

ОККУЛЬТНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Агаева С.Ч., Гидаятов А.А.

(Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Республика Азербайджан)

Резюме. Распространенность вирусного гепатита В и С в Азербайджане составляет 3,2% и 4,3%. Частота встречаемости оккультного гепатита В (ОГВ) ранее не была изучена. Целью настоящей работы стала оценка распространенности оккультной инфекции гепатита В среди пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), а также оценка влияния ОГВ на прогрессирование заболевания печени и выявление вероятности вирусной/клинической реактивации ОГВ в период лечения противовирусными препаратами прямого действия (ППД). Исследование включало 164 пациента с хроническим гепатитом С и отсутствием явного гепатита В (отрицательный HbsAg). Был исследован специфический иммуноглобулин к ядерному антигену вируса гепатита В (анти-НВсIcG) и в зависимости от его серологической активности, пациенты были разделены на 2 группы: 72 анти-НВсIcG-положительных и 92 анти-НВсIcG-негативных пациентов. ДНК вируса гепатита В была исследована в обеих группах. При лечении гепатита С противовирусными препаратами прямого действия, были изучены свидетельства вирусной и клинической реактивации ОГВ. Установлено, что из 72 пациентов с положительным анти-НВс 18 (25%) имели обнаруживаемую вирусную нагрузку. Ни у одного из пациентов уровень ДНК вируса гепатита В до лечения не превышал 2000 МЕ/мл (34-223 МЕ/мл). Из 92 пациентов с отрицательным анти-НВсIcG, ни у одного не было обнаружено ДНК вируса гепатита В до лечения. В группе пациентов с ХГС и положительным анти-НВсIcG, клинические проявления и изменения в биохимических показателях были более выражены, но эта корреляция не была статистически значимой. В обеих группах не было выявлено 1 log-увеличения ДНК вируса гепатита В и показателя АЛТ во время лечения и после него. Таким образом, в Азербайджане наблюдается присутствие анти-НВс IgG в крови у 43% больных с ХГС. У пациентов с отрицательным показателем анти-НВсIcG, 100% имели отрицательный ДНК вируса гепатита В. Среди лиц с положительным анти-НВсIcG, у 25% определялся низкий уровень ДНК ВГБ, что составляло 10,9% от общего числа пациентов с ХГС. Положительный анти-НВсIcG сопровождался более высокими показателями АЛТ и более высоким показателем фиброза печени. Лечение с помощью ППД не вызвало вирусологической или клинической реактивации ОГВ в обеих группах. Наличие ОГВ не влияло на устойчивый вирусологический ответ при лечении ХГС.

Ключевые слова: оккультный гепатит В; хронический гепатит С; биохимические показатели; лечение.

OCCULT INFECTION OF HEPATITIS B VIRUS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN THE TREATMENT WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRALS

Agaeva S.Ch., Gidayatov A.A.

(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. The prevalence of viral hepatitis B and C in Azerbaijan is 3,2% and 4,3%. The incidence of occult hepatitis B (OGB) has not been previously studied. Purpose. Assessment of the prevalence of occult infection of hepatitis B among patients with chronic hepatitis C (CHC), as well as assessment of the impact of CCL on the progression of liver disease and the identification of the probability of viral/clinical reactivation OGB in the period of treatment with antiviral drugs of direct action (PFA). Material and methods of research. The study included 164 patients with chronic hepatitis C and no apparent hepatitis B (negative HbsAg). Specific immunoglobulin to the nuclear antigen of hepatitis b virus (anti-HBcIcG) was studied and, depending on its serological activity, patients were divided into 2 groups: 72 anti-HBcIcG-positive and 92 anti-HBcIcG-negative patients. DNA of HGB was investigated in both groups. In the treatment of hepatitis C with antiviral drugs of direct action, the evidence of viral and clinical reactivation of OGB was studied. Results. Of the 72 patients with positive anti-HBc, 18 (25%) had detectable viral load. No one of the patients had a DNA level of HGB before the treatment higher than 2000 IU/ml (34-223 IU/ml). Of the 92 patients with negative anti-HCG, nobody had HGB DNA detected prior to treatment. In the group of patients with HCV and positive anti-HBcIcG, clinical manifestations and changes in biochemical parameters were more pronounced, but this correlation was not statistically significant. In both groups there was no 1 log increase in HGB DNA and ALT during treatment and after it. Conclusion. The presence of anti-HBc IgG in the blood of 43% of patients with CGS is observed in Azerbaijan. In patients with negative anti-HBcIcG, 100% had negative HGB DNA. Among individuals with positive anti-HBcIcG, 25% had a low level of HGB DNA, which amounted to 10.9% of the total number of patients with HCV. Positive anti-HBcIcG was accompanied by higher ALT and higher liver fibrosis. The treatment with PDP did not cause virological or clinical reactivation of OGB in both groups. The presence of OGB did not affect the sustained virological response in the treatment of HCV.

