

9. Kim K.H., Chang H.Y., Park J.Y. et al. Spontaneous HBsAg loss in Korean patients: relevance of viral genotypes, S gene mutations, and covalently closed circular DNA copy numbers. *Clin. Mol. Hepatol.* 2014, 20 (3): 251-260.
10. Kishk R., Atta H.A., Ragheb M. et al. Genotype characterization of occult hepatitis B virus strains among Egyptian chronic hepatitis C patients. *East. Mediterr. Health. J.* 2014, 20 (2): 130-138.
11. Ozaras R., Inanc B.I., Yemisen M. et al. Epidemiology of HBV subgenotypes D. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015, 39 (1): 28-37.
12. Pollicino T., Saitta C. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20: 5951-5961.
13. Ramachandran S., Purdy M.A., Xia G. et al. Recent population expansions of hepatitis B virus in the United States. *Virology.* 2014, 88 (24): 13971-13980.
14. Rizvi M., Azam M., Sultan A. et al. Prevalence of genotype D in chronic liver disease patients with occult HBV infection in northern region of India. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2014, 57 (4): 537-541.
15. Ruzibakiev R., Kato H., Ueda R. et al. Risk factors and seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection in Uzbekistan. *Intervirol.* 2001, 44 (6): 327-332.
16. Tallo T., Norder H., Tefanova V. et al. Hepatitis B virus genotype D strains from Estonia share sequence similarity with strains from Siberia and may specify ayw4. *J. Med. Virol.* 2004, 74: 221-227.
17. Tallo T., Tefanova V., Priimagi L. et al. D2: major subgenotype of hepatitis B virus in Russia and the Baltic region. *J. Gen. Virol.* 2008, 89: 1829-1839.
18. Yuen M.F., Lai C.L. Hepatitis B virus genotypes: natural history and implications for treatment. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2007, 1: 321-328.
19. Zehender G., Shkjezi R., Ebranati E. et al. Reconstruction of the epidemic history of hepatitis B virus genotype D in Albania. *Infect. Genet. Evol.* 2012, 12: 291-298.

*Поступила 23.03.16*

Контактная информация: Останкова Ю.В.,  
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, р.т. (812)233-20-92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

*А.В.Семенов<sup>1,2,3</sup>, Ю.В.Останкова<sup>1</sup>, Х.Н.Файзуллаев<sup>4</sup>,  
Е.И.Казакова<sup>4</sup>, А.В.Козлов<sup>3</sup>, Э.И.Мусабаев<sup>4</sup>, Арег А.Тотоян<sup>1,2</sup>*

## **КОЛЬЦЕВАЯ КОВАЛЕНТНО ЗАМКНУТАЯ ДНК ВГВ КАК МАРКЕР РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОККУЛЬТНОГО ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ С ВГВ, ВГД И ВГС ИНФЕКЦИЕЙ В УЗБЕКИСТАНЕ**

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, <sup>2</sup>Государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, <sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, С.-Петербург; <sup>4</sup>НИИ вирусологии, Ташкент, Узбекистан

*Цель.* Оценить значимость кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вирусного гепатита В в качестве маркера для выявления оккультного вирусного гепатита В у жителей Узбекистана, страдающих гепатитами разного генеза. *Материалы и методы.* Материалом исследования служили плазма крови и биоптаты печени 39 пациентов с различной степенью выраженности фиброза печени и циррозом. Выявление кольцевой ковалентно замкнутой ДНК ВГВ проводили согласно методике Pollicino T. et al. (2004). *Результаты.* Кольцевая ковалентно замкнутая ДНК вирусного гепатита В была выявлена в 82% образцах, в том числе, у 54,5% пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и у 100% пациентов с гепатитом неясной этиологии. При количественной оценке содержания кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вирусного гепатита В в тканях печени у пациентов с ХВГВ было показано в среднем 2,5 копии генома ВГВ в виде ккз ДНК на клетку, у пациентов с ХВГВ + D в среднем 0,7 копий/клетку, у пациентов с коинфекцией ВГС + ВГВ

