли α* (ФНО α) [20, 21].

б. Как дополнительный фактор, который мог бы отрицательно повлиять на репликацию HBV и экспрессию вирусных антигенов, рассматривают вмешательство других вирусов. Самая высокая распространенность латентной HBV-инфекции была обнаружена среди больных с HCV-инфекцией, и исследования *in vitro* ясно продемонстрировали, что HCV-инфекция существенно ингибирует репликацию HBV [12, 44]. Кроме того, нельзя исключить, что невирусные инфекционные агенты также могли бы потенциально вызвать супрессию активности HBV. Недавняя работа показала значительное ингибирование репликации HBV на модели трансгенных мышей, инфицированных *Schistosoma mansoni* [33]. Так как в регулирование транскрипционной программы HBV вовлечено несколько специфических («печеночных») и неспецифических (общих) факторов организма, можно выдвинуть гипотезу, что супрессия HBV — потенциально обратимый результат внутриклеточных изменений, которые могут произойти благодаря коинфекции другими инфекционными агентами или цитокинам [39].

в. Важное значение в регулировании репликации и транскрипции HBV имеют эпигенетические механизмы. Рассмотрим механизм изменения структуры хроматина в связи с метилированием ДНК и деацетилированием гистонов. Тканеспецифичное метилирование цитозиновых остатков ДНК у млекопитающих осуществляется с помощью четырех *ДНК-метилтрансфераз* (Dnmts) — Dnmt1, Dnmt2, Dnmt3A и Dnmt3B. Dnmt1 поддерживает специфический рисунок метилирования в митотически размножающихся клетках. После репликации две полуметилированные дочерние молекулы ДНК распознаются этим ферментом и конвертируются в полностью мети-

лированные. Поддержка нужного статуса метилирования генома служит неперенным условием нормального развития у мышей, а аберрантное метилирование связано с возникновением опухолей и аномалий развития у человека.

В последние годы стало ясно, что механизм компактизации-декомпактизации хроматина напрямую связан с репрессией-дерепрессией локализованных в нем генов. Показано, что к метилированной ДНК присоединяются белки, распознающие метилированные основания благодаря наличию в них особых метил-СрО-связывающихся доменов. Известны четыре вида таких белков — MeCP2, MBD1, MBD2 и MBD3. В частности, белок MeCP2 содержит домен, репрессирующий транскрипцию, который ассоциирует корепрессорный комплекс, содержащий репрессор транскрипции (mSin3 A), и деацетилазу гистонов (HDAC1). Деацетилирование гистонов, в частности H4, является важным компонентом механизма репрессии. Оно ремоделирует структуру хроматина, повышая степень его компактизации, что приводит к репрессии транскрипции. Ацетилирование гистонов, наоборот, снимает реессию [5].

Фактически молекулы ссcDNA HBV представляют собой вирусные минихромосомы и могут подвергаться в ядре клетки тем же преобразованиям, что и хроматин [38]. Согласно этому, можно было бы теоретически предположить, что подавление вирусной репликации достигается активными механизмами репрессии вирусной транскрипции при участии ферментов (деацетилаз, метилаз и др.).

Подавление активности HBV не только приводит к отсутствию HBsAg, но и обуславливает низкий или даже неопределяемый уровень ДНК HBV [47]. Проведены исследования, оценивающие наличие ДНК вируса гепатита В в печени и сыворотке крови, которые показали, что в определенном проценте случаев у пациентов с латентной инфекцией, при отсутствии определяемого уровня ДНК вируса в сыворотке, генетический материал присутствует в ткани печени [9]. Следует подчеркнуть, что более 20% пациентов с латентной HBV-инфекцией являются серонегативными [47]. В настоящее время неизвестно, с чем связано отсутствие серологических маркеров вирусной инфекции, развивается ли это состояние постепенно после перенесенной острой инфекции или изначально после контакта с вирусом гепатита В.