Key words: occult hepatitis B; chronic hepatitis C; biochemical parameters; treatment.

Инфекция вируса гепатита В является глобальной проблемой здравоохранения. Около 2 млрд. людей считаются инфицированными, из которых 250 млн. живут с хронической инфекцией вируса гепатита В [21]. Мутации поверхностного антигена вируса гепатита В приводят к возникновению штаммов, не определяемых обычными тестами на HbsAg, но с наличием или отсутствием ядерного антигена anti-НВсIcG [6,7,8,15,16]. Оккультный гепатит В (ОГВ) определяется как наличие низкоуровневой ДНК вируса гепатита В в сыворотке, клетках лимфатической системы и/или печеночной ткани у пациентов с серологическими маркерами предшествующей инфекции (anti-НВс и/или anti-НВс) при отсутствии сывороточного HbsAg. Более 20% паци-

ентов не имеют серологических маркеров и в качестве единственного маркера инфекции является ДНК вируса гепатита В. Таким образом, в зависимости от наличия анти-НВсIcG и анти-НВс, ОГВ может быть серопозитивным или серонегативным [20]. Диагностика ОГВ основана на полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализе ПЦР в реальном времени [14]. Часто оккультная инфекция определяется наличием анти-НВсIcG, но отрицательном показателе анти-НВс, но потому, что у этих пациентов отсутствует нейтрализующий эффект анти-НВс [3]. Распространенность оккультного гепатита В варьирует от 1 до 87% в различных географических зонах. Заболеваемость коррелирует с распространенностью хронического гепатита В в том же регионе

[5,11]. Мутации в гене HBsAg наблюдались у пациентов, ко-инфицированных вирусом гепатита С [1,2,9,12]. Доказано, что у около одной трети пациентов с хронической инфекцией гепатита С, обнаруживается ДНК вируса гепатита В, но не обнаруживается HBsAg [10]. Когда сосуществование геномов вирусных гепатитов В и С происходит в одном и том же гепатоците, репликация вируса гепатита В ингибируется из-за интерференции с молекулами ВГС, что приводит к образованию ОГВ с низкой репликацией ДНК вируса гепатита В [17]. Кроме того, ядерные белки NS2 и NS5A гепатита С могут сильно ингибировать репликацию вируса гепатита В [4,18]. На территории Азербайджана с 2013 по 2016 год был проведен скрининг 14234 человек на наличие HBsAg и anti-HCV. У 1068 человек выявлен вирусный гепатит (7,5%). Было подсчитано, что распространенность гепатита В и С в Азербайджане составила 3,2% и 4,3% соответственно.

Целью исследования является изучение распространенности оккультной инфекции гепатита В среди пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), а также оценка влияния ОГВ на прогрессирование заболевания печени и выявление вероятности вирусной/клинической реактивации ОГВ в период лечения противовирусными препаратами прямого действия (ППД).

Материалы и методы

Было проведено проспективное исследование, которое включало 164 (106 мужчин, 58 женщин) пациента с хроническим гепатитом С и отрицательным HBsAg. Они были разделены на две группы: с положительным anti-HBcIgG и отрицательным. Критерии отбора пациентов включали положительный тест ДНК ВГС, отсутствие или минимальная степень гепатостеатоза (I степень), (средний ИМТ 22,3 кг/м²); алкогольная абстиненция в течение последних 6 месяцев или умеренное употребление, отрицательные аутоиммунные и другие маркеры болезни печени; отсутствие предшествующего лечения нуклеозидными аналогами. Поскольку в 2002 году была начата национальная программа иммунизации против гепатита В, в исследование были включены пациенты, которые не были вакцинированы. 26 (15,9%) пациентов ранее были лечены пегилированным интерфероном и рибавирином и были поделены на подгруппы больных, не ответивших на лечение, и больных с рецидивом (табл. 1).

