УДК 616.01/-099

**ОККУЛЬТНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В:
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ**

Е.В.Эсауленко, В.А.Цинзерлинг*, В.Е.Карев, Е.О.Шибасва**

OCCULT CHRONIC HEPATITIS B: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL STUDY

E.V.Esaulenko, A.V.Zinserling*, V.E.Karev, E.O.Shibaeva**

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
esaulenko@influenza.spb.ru*

**Санкт-Петербургский государственный университет*

***Научно-исследовательский институт детских инфекций федерального медико-биологического агентства*

Проведен клинико-морфологический анализ 28 умерших в цирротической стадии. Критериями включения в исследование являлись анамнестические данные и клинические симптомы хронического гепатита при отсутствии в сыворотке крови пациентов HbsAg и выявлении HbcAb с различным титром HBsAb, отсутствие маркеров инфицирования вирусами гепатитов А, С, D, ВИЧ-инфекции. Во всех наблюдениях наряду с традиционным морфологическим исследованием проводилось иммуногистохимическое исследование. Все обследованные пациенты были распределены на группы по наличию/отсутствию HBsAb. HbcAb в сыворотке крови может служить эффективным маркером HBV-инфекции. Клинико-морфологические сопоставления позволили констатировать наличие хронического вирусного гепатита В во всех наблюдениях при отсутствии в сыворотке пациентов HBsAg. Подтверждения присутствия вируса гепатита В в ткани печени получены в 100% случаев. Клинические и морфологические проявления оккультного гепатит В близки к типичному заболеванию.

Ключевые слова: *хронический гепатит В HBsAg-негативный, оккультный гепатит, уровень HBsAb, цирроз печени, клинико-морфологическое исследование*

We performed clinical and morphological analysis of 28 deceased with cirrhotic stage. Criteria for enrolling in investigation were anamnestic data and symptoms of chronic hepatitis with absence of HBsAg in blood serum and presence of HbcAb with different HBsAb titers, and also absence of markers of hepatitis A, C, and D viruses and HIV infection. Along with a traditional morphological

analysis we carried out the immune histochemical test for every study. All the patients under examination were divided into groups according to the presence/absence of HBsAb. Clinical and morphological study allowed us to diagnose chronic viral hepatitis B in all cases while there is no HBsAg in blood serum. As a result, it can be stated that the presence of HBcAb in blood serum may serve as an effective marker of HBV infection. The presence of hepatitis B virus in liver tissue was confirmed in 100% of cases. Clinical and morphological manifestations of occult hepatitis B are similar to common ones.

Ключевые слова: *HBsAg-negative chronic hepatitis, occult hepatitis, level of HBsAb, liver cirrhosis, clinical and morphological study*

Введение

Оккультный гепатит В (ОГВ) является особой и сложной для клинической диагностики формой HBV-инфекции, встречающейся в мире повсеместно. Первоначальное описание ОГВ было дано в конце 70-х гг. прошлого века [1]. Однако термин «оккультный гепатит В» и концепция развития заболевания были определены только в 2008 г. [2]. Отсутствие в сыворотке крови HBsAg, характерное для ОГВ, приводит к позднему обращению пациента за оказанием специализированной медицинской помощи. В большинстве случаев пациент госпитализируется на этапе первой декомпенсации цирроза и тогда же узнает о заболевании. Именно поэтому считается рациональным расширение панели скрининговых маркеров вируса гепатита В (ВГВ) с включением HBcAb [3]. В настоящее время установлено, что наличие HBcAb может являться не только маркером перенесенной ранее острой HBV-инфекции, но и быть признаком текущей хронической «оккультной» инфекции [2,4,5]. Этиологическая принадлежность заболевания к HBV-инфекции у данной категории пациентов может подтверждаться морфологически (пункционная биопсия печени или посмертное исследование). Ряд клинико-морфологических исследований свидетельствует об идентичности патологического процесса у пациентов с хроническими заболеваниями печени, как только с «изолированными» HBcAb, так и у пациентов с наличием HBsAg в сыворотке крови [6,7]. Именно исследование ткани печени на наличие ВГВ позволяет подтвердить клинический диагноз и этиологическую принадлежность [6-8] заболевания. Хорошо известны неспецифические морфологические изменения в печени, которые ранее использовались в качестве маркеров ВГВ: орцеин-положительные включения при окраске по Шикота [6], «матово-стекловидные» клетки и клетки с «песочными ядрами» [7]. В настоящее время наибольшее диагностическое значение придается крупным внутриядерным включениям и ядерному полиморфизму [6]. Вирионы ВГВ и их компоненты могут быть выявлены и при электронно-микроскопическом исследовании ткани печени [7]. Однако прямым морфологическим признаком ХГВ бесспорно является выявление HBsAg и HBcAg при иммуногистохимическом анализе [6-8]. Положительный результат при любом из вышеуказанных методов может расцениваться как наличие HBV-инфекции. В настоящее время «оккультная» HBV-инфекция интенсивно изучается, многие вопросы остаются дискуссионными [4,5,7,9]. Очевидна необходимость новых исследований, в первую очередь направленных на дальнейшее изучение течения оккультной ВГВ инфекции в условиях иммуносупрессии [10], а также на изучение осложнений заболевания, таких