0,5 копий/клетку, у пациентов с ХВГС в среднем 0,12 копий/клетку, у пациентов с криптогенным гепатитом 0,2 копий/клетку. *Заключение.* Обнаружение ДНК ВГВ представляет собой сложную задачу для эффективной лабораторной диагностики гепатита. Выявление ккз ДНК ВГВ как маркера оккультного гепатита В у больных с ХВГС и пациентов с гепатитом неясной этиологии представляется важным фактором для диагностики, подбора адекватной терапии, прогнозирования исхода заболевания и предотвращения развития тяжелых заболеваний печени.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 43—49

Ключевые слова: оккультный гепатит В, ккз ДНК, криптогенный гепатит, секвенирование, Узбекистан

*A.V.Semenov*<sup>1,2,3</sup>, *Yu.V.Ostankova*<sup>1</sup>, *Kh.N.Faizullaev*<sup>4</sup>,  
*E.I.Kazakova*<sup>4</sup>, *A.V.Kozlov*<sup>3</sup>, *E.I.Musabaev*<sup>4</sup>, *Areg A.Totolyan*<sup>1,2</sup>

## HBV COVALENTLY CLOSED CIRCULAR DNA AS A MARKER OF PREVALENCE OF OCCULT HEPATITIS B IN PATIENTS WITH HBV, HDV AND HCV INFECTION IN UZBEKISTAN

<sup>1</sup>Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, <sup>2</sup>Pavlov State Medical University, <sup>3</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup>Research Institute of Virology, Tashkent, Uzbekistan

*Aim.* Evaluate significance of covalently closed circular DNA of hepatitis B virus as a marker for detection of occult viral hepatitis B in Uzbekistan population with hepatitis of various genesis. *Materials and methods.* Blood plasma and liver biopsy from 39 patients with different severity levels of liver fibrosis and cirrhosis served as study material. HBV covalently closed circular DNA detection was carried out according to Pollicino T. et al. (2004). *Results.* Covalently closed circular DNA of hepatitis B virus was detected in 82% of samples, including in 54.5% of patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) and in 100% of patients with hepatitis of unknown etiology. Quantitative evaluation of content of covalently closed circular DNA of hepatitis B virus in liver tissue in patients with CVHB has shown an average of 2.5 copies of HBV genome as ccc DNA per cell, in patients with CVHB + D an average of 0.7 copies/cell, in patients with co-infection by HCV and HBV — 0.5 copies/cell, in patients with CVHC an average of 0.12 copies/cell, and in patients with cryptogenic hepatitis — 0.2 copies/cell. *Conclusion.* Detection of HBV DNA is a complex problem for effective laboratory diagnostics of hepatitis. Detection of HBV ccc DNA as a marker of occult hepatitis B in patients with CVHC and patients with hepatitis of unclear etiology is an important factor for diagnostics, selection of adequate therapy, prognosis of disease outcome and prevention of development of severe liver diseases.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 5, P. 43—49

Key words: occult hepatitis B, ccc DNA, cryptogenic hepatitis, sequencing, Uzbekistan

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных гепатотропных вирусов, поражающих печень и способных вызывать как острое, так и хроническое течение заболевания, является вирус гепатита В (ВГВ). Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) — основная причина тяжелых заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, от которых ежегодно умирают более 780 000 человек [9]. Хронизация ВГВ происходит у 90% детей, инфицированных при рождении, 25 — 50% детей, инфицированных в 1 — 5 лет и 1 — 5% людей, инфицированных в старшем детском и зрелом возрасте. Более чем у 20% заразившихся в зрелом возрасте больных развивается цирроз или рак печени, при этом наличие поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и его уровень в сы-

воротке являются основными маркерами, используемыми в диагностике и прогнозе ХВГВ, а также в оценке риска развития данных заболеваний.

