



Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие?

С.Н. Бацких¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: оценить клиническое значение перенесенного вирусного гепатита В (ПГВ).

Основные положения. Для ПГВ характерно сохранение ДНК вируса в организме (включая внутрипеченочную cccDNA и интегрированную ДНК). Возможное сохранение персистенции вируса в гепатоцитах пациента, перенесшего гепатит В, создает потенциальную угрозу передачи инфекта через гемотрансфузии, трансплантацию органов и гемодиализ. Скрытое течение вирусной инфекции у лиц с ПГВ может служить основой для ее реактивации на фоне иммуносупрессивной или химиотерапии. При хронических заболеваниях печени различной этиологии наличие ПГВ у пациента в анамнезе значительно повышает риск цирроза и рака печени. Имеющиеся данные об ассоциации ПГВ с аутоиммунными заболеваниями печени и внепеченочным раком органов желудочно-кишечного тракта нуждаются в тщательном изучении для подтверждения возможной роли вируса гепатита В в генезе этих заболеваний.

Заключение. Несмотря на наблюдающееся при ПГВ исчезновение клинических и лабораторных признаков острого или хронического заболевания, клиренс HBsAg и снижение до неопределяемого уровня ДНК ВГВ в крови, это не всегда означает окончательное разрешение проблемы. Идентификация ПГВ у условно здоровых лиц и пациентов с различными хроническими заболеваниями способствует более точному определению глобального прогноза, позволяет уменьшить риск передачи вируса и предотвратить реактивацию инфекции.

Ключевые слова: перенесенный гепатит В, латентная ВГВ-инфекция, anti-HBc, реактивация, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бацких С.Н. Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(1):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-7-19>

Resolved Hepatitis B: Achieved or Imaginary Wellbeing?

Sergey N. Batskikh¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

Aim. Assessment of the clinical impact of previous hepatitis B infection (PHB).

Key points. PHB is characterized by the presence of viral DNA in the organism (including intrahepatic cccDNA and integrated DNA). Possible virus persistence in the PHB patient's hepatocytes potentiates the agent transmission risk via haemotransfusion, organ transplantation and haemodialysis. Occult HBV infection in PHB individuals can reactivate at background immunosuppressive or chemotherapies. PHB with chronic liver diseases of various aetiology significantly rises the risk of cirrhosis and hepatic cancer. The PHB association with autoimmune liver diseases and extrahepatic gastrointestinal cancer needs a careful research to confirm the possible involvement of hepatitis B virus in morbid genesis.

Conclusion. No clinical signs of acute or chronic disease, HBsAg clearance and negative viral DNA load in blood of PHB individuals do not necessarily imply a complete disease eradication.

PHB elicitation improves accuracy of the overall prognosis, reduces the virus transmission risk and prevents the reactivation of HBV infection.

Keywords: previous hepatitis B, resolved hepatitis B, occult HBV infection, anti-HBc, reactivation, cirrhosis, hepatocellular carcinoma

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Batskikh S.N. Resolved Hepatitis B: Achieved or Imaginary Wellbeing? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(1):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-7-19>

Вирус гепатита В (ВГВ) — глобально распространенный патогенный гепатотропный вирус, представляющий серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире.

Несмотря на значительное снижение числа новых случаев ВГВ-инфекции у детей, достигнутое благодаря программам вакцинации, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, хроническим гепатитом В (ХГВ) в мире больны не менее 257 миллионов человек, а перенесли ВГВ-инфекцию более 2 миллиардов жителей Земли [1, 2].

ХГВ — опасное для жизни человека заболевание, которое без медицинского вмешательства нередко может заканчиваться циррозом и раком печени. Клиническое значение перенесенного ранее вирусного гепатита В до конца не установлено.

Как известно, со временем у части пациентов спонтанно или в результате противовирусной терапии (ПВТ) происходит разрешение острого или хронического заболевания, вызванного ВГВ. Это состояние, сопровождающееся клиренсом HBsAg (с появлением anti-HBs или без них), снижением ДНК ВГВ в крови до неопределяемого уровня, нормализацией биохимических показателей крови, исчезновением клинических и гистологических признаков гепатита, называют разрешившейся (resolved) или перенесенной ВГВ-инфекцией (past infection) [3].

В связи с тем что данное состояние не является необратимым и не всегда означает окончательный исход заболевания, «перенесенная ВГВ-инфекция» или «перенесенный гепатит В» (ПГВ) представляются более удачными терминами для его обозначения.

Достоверным признаком ПГВ является наличие в крови антител к HBcAg вируса — anti-HBc (IgG). Эти антитела появляются через несколько недель в ответ на внедрение вируса в организм и обычно сохраняются пожизненно, независимо от того, разрешилась ВГВ-инфекция или стала хронической [4–6]. Поэтому анти-HBc (выявляющиеся и после исчезновения всех других маркеров) являются надежным доказательством имевшего места контакта с вирусом.

ПГВ, характеризующийся исчезновением признаков острого или хронического заболевания, обычно отождествляется клиницистами с разрешением проблемы. Однако в последнее время появляется все больше оснований полагать, что это благополучие является мнимым, а под маской ПГВ могут скрываться вовсе не доброкачественные состояния.

Жизненный цикл ВГВ и иммунопатогенез

Характерными особенностями ВГВ, относящегося к семейству *Hepadnaviridae*, являются его

гепатотропность, малый (42 нм) размер вирусной частицы, небольшой (3200 нуклеотидов) и компактный, но весьма информационно емкий геном.

Частично двухцепочечная ДНК ВГВ имеет 4 открытые рамки считывания (Р, S, С и X), кодирующие 7 вирусных белков: Pol/RT (полимераза, специализированная обратная транскриптаза), PreS1/PreS2/HBsAg (большой, средний и малый гликопротеины оболочки), preCore (HBeAg, секретируемый димерный белок), Core (HBcAg, белок нуклеокапсида), X (HBx-белок) [7, 8].

Жизненный цикл вируса на сегодня неплохо изучен. Знание его нюансов способствует пониманию молекулярных основ различных форм течения ВГВ-инфекции.

После попадания вируса в гепатоцит посредством взаимодействия HBsAg с особым функциональным рецептором (котранспортирующим полипептидом) оболочки (NTCP) нуклеокапсид ВГВ проникает в ядро клетки для высвобождения генома. В ядре гепатоцита частично двухцепочечная кольцевая ДНК (rcDNA) превращается в особую стабильную структуру — ковалентно-замкнутую кольцевидную ДНК (cccDNA), которая служит шаблоном для транскрипции мРНК с последующей трансляцией вирусных белков и является основой репликации ВГВ.

Одновременно с активной репликацией, практически сразу после инфицирования ВГВ, начинается происходить интеграция ДНК вируса в геном хозяина [9]. Этот десятилетиями продолжающийся процесс вовсе не безобиден. Интегрированные участки генома ВГВ, хотя и не участвуют в его репликации, могут служить резервуаром для транскрипции вирусных белков и способствовать канцерогенезу даже на ранней стадии хронической ВГВ-инфекции [10, 11].

Иммунный ответ организма на контакт с ВГВ включает врожденную и адаптивную (гуморальную и клеточную) составляющие. Врожденный ответ выполняет триггерную функцию, запуская иммунные реакции. Адаптивный иммунитет противостоит распространению вируса с помощью В-клеток, продуцирующих специфические вирус-нейтрализующие антитела (анти-HBs), а также функциональных Т-клеток, экспрессирующих противовирусные цитокины [6].