Диагностика латентной HBV-инфекции

Наиболее обоснованным и достоверным исследованием при диагностике латентной HBV-инфекции служит определение вирусной ДНК в ткани

печени. Однако, *во-первых*, не всегда состояние пациента позволяет провести пункционную биопсию печени и, *во-вторых*, этот анализ напрямую зависит от качества гистологических препаратов. Учитывая сказанное выше, необходимо разработать методы диагностики, использующие пробы крови. В настоящее время стандартом для подтверждения латентной HBV-инфекции служит выявление ДНК вируса методом «гнездной» ПЦР в образцах крови или биоптатах печени. Результат ПЦР считается достоверным, если при использовании праймеров, комплементарных трем различным участкам генома HBV, результат был положительным в двух реакциях из трех [9, 47].

Биологические модели (лабораторные животные)

Исследования по изучению латентной HBV-инфекции проводились на биологических моделях — белках и лесных североамериканских сурках, зараженных двумя вирусами семейства *Hepadnaviridae*, близких по структуре вирусу гепатита В, которым болеет человек (вирусом гепатита белки и вирусом гепатита лесного североамериканского сурка). Интересные данные недавно получены на модели лесного североамериканского сурка. Было доказано пожизненное неактивное носительство вирусной инфекции после разрешившегося острого вирусного гепатита [35]. На этой же модели показано, что при заражении вирусом в дозах, содержащих меньше чем 10^3 вириона, развивается инфекция, первоначально затрагивающая лимфатическую систему (печень в процесс вовлекается позже), при этом отсутствуют все серологические маркеры вируса. Эта «первичная» латентная инфекция не защищает против реинфекции большей дозой вируса гепатита в отличие от «вторичной» — бессимптомного носительства, возникающего после разрешения острого вирусного гепатита и сопровождающегося положительными антителами к вирусным антигенам [34].

Распространенность

Латентная HBV-инфекция распространена повсеместно, коррелирует с заболеваемостью гепатитом В в различных географических областях и группах населения. Считается, что среди пациентов с HCV-инфекцией распространенность латентной HBV-инфекции наиболее высока [47]. Менее исследованы пациенты с хроническими заболеваниями печени без вируса С; существенно варьирует заболеваемость среди пациентов с криптогенными заболеваниями печени [6, 11].

На предмет выявления латентной HBV-инфекции исследовали представителей групп риска

Распространенность латентной HBV-инфекции среди пациентов, нуждающихся в гемодиализе

Исследование	Страна	Общее число пациентов	Число пациентов с латентной HBV-инфекцией, абс. (%)	Методы
Fabrizi и соавт. (2005) [18]	Италия	213	0	Одношаговая ПЦР
Minuk и соавт. (2004) [36]	Канада	239	9 (3,8)	ПЦР в реальном времени
Besisik и соавт. (2003) [7]	Турция	33*	12 (36,4)	«Гнездная» ПЦР

*У всех пациентов определялись anti-HCV.

с возможным парентеральным путем передачи вируса гепатита В [46, 48]. Среди наркоманов, применяющих внутривенный путь введения психоактивных веществ, в Балтиморе этот феномен встречался в 45% случаев [46], среди больных гемофилией в Японии — в 51% [48]. При изучении распространенности латентной инфекции среди пациентов отделений гемодиализа результаты варьируют в широких пределах — от 0 до 36% по данным последних публикаций [7, 18, 36]. Эти несоответствия зависят главным образом от различной чувствительности и специфичности используемых тест-систем (см. таблицу).

Передача латентной HBV-инфекции

Носители латентной инфекции могут быть источником передачи HBV в случае переливания крови [14, 50] с последующим развитием острого гепатита В у реципиентов. Первые публикации об этом появились в конце 70-х годов минувшего столетия; в настоящее время, посттрансфузионный гепатит В — редкий случай в западном мире [40].

Латентная HBV-инфекция может быть передана при трансплантации органа, чаще всего при ортотической пересадке печени, что вероятно связано с гепатотропностью вируса [16]. В случаях ортотической трансплантации печени от 17 до 94% HBsAg-негативных/анти-HBc-позитивных доноров могут передать инфекцию HBV реципиентам [43], в то время как передача скрытой инфекции от HBV-серонегативных субъектов является сомнительной и труднораспознаваемой.