как острая печеночная недостаточность у пациентов с циррозом печени и гепатокарциномой [11,12].

Цель исследования — уточнить диагностические подходы к оккультному хроническому гепатиту В с определением особенностей клинического течения и структурных изменений в ткани печени.

Материалы и методы

Проведено клинико-патогистохимическое исследование 28 летальных случаев ХГВ в стадии декомпенсированного цирроза печени. Критериями включения в исследование являлись анамнестические данные и клинические симптомы хронического гепатита при отсутствии в сыворотке крови пациентов HBsAg и выявлении HBcAb с различным титром HBsAb. Всем пациентам проведены общепринятые в гепатологии стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования.

Всем пациентам выполнено определение сывороточных маркеров ВГВ методом ИФА: HBsAg, HBsAb, HbcAb, HBeAg, HBeAb. ДНК ВГВ в плазме крови выявляли методом качественной ПЦР (чувствительность 100 МЕ/мл). Из исследования исключены пациенты с маркерами вирусов гепатита А, С, Д и ВИЧ-инфекции или с факторами поражения печени другой этиологии.

Патогистохимическое исследование фрагментов ткани печени осуществлялось по стандартной методике с оценкой активности и стадии ХГВ с определением индекса гистологической активности и степени выраженности фиброза по R.G.Knodell.

Для иммуногистохимического выявления HBsAg и HBcAg использовали моноклональные антитела (Thermo, США), для визуализации реакции «антиген-антитело» на парафиновых срезах использован диаминобензидин (ДАВ). Экспрессия изучаемых антигенов в ткани носила характер отчетливого коричневого окрашивания цитоплазмы гепатоцитов (HBsAg), ядер и/или цитоплазмы гепатоцитов (HBcAg) при изучении в проходящем свете. Выявленную иммуногистохимически экспрессию антигенов ВГВ мы оценивали полуколичественно: интенсивность окраски обозначили от «+++» до «±»: в большинстве гепатоцитах «+++», во многих гепатоцитах «++», в единичных гепатоцитах «+».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Microsoft Exell 2003 и SPSS Statistica 17.0. Описательная статистика представлена средними величинами и стандартными отклонениями, а также медианами. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 . Сравнение долей в малых выборках осуществлялось с помощью углового преоб-

разования Фишера. Критерием статистической достоверности считали признанную в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В исследовании все случаи умерших ($n = 28$) мы расценивали как исход оккультного гепатита В. Было выделено два варианта течения заболевания в зависимости от серологического профиля: серопозитивный (anti-HBc and anti-HBs positive) и серонегативный (anti-HBc and anti-HBs negative), что соответствует рекомендациям, принятым на международном совещании «Оккультная HBV-инфекция», одобренном Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (EASL) в 2008 г. [2].

Анализ причин смерти у пациентов при оккультном гепатите В серопозитивном и серонегативном показал их однотипность. Непосредственной причиной смерти в большинстве случаев было кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта — у 12 (42,9%), из них у 9 (32,1%) — из варикозно-расширенных вен пищевода, у 3 (10,7%) — артериальное желудочно-кишечное кровотечение. Второй по частоте причиной смерти была нарастающая интоксикация, которая отмечена у 7 (25,0%) пациентов: на фоне гнойного процесса в брюшной полости (гнойного асцит-перитонита, флегмоны кишки) — у 4 (14,3%), у одного (3,6%) — от бактериальной бронхопневмонии с явлениями отека легких, у двух (7,14%) пациентов — от раковой интоксикации с развитием полиорганной недостаточности. Острые сердечнососудистые расстройства при прогрессирующей печеночной недостаточности отмечались у 5 (17,8%) пациентов. У 4 (14,3%) пациентов непосредственной причиной смерти явилась полиорганная недостаточность на фоне хронического гепатита В. Достоверных различий в причинах смерти в сравниваемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

