

## ОКУЛЬТНЫЙ ГЕПАТИТ В, ЕГО РОЛЬ В РАСПРОСТРАНЕНИИ ИНФЕКЦИИ И РАЗВИТИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ (ОБЗОР)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова  
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8);  
Городская поликлиника № 4 (Россия, Санкт-Петербург, Большой пр., д. 59);  
Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета  
(Россия, Санкт-Петербург, Петродворец, Университетский пр., д. 26)

Разновидность формы течения хронического вирусного гепатита В, при котором его основной серологический маркер (HBsAg) отсутствует, а ДНК HBV определяется с высоким уровнем репликации в печени и редко в сыворотке крови, получила название оккультного гепатита В. Единственным маркером оккультного гепатита В могут быть суммарные антитела к сердцевинному (core) белку вируса – anti-HBc. Рассматриваются факторы, влияющие на возникновение оккультного гепатита В, распространение его среди населения и развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Обсуждается необходимость разработки новых диагностических тест-систем для обследования доноров крови и органов, а также скрининга людей из групп риска.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, оккультный гепатит В, HBsAg, anti-HBc, HBc, anti-HBs, ДНК HBV, гепатоцеллюлярная карцинома.

### Введение

Около 2 млрд населения Земли имели контакт с HBV-инфекцией, ежегодная смертность от которой составляет 780 тыс. человек при прогрессировании заболевания до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [16, 21, 51]. Несмотря на наличие эффективных и безопасных вакцин, HBV-инфекция остается серьезной и чрезвычайной проблемой современного здравоохранения.

В мире около 400 млн носителей хронической HBV-инфекции страдают от прогрессирующей дисфункции печени с исходом в цирротическую стадию и, более того, у них высок риск развития ГЦК [3, 17, 58]. ГЦК занимает 5-е место по распространенности среди злокачественных новообразований и 3-е место – как основная причина смертности. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что частота заболеваемости ГЦК неуклонно растет во всем мире [17, 40].

### Окультный гепатит В и его диагностика

Спектр клинических форм HBV-инфекции и их формулировка до сих пор вызывают трудности у клиницистов. Вирусный гепатит В может протекать в форме острого, фульминантного,

хронического (субклинического, инаппарантного, манифестного) и оккультного [11, 24, 37]. Также выделяют носительство HBV, которое по существу является бессимптомной формой хронического вирусного гепатита В в фазе интеграции. Исходами хронического вирусного гепатита В являются переход гепатита в цирротическую стадию или развитие ГЦК [42, 48, 50].

В течение многих лет маркер HBV-инфекции – поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) используется в диагностике и уточнении формы заболевания. Например, считается, что исчезновение HBsAg в сыворотке крови является признаком ремиссии гепатита и прекращения виремии. Согласно результатам современных исследований, ДНК вируса продолжает циркулировать в сыворотке и определяться в паренхиме печени у пациентов [7, 51], страдающих острым или хроническим HBV после исчезновения HBsAg или после проведенной противовирусной терапии [51].

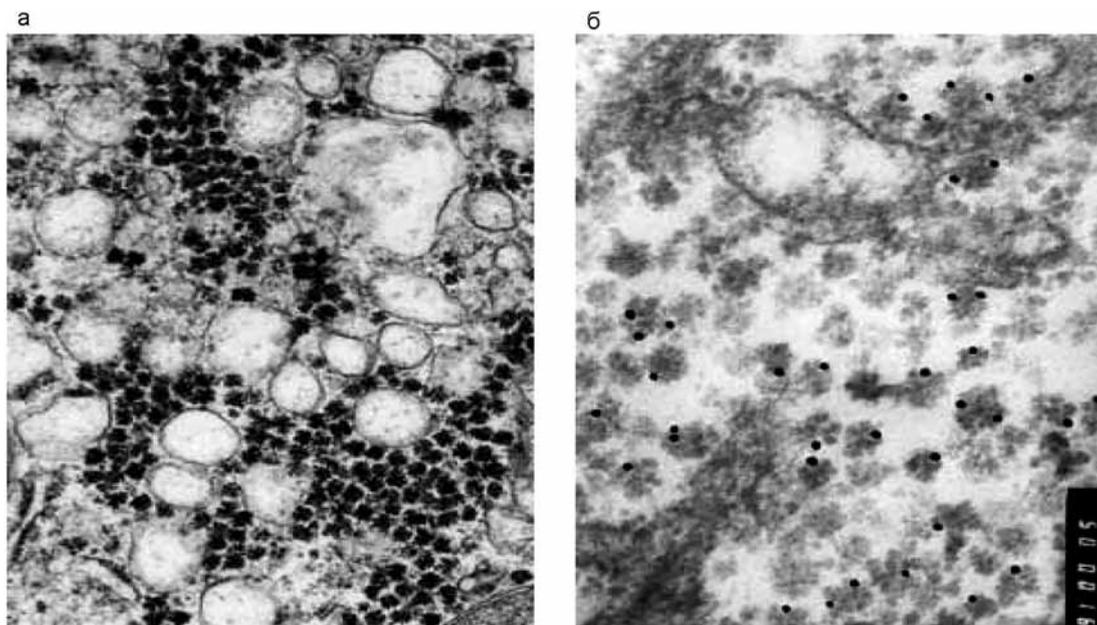
Тем не менее, на сегодняшний день сывороточные антитела к сердцевинному (core) белку (суммарные anti-HBc), т.е. нуклеокапсиду HBV, при отсутствии HBsAg считаются маркером перенесенного вирусного гепатита В. Однако более трех десятилетий назад был за-

---

Рахманова Аза Гасановна – д-р мед. наук проф., гл. инфекционист Ком. по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, зам. рук. С.-Петерб. центра СПИД, проф. каф. социально-значимых инфекций, Первый С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова (Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8); e-mail: aza.rakhmanova@gmail.com;

Александров Павел Андреевич – врач-инфекционист, Гор. поликлиника № 4 Василеостровского р-на Санкт-Петербурга (Россия, 199178, Санкт-Петербург, Большой пр., д. 59); e-mail: maxaon-vta@mail.ru;

Шаройко Владимир Владимирович – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. межфакультетской лаб. биомед. химии Ин-та химии, С.-Петерб. гос. ун-т (Россия, 198504, Санкт-Петербург, Петродворец, Университетский пр., д. 26); e-mail: sharoyko@gmail.com.