В то же время, одной из форм естественного течения ХВГВ является оккультный гепатит В, характеризующийся сохранением ДНК ВГВ в печени и значительно реже в периферической крови пациентов с негативным НВsAg. Предполагают, что механизм данного явления связан с длительным сохранением в ядрах гепатоцитов кольцевой ковалентно замкнутой (ккз) ДНК ВГВ, способной становиться матрицей для субгеномных и прегеномных копий РНК, на основе которых синтезируется вирусный геном и вирусные белки [7]. При этом, в большинстве случаев репликация вируса и экспрессия генов могут быть подавлены настолько, что вирусная нагрузка в периферической крови больного крайне низка, вплоть до невозможности выявить ДНК ВГВ стандартными методами, но элиминации вируса при подавлении репликации не происходит. Несмотря на отсутствие в периферической крови НВsAg, большинство пациентов с оккультным гепатитом В являются серопозитивными по одному или нескольким серологическим маркерам — в зависимости от фазы течения заболевания анти-НВs, НВеAg, анти-НВе, анти-НВсog. Однако более 20% больных серонегативны по всем маркерам ВГВ [17].

Распространенность оккультного ВГВ в мире варьирует, однако это может быть связано не только с биологическими особенностями вируса и частотой встречаемости ВГВ на той или иной территории, но и с методом выявления вируса.

Согласно данным литературы, оккультный ВГВ может сопровождать заболевания печени, имеющие иные причины, например безалкогольный стеатогепатоз, аутоиммунный гепатит, хронический вирусный гепатит С (ХВГС) и другие [14]. При этом оккультный ВГВ может играть существенную роль в развитии фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [11].

Как известно, почти 30% хронических вирусных гепатитов остаются не выявленными. Немалую долю среди них занимают пациенты с тяжелыми заболеваниями печени, этиологию которых не удастся определить. Было показано, что более чем 8% пациентов с криптогенным гепатитом инфицированы ВГВ в скрытой форме [13]. Для пациентов с аутоиммунным гепатитом частота встречаемости оккультного ВГВ составила 13%, с первичным билиарным циррозом — 8%, с первичным склерозирующим холангитом — 18% [6]. Однако при тяжелых заболеваниях печени неясной этиологии, предположительно связанных с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом, а также с наследственными причинами, частота встречаемости оккультного ВГВ была значительно выше. Так, например, в группе пациентов с криптогенной холангиокарциномой оккультный ВГВ был выявлен у 63%, а в группе с гепатоцеллюлярной карциномой — у 68% больных [13].

Кроме того, было отмечено, что из-за общих путей передачи оккультный гепатит В часто встречается среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) с прогрессирующим заболеванием печени, даже в районах, не эндемичных по ВГВ [11]. Так, например, в странах Средиземноморья ккз ДНК ВГВ показано для трети НВsAg-негативных больных ХВГС [11], а в странах Восточной Азии — для 50% больных [5]. При этом повышенная распространенность случаев с прогрессирующим заболеванием печени у больных ХВГС с оккультным ВГВ по сравнению с больными без ко-инфекции одними исследователями подтверждается, другими опровергается. Тем не менее, взаимная вирусная интерференция может привести к ухудшению функции печени и к низкой выживаемости пациентов [16].

Возможно, одной из основных причин противоречий является неоднородность методов, используемых для обнаружения оккультного ВГВ. Золотым стандартом является обнаружение ДНК ВГВ в гепатоцитах с использованием специфических высокочувствительных методов. Несмотря на многочисленные работы, как подтверждающие значимость ккз ДНК ВГВ в развитии заболевания, так и противоречащие этому, недостаточно исследований, использующих этот единственный надежный диагностический маркер, особенно в РФ и странах СНГ [2]. Данное обстоятельство связано с рядом этических и методических ограничений, таких как инвазивный характер морфологического исследования печени и отсутствие конкретных количественных методов для выявления ккз ДНК ВГВ в пункционных биоптатах печени.

Одним из эндемичных по вирусным гепатитам регионов является Средняя Азия. Распространенность положительного HBsAg среди населения Узбекистана составляет 13,3%, а anti-HCV — 13,1% [15].