Результаты клинико-лабораторного обследования пациентов при жизни продемонстрировали схожесть симптомов и синдромов, частота встречаемости или интенсивность которых варьировали в зависимости от HBsAb-статуса. Для серонегативных пациентов наиболее характерными являлись симптомы желтухи (85,6% и 47,2% соответственно, $p < 0,05$) и холестаза (57,1% и 26,3% соответственно, $p < 0,05$). Результаты биохимического обследования подтвердили клинические особенности течения заболевания в зависимости от серопозитивности. Выявлены различия в уровне активности ферментов холестаза, что отражало тяжесть поражения печени [13]. Активность ГГТП была достоверно ($p < 0,05$) выше у HBsAb-негативных пациентов (232,8±170,9 МЕ/л и 168,7±109,7 МЕ/л соответственно). Уровень билирубина и активность щелочной фосфатазы у пациентов обеих групп значительно превышали нормальные значения, но межгрупповых различий не обнаружено. В ходе патогистологического исследования ткани печени выявлены признаки внутриклеточного, капиллярного холестаза и холестаз протоков желчного тракта. Выраженный «+++» капиллярный холестаз обнаружен только в ткани печени при HBsAb- (15,2%

и 0%, $p < 0,05$). Диспепсия (100% и 78,6% соответственно, $p < 0,05$), и проявления геморрагического синдрома (92,8% и 57,1%, $p < 0,05$) достоверно чаще встречались у серопозитивных пациентов.

Для оценки тяжести поражения печени кроме биохимических показателей необходим контроль общего анализа крови [13]. Анализ гемограммы пациентов выявил анемию легкой степени и ускорение СОЭ, относительный моноцитоз. У пациентов HBsAb- отмечался более высокий средний уровень сегментоядерных лейкоцитов — 71,3±17,3, по сравнению с больными HBsAb+ — 59,5±18,4 ($p < 0,05$), что может говорить об обострении сопутствующих заболеваний, чаще гепатобилиарной зоны [11]. В обеих группах отмечались тромбоцитопении — 112,6±87,9 и 135,4±46,7, более выраженная у пациентов первой группы ($p < 0,05$).

При исследовании белково-синтетической функции печени достоверных различий не выявлено: незначительное понижение уровня общего белка отмечено в обеих группах (60,2±7,1 г/л и 63,1±5,7 г/л соответственно, $p > 0,05$). Гамма-глобулины в среднем превышали нормальные значения в обеих группах и составляли 29,1%±1,78 и 30,9%±5,1 соответственно ($p > 0,05$), альбумины были снижены — 44,3%±2,36 и 43,8%±6,7 соответственно ($p > 0,05$), что характерно для цирротической стадии заболевания вне зависимости от этиологической составляющей [13].

Общепринятым считается, что АлАТ сыворотки крови является маркером цитолиза, т. е. степень повреждения гепатоцитов характеризуется активностью данного фермента [14]. По выраженности цитолитического синдрома групповых различий не наблюдалось ($p > 0,05$), хотя уровень активности АлАТ был умеренно повышен в обеих группах. Уровень активности АсАТ был выше у пациентов HBsAb- ($p > 0,05$) и составил в среднем 104,8±17,5 МЕ/л, а у пациентов с HBsAb+ — 77,9±72,3 МЕ/л. При проведении гистологического исследования у пациентов с циррозом активность гепатита оценивалась как умеренная (ИГА_Knodell) — 12,64 баллов у HBsAb+ и 12,15 баллов — у HBsAb-, $p > 0,05$.

У 19 пациентов проведено исследование ДНК ВГВ в плазме крови методом качественной ПЦР. Положительный результат получен только у одного пациента (5,2%) с HBsAb+ (HBsAb= 13 МЕ/л в сыворотке крови), в ткани печени выявлены HBsAg «+» и HBsAg «++». Полученные данные дают основание не расценивать HBV инфекцию как завершённую, несмотря на серологический профиль HBsAb+ [15], а диагностировать оккультный хронический гепатит В.

По мнению ряда авторов, отсутствие детектируемого уровня DNA HBV в плазме крови не является фактом, исключающим наличие оккультной инфекции. Даже в этом случае нельзя исключить нахождение вируса в ткани печени [6,7,12,13], о чем свидетельствуют полученные нами данные в ходе патоморфологического исследования с использованием иммуногистохимических методов. В аутопсийном материале ткани печени 8 пациентов (28,5%) обнаружены специфические маркеры ВГВ: в группе сероне-

гативных — у 6 (21,4%) и серопозитивных — у 2 (7,1%).