Таблица 2
Результаты количественного анализа ДНК вируса гепатита В при оккультной инфекции

Количество пациентов, всего =18	ДНК вируса гепатита В (МЕ/мл)
5	10-100
4	101-500
4	501-1000
3	1001-2000
2	>2000

Все пациенты получали пероральную терапию ППД с февраля 2016 по май 2017 года. Были выбраны наиболее доступные в Азербайджане схемы лечения, такие как софосбувир/ледипасвир (\pm рибавирин) – 12 недель для генотипа 1 и софосбувир/даклатасвир (\pm рибавирин) – 12 недель для генотипа 2 и 3. Из 164 пациентов 11 получили оригинальные ППД (Harvoni, Sovildi Gilead Science Inc., Daklinza Bristol-Myers Squibb); 153 пациента получили аналоги индийских и египетских производителей.

Все пациенты были проверены на наличие HBsAg, anti-HCV, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG коммерчески доступными аналитическими комплексами

ELISA (Acon, San Diego, CA, USA). ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С, а также определение генотипа вируса гепатита С определялись с использованием ПЦР в режиме реального времени Abbott (чувствительность 12 МЕ/мл). Ультразвуковое исследование и фиброскан проводились для определения стадии заболевания печени до начала лечения.

В зависимости от серологической активности анти-HBc-IgG, пациенты были разделены на 2 группы:

- группа I включала 72 (43%) анти-HBc-IgG-положительных (49 мужчин и 23 женщины, средний возраст \pm SD 47,5 \pm 9,8 года);
- группа II включала 92 (56%) анти-HBc-IgG-отрицательных пациентов с (57 мужчин и 35 женщин, средний возраст \pm SD 43,6 \pm 12,5 лет).

РНК вируса гепатита С, ДНК вируса гепатита В, АЛТ и АСТ проверялись до лечения, повторно на 2-ой, 4-ой, 12-ой неделе периода лечения, а также на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделе после окончания лечения.

Признаки вирусологической/клинической реактивации вируса гепатита В, таких как увеличение уровня ДНК и АЛТ, контролировались в период и после окончания лечения.

В соответствии с Хельсинской декларацией, научная работа была одобрена комитетом по этике Азербайджанского медицинского университета и информированное согласие было получено у всех пациентов.

Описательная статистика была рассчитана для всех переменных. Весь статистический анализ проводился в SPSS 25.0. Демографические переменные и качественные данные анализировались с использованием частотных таблиц и χ^2 . Независимые образцы были использованы для анализа значений показателей Фиброскан и АЛТ для пациентов с ко-инфекцией вирусом гепатита В/вирусом гепатита С, а также с оккультным гепатитом В с обнаруживаемой и не обнаруживаемой вирусной нагрузкой. Уровень значимости был установлен при $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 92 пациентов с отрицательным anti-HBcIgG ни у кого не было обнаруженной ДНК вируса гепатита В. Из 72 пациентов с положительным anti-HBcIgG обнаруживаемая ДНК вируса гепатита В наблюдалась у 18 (25%). Все 18 пациентов этой группы были с отрицательными показателями Anti-HBs. Диапазон ДНК вируса гепатита В (12-2027 МЕ/мл) (табл. 2).

Общий средний показатель фиброза составлял 8,3 кПа, что соответствует FII. Общий средний уровень АЛТ составил 72 МЕ/л. У больных хроническим гепатитом С с положительным anti-HBc IgG и при наличии детектируемой ДНК ВГБ, клинические проявления заболевания печени, такие как АЛТ и степень фиброза, были более выражены, чем у больных с отрицательным anti-HBc-IgG. Значения показателей отображены на рис. 1.

