

HBV-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО ГЕПАТИТА В

И.В. Шилова¹, Ю.В. Останкова², Л.Г. Горячева^{1,3}, А.В. Семенов^{2,4}

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

HBV – infection in children with perinatal infection. Clinical report of familial hepatitis B

I.V. Shilova¹, Yu.V. Ostankova², L.G. Goryacheva^{1,3}, A.V. Semenov^{2,4}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Гепатит В, несмотря на то, что сегодня он относится к управляемым инфекциям, является одним из самых распространенных гепатитов в мире. Согласно экспертным оценкам, в нашей стране насчитывается около 3 млн больных хроническим гепатитом В. Глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения подразумевает элиминацию вирусных гепатитов к 2030 г.

Принятая программа элиминации острого гепатита В на территории Северо-Западного федерального округа привела к снижению заболеваемости благодаря широкому охвату вакцинацией детей и ежегодному увеличению охвата иммунизацией взрослого населения. Однако актуальность HBV-инфекции у детей сохраняется, что связано с высокой инфицированностью вирусным гепатитом В женщин детородного возраста и возможностью передачи инфекции от матери к ребенку. При перинатальном инфицировании формирование хронического гепатита В у детей достигает 90%. Естественное течение хронического гепатита В характеризуется сменой патогенетически обусловленных фаз, к которым в 2009 г. была добавлена HBsAg-негативная, являющаяся скрытым (окультным) гепатитом. Окультный гепатит В представляет эпидемиологическую опасность, в том числе и для ребенка, в случае если мать переносит эту форму хронического гепатита В. Мониторинг беременности беременных женщин часто ограничивается определением только HBsAg, что недостаточно для выявления окультного гепатита В. Вовремя не диагностированная окультная HBV-инфекция может стать источником инфекции для ребенка, особенно в тех случаях, когда по тем или иным причинам имеются нарушения схемы вакцинации против гепатита В после рождения. В статье представлен интересный клинический случай семейного гепатита В.

Abstract

Hepatitis B, despite of being a controlled infection today, is one of the most common form of hepatitis in the world. According to the experts' evaluation there are about 3 million patients with chronic hepatitis B in our country. The global strategy of the World Health Organization includes the elimination of viral hepatitis by 2030.

The program used in the North-West Federal District to eliminate acute hepatitis B has reduced the incidence rate due to the widespread vaccination coverage of children and the annual increase in adult immunization coverage.

However, the relevance of HBV-infection in children still remains high which is associated with a high infection by hepatitis B virus in women of childbearing age and the possibility of the transmission of the infection from mother to her child. In case of perinatal infection the formation of chronic hepatitis B in children reaches up to 90%. The natural course of chronic hepatitis B is characterized by a change in pathogenetically determined phases, and HBsAg-negative infection, which is a latent (occult) form of hepatitis, was added to them in 2009. Occult hepatitis B is an epidemiological danger, for the child as well, if the mother suffers from this form of chronic hepatitis B. Monitoring of pregnant women is often limited to identifying only HBsAg, which is not enough to detect occult hepatitis B. Lately diagnosed occult HBV-infection can become a source of the infection for the baby, especially in cases when due to some reasons there are disorders in hepatitis B vaccination schedule after birth. The article presents an interesting clinical case of family hepatitis B.

Ключевые слова: *гепти, HBV-инфекция, перинатальное инфицирование, оккультный гепатит В.*

Гепатит В (ГВ) в настоящее время относится к управляемым инфекциям, но, несмотря на это, он остается одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Согласно экспертным оценкам, в нашей стране насчитывается около 3 млн больных хроническим гепатитом В (ХГВ). Всемирная ассамблея здравоохранения приняла первую «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту», касающуюся ликвидации вирусных гепатитов в развитых странах как проблемы общественного здравоохранения, сокращения новых случаев инфицирования вирусным гепатитом на 90%, сокращения случаев смерти из-за вирусного гепатита на 65% к 2030 г. [1]. В России принята программа элиминации острого ГВ на территории Северо-Западного федерального округа (2013–2022 г.), которая привела к снижению заболеваемости в 2019 г. среди детского населения острым ГВ до 0,09 и ХГВ до 0,18 на 100 000 населения [2]. По данным ВОЗ, доля детей в возрасте до 5 лет с ГВ уменьшилась с 4,7% до 0,9%.

Учитывая высокий риск перинатального инфицирования ГВ, в большинстве стран введено обязательное обследование беременных на наличие HBsAg. Инфицированность женщин детородного возраста ГВ достаточно высока [3]. Заболеваемость детей HBV-инфекцией в Санкт-Петербурге составляет 0,4% по отношению к числу беременных женщин с HBsAg [4].