Точные механизмы элиминации ВГВ (избавления гепатоцитов от cccDNA) неизвестны. Установлено, что активированные Т-клетки могут вызывать цитотоксический ответ, приводящий к разрушению инфицированных гепатоцитов. Кроме того, нецелоститетская замена инфицированных гепатоцитов (с утратой cccDNA) возможна путем их пролиферации через промежуточную стадию образования овальных клеток-предшественников [7].

Происходящее со временем уменьшение количества репликативно-компетентной cccDNA

в гепатоцитах приводит к снижению уровня транскрипции РНК ВГВ, последующей трансляции и экспрессии белков вируса [12, 13].

Длительная низкоуровневая репликация со слабой экспрессией белков ВГВ может привести к значительному снижению (вплоть до клиренса) его основного антигена — HBsAg. Такую особую форму ВГВ-инфекции, характеризующуюся наличием репликативно-компетентной ДНК ВГВ (сccDNA) в печени и/или ДНК ВГВ в крови при отрицательном результате теста на HBsAg (выполненного доступным методом), называют скрытой, или латентной (occult), ВГВ-инфекцией [14].

При явной и латентной ВГВ-инфекции наблюдаются существенные различия в продуктивности вирусной репликации [14].

Эффективность защитных механизмов организма, вероятно, связана с продолжительностью взаимодействия иммунной системы с антигенами вируса, поскольку HBsAg-негативная форма обычно наблюдается на позднем этапе течения хронической ВГВ-инфекции.

Естественное течение ВГВ-инфекции

При острой ВГВ-инфекции к исходу первого месяца после заражения первым из серологических маркеров вируса в крови больного появляется HBsAg, к которому (спустя 1–2 недели) добавляются антитела к HBcAg классов IgM и IgG. В отличие от анти-HBc IgG (сохраняющихся десятилетиями), анти-HBc IgM исчезают примерно через 32 недели после заражения. В случае быстрого клиренса HBsAg (без появления антител к нему) анти-HBc IgM могут являться единственным маркером острой ВГВ-инфекции.

При разрешении острого гепатита В обычно наблюдается исчезновение анти-HBc IgM и HBsAg (с появлением антител к нему). В случае хронизации процесса HBsAg длительно сохраняется, а анти-HBc IgM в низком титре могут появляться в крови у некоторых пациентов в периоды обострения ХГВ [5, 15].

Хроническая ВГВ-инфекция — динамичный процесс, отражающий взаимодействие вируса с иммунной системой организма. В естественном течении этого процесса условно выделяют пять основных фаз (не всегда последовательно сменяющих одна другую) [16]: I — HBeAg-позитивная хроническая инфекция; II — HBeAg-позитивный хронический гепатит; III — HBeAg-негативная хроническая инфекция; IV — HBeAg-негативный хронический гепатит; V — HBsAg-негативная фаза (рис. 1).

Латентная ВГВ-инфекция (ЛВИ) выявляется в финальную (пятую) фазу естественного течения ХГВ. Кроме отсутствия в крови HBsAg для нее характерно наличие сccDNA в гепатоцитах. Пациенты

в этой фазе обычно имеют нормальные показатели АЛТ и очень низкую нагрузку ДНК ВГВ в крови (как правило, не превышающую 200 МЕ/мл). Вследствие гепатотропности ВГВ его ДНК при ЛВИ чаще можно выявить не в сыворотке крови, а в ткани печени. Несмотря на то, что в этот период активность гепатита, как правило, минимальна, а фиброз не прогрессирует, у благополучных (на первый взгляд) пациентов могут выявляться тяжелые фиброзные изменения в печени, сформировавшиеся на более ранних этапах заболевания.

Выделяют серопозитивный и серонегативный варианты ЛВИ. Серопозитивный характеризуется наличием антител к HBcAg (anti-HBc) и/или к HBsAg (anti-HBs). При серонегативном варианте антитела к антигенам ВГВ полностью отсутствуют [14].

Поскольку HBsAg является наиболее иммунногенным компонентом ВГВ, антитела к нему обычно появляются на самых ранних сроках заболевания и могут сохраняться пожизненно. Лица с серонегативным вариантом составляют небольшую часть от общего числа пациентов с ЛВИ.

Постоянный синтез anti-HBc поддерживается сccDNA, которая может длительно персистировать после острой или хронической ВГВ-инфекции (разрешившейся самостоятельно или в результате ПБТ). Происходящее со временем снижение репликативной активности ВГВ и уменьшение содержания сccDNA в гепатоцитах ведет к снижению продукции anti-HBc и их количества в крови [17].

Уровень anti-HBc меняется в зависимости от фазы хронической ВГВ-инфекции, ассоциирован с активностью гепатита, риском реактивации при проведении ритуксимаб-содержащей химиотерапии и отличается при разных HBsAg-негативных состояниях [17–19]. Очевидно, титр anti-HBc прямо отражает количество HBcAg, продуцируемого сccDNA, и ответ на это иммунной системы организма.

Наличие или отсутствие anti-HBs у пациента с ПГВ также имеет большое клиническое значение. По имеющимся данным, нельзя исключить ингибирующее влияние anti-HBs на скрытую репликацию ВГВ, снижающее риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [20].

Кроме того, анти-HBs-позитивные пациенты, получающие химиотерапию по поводу злокачественных гематологических новообразований, и больные ревматоидным артритом, получающие ритуксимаб (без противовирусной профилактики), имеют меньший риск реактивации ВГВ-инфекции [21, 22].

Исчезновение anti-HBs после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или почки у пациентов с разрешившейся ВГВ-инфекцией может являться предиктором ее реактивации [23–26].