Не было отмечено статистически значимого различия между обеими группами по возрасту или полу ($p > 0,005$). Общий показатель УВО лечения ВГС составил

Таблица 1
Предшествующее ППД лечение и вид ответа

Пол	Нелеченые	Использовавшие пегилированный интерферон и рибавирин	
		Не получившие УВО	Рецидив
Мужчины	90	4	12
Женщины	48	2	8
Всего	138 (84,1%)	26 (15,9%)	

98,7%. У двух пациентов был отмечен рецидив, но ни у кого не было доказательств реактивации вируса гепатита В, таких как увеличение АЛТ или увеличение ДНК. Один из рецидивировавших больных, ранее леченный пегилированным интерфероном и рибавирином, по-

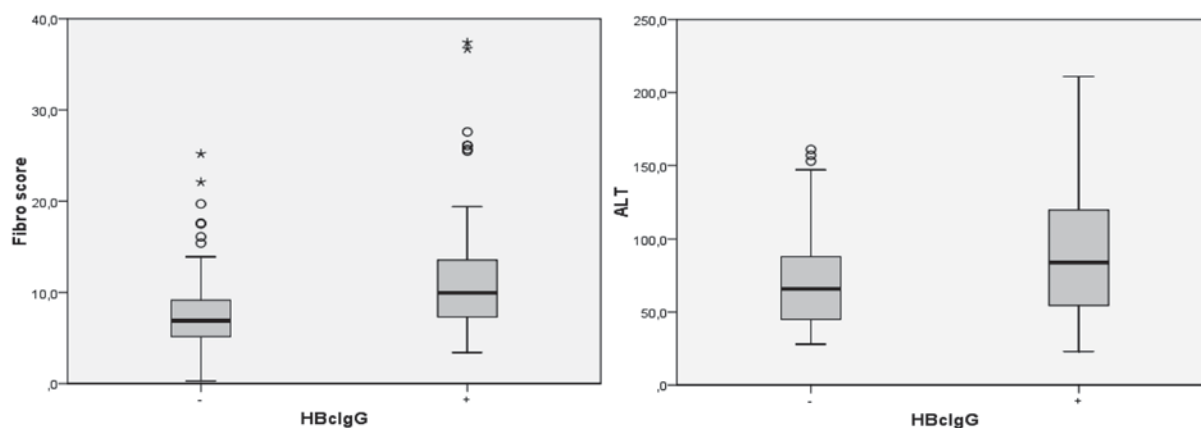


Рис. 1. Корреляция anti-HBc IgG со значением АЛТ и показателем фиброза.

ложительный на anti HBc IgG, отрицательный на анти-HBs, с отрицательным ДНК вируса гепатита В до и во время лечения. Второй – пост-трансплантационный пациент рецидивировал через 8 недель после окончания лечения, отрицательный на anti-HBs IgG и anti-HBs. Ни у одного из пациентов не было увеличения ДНК вируса гепатита В на 1 log во время и после лечения. Ни у одного из пациентов не было отмечено увеличения АЛТ в период и после лечения.

В 1970-е годы, новая клиническая форма вирус гепатита В-инфекции была установлена после перенесенного острого гепатита у больного с положительным иммуноглобулином G к ядерному антигену вируса гепатита В (anti-HBs IgG), но с отрицательным HBsAg [6]. На международном семинаре EASL в Италии (2008), ОГВ был определен как обнаружение ДНК вируса гепатита В в печени (с или без ДНК в сыворотке крови) без наличия HBsAg [12]. Наличие мутаций было описано в pre-S1, pre-S2 и S областях гена HBsAg, что приводит к не определению HBsAg стандартными иммуноферментными методами [7,8,15,16]. У пациентов с ОГВ было обнаружено, что замещение локусов 458 гена препятствует сплайсингу мРНК гена S и это вызывает отсутствие экспрессии HBsAg и низкой репликации ДНК вируса гепатита В. Возникновение мутации sG145R в «а» детерминанте гена HBsAg также приводит к ОГВ [7]. Присутствие anti-HBs-антител в сыворотке является важным ключом для отслеживания ОГВ, хотя около 20% случаев ОГВ отрицательны и для антител против HBc [3]. Вирусная нагрузка ниже 200 МЕ/мл была определена для диагностики ОГВ, но интересно, что у более чем

у 90% пациентов с ОГВ, вирусная нагрузка в сыворотке составляет около 20 МЕ/мл [11]. Так как присутствие нелеченого ОГВ увеличивает риск развития рака печени как при наличии ВГС, так и без него, своевременная диагностика и лечение необходимы для предотвращения дальнейших осложнений [19].