Выраженная положительная «+++» реакция на HBsAg — у половины серонегативных пациентов ($n=3$, 10,7%). В обеих группах отмечалась положительная иммуногистохимическая реакция одновременно на два антигена HBsAg+HBcAg у 2 (7,1%) серопозитивных и 3 (10,7%) серонегативных пациентов. Интенсивность реакции на оба антигена оценивалась как «+» и «++», что соответствует данным литературы и, возможно, свидетельствует о низкой репликативной активности вируса [7].

Слабовыраженная реакция «±» выявления антигенов ВГВ отмечена у 7 (25,0%) пациентов — не отчетливое окрашивание единичных гепатоцитов при иммуногистохимическом исследовании у 4 (14,3%) пациентов с HBsAb+ и у 3 (10,7%) пациентов с HBsAb-. В группе серопозитивных пациентов слабовыраженная реакция на HBsAg + HBcAg отмечены в 2 (7,1%) случаях и по одному пациенту (3,5% и 3,5%) с сомнительной экспрессией HBsAg и HBcAg соответственно. В группе с HBsAb- у 2 (7,1%) пациентов отмечены HBcAg«±» и у одного пациента (3,5%) — HBsAg«±». Не установлено достоверных отличий в частоте положительных экспрессий антигенов ВГВ в гепатоцитах у пациентов с высоким и с низким титром HBsAb ($p > 0,05$).

Надо отметить, что из 13 (46,4%) пациентов из группы с отрицательными иммуногистохимическими реакциями у 3 (10,7%) выявлен полиморфизм ядер гепатоцитов и внутриядерные включения, у одного (3,5%) — выраженные и у двух (7,1%) — в единичных ядрах гепатоцитов. Один пациент (3,5%) относился к группе HBsAb+ и два (7,1%) к группе пациентов с HBsAb-. У 10 (35,7%) пациентов отмечались морфологические изменения в виде лимфоцитарной инфильтрации, «матово-стекловидных» крупных клеток с бледноэозинофильной мелкозернистой цитоплазмой со смещенным к периферии ядром и отделенным от цитоплазмы светлым ободком и «песочные ядра» — хроматин располагается по периферии, центральная просветленная часть ядра представлена мелкогранулярными эозинофильными включениями, что относится к признакам вирусного поражения печени и характерно для ХГВ [6-8].

Таким образом, в нашем исследовании подтверждение присутствия вируса в ткани печени получено в 100% аутопсий пациентов с HBcAb в сыворотке крови, как у серонегативных по HBsAb, так и у серопозитивных.

По данным профессора Морозова И.А. и соавт., у всех пациентов с хроническими заболеваниями печени, имеющих HBcAb в сыворотке крови, обнаруживаются HBsAg в биопсиях как при моноинфекции, так и на фоне HCV-инфицирования [7]. В нашем исследовании обнаружение HBsAg в аутопсийном материале получено у 12 (42,8%) пациентов в виде мономаркера ВГВ или в сочетании с HBcAg, и у 3 (10,7%) — изолированный HBcAg в ткани печени.

В широкомасштабных эпидемиологических исследованиях доказано, что вероятность трансформации ХГВ в цирроз печени и развитие гепатокарци-

номы коррелирует с уровнем вирусной нагрузки в плазме крови [16,17]. Однако даже при минимальной репликативной активности вируса возможно прогрессирование патологического процесса в печени, но с более низкой вероятностью. В нашем исследовании у двух HBsAb-негативных пациентов на фоне оккультного гепатита В отмечено развитие ГЦК, которая была диагностирована прижизненно. Данная находка еще раз подтверждает возможность малигнизации при ОГВ и согласуется с данными других авторов [9,11,13].

Таким образом, на протяжении десятилетий считалось, что наличие в сыворотке крови пациента HBsAb в сочетании с HBcAb свидетельствует о перенесенном ранее остром гепатите с завершенным инфекционным процессом [15]. Анализ результатов, полученных в ходе собственного исследования, позволил констатировать наличие этиологической принадлежности к ВГВ цирроза печени у умерших пациентов и диагностировать оккультный гепатит В.

Выводы

1. На основании проведенных клинкоморфологических параллелей можно утверждать, что HBcAb в сыворотке крови может служить суррогатным маркером HBV-инфекции.