**Рис. 1.** Электронные микрофотографии HBV: а – множественные вирионы HBV в цитоплазме гепатоцита у пациента с оккультным гепатитом В (ув. 20 000); б – продукт иммуногистохимической реакции с моноклональными антителами к HBsAg и комплексом «протеин А – коллоидное золото» на вирусных частицах (ув. 50 000) [15].

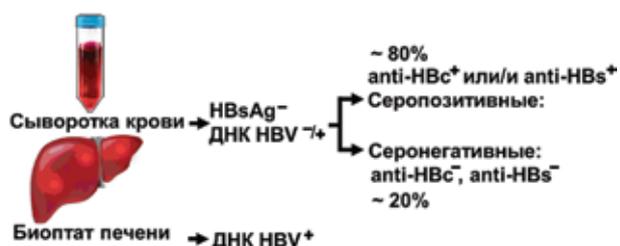
регистрирован случай переливания донорской крови без HBsAg и anti-HBs, но содержащей anti-HBcIgG, после чего реципиент был инфицирован HBV с развитием острого течения болезни [8, 20, 27].

Исследование биопсийного материала у негативных по HBsAg пациентов методом электронной микроскопии выявило наличие HBV в цитоплазме гепатоцитов. Как видно из рис. 1, а, вирусные частицы в цитоплазме гепатоцитов напоминают «рассыпанный горох». Принадлежность вирусных частиц к HBV была подтверждена электронно-микроскопической иммуноцитохимией с использованием моноклональных антител к HBsAg и комплекса «протеин А – коллоидное золото» для визуализации реакции образования комплекса антиген-антитело (рис. 1, б) [1]. Таким образом, факт наличия HBV не только подтверждает результаты иммуноцитохимической верификации оккультной HBV-инфекции, но и доказывает вирусную природу заболевания и опровергает первоначальный клинический диагноз об отсутствии HBV-инфекции [1, 13, 35].

Таким образом, разновидность формы течения HBV-инфекции, при которой серологические маркеры HBV могут быть отрицательными, а вирусная нагрузка столь незначительна, что чувствительности метода ПЦР (качественная реакция) недостаточно для определения ДНК HBV в сыворотке крови, получила название «оккультного гепатита В» (ОкГВ) (рис. 2) [46,

48, 52]. В отечественной литературе термин «оккультный гепатит В» используется редко и, как правило, его именуют как латентная или скрытая HBV-инфекция [3]. В связи с тем, что проявлением ОкГВ может быть цирроз или цирроз-рак печени [2], поэтому использование терминов латентный или скрытый гепатит В не совсем корректно. Более правильным является использование термина «оккультный гепатит В» (от англ. occult – неизвестный), который широко используется в зарубежной литературе.

Единственным маркером HBV-инфекции в таком случае могут быть суммарные антитела к сердцевинному белку вируса – anti-HBc. ОкГВ считается одной из возможных форм хронической HBV-инфекции [16]. В 2008 г. в Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) была утверждена формулировка понятия ОкГВ как инфекции, характеризующейся присутствием ДНК HBV в гепатоцитах печени и отсутствием поверхностного HBsAg HBV и,



**Рис. 2.** Маркеры оккультного гепатита В в сыворотке крови и биоптате печени [48, 52].

как правило, ДНК HBV в сыворотке крови при определении их доступными на сегодняшний день методами анализа [46].

В ряде исследований было установлено, что высокая концентрация ДНК HBV в сыворотке крови и наиболее тяжелые формы хронических заболеваний печени (например цирроз) являются основополагающими в печеночном онкогенезе [12, 56]. При этом, было показано, что риск развития ГЦК может оставаться высоким и у пациентов с серонегативным HBsAg и низким содержанием или полным отсутствием вирусной ДНК HBV в сыворотке при определении их рутинными методами с использованием стандартных тест-систем [42].

Золотым стандартом в постановке диагноза ОкГВ является выявление ДНК HBV в биоптате печеночной ткани и образце крови (периферические моноциты) [28, 49]. По ряду известных противопоказаний получение биоптата печени не всегда представляется возможным, поэтому диагноз ОкГВ часто основан на анализе образцов в сыворотке крови [46]. В сыворотке крови ДНК HBV не выявляется тест-системами, которые имеют предел обнаружения более чем  $10^3$  копий ДНК/мл. Согласно рекомендациям ВОЗ, ДНК HBV в количестве менее (равно) 15 МЕ/мл или 30 копий ДНК/мл может быть определено с использованием праймеров к консервативным участкам генома HBV, т.е. к генам S, C и X. Серологическими маркерами ОкГВ при хронических заболеваниях печени могут быть суммарные anti-HBc или усовершенствованные, модифицированные диагностические тест-системы, позволяющие выявить дефектные частицы HBV [21].