Следуя клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL) и Российского общества по изучению печени (РОПИП), профилактика вертикальной передачи ГВ включает в себя два этапа: назначение в третьем триместре беременности противовирусной терапии женщинам с HBV-инфекцией, имеющим высокую вирусную нагрузку [3–5], введение новорожденным специфического иммуноглобулина и вакцинацию против ГВ в первые 12 ч после рождения [3–5]. Следует отметить, что частота выявления HBsAg среди беременных женщин в 1,4 раза выше, чем показатели заболеваемости ХГВ у лиц детородного возраста (405 против 282,4 на 100 тыс. населения) от 18 до 39 лет [4].

Несмотря на то, что методы иммунопрофилактики могут снизить риск инфицирования, частота перинатального инфицирования детей от матерей, больных ХГВ, остается на уровне 0,04 на 100 тыс. населения. По данным Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ), на учете на 2020 г. состоит 56 больных ХГВ, из них в 91% случаев (51 человек) источником инфицирования являлась мать [5]. Из неблагоприятных

Key words: *children, HBV-infection, perinatal infection, occult hepatitis B.*

факторов, определяемых у беременных женщин с HBV-инфекцией, наиболее актуальными были обострение урогенитальных инфекций (микоплазмоз, хламидиоз) во время беременности, сопутствующие вирусные инфекции (ХГС, ВИЧ), наличие HBeAg и ДНК HBV более 10^6 МЕ/мл, эти показатели в 85–90% случаев предрасполагают к перинатальной передаче ребенку HB-вируса, с возможной последующей хронизацией процесса в 90% случаев [5]. Факторами, определяющими возможность инфицирования со стороны ребенка, могут быть: отсутствие введения иммуноглобулина против ГВ, отсутствие проведения вакцинации против ГВ и оккультный или HBsAg-негативный гепатит у матери, вызванный мутантным штаммом, при котором могут не определяться HBsAg и ДНК HBV в сыворотке.

Согласно классификации Европейской ассоциации изучения печени (EASL), естественное течение ХГВ проходит 5 стадий, 2 из которых протекают с наличием HBeAg, 2 при отсутствии HBeAg и 1 может быть как с наличием, так и с отсутствием HBeAg. В 2009 г. к ним была добавлена HBsAg-негативная, являющаяся скрытым, «оккультным» гепатитом (ОкГВ) [6,7].

В настоящее время в литературе встречаются сведения как о клинической, так и о эпидемиологической значимости ОкГВ [8–10]. ОкГВ может быть ответственен за передачу инфекции при переливании крови, при гемодиализе, за реактивацию патологического процесса при иммуносупрессии, в том числе развившейся на фоне химиотерапии, при использовании кортикостероидов и других иммуносупрессивных препаратов [8]. Также при ОкГВ в 62% случаев возможно формирование цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Он может приводить к неудачам при противовирусной терапии у пациентов с ХГС и ВИЧ-инфекцией, развитию криптогенных заболеваний печени [8].

В настоящее время проявлением ОкГВ считают обнаружение ДНК HBV в ткани печени / сыворотке крови в отсутствие HBsAg. HBsAg-негативный гепатит принято подразделять на два варианта:

- 1) серопозитивный (HBsAb + HBcAb +);
- 2) серонегативный (HBsAb – HBcAb +).

Единственным маркером ОкГВ могут быть суммарные антитела к ядерному (core) белку вируса – anti-HBcore. Золотым стандартом в постановке диагноза ОкГВ является выявление ДНК HBV в биоптате печеночной ткани и образце крови (периферические моноциты) [8].

Развитие ОкГВ обусловлено подавлением внутриядерной транскрипции субгеномных РНК HBV

с матрицы кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК HBV (ккз ДНК). Репликация вируса и экспрессия генов при этом могут быть подавлены настолько, что вирусная нагрузка в периферической крови пациента крайне низка, вплоть до невозможности выявить ДНК HBV стандартными методами, но элиминации вируса не происходит. Также причиной ОжГВ может быть интеграция ДНК ВГВ в хромосомы клеток хозяина [9, 10, 13].

Однако причиной отсутствия в крови HBsAg могут быть эскейп-мутации, они же мутации ускользания, часть из них можно также охарактеризовать как мутации вакцинного бегства (вакцинного избегания). Из-за мутации в регионе HBsAg происходит замена аминокислоты в точках, значимых для формирования и функций белка HBsAg. Белок приобретает частично новую структуру, что позволяет вирусу «избежать антител». Поэтому может не срабатывать вакцинация, а диагностические наборы могут не выявлять такие штаммы.