Таким образом, в Азербайджане выявляемость anti-HBs IgG наблюдается у 43% пациентов с хроническим гепатитом С. Обнаруживаемая ДНК вируса гепатита В отмечается у 25% anti-HBcIgG-положительных и 10,9% от общего числа пациентов с гепатитом С. Ни у одного из пациентов с отрицательным anti-HBcIgG не было обнаружено ДНК вируса гепатита В. Присутствие anti-HBcIgG с детектируемым ДНК ВГБ ассоциирована с более высокими показателями АЛТ и более высоким показателем фиброза. Лечение с помощью ППД не вызвало реактивации вируса гепатита В. Общий УВО не был связан с наличием оккультного гепатита В.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 10.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савилов Е.Д., Малов С.И., Малов И.В. и др. Хронический гепатит С в Сибирском федеральном округе: анализ заболеваемости и эволюция генотипов возбудителя // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. №4. С.56-62.
2. Чemezova Н.Н., Астафьев В.А., Малов С.И. и др. Хронический вирусный гепатит С в Дальневосточном федеральном округе // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. №3. С.58-61.
3. Br'echot C., Thiers V., Kremsdorf D., et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? // Hepatology. 2001. Vol. 34. №1. P.194-203.
4. Dumoulin F.L., von dem Bussche A., Li J., Khamzina L., et al. Hepatitis C virus NS2 protein inhibits gene expression from different cellular and viral promoters in hepatic and nonhepatic cell lines // Virology. 2003. Vol. 305. P.260-266.
5. Escobedo-Melendez G., Panduro A., Fierro N.A., Roman S. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico // Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014. Vol. 109. P.728-737.
6. Giudice C.L., Martinengo M., Pietrasanta P., et al. Occult hepatitis B virus infection: a case of reactivation in a patient receiving immunosuppressive treatment for allogeneic bone marrow transplantation // Blood Transfus. 2008. Vol. 6. P.46-50.
7. Kim H., Lee S.A., Kim D.W., et al. Naturally occurring mutations in large surface genes related to occult infection of hepatitis B virus genotype C // PLoS One. 2013. Vol. 8. P.e54486.
8. Kim H., Lee S.A., Won Y.S., et al. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity // World J Gastroenterol. 2015. Vol. 21. P.1794-1803.
9. Lok A.S., Everhart J.E., Di Bisceglie A.M., et al. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C // Hepatology. 2011. Vol. 54. P.434-442.
10. Marusawa H., Osaki Y., Kimura T., et al. High prevalence of anti-hepatitis B virus serological markers in patients with hepatitis C virus related chronic liver disease in Japan // Gut. 1999. Vol. 45. P.284-288.
11. Minuk G.Y., Sun D.F., Uhanova J., Zhang M., et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population // J Hepatol. 2005. Vol. 42. P.480-485.
12. Obika M., Shinji T., Fujioka S., et al. Hepatitis B virus DNA in liver tissue and risk for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. A prospective study // Intervirology. 2008. Vol. 51. P.59-68.
13. Pan Y., Wei W., Kang L., et al. NS5A protein of HCV

enhances HBV replication and resistance to interferon response // *Biochem Biophys Res Commun*. 2007. Vol. 359. P.70-75.

14. Raimondo G., Allain J.P, Brunetto M.R., et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *Journal of Hepatology*. 2008. Vol. 49. №4. P.652-657.

15. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection // *J Hepatol*. 2007. Vol. 46. P.160-170.

16. Raimondo G., Pollicino T., Romanò L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection // *Pathol Biol (Paris)*. 2010. Vol. 58. P 254-257.

17. Rodríguez-Iñigo E., Bartolomé 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. Vol. 79. P.15578-15581.

18. Schüttler C.G., Fiedler N., Schmidt K., et al. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. // *J Hepatol*. 2002. Vol. 37. P.855-862.