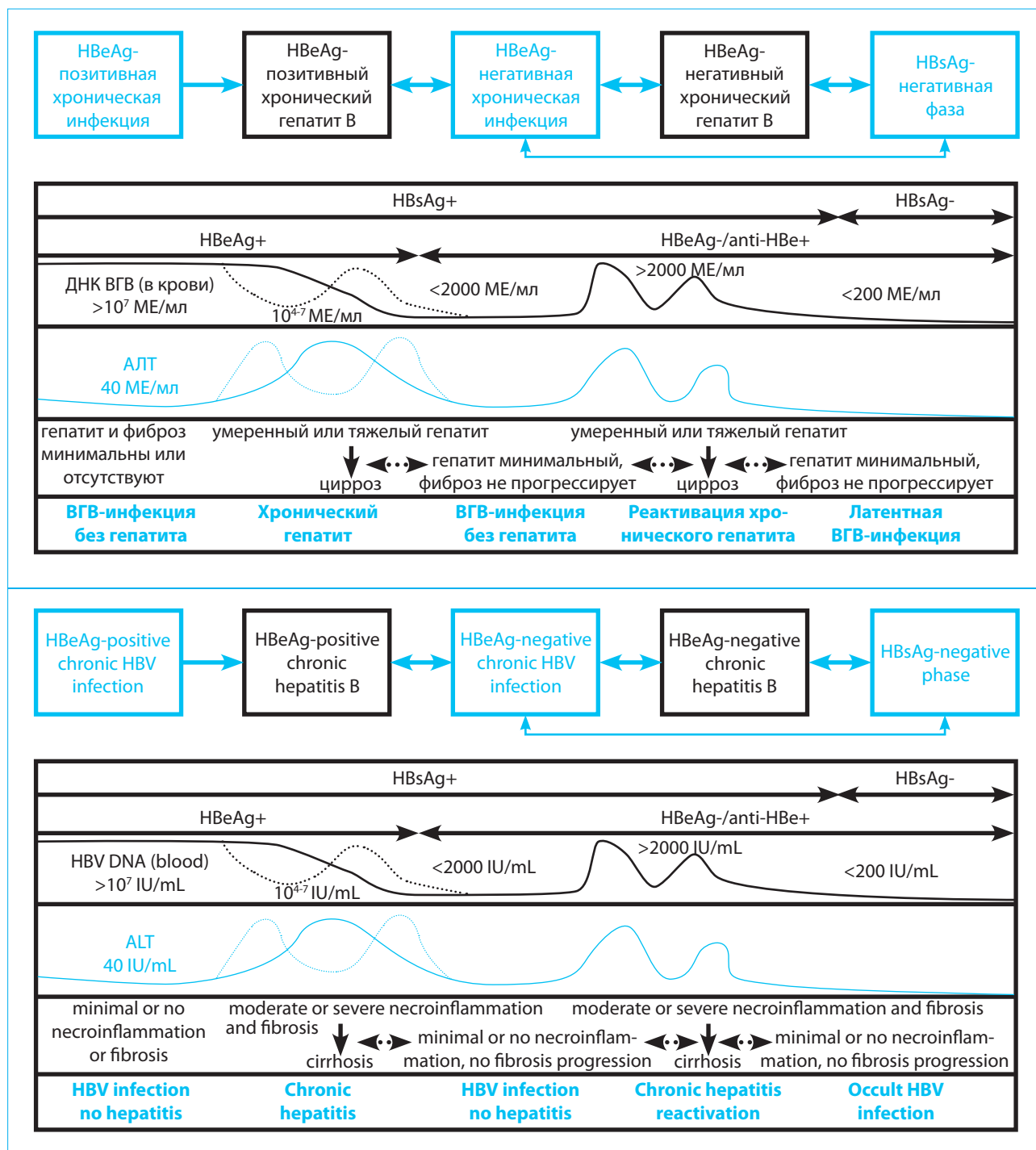


Рис. 1. Фазы естественного течения хронической ВГВ-инфекции
Fig. 1. The phases of chronic HBV infection

Все эти факты указывают на целесообразность отражения наличия или отсутствия anti-HBs у пациента при классификации ПГВ.

В марте 2019 г. в рамках второй конференции, посвященной определению конечных точек лечения гепатита В, экспертами Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Европейской ассоциации по изучению печени было решено сохранить термин «функциональное

излечение» (functional cure) в качестве основной цели противовирусной терапии (ПВТ). Указанным термином предложено обозначать состояние, характеризующегося устойчивым клиренсом HBsAg (на основе анализов с нижним пределом обнаружения ~ 0,05 МЕ/мл) с anti-HBs-сероконверсией или без нее и неопределяемой ДНК ВГВ в сыворотке после завершения курса лечения. Выделено 2 формы функционального излечения (идеалистичное

и реалистичное) в качестве клинических исходов острого и хронического гепатита В соответственно.

«Стерилизирующее излечение» (sterilizing cure) от ВГВ-инфекции, характеризующееся неопределяемым уровнем HBsAg в сыворотке сочетании с отсутствием в организме ДНК ВГВ (включая внутрипеченочную cccDNA и интегрированную вирусную ДНК), признано недостижимым в ближайшем будущем. Указано, что данное состояние может наблюдаться у пациента, который никогда не был инфицирован.

Экспертами были отвергнуты термины «ремиссия», «разрешившаяся инфекция» и «устойчивый вирусологический ответ», предложенные в качестве альтернативы определению «функциональное излечение» [27].

Одобренная номенклатура представляется далеко не бесспорной.

С одной стороны, с предложенными характеристиками «стерилизирующего излечения» трудно не согласиться. Только очищение организма от структур, способных служить матрицей для синтеза новых вирионов или отдельных белков ВГВ, можно ассоциировать с окончательным решением проблемы и признать идеальным исходом естественного течения ВГВ-инфекции или курса противовирусной терапии.

С другой стороны, непонятно, в чем смысл «клинического сценария», приведенного экспертами в указанном руководстве, подразумевающего «стерилизирующее излечение» от гепатита В лица, которое «никогда не было инфицировано» данным вирусом?

По мнению автора, несмотря на то, что существующими средствами добиться эрадикации cccDNA и интегрированных фрагментов генома вируса, к сожалению, действительно невозможно, это должно быть обозначено в качестве глобальной цели для будущих вариантов терапии.

Кроме того, отсутствие акцента на наличие anti-HBs-сероконверсии при определении «функционального излечения» существенно уменьшает практическую направленность данного термина.

Хорошо известно, что, несмотря на клиренс HBsAg и неопределяемый уровень ДНК ВГВ в сыворотке, у пациентов сохраняются риски развития ГЦК и реактивации ВГВ-инфекции. При этом, как установлено, указанные риски существенно ниже у anti-HBs-позитивных больных (по сравнению с anti-HBs-негативными) [20–26].

Учитывая эти факты, очевидно, что в случае достижения клиренса HBsAg и неопределяемого уровня ДНК ВГВ в сыворотке, все-таки более корректно вести речь не об «излечении», а о «разрешении инфекции». При этом в названии формы важно отражать наличие сероконверсии по HBsAg, что позволит лучше оценивать риск неблагоприятных событий.

Так «функциональным разрешением» правильной было бы называть перенесенную инфекцию с клиренсом HBsAg без anti-HBs-сероконверсии, а форму ПГВ с клиренсом HBsAg и наличием anti-HBs (ассоциированную с более низким риском развития ГЦК и реактивации инфекции) лучше обозначать как «иммунное разрешение». Как «функциональное», так и «иммунное» разрешение могут являться результатом естественного течения ВГВ-инфекции или курса противовирусной терапии. Предлагаемая классификация ПГВ представлена в таблице 1.

По сути, «функциональное» и «иммунное» разрешение, представляют собой разновидности ЛВИ. Эти состояния, вероятно, можно более точно дифференцировать не только на основании наличия, но и титра anti-HBs. Однако, для определения титра anti-HBs, ассоциированного с минимальными рисками неблагоприятных событий, необходимы дальнейшие исследования.

Таблица 1. Формы перенесенного гепатита В

Table 1. Forms of previous hepatitis B

	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBV DNA (в крови), МЕ/мл HBV DNA (blood), IU/ mL	cccDNA	HBV DNA (интегри- рованная) HBV DNA (integrated)
Функциональное разрешение Functional cure	—	—	+	< 200	+	+
Иммунное разрешение Immune cure	—	+	±	< 200	+	+
Полное (стерили- зующее) излечение Sterilizing cure	—	±	±	—	—	—

Клиническое значение перенесенного гепатита В

Несмотря на то что ПГВ потенциально менее опасен для пациента, чем острое или хроническое ВГВ-ассоциированное заболевание, и ЛВИ (независимо от формы), и состояние полного разрешения

(без активной репликации ВГВ) могут иметь серьезные клинические последствия.

Передача латентной ВГВ-инфекции

Прежде всего ЛВИ представляет потенциальную угрозу передачи вируса через гемотрансфузии,

Таблица 2. Распространенность маркеров ВГВ у HBsAg-негативных доноров крови

Table 2. Prevalence of HBV markers in HBsAg-negative blood donors

Регион мира Geographic region	Страна Country	anti-HBc, %	ДНК ВГВ, % (у anti-HBc- позитивных) HBV DNA, % (in anti-HBc-positive)
Европа Europe	Великобритания [28] UK [28]	0,56	0
	Германия [29] Germany [29]	0,22	0,12
	Греция [30] Greece [30]	4,25	0
	Италия [31] Italy [31]	4,85	4,86
	Россия [32] Russia [32]	7,86	4,6
Южная Азия South Asia	Индия [33] India [33]	9,19	0,15
	Пакистан [34] Pakistan [34]	17,8	2,9
Западная Азия West Asia	Турция [35] Turkey [35]	20,0	0
	Иран [36] Iran [36]	9,98	0,4
	Саудовская Аравия [37] Saudi Arabia [37]	2,3	8,6
Восточная Азия East Asia	Южная Корея [38] South Korea [38]	13,45	0,12
	Китай [39] China [39]	47,4	2,86
Северная Африка North Africa	Ливия [40] Libya [40]	10,8	7,4
	Египет [41] Egypt [41]	16,6	17,2
Центральная Африка Central Africa	Камерун [42] Cameroon [42]	48,7	2,3
Западная Африка West Africa	Нигерия [43] Nigeria [43]	70,5	5,4
Южная Америка South America	Колумбия [44] Colombia [44]	2,17	1,99
	Бразилия [45] Brazil [45]	22,4	2,7
Северная Америка North America	США [46] USA [46]	0,23	0,95
	Канада [47] Canada [47]	1,13	0,52

трансплантацию органов и процедуры гемодиализа.