### Строение и молекулярная биология вируса гепатита В

HBV относится к семейству ДНК, содержащих вирусы гепатита. Вирион (т.е. вирус вне клетки хозяина) гепатита В имеет диаметр 42 нм и состоит из внешней липидной оболочки, нуклеопротеида, капсида и суперкапсида. Внутри капсида, имеющего форму икосаэдра, заключена молекула вирусной ДНК в комплексе с белком (нуклеопротеид). Геном HBV представлен частично релаксированной кольцевой ДНК (гсДНК), которая необычна тем, что является не полностью двухцепочечной молекулой. Одна из цепей («плюс-цепь») ДНК короче другой (длина варьирует от 1700 до 2800 нуклеотидов). Вторая цепь тоже не является замкнутой (длина варьирует от 3020 до 3320 нуклеотидов) [26]. К 5'-концу второй цепи молекулы ДНК ковалентно присоединена молекула полимеразы,

которая также обладает активностью обратной транскриптазы, необходимой для жизненного цикла HBV, проходящего через стадию синтеза ДНК на матрице РНК [32]. В геноме HBV идентифицированы 4 частично перекрывающихся открытых рамки считывания [9, 30]:

- пре-S/S, пре-C/C, РiХ [38], кодирующих, соответственно, 3 вирусных поверхностных белка (большой, средний и малый; последний соответствует белку HBsAg);
- ядерный антиген (HBcAg), растворимый антиген «е» (HBeAg);
- вирусная полимераз (обладает ферментативной активностью ДНК-полимеразы, обратной транскриптазы, РНКазы Н и терминальной протеинпраймазы);
- белок-регулятор экспрессии генов HBx, необходимый для репликации вируса и трансактивации экспрессии ряда генов ДНК гепатоцитов и генов самого HBV (рис. 3).

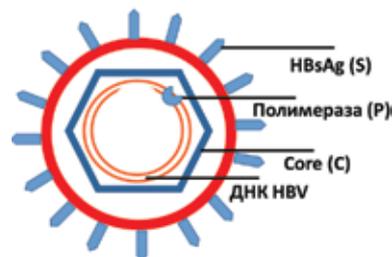


Рис. 3. Схема строения вируса гепатита В [9].

Жизненный цикл HBV включает несколько этапов (рис. 4):

1-й – независимо от типа клеток первичное прикрепление с последующим необратимым связыванием вируса со специфическим рецептором, называемым Na-таурохолат котранспортирующим полипептидом (NTCP) на поверхности гепатоцитов. NTCP транспортирует конъюгированные с глицином или таурином желчные кислоты [55];

2-й – высвобождение в цитоплазму ядерного нуклеокапсида, содержащего гсДНК, и его транспортировка вдоль микротрубочек к ядерной мембране;

3-й – высвобождение гсДНК в нуклеоплазму, в которой она подвергается репарации и превращается в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (сссДНК), которая в комплексе с гистоновыми и негистоновыми белками организуется в хроматиноподобную структуру, в так называемую вирусную мини-хромосому;

4-й – транскрипция сссДНК РНК-полимеразой II клетки-хозяина в геномную и субгеномную вирусные РНК;

5-й – экспорт из ядра и трансляция в цитоплазме транскриптов HBV в белки ви-



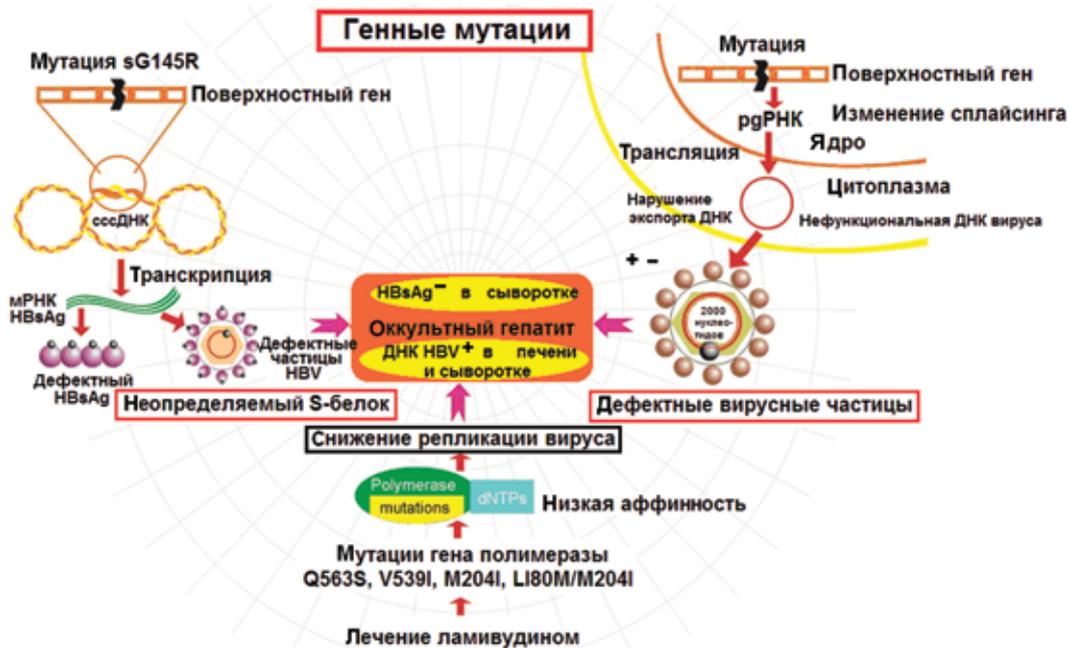


Рис. 5. Мутации в геноме вируса, приводящие к развитию оккультного гепатита В [37].