19. 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 International*. 2012. Vol. 32. P.231-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02481.x>

20. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // *Lancet Infectious Diseases*. 2002. Vol. 2. №8. P.479-486.

21. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet N204: Hepatitis B. World Health Organization, 2013.

REFERENCES

1. Savilov E.D., Malov S.I., Malov I.V., et al. Chronic hepatitis C in the Siberian Federal District: an analysis of the incidence and evolution of the causative agent's genotypes // *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2018. №4. P.56-62. (in Russian)

2. Chemezova N.N., Astafev V.A., Malov S.I., et al. Chronic viral hepatitis C in the Far Eastern Federal District // *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018. №3. P.58-61. (in Russian)

3. Br'echot C., Thiers V., Kremsdorf D., et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? // *Hepatology*. 2001. Vol. 34. №1. P.194-203.

4. Dumoulin F.L., von dem Bussche A., Li J., Khamzina L., et al. Hepatitis C virus NS2 protein inhibits gene expression from different cellular and viral promoters in hepatic and nonhepatic cell lines // *Virology*. 2003. Vol. 305. P.260-266.

5. Escobedo-Melendez G., Panduro A., Fierro N.A., Roman S. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico // *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014. Vol. 109. P.728-737.

6. Giudice C.L., Martinengo M., Pietrasanta P., et al. Occult hepatitis B virus infection: a case of reactivation in a patient receiving immunosuppressive treatment for allogeneic bone marrow transplantation // *Blood Transfus*. 2008. Vol. 6. P.46-50.

7. Kim H., Lee S.A., Kim D.W., et al. Naturally occurring mutations in large surface genes related to occult infection of hepatitis B virus genotype C // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P.e54486.

8. Kim H., Lee S.A., Won Y.S., et al. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity // *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 21. P.1794-1803.

9. Lok A.S., Everhart J.E., Di Bisceglie A.M., et al. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2011. Vol. 54. P.434-442.

10. Marusawa H., Osaki Y., Kimura T., et al. High prevalence of anti-hepatitis B virus serological markers in patients with

hepatitis C virus related chronic liver disease in Japan // *Gut*. 1999. Vol. 45. P.284-288.

11. Minuk G.Y., Sun D.F., Uhanova J., Zhang M., et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population // *J Hepatol*. 2005. Vol. 42. P.480-485.

12. Obika M., Shinji T., Fujioka S., et al. Hepatitis B virus DNA in liver tissue and risk for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. A prospective study // *Intervirology*. 2008. Vol. 51. P.59-68.

13. Pan Y., Wei W., Kang L., et al. NS5A protein of HCV enhances HBV replication and resistance to interferon response // *Biochem Biophys Res Commun*. 2007. Vol. 359. P.70-75.

14. Raimondo G., Allain J.P, Brunetto M.R., et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *Journal of Hepatology*. 2008. Vol. 49. №4. P.652-657.

15. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection // *J Hepatol*. 2007. Vol. 46. P.160-170.

16. Raimondo G., Pollicino T., Romanò L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection // *Pathol Biol (Paris)*. 2010. Vol. 58. P 254-257.

17. Rodríguez-Iñigo E., Bartolomé 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. Vol. 79. P.15578-15581.

18. Schüttler C.G., Fiedler N., Schmidt K., et al. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. // *J Hepatol*. 2002. Vol. 37. P.855-862.

19. 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 International*. 2012. Vol. 32. P.231-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02481.x>

20. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // *Lancet Infectious Diseases*. 2002. Vol. 2. №8. P.479-486.

21. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet N204: Hepatitis B. World Health Organization, 2013.

Информация об авторах:

Агаева Севда Чингизовна – диссертант кафедры гастроэнтерологии Азербайджанского Медицинского Университета;
 Гидайатов Алигусейн Алышанович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии
 Азербайджанского медицинского университета

Information About the Authors:

Agaveva Sevda Chingizovna – a candidate for a degree at the Department of Gastroenterology of the Azerbaijan Medical University;
 Gidayatov Aliguseyn Alyshanovich – Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Gastroenterology,
 Azerbaijan Medical University.