Частота выявления суррогатного маркера ЛВИ (anti-HBc) у HBsAg-негативных доноров крови сильно различается в зависимости от географического региона мира (табл. 2).

В России (по нашим данным) примерно у 8% доноров крови (демонстрирующих отрицательные результаты тестов на HBsAg, антитела к ВИЧ и вирусу гепатита С) могут выявляться anti-HBc, а почти 5% из них имеют в крови ДНК ВГВ [32].

Учитывая возможность передачи ВГВ от HBsAg-негативного, anti-HBc-положительного донора реципиенту, более 30 лет назад во многих странах введено дополнительное тестирование донорской крови на наличие anti-HBc [48].

Скрининг донорской крови на наличие не только HBsAg, но и anti-HBc, безусловно, повышает безопасность гемотрансфузий, но, очевидно, может иногда приводить к неоправданной потере доноров [49].

Тесты на наличие anti-HBc, обладая довольно высокой чувствительностью, демонстрируют недостаточную специфичность для выявления ЛВИ (особенно в высокоэндемичных по ВГВ-инфекции регионах). Даже при высокой частоте выявления anti-HBc, наблюдающейся в некоторых странах, ДНК ВГВ в anti-HBc-положительных образцах крови обычно обнаруживается относительно редко (табл. 2).

Очевидно, наличие anti-HBc в крови донора не всегда ассоциировано с активной репликацией вируса и риском его передачи реципиенту.

Значительному повышению специфичности рутинного скрининга донорской крови и дополнительному уменьшению риска передачи вируса при гемотрансфузиях способствовало внедрение в практику методов тестирования нуклеиновых кислот (NAT) вирусов (в том числе – ВГВ), обладающих низким порогом детекции. Тем не менее чувствительности этого метода может оказаться недостаточно для выявления потенциально опасных образцов, содержащих очень малое количество ДНК ВГВ.

В настоящее время наиболее высокий уровень безопасности донорской крови может обеспечить ее одновременное исследование на HBsAg, anti-HBc и NAT ВГВ. Такой подход позволяет с высокой вероятностью выявлять не только больных ХГВ, но и находящихся в ранней фазе острой ВГВ-инфекции, а также лиц с ЛВИ (в том числе с серонегативным вариантом).

Снизить затраты на скрининг без ущерба для безопасности донорской крови могло бы исключение из указанного перечня одного из исследований. В странах с низкой распространенностью ВГВ-инфекции вполне достаточной комбинацией, очевидно, является NAT с исследованием

на anti-HBc. В умеренно- и высокоэндемичных регионах предпочтительно сочетание NAT с тестом на HBsAg, позволяющее избежать неоправданной потери доноров.

Доноры органов, перенесшие гепатит В, также могут представлять опасность для реципиентов в плане передачи им вируса и развития гепатита В *de novo* [50]. Риск наиболее высок в случае трансплантации печени от anti-HBc-положительных доноров серонегативным (не имеющим anti-HBs и/или anti-HBc) реципиентам [51].

Рекомендуемый в таких ситуациях прием реципиентом аналогов нуклеоз(т)идов, очевидно, позволяет предотвратить развитие у него явного (HBsAg-положительного) гепатита, но не устраняет риск ЛВИ и диктует необходимость пожизненной ПВТ для профилактики вирусной реактивации на фоне иммуносупрессии [14].

Наряду с реципиентами донорской крови и органов, еще одной особой группой риска инфицирования ВГВ являются пациенты, находящиеся на гемодиализе. Вследствие имеющегося иммунодефицита, ассоциированного с хронической уремией, у них наблюдается выраженное ослабление клеточного ответа, что значительно снижает эффективность вакцинопрофилактики [52], а исследование серологических маркеров ВГВ не всегда позволяет надежно выявлять больных с ЛВИ (если диагностические исследования ограничиваются тестами на anti-HBc и/или HBsAg) [53, 54].

Более иммуногенные вакцины [55] и эффективный скрининг (включающий тесты на ДНК ВГВ), очевидно, могут способствовать снижению распространенности ЛВИ у данной категории больных.

Реактивация латентной ВГВ-инфекции

Важный клинический аспект ЛВИ связан с существующим риском ее реактивации на фоне иммуносупрессивной и/или химиотерапии, развития острого гепатита и смерти от печеночной недостаточности [56].

Реактивацией ВГВ-инфекции у пациентов с ЛВИ считается: 1) серореверсия HBsAg и/или увеличение сывороточной ДНК ВГВ на ≥ 1 log от порога детекции при ранее не обнаруживаемых HBsAg и ДНК ВГВ в сыровотке крови; 2) увеличение сывороточной ДНК ВГВ > 1 log у лиц с исходно обнаруживаемой ДНК ВГВ [14].

Случаи реактивации гепатита В (у больных с ЛВИ, получавших химиотерапию по поводу миело- и лимфопролиферативных заболеваний) впервые описаны более 45 лет назад [57].

На сегодня механизмы реактивации ВГВ-инфекции и предпосылки к ее развитию (в том числе у лиц с ЛВИ) подробно изучены [58]. Молекулярной основой для восстановления

активной репликации ВГВ служит сссDNA, которая может сохраняться в гепатоцитах спустя десятилетия после разрешения гепатита В. При нарушении или подавлении иммунного контроля этот стабильный резервуар может становиться источником реактивации ВГВ-инфекции. Факторы риска реактивации можно разделить на три основные группы: 1) факторы организма, 2) факторы вируса и 3) факторы иммуносупрессии. Первые включают в себя мужской пол, пожилой возраст, наличие цирроза печени (ЦП) и заболевания, требующего иммуносупрессии. К вирусологическим факторам, ассоциированным с повышенным риском реактивации, относятся: высокая исходная вирусная нагрузка, позитивность по HBeAg, коинфекция ВИЧ, вирусами гепатита С и D. У коинфицированных больных реактивации ВГВ-инфекции способствует не само наличие других вирусов, а прекращение ими интерференции ВГВ в результате нацеленной на них противовирусной терапии.

В зависимости от типа иммуносупрессии у лиц, имеющих лабораторные признаки ПГВ (HBsAg-негативных, anti-HBc-позитивных), выделяют высокий ($\geq 10\%$), умеренный (1–10%) и низкий ($< 1\%$) риск реактивации. Высокий риск связан с В-клеточными истощающими агентами (ритуксимаб, офатумумаб и т.п.). Умеренному риску подвергаются больные, принимающие высокие и средние дозы кортикостероидов (≥ 10 мг/сут. в течение ≥ 4 недель), антрациклины (доксорубин, эпирубин), ингибиторы TNF- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб и т.п.), ингибиторы иммунофилина (циклоспорин), ингибиторы тирозинкиназы (имантиб, нилотиниб), ингибиторы протеасом (бортезомиб), ингибиторы гистондеацетилазы (белиностаб, вориностаб), получающие цитокинотерапию (абатацепт, устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб) или системную химиотерапию рака. Низкий риск ассоциирован с приемом азатиоприна, 6-меркаптопурина, метотрексата, небольших доз кортикостероидов и их внутрисуставным введением.