Реактивация латентной HBV-инфекции

Как упомянуто выше, подавление репликации вируса и экспрессии вирусных антигенов, типичных для латентного статуса HBV, может быть обратимо с возможностью развития тяжелого острого гепатита В. Это обычно наблюдается у пациентов в условиях медикаментозной иммуносупрессии и/или болезней, вовлекающих иммунную систему [15, 28]. К группам такого риска относятся:

- Пациенты с онкогематологическими заболеваниями.

- ВИЧ-инфицированные.
- Оперированные пациенты:
 - трансплантация костного мозга;
 - трансплантация печени;
 - трансплантация почки.
- Медикаментозная иммуносупрессия:
 - химиотерапия;
 - лечение anti-CD20 (Rituximab);
 - лечение anti-CD52 (Alemtuzumab);
 - лечение анти-ФНО α (Infliximab).

Кроме того, считается, что новые, мощные иммуносупрессивные препараты, такие как anti-CD20, anti-CD52 и моноклональные антитела к ФНО α , увеличивают риск реактивации HBV у лиц с латентной HBV-инфекцией и могут приводить к тяжелым клиническим последствиям [26, 45]. Наиболее сложным считается вопрос частоты реактивации латентной инфекции HBV.

Латентная HBV-инфекция и трансплантация печени

При проведении трансплантации печени по поводу цирроза вирусной этиологии наименее благоприятным является цирроз, развившийся в результате HBV-инфекции в связи с высокой частотой реинфекций. Помимо реинфекции у реципиента к инфицированию трансплантата вирусом гепатита В могут привести реактивация донорского вируса, гемотрансфузии и причины, не связанные с операцией (например, половой путь заражения через некоторое время после трансплантации печени). В иностранной литературе появился термин «de novo инфекция» — это появление HBsAg у реципиента при отсутствии указаний на наличие вирусной инфекции до операции [25, 37]. Потенциальными путями и факторами передачи вируса в послеоперационный период можно считать гемотрансфузии и медицинские манипуляции.

Наиболее вероятно, что de novo HBV-инфекция — это следствие активированной латентной инфекции HBV. Источником скрытой инфекции может быть как донор печени, так и реципиент. Реципиенты печени анти-HBc-позитивных доноров находятся в группе риска развития de novo инфекции. При ретроспективной оценке предполагают, что эти случаи составляют большинство de novo HBV-инфекций. Риск передачи

вируса гепатита В при трансплантации печени от анти-НВс-положительного донора является наиболее значительным для анти-НВс- и анти-НВс-отрицательных реципиентов и может достигать 94%. Это весьма важно для географических зон с высоким процентом анти-НВс-положительного населения. В настоящее время рациональный подход к профилактике *de novo* HBV-инфекции должен быть основан на выявлении факторов риска ее развития (исследование HBsAg или HBV ДНК в донорской печени и предоперационный серологический и вирусологический статус реципиента), что позволит снизить количество случаев этой инфекции после трансплантации печени [37].

Клинические проявления *de novo* HBV-инфекции у реципиента часто умеренны и могут представлять собой только бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз. Наиболее тяжелым вариантом поражения печени можно считать фиброзирующий холестатический гепатит, что клинически проявляется быстро прогрессирующей печеночной недостаточностью [37].

Латентная HBV-инфекция и хроническое прогрессирующее заболевание печени

Вирусные геномы могут длительное время сохраняться без клинических и биохимических признаков у людей, «выздоровевших» от острого гепатита В [41]. Однако при исследовании биоптатов печени спустя 30 лет после разрешения острого гепатита у этих лиц наблюдалась умеренная некровоспалительная реакция [52]. Подобные результаты можно видеть и у лесных североамериканских сурков, выздоравливающих от острого гепатита: у этих животных умеренную некровоспалительную реакцию в ткани печени связывают с постоянной пожизненной низкоуровневой репликацией вируса [35].

Авторы нескольких исследований, выполненных в 90-х годах XX в., предположили, что латентная HBV-инфекция может отрицательно влиять на успех противовирусной терапии у больных гепатитом С [42]. Механизмы данного явления полностью неизвестны. Однако в настоящее время появляются публикации, опровергающие этот факт и свидетельствующие об отсутствии какого-либо влияния латентной HBV-инфекции на устойчивый вирусологический ответ у пациентов, получающих комбинированную противовирусную терапию или монотерапию интерфероном по поводу HCV-инфекции.