Целью нашего исследования было оценить значимость ккз ДНК ВГВ в качестве маркера для выявления оккультного ВГВ у жителей Узбекистана, страдающих гепатитами различного генеза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служила плазма крови и биоптаты печени 39 пациентов с различной степенью выраженности фиброза печени и циррозом. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. У 21 больного (54%) были выявлены клинические проявления цирроза печени по шкале Чайлд-Пью. У остальных больных выраженность фиброза превышала F2 стадию. Все больные поступили в отделение гепатологии клиники института вирусологии МЗ Узбекистана в 2013 — 2015 гг. Обследуемая группа включала: 17 пациентов с ХВГВ при выявленных в крови HBsAg и/или ДНК ВГВ; 4 пациента с ХВГВ + D, в крови которых выявлена РНК ВГD и/или антитела к ВГD при отрицательной ДНК ВГВ; 2 пациентов с коинфекцией ВГС + ВГВ с выявленными в крови антителами к ВГС и HBsAg; 11 пациентов с ХВГС, в крови которых выявлена РНК ВГС и/или антитела к ВГС; 5 пациентов с гепатитом неясной этиологии. В группу вошли 30 мужчин и 9 женщин в возрасте от 19 до 65 лет из 13 различных городов Республики и Южного Казахстана (Чимкент, Ташкент, Наманган, Джизак, Кашкадарья, Сырдарья, Сурхондарья, Хорезм, Самарканд, Фергана, Андижан, Каракалпакистан, Бухара).

Для первичного выявления ВГВ из плазмы крови выделяли нуклеиновые кислоты (НК) с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибопреп» (ЦНИИЭ, Москва). Во избежание ложноотрицательного результата при низкой вирусной нагрузке для всех образцов проводили предварительное концентрирование вируса ультрацентрифугированием плазмы крови в течение 1 часа при 24 000 g, 4°C. Анализ присутствия вируса осуществляли методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью коммерческого набора «АмплиСенс® HBV-FL» (ЦНИИЭ, Москва).

Для углубленного анализа проводили выделение НК из плазмы крови и пункционных биоптатов печени в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Sambrook J. et al. (1989) с некоторыми модификациями.

Выявление кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК ВГВ проводили согласно [10] с использованием TaqMan зондов для real-time ПЦР. Предварительно ДНК обрабатывали эндонуклеазой Mung Bean (Сибэнзим) из расчета 1 ед.

фермента на 1 мкг ДНК для удаления одноцепочечных ДНК и РНК и расщепления геномной ДНК ВГВ (частично-кольцевой). Для каждого образца реакцию проводили в трех повторах, далее усредняли значение  $C_t$  для них. Анализ результатов осуществляли по методу относительного подсчета (метод дельта  $C_t$ ) с нормализацией по эндогенному референс гену GAPDH (глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа). Для оценки эффективности реакции для каждого гена делали серию разведений образца. Эффективность реакции автоматически рассчитывалась прибором. Использовали следующие праймеры: ВГВ fp23 5-ctgaatcctgcggacgaccc-3, ВГВ fp24 5-cccaaggcacagcttg-gagg-3, ВГВ fp25b 5-gtctgtgccttctcatctgcc-3, ВГВ fp26b 5-agagatgattaggcagaggtg-3, ВГВ probeTaqMan ROX-tgtgcacttcgcttcacctctgc-BHQ2. В качестве внутреннего контроля использовали ген домашнего хозяйства GAPDH: GAPDH-fp 5-atct-tccaggagtgagcgag-3, GAPDH-rp 5-gactccacgacgtactcagc-3, GAPDH-ProbeTaqMan FAM-tccaaatcaagtggggcgatg-BHQ1. Подбор условий и выполнение исследования проводили на приборе CFX96 (Bio-Rad).

С целью подтверждения наличия ВГВ использовали необработанную эндонуклеазой ДНК в качестве матрицы для ПЦР с дальнейшим секвенированием.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании общепринятых методов анализа с помощью коммерческих наборов маркеры ВГВ были выявлены у 15 пациентов с ХВГВ, 4 пациентов с ХВГВ + D, 2 пациентов с коинфекцией ВГС + ВГВ. У 11 пациентов с диагнозом ХВГС и у 5 пациентов с криптогенным гепатитом маркеры ВГВ, включая ДНК ВГВ в плазме крови и биоптатах, выявлены не были. Частота встречаемости маркеров гепатита В в крови у обследованных больных — 53,8 %.

Кольцевая ковалентно замкнутая ДНК ВГВ была выявлена в 32 образцах из представленных 39 — частота встречаемости 82% соответственно, в том числе у 6 из 11 пациентов с диагнозом ХВГС и у всех пациентов с гепатитом неясной этиологии. Таким образом, частота выявления оккультного ВГВ у больных ХВГС составила 54,5%, у больных с криптогенным гепатитом — 100% соответственно.