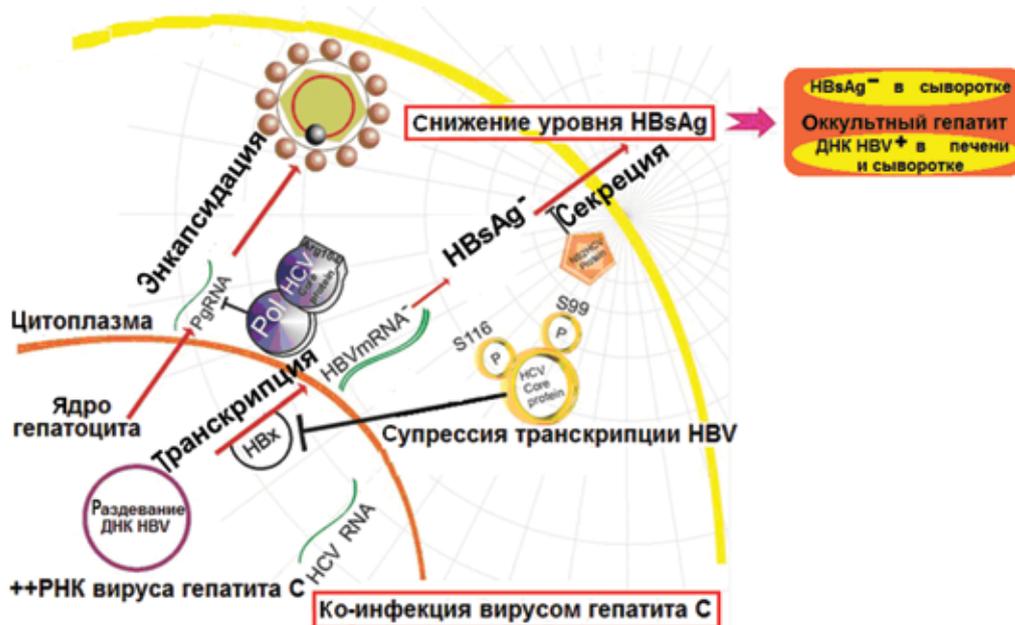


Рис. 6. Роль ко-инфекции с вирусом гепатита С в развитии оккультного гепатита В [37].

инфицированными HCV без ГЦК. В большинстве этих исследований распространенность ОкГВ у больных с HCV-инфекцией и ГЦК была 60–70 %, подтверждая, что ОкГВ представляет важный фактор риска для развития ГЦК у больных с хронической HCV-инфекцией и синергического взаимодействия между ОкГВ и HCV в развитии ГЦК [43]. В клинических исследованиях было установлено, что в условиях индукции иммуносупрессии, например, при онкогематологических заболеваниях, алко-

лизме, иммуносупрессивной терапии и т.д., происходит реактивация ОкГВ с появлением манифестной HBV-инфекции [33, 34, 39, 41]. Участие иммунной системы в этом процессе также подтверждается наличием реакции Т-клеток памяти против антигенов HBV, которые присутствовали несколько лет (после выздоровления) после перенесенного острого HBV [14].

При ОкГВ синтезируются незначительные количества антигенов, которые не выявляются

доступными методами, но их достаточно для формирования HBV-специфического ответа Т-клеток. Установлено, что при трансплантации печени у больных с гепатитом В наблюдается персистенция ОкГВ, при этом ухудшается прогноз у оперированных больных, чаще отмечаются смертельные исходы [14].

Клиническая значимость ОкГВ полностью не выяснена и активно исследуется. Согласно статистическим данным, ОкГВ выявляется у 0,1–2,4 % доноров крови, у 5 % – населения США, у 7,5–16,0 % – представителей азиатской популяции, у 45–50 % – инъекционных наркоманов, больных гемофилией и гломерулонефритом [19, 29, 36], у 8–51 % – больных с ВИЧ [19, 23] и у 30–95 % – больных с хроническим гепатитом С и отрицательным HBsAg [18]. С большой частотой выявляется ОкГВ у больных с гломерулонефритом [47]. На рис. 7 обобщены возможные клинические последствия, связанные с наличием ОкГВ-инфекции.

За исключением некоторых случаев, когда отсутствие HBsAg обусловлено генетической гетерогенностью HBV (инфекции с вариантами вируса, которые репликативно дефектны или продуцируют модифицированный HBsAg, делающий его незаметным для диагностических тест-систем), в большинстве случаев ОкГВ связан с репликацией вируса, которая значительно подавлена в результате активации защитных механизмов хозяина. Следует отметить, что это подавление не является абсолютным; при этом очень низкий уровень репликации и транскрипции вируса может сохраняться в течение длительного времени и при определенных обстоятельствах приводить к вирусной реактивации и развитию «открытой» инфекции [44]. По этой причине за пациентами с ОкГВ требуется длительное динамическое наблюдение в течение многих лет [27].



Рис. 7. Клинические последствия, вызванные оккультным гепатитом В [21].

Клинические проявления реактивации HBV могут быть вызваны различными факторами, включая нарушение функции печени [33]. Скорость реактивации вируса гепатита В значительно варьирует в различных клинических группах [10, 34, 57]. Реактивация HBV встречается у пациентов как с наличием HBsAg [10], так и с отсутствием HBsAg в сыворотке крови [22]. Например, реактивация оккультной HBV-инфекции, ведущей к клиническим проявлениям гепатита, наблюдалась у пациентов без HBsAg, перенесших химиотерапию [25]. В результате химиотерапии отмечались летальные исходы в 37,5 % случаев на фоне манифестации ОкГВ и развития острой печеночной недостаточности. При этом выявление ОкГВ в этой группе больных ранее не отмечалось. Также сообщается о клинических проявлениях ОкГВ при лечении преднизолоном пациента с нефротическим синдромом [15]. Таким образом, химические вещества, в данном случае лекарственные средства, являются провоцирующим фактором в развитии клинических проявлений ОкГВ. О систематическом воздействии на печень другого химического вещества – алкоголя при ОкГВ ранее в литературе не сообщалось. Хотя известно, что алкоголь противопоказан пациентам с хроническими вирусными гепатитами В и С в связи с ускоренной прогрессией дисфункции печени при злоупотреблении алкогольными напитками. Алкоголь взаимодействует с явной HBV-инфекцией в результате повреждения печени и, следовательно, при оккультном гепатите В алкоголь также оказывает серьезное повреждающее воздействие на гепатоциты [39, 41].