2. Факт наличия маркеров ВГВ в ткани печени и сыворотке крови доказывает вирусную этиологию заболевания, а также подтверждает клинический диагноз ХГВ во всех наблюдениях; клинкоморфологические сопоставления позволили при отсутствии в сыворотке HBsAg констатировать наличие ХГВ.

3. Существенных клинических различий течения оккультного ХГВ между группами пациентов негативных и позитивных по HBsAb не выявлено. У пациентов с HBsAb- чаще встречалась желтуха с признаками холестаза, у пациентов с HBsAb+ чаще отмечались диспепсии и проявления геморрагического синдрома.

4. При морфологическом исследовании печени у пациентов с оккультным ХГВ как у HBsAb негативных, так и у HBsAb позитивных установлена умеренная активность патологического процесса в печени.

5. Доказана возможность неблагоприятных исходов оккультного ХГВ в виде трансформации в цирроз печени с последующей малигнизацией.

1. Hoofnagle J.H., Seeff L.B., Bales Z.B., Zimmerman H.J. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen // *N.Engl J Med.* 1978. №298. P.1379-1383.
2. 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. V.49. P.652-657.
3. Яковлев А.А., Эсауленко Е.В., Погромская М.Н. и др. Рациональная маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2015. №1. С.3-8.
4. Шибаева Е.О., Понятишина М.В., Хомченко И.В., Никитина О.Е. Клинико-лабораторная характеристика HBsAg негативного хронического гепатита В у пациентов стационарного звена // *Журн. инфектологии.* Т.6. №2. 2014 С.55-58.

5. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В. и др. Клинико-лабораторная характеристика оккультного гепатита В // Журн. инфектологии. 2016. Т.8. №1. С.66-72.
6. Карев В.Е., Цинзерлинг В.А. Вирусные гепатиты (к стандарту патологоанатомического исследования) // Библиотека патологоанатома. 2011. Вып.123. С.1-76.
7. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Громова Н.И. и др. Проблемы скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В // РЖГТК. 2012. Т.22. №4. С.58-66.
8. Карев В.Е., Лобзин Ю.В., Цинзерлинг В.А. Сравнительная характеристика клинического течения, повреждения и регенерации печени при хронической HBV- и HCV-инфекции // Ж. инфектологии. 2013. Т.5. №1. С.91-98.
9. Li J., Zhao G.M., Zhu L.M. et al. Liver pathological changes and clinical features of patients with chronic hepatitis B virus infection in their immune tolerant phase and non-active status // Chin. J. Hepatol. 2007. № 15(05). P.326-329.
10. Aghakhani A., Banifazl M., Kalantar E. et al. Occult hepatitis B virus infection in haemodialysis patients with isolated hepatitis B core antibody: a multicentre study // Ther. Apher. Dial. 2010. V.14(3). P.349-353/
11. Громова Н.И. Роль хронических вирусных гепатитов в формировании цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы // Иммунопатология, аллергология, инфектология/ 2012. №1. С.37-44.
12. Яковлев А.А., Цинзерлинг В.А., Комарова А.А. и др. Хронические вирусные гепатиты и их исходы: что нас ждёт в ближайшее десятилетие // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2015. №2. С.13-21.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. of Hepatology. 2012. V.57. P.167-185.
14. Wang Z.L., Liu W.P., Wang G.Q. Relationship among pathological changes in liver tissues and level of serum ALT, virology of patients with chronic HBV // Chin. J. Hepatol. 2008 №5. P.388-390.
15. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В» (Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 февраля 2008 г. № 14) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=75983> (дата обращения 10.01.2016).
16. Yu S.J., Kim Y.J. Hepatitis B viral load affects prognosis of hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. 2014. V.20. Issue 34. P.12039-12044.
17. Chen L., Zhang Q., Chang W. et al. Viral and host inflammation-related factors that can predict the prognosis of hepatocellular carcinoma // Eur. J. Cancer. 2012. V.48. P.1977-1987.
5. Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A., Poniatishina M.V., Shibaeva E.O., Zakharov K.A. Kliniko-laboratornaia kharakteristika okkul'tnogo gepatita B [Clinical and laboratory characteristics of occult hepatitis B]. Zhurnal infekologii – Journal Infectology, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 55-58.
5. Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A., Poniatishina M.V., Shibaeva E.O., Zakharov K.A. Kliniko-laboratornaia kharakteristika okkul'tnogo gepatita B [Clinical and laboratory characteristics of occult hepatitis B]. Zhurnal infekologii – Journal Infectology, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 66-72.
6. Karev V.E., Tsinzerling V.A. Virusnye gepatity (k standartu patologoanatomicheskogo issledovaniia) [Viral hepatitis (towards the standards of post mortem examination)]. Biblioteka patologoanatom, 2011, vol. 123, pp. 1-76.
7. Morozov I.A., Il'chenko L.Iu., Gromova N.I., Fedorov I.G. et al. Problemy skrytoi infektsii, vyzvannoi virusom gepatita B [Issues of occult hepatitis B virus infection]. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2012, vol. 22, no. 4, pp. 58-66.
8. Karev V.E., Lobzin Iu.V., Tsinzerling V.A. Sravnitel'naia kharakteristika klinicheskogo techeniia, povrezhdeniia i regeneratsii pecheni pri khronicheskoi HBV- i HCV-infektsii [The comparative description of clinical course, injury and regeneration of liver while chronic HBV- and HCV-infections course]. Zhurnal infekologii – Journal Infectology, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 91-98.
9. Li J., Zhao G.M., Zhu L.M., Li Y., Xin S.J. Liver pathological changes and clinical features of patients with chronic hepatitis B virus infection in their immune tolerant phase and non-active status. Chinese Journal of Hepatology, 2007, vol. 15(5), pp. 326-329.
10. Aghakhani A., Banifazl M., Kalantar E. et al. Occult hepatitis B virus infection in haemodialysis patients with isolated hepatitis B core antibody: a multicentre study. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2010, vol. 14(3), pp. 349-353.
11. Gromova N.I. Rol' khronicheskikh virusnykh gepatitov v formirovani tsirozza pecheni i gepatotselliuliarnoi kartsinomy [Role of chronic viral hepatitis in development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma]. Immunopatologiya, allergologiya, infektsiologiya – International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology, 2012, no. 1, pp. 37-44.
12. Iakovlev A.A., Tsinzerling V.A., Komarova A.A. et al. Khronicheskie virusnye gepatity i ikh iskhody: chto nas zhdet v blizhaishee desiatiletie [Chronic viral hepatitis and their outcomes: next decade perspectives]. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii, 2015, no. 2, pp. 13-21.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, 2012, vol. 57, pp. 167-185.
14. Wang Z.L., Liu W.P., Wang G.Q. Relationship among pathological changes in liver tissues and level of serum ALT, virology of patients with chronic HBV. Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 2008, vol. 22(5), pp. 388-390.
15. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.1.2341-08 «Profilaktika virusnogo gepatita B» (Utverzhdeny Postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiiskoi Federatsii ot 28 fevralia 2008 g. № 14) [Sanitary epidemiologic rules СП 3.1.1.2341-08 “Control and Prevention of Viral Hepatitis B” (approved by the Decision of the Chief Public Health Official of the Russian Federation no. 14, dated February 28, 2008)]. KonsultantPlus. Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=75983> (accessed 10.01.2016).
16. Yu S.J., Kim Y.J. Hepatitis B viral load affects prognosis of hepatocellular carcinoma. World Journal of Gastroenterology, 2014, vol. 20, no. 34, pp. 12039-12044.
17. Chen L., Zhang Q., Chang W. et al. Viral and host inflammation-related factors that can predict the prognosis of hepatocellular carcinoma. European Journal of Cancer, 2012, vol. 48, pp. 1977-1987.

References

1. Hoofnagle J.H., Seeff L.B., Bales Z.B., Zimmerman H.J. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. New England Journal of Medicine, 1978, vol. 298, no. 25, pp. 1379-1383.
2. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., Buendia M.A., Chen D.S., Colombo M., Craxi A., Donato F., Ferrari C., Gaeta G.B. et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, 2008, vol. 49, no. 4, pp. 652-657.
3. Iakovlev A.A., Esaulenko E.V., Pogromskaia M.N., Feduniak I.P., Musatov V.B. Ratsional'naia marshrutizatsiia patsientov s khronicheskimi virusnymi gepatitami [Rational referral tactics of chronic viral hepatitis patients]. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii, 2015, no. 1, pp. 3-8.
4. Shibaeva E.O., Poniatishina M.V., Khomchenko I.V., Nikitina O.E. Kliniko-laboratornaia kharakteristika HBSAG negativnogo khronicheskogo gepatita V u patsientov statsionarnogo zvena [Clinical-laboratory characteristic of hospitalized patients with HBsAg-negative chronic hepatitis