При количественной оценке содержания ккз ДНК ВГВ в тканях печени у пациентов с ХВГВ было показано в среднем 2,5 копии/клетку (от 0,9 до 2,7 копий генома ВГВ в виде ккз ДНК на клетку), у пациентов с ХВГВ + D в среднем 0,7 копий/клетку (от 0,5 до 1,0 копий генома ВГВ в виде ккз ДНК на клетку), у пациентов с коинфекцией ВГС + ВГВ — 0,5 и 0,4 копий/клетку, у пациентов с предварительным диагнозом ХВГС — в среднем 0,12 копий/клетку (от 0,03 до 0,2 копий генома ВГВ в виде ккз ДНК на клетку), у пациентов с криптогенным гепатитом — 0,2 копий/клетку (от 0,05 до 0,3 копий генома ВГВ в виде ккз ДНК на клетку).

Следует отметить, что распространенность ВГС и ВГВ в Узбекистане в среднем превышает 13% [15]. Так как ВГВ и ВГС имеют сходные факторы риска и пути передачи, выявление оккультного ВГВ у пациентов с ХВГС не удивительно. Инфицирование двумя вирусами одновременно или последовательно часто встречается в регионах, эндемичных по вирусным гепатитам. Высокий процент обнаружения у больных ХВГС оккультного ВГВ, вероятнее всего, объясняется способностью ВГС препятствовать репликации и экспрессии генов ВГВ.

При этом тяжелое состояние наших пациентов согласуется с данными иностранных коллег, показавших, что наличие оккультного ВГВ у больных ХВГС коррелирует с развитием более продвинутой патологии печени в виде

фиброза и цирроза с более тяжелым клиническим течением заболевания (декомпенсированный цирроз) и со снижением ответа на интерферон альфа [17], что может становиться причиной негативного влияния на исход заболевания [4].

Ранее в наших работах была показана прямая корреляция между уровнем ккз ДНК в тканях печени и количественным содержанием HBsAg в сыворотке периферической крови пациентов с ХВГВ. При этом у пациентов с ХВГВ в группе с умеренной активностью инфицирован практически каждый гепатоцит (в среднем 1,7 копий/клетку, то есть от 0,3 до 2 копий генома ВГВ в виде ккз ДНК на клетку), а в группе с разными фазами естественного течения заболевания — иммунного контроля и реактивации — нет различий в уровнях ккз ДНК ВГВ (в среднем 1,02 копий/клетку), в то время как у неактивных носителей HBsAg уровень ккз ДНК в среднем 0,15 копий/клетку [1, 2]. Таким образом, полученные нами результаты о высоком уровне ккз ДНК ВГВ у больных ХВГВ с различной степенью выраженности фиброза и циррозом печени и, напротив, значительно более низком соотношении инфицированных и неинфицированных клеток печени у больных с сопутствующими инфекциями, в том числе HBsAg-негативных, согласуются как с ранними нашими исследованиями, так и с работами коллег, показавших низкий уровень репликации ВГВ при совместном инфицировании с ВГС и ВГД. Это может служить подтверждением ранее высказанного мнения Alghamdi et al. [3], согласно которому уровень HBsAg в крови, коррелируя с содержанием ДНК ВГВ в печени, отражает не ее абсолютное количество, а транскрипционно-активную ккз ДНК ВГВ. При этом отсутствие HBsAg в сыворотке, вероятно, демонстрирует низкую концентрацию ккз ДНК ВГВ в ткани печени.

Выявление оккультного ВГВ у всех пациентов с криптогенным гепатитом является, по всей видимости, следствием малой выборки. Мы предполагаем, что при увеличении группы больных частота распространенности оккультного ВГВ у таких пациентов уменьшится, но, тем не менее, будет достаточно высока. Это предположение косвенно подтверждается результатами работ иностранных коллег, согласно которым в высокоэндемичных по вирусному гепатиту регионах у людей с тяжелыми заболеваниями печени при отрицательном HBsAg оккультный ВГВ встречается с частотой 59%, а у больных гепатоцеллюлярной карциномой — до 85% [8], [Pollicino T. et al., 2014].