У отечественных исследователей впервые термин «оккультный гепатит В» используется в работе Н.Д. Ющука, Е.А. Климановой и О.О. Знойко [6], при котором в печени выявляется высокий уровень репликации HBV, а в крови определяется только суммарный anti-HBc. В этом же году была опубликована статья А.В. Семенова, С.С. Вашуковой и А.Г. Рахмановой [5], в которой указывается, что изолированное обнаружение суммарных anti-HBc свидетельствует о наличии оккультного гепатита В, что было отмечено в 14,9 % случаев среди больных, находящихся на диспансерном учете в поликлиниках. У этих больных ДНК HBV выявлялась в сыворотке крови в 4,8 % случаев.

### Заключение

В отечественной литературе, санитарно-эпидемиологических правилах по профилактике вирусного гепатита В рекомендовано

обследование групп риска и доноров только на наличие HBsAg [4]. Необходимо внедрить в систему обследования донорской крови и ее компонентов, а также доноров органов определение не только HBsAg, но и суммарных анти-НВс во избежание заражения реципиентов вирусом гепатита В.

Изменение структуры HBsAg и мутации ДНК HBV затрудняет их выявление в крови даже высокочувствительными методами. Это требует создания новых диагностических тест-систем или определения ДНК HBV в биоптатах печени.

Окультный гепатит В протекает в виде манифестной прогрессирующей формы, вплоть до цирротической стадии, и является причиной смертельного исхода с возможным развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

#### Литература

1. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Громова Н.И. [и др]. Проблемы скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2012. № 4. С. 58–66.
2. Рахманова А.Г. Клинико-морфологические сопоставления окультного гепатита В: по материалам клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина 2010–2013 гг. // Инфекционные болезни-2014. СПб., 2014. С. 198–203.
3. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В: утв. Минздравом России 06.08.2014 г. № 17-00-5704 / исп.: Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М. [и др.]. М., 2014. 70 с.
4. Профилактика вирусного гепатита В: сан.-эпидемиол. правила СП 3.11.1.2341-08 : утв. постановлением Гл. гос. сан. врачом России от 28.02.2008 г. № 14 // Рос. газета. 05.04.2008, № 4631.
5. Семенов А.В., Вашукова С.С., Рахманова А.Г. Предварительные итоги лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С в г. Санкт-Петербурге // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2010. № 3. С. 61–64.
6. Ющук Н.Д., Климанова Е.А., Знойко О.О. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2010. № 6. С. 4–60.
7. Allain J.P., Mihaljevich I., Gonzalez-Fraile M.I. [et al.]. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection // Transfusion. 2013. Vol. 53, N 7. P. 1405–1415.
8. Arababadi M.K., Hassanshahi G., Pourfathollah A.A. [et al.]. Post-Transfusion Occult Hepatitis B (OBI): A Global Challenge for Blood Recipients and Health Authorities // Hepatitis Monthly. 2011. Vol. 11, N 9. P. 714–718.
9. Beck J., Nassal M. Hepatitis B virus replication // World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13, N 1. P. 48–64.
10. Berger A., Preiser W., Kachel H.G. [et al.]. HBV reactivation after kidney transplantation // J. Clin. Virol. 2005. Vol. 32, N 2. P. 162–165.
11. Castillo J., Martinez-Araj O.T., Bartolamej M.R. [et al.]. High prevalence of occult Hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies // *Ridney international*. 2014. Vol. 86, N 3. P. 619–624.
12. Chen C.J., Yang H.I., Su J. [et al.]. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // *JAMA*. 2006. Vol. 295, N 1. P. 65–73.
13. Chevallier-Queyron P., Chemin I. Immunostochimistry as a Tool for Chronic Hepatitis Diagnosis, Liver Biopsy // The important practical results and modern lines in studying diseases of the stomach and duodenum / Ed. Hirokazu Takahashi. University Campus STeP Ri. 2011. P. 56.
14. Ciesek S., Helfritz F.A., Lehmann U. [et al.]. Persistence of occult hepatitis B after removal of the hepatitis B virus-infected liver // *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 197, N 3. P. 355–360.
15. Du W., Zheng Z., Han S. [et al.]. HBV reactivation in an occult HBV infection patient treated with prednisone for nephrotic syndrome: case report and literature review // *BMC Infect. Dis.* 2013. Vol. 13. P. 394–398.
16. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57, N 1. P. 167–185.
17. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132, N 7. P. 2557–2576.
18. Fang Y., Shang Q.L., Liu J.Y. [et al.]. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China // *J. Infect.* 2009. Vol. 58, N 5. P. 383–388.
19. Filippini P., Coppola N., Pisapia R. [et al.]. Impact of occult hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy // *Aids*. 2006. Vol. 20, N 9. P. 1253–1260.
20. Fontenele A.M.M., Filho N.S., Ferreira A.S.P. Occult hepatitis B in patients on hemodialysis: a review // *Annals of Hepatology*. 2013. Vol. 12, N 4. P. 359–363.
21. Gonzalez J., Nararro J., Rodrigersde S.E., Martinez A. Diagnosis and management of occult hepatitis B virus infection: a short revive // *Hepatology*. 2015. Vol. 3, N 1. P. 63–69.
22. Hass M. Functional analysis of hepatitis B virus reactivating in hepatitis B surface antigen-negative individuals // *Hepatology*. 2005. Vol. 42, N 1. P. 93–103.
23. Hofer M., Joller-Jemelka H.I., Grob P.J. [et al.]. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998. Vol. 17, N 1. P. 6–13.
24. Huang X., Hollinger F. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma a systematic review // *J. Viral Hepatology*. 2014. Vol. 21, N 3. P. 153–162.
25. Hui C.K. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 131, N 1. P. 59–68.