Оценивая риск реактивации у пациентов с ПГВ, наряду с характером иммуносупрессивной терапии, очевидно, необходимо учитывать указанные выше факторы организма и вируса, а при их наличии считать риск более высоким.

В случае высокого риска реактивации, независимо от уровня ДНК ВГВ в крови, рекомендуется превентивное назначение терапии аналогами нуклеоз(т)идов с высоким генетическим барьером к резистентности (энтекавир, тенофовир), которая должна продолжаться не менее 12 месяцев после прекращения иммуносупрессивного лечения. При низком риске реактивации достаточным считается проведение лабораторного мониторинга (с контролем ДНК ВГВ, HBsAg, АЛТ и АСТ)

через месяц после начала иммуносупрессивной терапии, а затем каждые 3 месяца.

ПВТ назначается при выявлении реактивации ВГВ-инфекции. Тактика ведения пациентов, имеющих умеренный риск реактивации, определяется результатом исследования ДНК ВГВ в крови. При выявлении ДНК ВГВ целесообразно превентивное назначение ПВТ. Для больных с отрицательным результатом указанного теста достаточно активного наблюдения.

Лабораторный мониторинг можно прекратить через 12 месяцев после завершения ПВТ (если она назначалась) или иммуносупрессивной терапии [14, 19].

Роль в генезе других заболеваний

Клиническое значение ПГВ не ограничивается риском передачи вируса или реактивации ВГВ-инфекции. Многочисленные факты указывают на то, что лица с признаками ПГВ (даже если у них не выявлена активная репликация вируса) имеют значительно более высокий риск развития ЦП и ГЦК при хронических заболеваниях печени различной этиологии (вирусный гепатит С, алкогольная болезнь печени, первичный билиарный холангит) [20, 59, 60].

В последнее время появились основания полагать, что данная закономерность относится и к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [61]. Наши собственные данные подтверждают, что HBsAg-негативные, anti-HBc-позитивные пациенты с НАЖБП (без ДНК ВГВ в крови) имеют значительно более высокий риск цирроза печени, чем больные без признаков ПГВ (ОШ 7,339; 95% ДИ 2,189–24,604; $p = 0,001$) [62].

Интерес для дальнейшего изучения представляют пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП), к которым на сегодня принято относить аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Этиология всех указанных заболеваний остается неизвестной. Учитывая тот факт, что пациенты с АИЗП (особенно с АИГ) являются потенциальными кандидатами на получение иммуносупрессивной терапии, наличие у них ЛВИ может иметь большое клиническое значение в связи с риском ее реактивации. На сегодня имеются лишь единичные сообщения, позволяющие получить представление о распространенности ЛВИ у пациентов с АИЗП. По этим данным, в регионах, эндемичных по гепатиту В, суррогатный маркер ЛВИ (anti-HBc) выявляется почти у 32% у HBsAg-негативных пациентов с АИЗП (АИГ, ПБХ, ПСХ), при этом более 12% имеют ДНК ВГВ [63]. Отдельно у больных АИГ эти показатели еще выше: частота выявления anti-HBc

составляет 43–46%, а ДНК ВГВ — 14–23% [63, 64]. Достоверно более высокая (по сравнению с популяционной) частота выявления признаков ПГВ и ЛВИ у больных данной категории указывает на возможную роль ВГВ в индукции АИЗП (в соответствии с концепциями молекулярной мимикрии и распространения эпитопов) [65, 66].

Особенно важным клиническим аспектом представляется ассоциация ПГВ с развитием рака. У больных ХГВ, несмотря на спонтанный или индуцированный ПВТ клиренс HBsAg, может сохраняться риск развития ГЦК [20, 67, 68]. Из-за неочевидности причины развития рака у HBsAg-негативных пациентов иногда такое заболевание печени относят к «криптогенным». При этом примерно у 70% больных с ГЦК, негативных по HBsAg и anti-HCV, может быть обнаружена ДНК ВГВ, свидетельствующая о наличии у них ЛВИ [69, 70].

Несмотря на то что наличие ЦП у ВГВ-инфицированных больных повышает риск рака печени, цирроз не является обязательным условием для развития ГЦК. Вместе с тем у подавляющего большинства больных ГЦК (в отличие от пациентов без рака) выявляются интеграции ДНК ВГВ в геном гепатоцитов. Относительная распространенность вирусных интеграций в тканях опухоли обычно значительно выше, чем в окружающих тканях печени [70–73].

Возможно, именно интеграции вируса в определенных областях генома клетки-хозяина могут индуцировать развитие рака путем генерации инсерционного мутагенеза в ключевых генах; индукции хромосомной нестабильности; транскрипции нижестоящих раковых клеточных генов и/или образования постоянного источника экспрессии вирусных белков (особенно белка HBx) [74, 75].

Все указанные онкогенные механизмы ВГВ реализуются при непосредственном участии Х-гена и белка HBx. Несмотря на свой малый размер, Х-ген ВГВ имеет длинную перекрывающуюся область между структурными и функциональными последовательностями вирусного генома. Ген кодирует небольшой белок (HBx), который является многофункциональным трансактиватором, контролирующим транскрипцию вируса из сссDNA [7].

Предположительно, формированию злокачественного новообразования способствует накопление точечных мутаций в области гена Х ВГВ и С-концевые усечения HBx [76–79]. В связи с тем что в структуре генома ВГВ Х-ген перекрывает С-конец гена полимеразы и N-конец гена Core, появление мутации или делеции в Х-гене может нарушать регуляцию и транскрипцию в обоих этих генах одновременно [80, 81].

Интегрированная в геном хозяина вирусная ДНК не может кодировать полноразмерную прегеномную РНК и поэтому не способна генерировать новые вирионы, но (при неповрежденной открытой рамке считывания) она служит шаблоном для производства отдельных вирусных белков.

Сохраненная в процессе интеграции ДНК экспрессия Х-гена обуславливает возможность транскрипции HBx, что способствует развитию ГЦК даже при отсутствии цирроза и активной репликации вируса [74, 81–83].

Многочисленные факты указывают на активную роль HBx в индукции хромосомной нестабильности, его центральную функцию в иммунном ответе организма, многочисленных онкогенных сигнальных путях, пролиферации, апоптозе, воспалении, фибро- и ангиогенезе [84].

То, что ВГВ-инфекция является системным процессом, а ДНК вируса и его антигены могут выявляться не только в клетках печени, известно давно [85–88]. Установлена связь ХГВ с повышенным риском развития не только ГЦК, но и рака других органов желудочно-кишечного тракта [89–93]. Кроме того, в ряде исследований показано, что не только у больных с хронической ВГВ-инфекцией, но и у лиц, перенесших гепатит В (с клиренсом HBsAg), сохраняется повышенный риск рака поджелудочной железы, а в ткани опухоли может обнаруживаться ДНК ВГВ и экспрессия вирусных белков [93–95].

Вероятно, канцерогенез у таких пациентов обусловлен главным образом интеграциями ВГВ в геном клеток организма хозяина. Интегрированная ДНК ВГВ, активируя активность онкогенов и подавляя гены-супрессоры опухолей, может вызвать формирование рака, а также способствовать прогрессированию опухоли избирательным ростом клеток, содержащих фрагменты вирусного генома.