С латентной HBV-инфекцией связывают прогрессирование фиброза и развитие цирроза у больных с криптогенными заболеваниями печени [6, 11]. Вероятное объяснение состоит в том, что у некоторых пациентов после перенесенной активной инфекции происходит подавление вирусной

репликации и сокращение определяемого количества HBsAg. HBsAg может даже исчезнуть на длительное время, несмотря на наличие тяжелого поражения печени, которое было вызвано активным гепатитом В, и затем поддерживаться латентной HBV-инфекцией [13].

Латентная HBV-инфекция и гепатоцеллюлярный рак

Существует много убедительных доказательств, что латентная HBV-инфекция — фактор риска развития ГЦК [17]. Взаимосвязь между латентно протекающим HBV и раком печени впервые предположили в ходе эпидемиологических и молекулярных исследований, выполненных в 80-х годах минувшего столетия, и впоследствии широко подтвердили современными чувствительными молекулярными методами [17, 51]. Эксперименты на животных моделях продемонстрировали, что и у лесных североамериканских сурков, и у белок, зараженных вирусами гепатита, риск развития ГЦК вырос после очевидного клиренса вируса [31].

Загадочная инфекция проявляет свою онкогенную роль у пациентов с HCV-инфекцией, у людей, страдающих алкогольной болезнью и криптогенными заболеваниями печени [17]. Первоначально эти преобразования считали следствием интеграции вирусной ДНК в геном организма. Однако последующие наблюдения расширили познания в этой области. *Во-первых*, генетический материал вируса обычно сохраняется в виде свободных эписом, проявляющих способность к транскрипции и репликации [32]. Эти плазмиды можно обнаружить и в клетках опухоли печени. *Во-вторых*, пожизненное персистирование вируса обычно вызывает в ткани печени только умеренные некровоспалительные изменения.

Следует помнить, что самый важный фактор риска развития ГЦК — цирроз. Полагают, что латентно протекающая HBV-инфекция способствует более быстрому прогрессированию в цирроз любого хронического заболевания печени у HBsAg-отрицательных пациентов и развитию ГЦК на этом фоне. HBV-инфекция (и об этом нельзя забывать) отнесена к группе опасных для человека канцерогенных факторов и занимает второе место после табакокурения [23].

Заключение

Изучение рассмотренной проблемы имеет важное значение, поскольку на сегодняшний день нет четких рекомендаций относительно пациентов с латентной HBV-инфекцией. Нет четких критериев для начала противовирусной терапии, определения ее продолжительности и оценки результатов.