26. Kay A., Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution // *Virus research*. 2007. Vol. 127, N 2. P. 164–176.
27. Ke Q.H. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // *Journal of Viral Hepatitis*. 2002. Vol. 9, N 4. P. 243–257.
28. Lai C.L., Yuen M.F. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy // *Hepatology*. 2013. Vol. 57, N 1. P. 399–408.
29. Larrubia J.R. Occult hepatitis B virus infection: A complex entity with relevant clinical implications // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17, N 12. P. 1529–1530.
30. Lee W.M. Hepatitis B virus infection // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337, N 24. P. 1733–1745.
31. Levrero M., Pollicino T., Petersen J. [et al.]. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 51, N 3. P. 581–592.
32. Locarnini S. Molecular Virology of Hepatitis B Virus // *Seminars in Liver Disease*. 2004. Vol. 24, Suppl. 1. P. 3–10.
33. Lok A.S. [et al.]. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study // *Gastroenterology*. 1991. Vol. 100, N 1. P. 182–188.
34. Manzano-Alonso M.L., Castellano-Tortajada G. [et al.]. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17, N. 12. P. 1531–1537.
35. Martinez M.C., Kok C.C., Baleriola C. [et al.]. Investigation of occult hepatitis B virus infection in anti-hbc positive patients from a liver clinic // *PLoS One*. 2015. Vol. 12, N 10. P. 1–13.
36. Minuk G.Y., Sun D.F., Greenberg R. [et al.]. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population // *J. Hepatol.* 2004. Vol. 40, N 5. P. 1072–1077.
37. Morales R.J., Vargas G. Occult HBV infection: A faceless enemy in liver cancer development viruses // *Viruses*. 2014. Vol. 6, N 4. P. 1590–1611.
38. Nassal M. Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way // *Virus Res*. 2008. Vol. 134, N 1. P. 235–249.
39. Parés A., Barrera J.M., Caballería J. [et al.]. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury // *J. Hepatology*. 1990. Vol. 12, N 6. P. 1295–1299.
40. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 // *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 118, N 12. P. 3030–3044.
41. Pettigrew N.M., Goudie R.B., Russell R.I., Chaudhuri A.K. Evidence for a role of hepatitis virus B in chronic alcoholic liver disease // *Lancet*. 1972. Vol. 7, N 2. P. 724–725.
42. Pollicino T., Saitta C., Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus // *Carcinogenesis*. 2011. Vol. 32, N 8. P. 1122–1132.
43. Pollicino T., Saitta C. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterology*. 2014. Vol. 28, N 20. P. 5951–5961.
44. Pollicino T., Raimondo G. Occult hepatitis B infection // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61, N 3. P. 688–689.
45. Raimondo G., Burk R.D., Lieberman H.M. [et al.]. Interrupted replication of hepatitis B virus in liver tissue of HBsAg carriers with hepatocellular carcinoma // *Virology*. 1988. Vol. 166, N 1. P. 103–112.
46. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R. [et al.]. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 49, N 4. P. 652–657.
47. Raimondo G., Pollicino T., Romano L., Zaneetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection // *Pathol. Biol.* 2010. Vol. 58, N 4. P. 254–257.
48. Raimondo G., Caccamo G., Filomia R., Pollicino T. Occult HBV infection // *Semin Immunopathol.* 2013. Vol. 35, N 1. P. 39–52.
49. Samal J., Kandpal M., Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection // *Clin. Microbiol. Rev.* 2012. Vol. 25, N 1. P. 142–163.
50. Shi Y., Wu Y.H., Wu W. [et al.]. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis // *Liver Int.* 2012. Vol. 32, N 1. P. 231–240.
51. Squadrito G., Spinella R., Raimondo G. The Clinical Significance of occult HBV infection // *Annals of Gastroenterology*. 2014. Vol. 27, N 1. P. 15–19.
52. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // *Lancet Infect Dis*. 2002. Vol. 2, N 8. P. 479–486.
53. Urashima T., Saigo K., Kobayashi S. [et al.]. Identification of hepatitis B virus integration in hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma tissues // *J. Hepatol.* 1997. Vol. 26, N 4. P. 771–778.
54. Urban S., Schulze A., Dandri M., Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52, N 2. P. 282–284.
55. Yan H., Zhong G., Xu G. [et al.]. Sodium taurocholatecotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus // *Elife*. 2012. Vol. 13, N 1. P. 1–28.
56. Yang H.I., Yuen M.F., Chan H.L. [et al.]. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12, N 6. P. 568–574.
57. Yeo W. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, N 4. P. 605–611.
58. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview // *Vaccine*. 2008. Vol. 26, N 18. P. 6266–6273.
59. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42, N 3. P. 302–308.

Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2015. N 3. P. 78–87.