В статье приведен интересный клинический случай семейного гепатита В. Пациент Т. 22.12.2017г.р. (при поступлении в клинику 4 мес.). Мать пациента А. 37 лет. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. У матери ХГВ с 14 лет, со слов, в дебюте заболевания HBsAg положительный. Противовирусную терапию не получала, обследовалась редко. Родилась и выросла в г. Набережные Челны. В 2012 г. переехала в Санкт-Петербург. Обследовалась во время беременности в женской консультации – HBsAg положительный при постановке на учет, впоследствии 2 раза отрицательный, на другие маркеры ГВ обследование не проводилось. Течение беременности на фоне хориоамнионита. Роды на 41-й неделе путем экстренного кесарева сечения (длительный безводный период, слабость родовой деятельности). Вес ребенка при рождении – 3770 г. Рост – 55 см. В роддоме проведена пассивная иммунопрофилактика V1 против ГВ в течение 12 ч после рождения (вакцина Регевак), иммуноглобулин человека против гепатита В не вводился. Выписан на 5-й день в удовлетворительном состоянии. До 3 месяцев жизни не обследовался. Вакцинацию по схеме, предусмотренной для детей, рожденных от матерей с ХГВ (0 – 1 – 2 – 12), не получил из-за медотвода в связи с затяжной желтухой. Обследован в 4 месяца жизни перед вакцинацией в поликлинике по месту жительства, выявлена гиперферментемия до 500 ед/л, госпитализирован в клинику ДНКЦИБ.

При поступлении жалобы на снижение аппетита, срыгивания. Пальпаторно определялась гепатомегалия до 2 см ниже реберной дуги. Результаты лабораторного обследования показали: общий анализ крови в пределах возрастной нормы, гиперферментемия (АЛТ 870 ед/л (0 – 55 ед/л), АСТ 783 ед/л (0 – 70 ед/л)), белково-синтетическая

функция печени не нарушена (общий белок 72 г/л, альбумин 42%, γ -глобулин 8,6%), пигментный обмен в норме (общий билирубин 18,3 мкмоль/л), признаки умеренного холестаза (щелочная фосфатаза 984 ед/л (210 – 830 ед/л), ГГТП 80 ед/л (0 – 50 ед/л)), ЛДГ 890 ед/л (195 – 450 ед/л), фибриноген 1,8 г/л (2,0 – 4,0 г/л), протромбин 75% (70 – 100%). Маркеры HBV-инфекции методом ИФА: HBsAg, HBsAB, HBeAg, HBeAB отрицательные, HBcAg суммарные положительные, ДНК HBV в ПЦР положительная, ВН 52000 МЕ/мл, генотип D2. Антитела к ВГД отрицательные. УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатомегалия.

Одновременно с ребенком мы обследовали мать. Жалоб у нее не было, при объективном осмотре клинических симптомов, указывающих на поражение печени, не выявлено. Биохимические анализы крови: минимальная гиперферментемия АЛТ 63 ед/л, АСТ 60 ед/л, протеинограмма в норме, белково-синтетическая функция печени не нарушена, пигментный обмен не нарушен, холестаза нет, серологические показатели HBV-инфекции сходны с таковыми у ребенка – HBsAg, HBsAB, HBeAg, HBeAB отрицательные, HBcAg суммарные положительные, ДНК HBV в ПЦР положительная, ВН 48000 МЕ/мл, генотип D2. Антитела к ВГД отрицательные. На биопсию печени пациентка не согласилась. УЗИ органов брюшной полости – диффузные изменения печени. Эластография печени – 8,1 кПа – F-II METAVIR. Проведено секвенирование полной нуклеотидной последовательности генома HBV, полученного из крови матери. При анализе нуклеотидной последовательности участка гена Pol генома ВГВ, ответственного за развитие лекарственной устойчивости вируса, не выявлены мутации фармакорезистентности, однако в позициях, известных как сайты лекарственной устойчивости, показаны естественные полиморфные мутации H126R, N337T. Соответственно, выявлены естественные полиморфные мутации на участке, кодирующем малый белок SHB – T118V, W199L. В S-регионе среди ряда естественных мутаций показаны замены T114S, P127T, характерные для пациентов со скрытым (окультурным) ВГВ. В регионе Core выявлены мутации E40D, N74V, N87S, I97F, E113D, D153., R154. Отметим, что для мутации I97F показана ассоциация с гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с ВГВ генотипа С [11], но также может быть значима при генотипе D. Мутации в точках 87 и 90 гена Core относятся к так называемым горячим точкам замещения, играющим роль в иммуномодуляции при ХГВ. Мутации в гене Core способны изменять структуру и функцию HBeAg и HBsAg, что может приводить к ускользанию иммунного клиренса для HBV, это может создавать новые проблемы для профилактики, диагностики и лечения ГВ.