Список литературы*

1. Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — № 6. — С. 31–37.
2. Анросина З.Г., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита В // Арх. патол. — 2001. — № 2. — С. 58–62.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 103.
4. Маевская М.В. Лечение хронических вирусных гепатитов // Лечащий врач. — 2005. — № 2. — С. 31–37.
5. Назаренко С.А. Эволюционная биология: Материалы II Междунар. конф. «Проблема вида и видообразование». — Томск: Изд. Томского гос. ун-та, 2002. — Т. 2. — С. 82–93.
6. Berasain C, Betes M, Panizo A, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology. Gut 2000; 47:429-35.
7. Besisik F, Karaca C, Akyuz F, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. J Hepatol 2003; 38:506-10.
8. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. Gastroenterology 2004; 127:56-61.
9. 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; 341:22-6.
10. Chemin I, Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections. J Clin Virol 2005; 34:15-21.
11. Chemin I, Zoulim F, Merle P, et al. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. J Hepatol 2001; 34:447-54.
12. Chen SY, Kao CF, Chen CM, et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein. J Biol Chem 2003; 278:591-607.
13. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. Gastroenterology 2002; 123:1084-9.
14. Chevrier MC, St-Louis M, Perreault J, et al. Detection and characterization of hepatitis B virus of anti-hepatitis B core antigen-reactive blood donors in Quebec with an in-house nucleic acid testing assay. Transfusion 2007 Oct; 47(10):1794-802.
15. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. Transplantation 1998; 66:616-9.
16. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. Gastroenterology 1997; 113:1668-74.
17. Donato F, Gelatti U, Limina RM, Fattovich G. Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. Oncogene 2006; 25:3756-70.
18. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi G, et al. Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multicentre survey. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:1341-7.
19. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350:1118-29.
20. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. Annu Rev Immunol 2001; 19:65-91.
21. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999; 284:825-9.
22. Hass M, Hannoun C, Kalinina T, et al. Functional analysis of hepatitis B virus reactivating in hepatitis B surface antigen-negative individuals. Hepatology (Baltimore, MD) 2005; 42:93-103.
23. Hilleman MR. Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeutics of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications. Vaccine 2001; 19:1837-48.
24. Hou J, Karayiannis P, Walters J, et al. A unique insertion in the S gene of surface antigen-negative hepatitis B virus Chinese carriers. Hepatology (Baltimore, MD) 1995; 21:273-8.
25. Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, et al.; NIH HBV-OLT Study Group. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. Liver Transpl. 2007 Aug; 13(8):1137-44.
26. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. Eur J Haematol 2005; 74:254-8.
27. 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; 73:508-15.
28. Kawatani T, Suou T, Tajima F, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. Eur J Haematol 2001; 67:45-50.
29. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Gastroenterology 1991; 100:182-8.
30. Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. Gastroenterology 1991; 100:1432-4.
31. Marion PI. In Ground squirrel hepatitis virus. In: McLachlan A, editor. Molecular biology of hepatitis B virus. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1991. p. 39-51.
32. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. Hepatology (Baltimore, MD) 2000; 31:488-95.
33. Mc Clary H, Koch R, Chisari FV, Guidotti LG. Inhibition of hepatitis B virus replication during schistosoma mansoni infection in transgenic mice. J Exp Med 2000; 192:289-94.
34. Michalak TI, Mulrooney PM, Coffin CS. Low doses of hepadnavirus induce infection of the lymphatic system that does not engage the liver. J Virol 2004; 78:1730-8.
35. Michalak TI, Pardoe IU, Coffin CS, et al. Occult lifelong persistence of infectious hepadnavirus and residual liver inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. Hepatology (Baltimore, MD) 1999; 29:928-38.
36. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. Hepatology (Baltimore, MD) 2004; 40:1072-7.
37. Patrick Yachinski, Raymond T. Chung. Hepatitis B virus infection in liver transplant candidates and recipients // Medscape General Medicine. 2005; 7(2):20.
38. Pollicino T, Belloni L, Raffa G, et al. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones. Gastroenterology 2006; 130:823-37.
39. Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol (46) 2007; 160-70.
40. Regan FA, Hewitt P, Barbara JA, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20 000 units of blood. TTI Study Group. BMJ (Clinical research ed) 2000; 320:403-6.
41. Rehmann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. 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; 10:1104-8.

* Список литературы представлен в авторском варианте.

42. *Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, et al.* Isolated anti-HBc in chronic hepatitis C predicts a poor response to interferon treatment. *J Med Virol* 2001; 65:681-7.
43. *Samuel D, Forns X, Berenguer M, et al.* Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol* 2006; 45:127-43.
44. *Schuttler CG, Fiedler N, Schmidt K, et al.* Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. *J Hepatol* 2002; 37:855-62.
45. *Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, et al.* Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Internal Med (Tokyo, Japan)* 2006; 45:721-4.
46. *Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J, et al.* High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2004; 39:51-7.
47. *Torbenson M, Thomas DL.* Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:479-86.
48. *Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y, et al.* Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. *J Med Virol* 2004; 73:195-9.
49. *Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al.* Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2006; 44:675-84.
50. *Yoshida M, Sekiyama K, Sugata F, et al.* Post-transfusion fulminant hepatitis B after screening for hepatitis B virus core antibody. *Lancet* 1992; 339:253-4.
51. *Yu MC, Yuan JM, Ross RK, Govindarajan S.* Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles County, California. *Hepatology (Baltimore, MD)* 1997; 25:226-8.
52. *Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al.* Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2003; 37:1172-9.
53. *Zoulim F.* New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42:302-8.