**Rakhmanova A.G., Aleksandrov P.A., Sharoyko V.V.** Okkul'tnyi gepatit V, ego rol' v rasprostraneni i razviti i gepatotsellyulyarnoi kartsinomy (obzor) [Occult hepatitis B and its role in spread of the infection and development of hepatocellular carcinoma (review)]

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Russia, 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo Str., 6/8);  
State outpatient department N 4 (Russia, 199178, Saint Petersburg, Bol'shoy prospekt, 59);  
Institute of Chemistry of Saint-Petersburg State University  
(Russia, 198504, Saint-Petersburg, Petrodvorets, Universitetskii pr., 26)

Rakhmanova Aza Gasanovna – Dr. Med. Sci. Prof., chief infectious disease specialist of the Health Committee of Saint Petersburg Government, deputy head of the Saint Petersburg AIDS Center, Professor of socially significant infections department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Russia, 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo Str., 6/8); e-mail: aza.rakhmanova@gmail.com;

Aleksandrov Pavel Andreevich – infection disease doctor, State outpatient department N 4 (Russia, 199178, Saint Petersburg, Bol'shoy prospekt, 59); e-mail: maxaon-vma@mail.ru;

Sharoyko Vladimir Vladimirovich – Dr. Biol. Sci., PhD, leading scientist of the interdepartment biomedicine chemistry laboratory, Institute of Chemistry of Saint-Petersburg State University (Russia, 198504, Saint-Petersburg, Petrodvorets, Universitetskii pr., 26); e-mail: sharoyko@gmail.com

**Abstract.** Occult hepatitis B is a form of chronic viral hepatitis B infection in which its main serological marker (HBsAg) is absent, and HBV DNA is determined with a high level of replication in the liver and rarely in the serum. Occult hepatitis B can be detected only by one marker - total antibody to the core protein of virus – anti-HBc. The factors influencing the occurrence of occult hepatitis B, its distribution among the population and the development of hepatocellular carcinoma are reviewed in the paper. The need to develop new diagnostic test systems for blood and organ donors as well as high-risk persons is discussed.

**Keywords:** viral hepatitis B, occult hepatitis B, HBsAg, anti-HBc, HBc, anti-HBs, DNA HBV, hepatocellular carcinoma.

### References

1. Morozov I.A., Il'chenko L.Yu., Gromova N.I. [et al.]. Problemy skrytoi infektsii, vyzvannoi virusom gepatita V [Problems of latent infection caused by the hepatitis B virus]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology]. 2012. N 4. Pp. 58–66. (In Russ.)
2. Rakhmanova A.G. Kliniko-morfologicheskie sopostavlenii okkul'tnogo gepatita V : po materialam klinicheskoi infektsionnoi bol'nitsy im. S.P. Botkina 2010–2013 gg. [Clinical and morphological comparison of occult hepatitis B: data of Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, 2010–2013]. *Infektsionnye bolezni–2014* [Infectious Diseases-2014]. Sankt-Peterburg. 2014. Pp. 198–203. (In Russ.)
3. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitom V : utverzhdeny Ministerstvom zdravookhraneniya Rossii 06.08.2014 g. № 17-00-5704 [Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B: approved by Russian Ministry of Health, 08.06.2014 N 17-00-5704]. Compilers: Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maevskaya M. [et al.]. Moskva. 2014. 70 p. (In Russ.)
4. Profilaktika virusnogo gepatita V : sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.11.1.2341-08 [Prevention of hepatitis B: sanitation and epidemiological rules SP 3.11.1.2341-08]. *Rossiiskaya gazeta* [Russian Gazette]. 05.04.2008, N 4631. (In Russ.)
5. Semenov A.V., Vashukova S.S., Rakhmanova A.G. Predvaritel'nye itogi laboratornoi diagnostiki virusnykh gepatitov V i S v g. Sankt-Peterburge [Preliminary results of laboratory diagnostics of viral hepatitis B and C in St. Petersburg] *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2010. N 3. Pp. 61–64. (In Russ.)
6. Yushchuk N.D., Klimanova E.A., Znoiko O.O. Protokol diagnostiki i lecheniya bol'nykh virusnymi gepatitami V i S [Guidelines for diagnostics and treatment of patients with viral hepatitis B and C]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology]. 2010. N 6. Pp. 4–60. (In Russ.)
7. Allain J.P., Mihaljevich I., Gonzalez-Fraile M.I. [et al.]. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection. *Transfusion*. 2013. Vol. 53, N 7. Pp. 1405–1415.
8. Arababadi M.K., Hassanshahi G., Pourfathollah A.A. [et al.]. Post-Transfusion Occult Hepatitis B (OBI): A Global Challenge for Blood Recipients and Health Authorities. *Hepatitis Monthly*. 2011. Vol. 11, N 9. Pp. 714–718.
9. Beck J., Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, N 1. Pp. 48–64.
10. Berger A., Preiser W., Kachel H.G. [et al.]. HBV reactivation after kidney transplantation. *J. Clin. Virol.* 2005. Vol. 32, N 2. Pp. 162–165.
11. Castillo J., Martinez-Araj O.T., Bartolamej M.R. [et al.]. High prevalence of occult Hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies. *Ridney international*. 2014. Vol. 86, N 3. Pp. 619–624.
12. Chen C.J., Yang H.I., Su J. [et al.]. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006. Vol. 295, N 1. Pp. 65–73.
13. Chevallier-Queyron P., Chemin I. Immunostochimistry as a Tool for Chronic Hepatitis Diagnosis, Liver Biopsy. The important practical results and modern lines in studying diseases of the stomach and duodenum. Ed. Hirokazu Takahashi. University Campus STeP Ri. 2011. P. 56.
14. Ciesek S., Helfritz F.A., Lehmann U. [et al.]. Persistence of occult hepatitis B after removal of the hepatitis B virus-infected liver. *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 197, N 3. Pp. 355–360.
15. Du W., Zheng Z., Han S. [et al.]. HBV reactivation in an occult HBV infection patient treated with prednisone for nephrotic syndrome: case report and literature review. *BMC Infect. Dis.* 2013. Vol. 13. Pp. 394–398.
16. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. N 1. Pp. 167–185.
17. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132, N 7. Pp. 2557–2576.
18. Fang Y., Shang Q.L., Liu J.Y. [et al.]. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. *J. Infect.* 2009. Vol. 58. N 5. Pp. 383–388.
19. Filippini P., Coppola N., Pisapia R. [et al.]. Impact of occult hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy. *Aids*. 2006. Vol. 20, N 9. Pp. 1253–1260.
20. Fontenele A.M.M., Filho N.S., Ferreira A.S.P. Occult hepatitis B in patients on hemodialysis: a review. *Annals of Hepatology*. 2013. Vol. 12, N 4. Pp. 359–363.
21. Gonzalez J., Nararro J., Rodrigues S.E., Martinez A. Diagnosis and management of occult, hepatitis B virus infection: a short review. *Hepatology*. 2015. Vol. 3, N 1. Pp. 63–69.
22. Hass M. Functional analysis of hepatitis B virus reactivating in hepatitis B surface antigen-negative individuals. *Hepatology*. 2005. Vol. 42, N 1. Pp. 93–103.