Обнаружение экспрессии HBx в опухолевых тканях при раке желудка и поджелудочной железы [93] указывает на его возможное непосредственное участие в канцерогенезе при внепеченочной локализации опухоли у лиц с ПГВ.

Не исключено, что значимым фактором для развития ВГВ-ассоциированной опухоли является продолжительность интегративной инфекции и экспрессии вирусных белков, поскольку рак обычно развивается спустя несколько десятилетий после инфицирования [96].

Заключение

Таким образом, ПГВ, сопровождающийся исчезновением клинических и лабораторных признаков острого или хронического заболевания, клиренсом HBsAg и снижением ДНК ВГВ в крови до неопределяемого уровня, очевидно, не всегда означает

полное разрешение заболевания. Возможное сохранение персистенции cccDNA в гепатоцитах создает потенциальную угрозу передачи вируса через гемотрансфузии, трансплантацию органов и гемодиализ. Скрытое течение ВГВ-инфекции у лиц с ПГВ служит основой для ее реактивации на фоне иммуносупрессивной и/или химиотерапии. У пациентов

с хроническими заболеваниями печени различной этиологии наличие в анамнезе ПГВ значительно повышает риск ЦП и ГЦК. Ассоциация ПГВ с АИЗП и внепеченочным раком органов желудочно-кишечного тракта нуждается в тщательном изучении для подтверждения роли ВГВ в генезе этих заболеваний.

Литература / References

1. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. WHO: Genève, Switzerland, 2017.
2. World Health Organization. Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action. WHO: Genève, Switzerland, 2012. Available <https://www.who.int/hepatitis/publications/Framework/en/> (accessed on 06 June 2020).
3. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–99. DOI:10.1002/hep.29800
4. Hollinger F.B. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion*. 2008;48(5):1001–26. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01701.x
5. Trepo C., Chan H., Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8
6. Bertoletti A., Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol*. 2016;64:S71–83. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.026
7. Seeger C., Mason W.S. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479–80:672–86. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.031
8. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol*. 2016;64:S4–16. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.027
9. Tu T., Budzinska M.A., Vondran F.W.R., Shackel N.A., Urban S. Hepatitis B Virus DNA Integration Occurs Early in the Viral Life Cycle in an In Vitro Infection Model via Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide-Dependent Uptake of Enveloped Virus Particles. *J Virol*. 2018;92(11):e02007–17. Published 2018 May 14. DOI: 10.1128/JVI.02007-1
10. Brechot C., Kremsdorf D., Soussan P., Dejean A., Paterlini-Brechot P., Tiollais P. Hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC): molecular mechanisms and novel paradigms. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(4):278–87. DOI: 10.1016/j.patbio.2010.05.001
11. Mason W.S., Gill U.S., Litwin S., Zhou Y., Peri S., Pop O., et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant. *Gastroenterology*. 2016;151:986–98 e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.012
12. Pollicino T., Squadrito G., Cerenzia G., Cacciola I., Raffa G., Craxi A., et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology*. 2004;126(1):102–10. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.10.048
13. Wong D.K., Huang F.Y., Lai C.L., Poon R.T., Seto W.K., Fung J., et al. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011;54:829–36.
14. Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., Levrero M., Zoulim F., Lok A.S., et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2019;71(2):397–408. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.034
15. Villar L.M., Medina-Cruz H., Ribeiro-Barbosa J., Souza-Bezerra C., Machado-Portillo M., Scalioni L. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J Virol*. 2015;4(4):323–42. DOI: 10.5501/wjv.v4.i4.323
16. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol*. 2017;67(2):370–98. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
17. Song L.-W., Liu P.-G., Liu C.-J., Zhang T.-Y., Cheng X.-D., Wu H.-L., et al. Quantitative hepatitis B core antibody levels in the natural history of hepatitis B virus infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015;21:197–203. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.10.002
18. Yang H.-C., Tsou H.-H., Pei S.-N., Chang C.-S., Chen J.-H., Yao M., et al. Quantification of HBV core antibodies may help predict HBV reactivation in patients with lymphoma and resolved HBV infection. *J Hepatol*. 2018;69(2):286–292. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.033
19. Moretto F., Catherine F.-X., Esteve C., Blot M., Piroth L. Isolated Anti-HBc: Significance and Management. *J Clin Med*. 2020;9(1):202. Published 2020 Jan 11. DOI: 10.3390/jcm9010202
20. Coppola N., Onorato L., Sagnelli C., Sagnelli E., Angelillo I.F. Association between anti-HBc positivity and hepatocellular carcinoma in HBsAg-negative subjects with chronic liver disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4311. DOI: 10.1097/MD.00000000000004311
21. Paul S., Dickstein A., Saxena A., Terrin N., Viveiros K., Balk E.M., et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(2):379–388. DOI: 10.1002/hep.29082
22. Kuo M.H., Tseng C.-W., Lee C.-H., Tung C.-H., Tseng K.-C., Lai N.-S. Moderate Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-/HBcAb+ Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep*. 2020;10(1):2456. Published 2020 Feb 12. DOI: 10.1038/s41598-020-59406-4
23. Onozawa M., Hashino S., Izumiyama K., Kahata K., Chuma M., Mori A., 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(5):616–9. DOI: 10.1097/01.tp.0000151661.52601.fb
24. Hammond S.P., Borchelt A.M., Ukomadu C., Ho V.T., Baden L.R., Marty F.M. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(9):1049–59. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.05.001
25. Kanaan N., Kabamba B., Maréchal C., Pirson Y., Beguin C., Goffin E., et al. Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved infection. *J Clin Virol*. 2012;55(3):233–8. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.07.015
26. Meng C., Belino C., Pereira L., Pinho A., Sampaio S., Tavares I., et al. Reactivation of Hepatitis B virus in kidney transplant recipients with previous clinically resolved infection: A single-center experience. *Nefrologia*. 2018;38(5):545–50. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.02.004
27. Cornberg M., Lok A.S., Terrault N.A., Zoulim F.; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *J Hepatol*. 2020;72(3):539–557. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.003