При этом, низкий уровень ккз ДНК ВГВ в печени пациентов с криптогенным гепатитом, по сравнению с уровнем у больных ХВГВ, не противоречит данным других исследователей [Wong D.K. et al., 2015].

Обнаружение ДНК ВГВ представляет собой сложную задачу для эффективной лабораторной диагностики гепатита, особенно там, где ПЦР не принята в качестве одного из скрининговых методов выявления ВГВ, что актуально для высокоэндемичных по вирусным гепатитам регионов. Высокий процент встречаемости оккультного ВГВ у больных ХВГС и, особенно, у больных с неясной этиологией заболевания печени свидетельствует о недостаточности для выявления ХВГВ общепринятых анализов на HBsAg и ДНК ВГВ в периферической крови с использованием коммерческих наборов. Выявление ккз ДНК ВГВ как маркера оккультного ВГВ у больных с ХВГС и пациентов с гепатитом неясной этиологии представляется важным фактором для диагностики, подбора адекватной терапии, прогнозирования исхода заболевания и предотвращения развития тяжелых заболеваний печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Габдрахманов И.А., Семенов А.В., Останкова Ю.В. и др. Взаимосвязи вирусологических и морфологических показателей в фазах иммунного контроля и реактивации у больных хроническим гепатитом В. Журнал инфектологии. 2015, 7 (4): 37-43.
2. Семенов А.В., Власова И.А., Останкова Ю.В., Тотолян Арег А. Количественное определение HBsAg в сыворотке крови и кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса гепатита В в ткани печени как маркеры активности хронического вирусного гепатита В. Журн. микробиол. 2014, 1: 55-61.
3. Alghamdi A., Aref N., El-Hazmi M. et al. Correlation between hepatitis B surface antigen titers and HBV DNA levels. Saudi J. Gastroenterol. 2013, 19 (6): 252-257.
4. Branco F., Mattos A.A., Coral G.P. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Brazil. Arq. Gastroenterol. 2007, 44 (1): 58-63.
5. Fukuda R., Ishimura N., Niigaki M. et al. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance. J. Med. Virol. 1999, 58: 201-207.
6. Georgiadou S.P., Zachou K., Liaskos C. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. Liver Int. 2009, 29 (3): 434-442.
7. Guo J.T., Guo H. Metabolism and function of hepatitis B virus cccDNA: Implications for the development of cccDNA-targeting antiviral therapeutics. Antiviral Research. 2015, 122: 91-100.
8. Huang X., Hollinger F.B. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review. J. Viral Hepat. 2014, 21: 153-162.
9. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012, 380: 2095-2128.
10. Pollicino T., Squadrito G., Cerenzia G. et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. Gastroenterology. 2004, 126 (1): 102-110.
11. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I. et al. Occult hepatitis B virus infection. J. Hepatol. 2007, 46: 160-170.
12. Ramezani A., Banifazl M., Eslamifar A. et al. Occult hepatitis B infection in different high risk patients. Hepat. Mon. 2012, 12: 467-468.
13. Rizvi M., Azam M., Sultan A. et al. Prevalence of genotype D in chronic liver disease patients with occult HBV infection in northern region of India. Indian J. Pathol. Microbiol. 2014, 57 (4): 537-541.
14. Rodriguez-Inigo E., Bartolome J., Ortiz-Movilla N. et al. Hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) can coinfect the same hepatocyte in the liver of patients with chronic HCV and occult HBV infection. J. Virol. 2005, 79 (24): 15578-15581.
15. Ruzibakiev R., Kato H., Ueda R. et al. Risk factors and seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection in Uzbekistan. Intervirology. 2001, 44 (6): 327-332.
16. Squadrito G., Cacciola I., Alibrandi A. et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. J. Hepatol. 2013, 59 (4): 696-700.
17. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B. Lancet Infect. Dis. 2002, 2: 479-486.
18. Wu Z.F., Xu Z., Li W.S. et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on outcome after resection for non-B non-C hepatocellular carcinoma. J. Surg. Res. 2015, 193 (1): 153-160.

*Поступила 23.03.16*

Контактная информация: Останкова Ю.В.,  
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, р.т. (812)233-20-92