23. Hofer M., Joller-Jemelka H.I. Grob P.J. [et al.]. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998. Vol. 17, N 1. Pp. 6–13.
24. Huang X., Hollinger F. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma a systematic review. *J. Viral Hepatology*. 2014. Vol. 21, N 3. Pp. 153–162.
25. Hui C.K. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006. Vol. 131, N 1. Pp. 59–68.
26. Kay A., Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus research*. 2007. Vol. 127, N 2. Pp. 164–176.
27. Ke Q.H. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J. of Viral Hepatitis*. 2002. Vol. 9, N 4. Pp. 243–257.
28. Lai C.L., Yuen M.F. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy // *Hepatology*. 2013. Vol. 57, N 1. Pp. 399–408.
29. Larrubia J.R. Occult hepatitis B virus infection: A complex entity with relevant clinical implications. *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17, N 12. Pp. 1529–1530.
30. Lee W.M. Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337, N 24. Pp. 1733–1745.
31. Levrero M., Pollicino T., Petersen J. [et. al.]. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2009. Vol. 51, N 3. Pp. 581–592.
32. Locarnini S. Molecular Virology of Hepatitis B Virus. *Seminars in Liver Disease*. 2004. Vol. 24, Suppl. 1. Pp. 3–10.
33. Lok A.S. [et al.]. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. *Report of a prospective study. Gastroenterology*. 1991. Vol. 100, N 1. Pp. 182–188.
34. Manzano-Alonso M.L., Castellano-Tortajada G. [et al.]. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17, N. 12. Pp. 1531–1537.
35. Martinez MC, Kok CC, Baleriola C, [et al.]. Investigation of occult hepatitis B virus infection in anti-hbc positive patients from a liver clinic. *PLoS One*. 2015. Vol. 12, N 10. Pp. 1–13.
36. Minuk G.Y., Sun D.F., Greenberg R. [et al.]. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *J. Hepatol.* 2004. Vol. 40, N 5. Pp. 1072–1077.
37. Morales R.J., Vargas G. Occult HBV infection: A faceless enemy in liver cancer development viruses. *Viruses*. 2014. Vol. 6, N 4. Pp. 1590–1611.
38. Nassal M. Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus Res*. 2008. Vol. 134, N 1. Pp. 235–249.
39. Parés A., Barrera J.M., Caballeria J. [et al.]. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *J. Hepatology*. 1990. Vol. 12, N 6. Pp. 1295–1299.
40. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 118, N 12. Pp. 3030–3044.
41. Pettigrew N.M., Goudie R.B., Russell R.I., Chaudhuri A.K. Evidence for a role of hepatitis virus B in chronic alcoholic liver disease. *Lancet*. 1972. Vol 7, N 2. Pp. 724–725.
42. Pollicino T., Saitta C., Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis*. 2011. Vol. 32, N 8. Pp. 1122–1132.
43. Pollicino T., Saitta C. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterology*. 2014. Vol. 28, N 20. Pp. 5951–5961.
44. Pollicino T., Raimondo G. Occult hepatitis B infection. *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61, N 3. Pp. 688–689.
45. Raimondo G. Burk R.D., Lieberman H.M. [et al.]. Interrupted replication of hepatitis B virus in liver tissue of HBsAg carriers with hepatocellular carcinoma. *Virology*. 1988. Vol. 166, N 1. Pp. 103–112.
46. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R. [et al.]. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2008. Vol. 49, N 4. Pp. 652–657.
47. Raimondo G., Pollicino T., Romano L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol. Biol.* 2010. Vol. 58, N 4. Pp. 254–257.
48. Raimondo G., Caccamo G., Filomia R., Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol.* 2013. Vol. 35, N 1. Pp. 39–52.
49. Samal J., Kandpal M., Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012. Vol. 25, N 1. Pp. 142–163.
50. Shi Y., Wu Y.H., Wu W. [et. al.]. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int.* 2012. Vol. 32, N 1. Pp. 231–240.
51. Squadrito G., Spinella R., Raimondo G. The Clinical Significance of occult HBV infection. *Annals of Gastroenterology*. 2014. Vol. 27, N 1. Pp. 15–19.
52. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002. Vol. 2, N 8. Pp. 479–486.
53. Urashima T., Saigo K., Kobayashi S. [et al.]. Identification of hepatitis B virus integration in hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma tissues. *J. Hepat.* 1997. Vol. 26, N 4. Pp. 771–778.
54. Urban S., Schulze A., Dandri M., Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52, N 2. Pp. 282–284.
55. Yan H., Zhong G., Xu G. [et al.]. Sodium taurocholatescotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012. Vol. 13, N 1. Pp. 1–28.
56. Yang H.I., Yuen M.F., Chan H.L. [et al.]. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12, N 6. Pp. 568–574.
57. Yeo W. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, N 4. Pp. 605–611.
58. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine*. 2008. Vol. 26, N 18. Pp. 6266–6273.
59. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42, N 3. Pp. 302–308.