28. Allain J.P., Hewitt P.E., Tedder R.S., Williamson L.M. Evidence that anti-HBc but not HBV DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol*. 1999;107(1):186–95. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01665.x
29. Houareau C., Offergeld R. Anti-HBc screening – is it worth the effort? Results of a 10-year surveillance programme covering more than 30 million donations in Germany. *Vox Sang*. 2019;114(5):459–66. DOI: 10.1111/vox.12781
30. Zervou E.K., Dalekos G.N., Boumba D.S., Tsianos E.V. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion*. 2001;41(5):652–8. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2001.41050652.x
31. Manzini P., Giroto M., Borsotti R., Giachino O., Guaschino R., Lanteri M., et al. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica*. 2007;92(12):1664–70. DOI: 10.3324/haematol.11224
32. Бакихух С.Н., Теплинская Н.П., Исаков В.А., Самохвалов Е.И., Каганов Б.С. Серопозитивная латентная HBV-инфекция у доноров крови. Инфекционные болезни. 2007;4:12–4. [Batskikh S.N., Tepinskaya N.P., Isakov V.A., Samokhvalov E.I., Kaganov B.S. Seropositive occult HBV infection in blood donors. *Infectious Diseases*. 2007;4:12–4 (In Russ.).]
33. Makroo R.N., Chowdhry M., Bhatia A., Arora B., Rosamma N.L. Hepatitis B core antibody testing in Indian blood donors: A double-edged sword! *Asian J Transfus Sci*. 2012;6:10–3. PMID: 22623835. DOI: 10.4103/0973-6247.95043
34. Bhatti F.A., Ullah Z., Salamat N., Ayub M., Ghani E. Anti-hepatitis B core antigen testing, viral markers, and occult hepatitis B virus infection in Pakistani blood donors: implications for transfusion practice. *Transfusion*. 2007;47(1):74–9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01066.x
35. Findik D., Arslan U., Baykan M. Determination of hepatitis B virus DNA incidence, viral load, and mutations in blood donors with HBsAg and anti-HBs-negative serology and antibodies to hepatitis B core antigen. *Eur J Intern Med* 2007;18:571–5. PMID: 18054706. DOI: 10.1016/j.ejim.2007.07.001
36. Alizadeh Z., Milani S., Sharifi Z. Occult hepatitis B virus infection among Iranian blood donors: a preliminary study. *Arch Iran Med*. 2014;17(2):106–7.
37. Alshayea A.I., Eid G.E., El-Hazmi M.M., Alhethel A.F. Prevalence and characterization of occult hepatitis B infection among blood donors in central Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2016;37(10):1114–9. DOI: 10.15537/smj.2016.10.14708
38. Seo D.H., Whang D.H., Song E.Y., Kim H.S., Park Q. Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen and occult hepatitis B virus infections in Korean blood donors. *Transfusion*. 2011;51(8):1840–6. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.03056.x
39. Ye X., Li T., Xu X., Du P., Zeng J., Zhu W., et al. Characterisation and follow-up study of occult hepatitis B virus infection in anti-HBc-positive qualified blood donors in southern China. *Blood Transfus*. 2017;15(1):6–12. DOI: 10.2450/2016.0268-15
40. Shambesh M.K., Franka E.A., Agila A.R., Ismail F.F. Frequency of Hepatitis B core antibody and Hepatitis B Virus DNA among apparently healthy male blood donors in Eastern Libya. *Libyan J Med Sci*. 2018;2:12–5. DOI: 10.4103/LJMS.LJMS.47_17
41. Said Z.N., Sayed M.H., Salama I.I., Aboel-Magd E.K., Mahmoud M.H., Setouhy M.E., et al. Occult hepatitis B virus infection among Egyptian blood donors. *World J Hepatol*. 2013;5(2):64–73. DOI: 10.4254/wjh.v5.i2.64
42. Fopa D., Candotti D., Tagny C.T., Doux C., Mbanaya D., Murphy E.L., et al. Occult hepatitis B infection among blood donors from Yaoundé, Cameroon. *Blood Transfus*. 2019;17(6):403–8. DOI: 10.2450/2019.0182-19
43. Olotu A.A., Oyelese A.O., Salawu L., Audu R.A., Okwuraibe A.P., Aboderin A.O. Occult Hepatitis B virus infection in previously screened, blood donors in Ile-Ife, Nigeria: implications for blood transfusion and stem cell transplantation. *Virol J*. 2016;13:76. Published 2016 May 5. DOI: 10.1186/s12985-016-0533-3
44. Rios-Ocampo W.A., Cortes-Mancera F., Olarte J.C., Soto A., Navas M.C. Occult hepatitis B virus infection among blood donors in Colombia. *Virol J*. 2014;11:206. Published 2014 Nov 29. DOI: 10.1186/s12985-014-0206-z
45. Moresco M.N., Virgolino Hde A., de Moraes M.P., da Motta-Passos I., Gomes-Gouvêa M.S., de Assis L.M.S., et al. Occult hepatitis B virus infection among blood donors from the Brazilian Amazon: implications for transfusion policy. *Vox Sang*. 2014;107(1):19–25. DOI: 10.1111/vox.12125
46. Stramer S.L., Zou S., Notari E.P., Foster G.A., Krysztof D.E., Musavi F., Dodd R.Y. Blood donation screening for hepatitis B virus markers in the era of nucleic acid testing: are all tests of value? *Transfusion* 2012;52:440–6.
47. O'Brien S.F., Fearon M.A., Yi Q.L., Fan W., Scalia V., Muntz I.R., et al. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion*. 2007;47(10):1809–15. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01396.x
48. Seo D.H., Whang D.H., Song E.Y., Han K.S. Occult hepatitis B virus infection and blood transfusion. *World J Hepatol*. 2015;7(3):600–6. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.600
49. Candotti D., Laperche S. Hepatitis B Virus Blood Screening: Need for Reappraisal of Blood Safety Measures? *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:29. Published 2018 Feb 21. DOI: 10.3389/fmed.2018.00029
50. Prieto M., Gómez M.D., Berenguer M., Córdoba J., Rayón J.M., Pastoret M., et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl*. 2001;7(1):51–8. DOI: 10.1053/jlts.2001.20786
51. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007;46(1):160–70. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.007
52. Pin M., Compte M.T., Angelet P., Gállego C., Gutiérrez C., Martínez Vea A. Evaluación a largo plazo de la respuesta inmunológica a la vacuna de la hepatitis B en 136 pacientes en hemodiálisis [Long-term evaluation of immune response to hepatitis B vaccine in 136 patients undergoing hemodialysis]. *Nefrologia*. 2009;29(5):415–20. DOI: 10.3265/Nefrologia.2009.29.5.5349.en.full
53. Cabrerizo M., Bartolomé J., De Sequera P., Caramelo C., Carreño V. Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1443–7. PMID: 9294837
54. Yoo J.H., Hwang S.G., Yang D.H., Son M.S., Kwon C.-I., Ko K.H., et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. *Korean J Gastroenterol*. 2013;61(4):209–14. DOI: 10.4166/kjg.2013.61.4.209
55. Weinstein T., Chagnac A., Boaz M., Ori Y., Herman M., Zevin D., Schmilovitz-Weiss H., Gaftor U. Improved Immunogenicity of a Novel Third-Generation Recombinant Hepatitis B Vaccine in Patients with End-Stage Renal Disease. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c67–72. DOI: 10.1159/000078403
56. Aksoy S., Harputluoglu H., Kilickap S., Dede D.S., Dizdar O., Altundag K., et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(7):1307–12. DOI: 10.1080/10428190701411441
57. Wands J.R., Chura C.M., Roll F.J., Maddrey W.C. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology*. 1975;68(1):105–12.
58. Loomba R., Liang T.J. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier

- Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1297–309. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.009
59. Zhang Y., Shi Y., Wu R., Wang X., Gao X., Niu J. Primary biliary cholangitis is more severe in previous hepatitis B virus infection patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(6):682–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001100
 60. Wang H., Swann R., Thomas E., Innes H.A., Valerio H., Hayes P.C., et al. Impact of previous hepatitis B infection on the clinical outcomes from chronic hepatitis C? A population-level analysis. *J Viral Hepat*. 2018;25(8):930–8. DOI: 10.1111/jvh.12897
 61. Chan T.T., Chan W.K., Wong G.L., Chan A.W.-H., Mustapha N.R.N., Chan S.L., et al. Positive Hepatitis B Core Antibody Is Associated With Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):867–75. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000588
 62. Бацких С.Н., Винницкая Е.В., Сбикина Е.С., Борунова Ж.В., Дорофеев А.С., Сандлер Ю.Г. Риск развития цирроза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, перенесших вирусный гепатит В. *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(4):28–34. [Batskikh S.N., Vinnitskaya E.V., Sbikina E.S., Borunova Z.V., Dorofeev A.S., Sandler Yu.G. Risk of Cirrhosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Previous Viral Hepatitis B. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(4):28–34 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-28-34
 63. Georgiadou S.P., Zachou K., Liaskos C., Gabeta S., Rigopoulou E.I., Dalekos G.N. Occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int*. 2009;29(3):434–42. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01851.x
 64. Chen X.X., Xiang K.H., Zhang H.P., Kong X.-S., Huang C.-Y., Liu Y.-M., et al. Occult HBV infection in patients with autoimmune hepatitis: A virological and clinical study [published online ahead of print, 2019 May 18]. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;S1684-1182(19)30046-5. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.04.009
 65. Maya R., Gershwin M.E., Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34(1):85–102. DOI: 10.1007/s12016-007-8013-6
 66. Christen U., Hintermann E. Autoantibodies in Autoimmune Hepatitis: Can Epitopes Tell Us about the Etiology of the Disease? *Front Immunol*. 2018;9:163. Published 2018 Feb 16. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00163
 67. Shi Y., Wu Y.H., Wu W., Zhang W.J., Yang J., Chen Z. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int*. 2012;32(2):231–40. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02481.x
 68. Yip T.C.-F., Chan H.L.-Y., Wong V.W.-S., Tse Y.-K., Lam K.L.-Y., Wong G.L.-H. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol*. 2017;67(5):902–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.019
 69. Fang Y., Shang Q.L., Liu J.Y., Li D., Xu W.-Z., Teng X., et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. *J Infect*. 2009;58(5):383–8. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.02.013
 70. Wong D.K., Cheng S.C.Y., Mak L.L., To E.W.-P., Lo R.C.-L., Cheung T.-T., et al. Among Patients with Undetectable Hepatitis B Surface Antigen and Hepatocellular Carcinoma, a High Proportion Has Integration of HBV DNA into Hepatocyte DNA and No Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2):449–56. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.06.029
 71. Saitta C., Tripodi G., Barbera A., Bertuccio A., Smedile A., Ciancio A., et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA integration in patients with occult HBV infection and hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2015;35(10):2311–7. DOI: 10.1111/liv.12807
 72. Sung W.K., Zheng H., Li S., Chen R., Liu X., Li Y., et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*. 2012;44(7):765–9. Published 2012 May 27. DOI: 10.1038/ng.2295
 73. Yang L., Ye S., Zhao X., Ji L., Zhang Y., Zhou P., et al. Molecular Characterization of HBV DNA Integration in Patients with Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer*. 2018;9(18):3225–35. Published 2018 Sep 7. DOI: 10.7150/jca.26052
 74. Tu T., Budzinska M.A., Shackel N.A., Urban S. HBV DNA Integration: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Viruses*. 2017;9(4):75. Published 2017 Apr 10. DOI: 10.3390/v9040075
 75. Budzinska M.A., Shackel N.A., Urban S., Tu T. Cellular Genomic Sites of Hepatitis B Virus DNA Integration. *Genes (Basel)*. 2018;9(7):365. Published 2018 Jul 20. DOI: 10.3390/genes9070365
 76. Wang D., Cai H., Yu W.B., Yu L. Identification of hepatitis B virus X gene variants between hepatocellular carcinoma tissues and pericarcinoma liver tissues in Eastern China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):5988–96. Published 2014 Aug 15.
 77. Wang Y., Zeng L.I., Chen W. HBV X gene point mutations are associated with the risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(6):1045–51. DOI: 10.3892/mco.2016.847
 78. Tu H., Bonura C., Giannini C., Mouly H., Sossan P., Kew M., et al. Biological impact of natural COOH-terminal deletions of hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma tissues. *Cancer Res*. 2001;61(21):7803–10.
 79. Ng K.Y., Chai S., Tong M., Guan X.-Y., Lin C.-H., Ching Y.-P., et al. C-terminal truncated hepatitis B virus X protein promotes hepatocellular carcinogenesis through induction of cancer and stem cell-like properties. *Oncotarget*. 2016;7(17):24005–17. DOI: 10.18632/oncotarget.8209
 80. Levero M., Pollicino T., Petersen J., Belloni L., Raimondo G., Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2009;51(3):581–92. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022
 81. Pollicino T., Vegetti A., Saitta C., Ferrara F., Corradini E., Raffa G., et al. Hepatitis B virus DNA integration in tumour tissue of a non-cirrhotic HFE-haemochromatosis patient with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;58(1):190–3. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.005
 82. Hwang G.Y., Lin C.Y., Huang L.M., Wang Y.-H., Wang J.-C., Hsu C.-T., et al. Detection of the hepatitis B virus X protein (HBx) antigen and anti-HBx antibodies in cases of human hepatocellular carcinoma. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5598–603. DOI: 10.1128/jcm.41.12.5598-5603.2003
 83. Peng Z., Zhang Y., Gu W., Li D., Zhang F., Qiu G., et al. Integration of the hepatitis B virus X fragment in hepatocellular carcinoma and its effects on the expression of multiple molecules: a key to the cell cycle and apoptosis. *Int J Oncol*. 2005;26(2):467–73.
 84. Tarocchi M., Polvani S., Marroncin G., Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11630–40. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11630
 85. Dejean A., Lugassy C., Zafrani S., Tiollais P., Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in pancreas, kidney and skin of two human carriers of the virus. *J Gen Virol*. 1984;65(Pt 3):651–5. DOI: 10.1099/0022-1317-65-3-651
 86. Mason A., Wick M., White H., Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1993;18(4):781–9. DOI: 10.1002/hep.1840180406
 87. Umeda M., Marusawa H., Seno H., Katsurada A., Nabeshima M., Egawa H., et al. Hepatitis B virus infection in lymphatic tissues in inactive hepatitis B carriers. *J Hepatol*. 2005;42(6):806–12. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.01.016

88. Mason A., Theal J., Bain V., Adams E., Perrillo R. Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):972–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41308.x
89. Iloeje U.H., Yang H.I., Jen C.L., Su J., Wang L.-Y., You S.-L., et al. Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study. *Liver Int.* 2010;30(3):423–9. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02147.x
90. Desai R., Patel U., Sharma S., Singh S., Doshi S., Shaheen S., et al. Association Between Hepatitis B Infection and Pancreatic Cancer: A Population-Based Analysis in the United States. *Pancreas.* 2018;47(7):849–55. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001095
91. Jung Y.S., Kim N.H., Park J.H., Park D.I., Sohn C.I. Correlation between Hepatitis B Virus Infection and Colorectal Neoplasia. *J Clin Med.* 2019;8(12):2085. DOI: 10.3390/jcm8122085
92. Su F.H., Le T.N., Muo C.H., Te S.A., Sung F.C., Yeh C.C. Chronic Hepatitis B Virus Infection Associated with Increased Colorectal Cancer Risk in Taiwanese Population. *Viruses.* 2020;12(1):97. Published 2020 Jan 14. DOI: 10.3390/v12010097
93. Song C., Lv J., Liu Y., Chen J.G., Ge Z., Zhu J., et al. Associations Between Hepatitis B Virus Infection and Risk of All Cancer Types. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e195718. Published 2019 Jun 5. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.5718
94. Wang Y., Yang S., Song F., Cao S., Yin X., Xie J., et al. Hepatitis B virus status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2013;22(4):328–34. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32835b6a21
95. Jin Y., Gao H., Chen H., Wang J., Chen M., Li G., et al. Identification and impact of hepatitis B virus DNA and antigens in pancreatic cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues. *Cancer Lett.* 2013;335(2):447–54. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.03.001
96. zur Hausen H., de Villiers E.M. Cancer “causation” by infections-individual contributions and synergistic networks. *Semin Oncol.* 2014;41(6):860–75. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.10.003

Сведения об авторе

Бацких Сергей Николаевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
 Контактная информация: zdoc@mail.ru;
 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

Information about the author

Sergey N. Batskikh* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
 Contact information: zdoc@mail.ru;
 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

Поступила: 14.09.2020 Принята: 31.10.2020 Опубликована: 28.02.2021
 Submitted: 14.09.2020 Accepted: 31.10.2020 Published: 28.02.2021