Диагноз матери предполагал ХВГВ, HBeAg-негативный, фаза иммунного контроля, F-II по METAVIR. В связи с тем, что обследовалась она редко, уровни ДНК HBV в крови могли колебаться от низких до подъема в период реактивации вируса, так же, как и уровни АЛТ. Отсутствие HBeAg может быть связано с мутацией в области «precore» вируса. Считается, что выявление HBeAg в крови свидетельствует об активной репликации вируса в гепатоцитах, высокой инфекциозности крови и высоком риске перинатального инфицирования. Однако даже в отсутствие HBeAg в нашем случае ребенок все равно был инфицирован.

С учетом клинико-лабораторных данных, также рассматривался диагноз: ХВГВ, HBsAg-негативный (серонегативный ОкГВ) (HBsAg (-), ДНК HBV (+), HBcorIgG (+).

Возможно, это вариант ложного HBsAg(-)ГВ, для которого характерны более высокие уровни ДНК ВГВ и HBsAg, но последний не может быть определен из-за эскейп-мутаций. И большое количество мутаций, выявленных у матери, действительно может это подтвердить. Но среди общего количества мутаций выявлены замены, характерные для больных с ОкГВ. Также считается, что иммунологические факторы оказывают основное воздействие, подавляющее вирусную активность. Изменение иммунного статуса у пациентов с длительно текущим ХВГВ, а в нашем примере это перестройка работы иммунной системы, связанная с беременностью, могло привести к появлению мутаций, делающих невозможным выявление HBsAg, что объясняет однократное определение HBsAg при первичном обследовании в женской консультации. При скрытом течении заболевания вполне возможно воспаление ткани печени. Более того, при ОкГВ вероятность развития цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы выше, чем при его отсутствии. У пациентки F-II по METAVIR, следовательно, воспалительный процесс в печени у нее есть, что можно было бы подтвердить проведением биопсии.

Геном вируса, выявленный при исследовании, отправлен и внедрен в международную базу данных Genbank: BankIt 2272022 HBV_occult_SPbDem MN560188.

Учитывая то, что у пациента ГВ был выявлен впервые, диагноз ребенка формулировался как острый ГВ без дельта-агента, безжелтушная форма, средней степени тяжести, прогрессивное (затяжное) течение.

Так как у ребенка наблюдалась высокая цитолитическая активность в дебюте болезни, была назначена противовирусная терапия, сначала вифероном, затем в лечение добавлен ламивудин. В 7 месяцев жизни ребенка, после 3-месячной терапии, трансаминазы снизились до АЛТ 240 ед/л,

АСТ 160 ед/л, спектр маркеров ГВ оставался прежним: HBsAg, HBsAB, HBeAg, HBeAB отрицательные, HBcorAB суммарные положительные, однако ДНК HBV в крови выявлялась, ВН 20000 МЕ/мл. Таким образом, имелись все основания расценивать течение данного заболевания как хроническое (длительностью более 6 месяцев). Комбинированная терапия (виферон + ламивудин) была продолжена, в результате лечения через 9 месяцев зарегистрировано исчезновение ДНК HBV, полная нормализация трансаминаз, в крови выявлялись только суммарные HBcorAB. Последнее обследование у пациента было в 2 года жизни, из маркеров HBV-инфекции у него сохраняются только HBcorAB суммарные.

Рассмотренный клинический пример представляет интерес как редкое наблюдение перинатального инфицирования ребенка матерью с той же формой заболевания, развитием острого гепатита с последующей хронизацией и достижением биохимической ремиссии и полного вирусологического ответа (исчезновение ДНК HBV из крови) в результате своевременно начатой противовирусной терапии.

Выводы

1. При первичной постановке на учет беременной женщины в женской консультации целесообразно обследование не только на HBsAg, но и на HBcorAB.
2. Детям, рожденным от матерей с HBV-инфекцией, рекомендуется в 2–3 месяца проводить анализ как можно более широкого спектра маркеров (HBsAg, HBcorAB, HBeAg, HBeAB, ДНК HBV).
3. При развитии у ребенка манифестной формы гепатита своевременно начатая противовирусная терапия дает положительный эффект с возможным выходом в ремиссию (полная нормализация биохимических показателей и длительное отсутствие ДНК HBV в крови).

Литература

1. Резолюция Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций A/RES/70/1 – Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. URL http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E. [The resolution of the General Assembly United Nations A/RES/70/1 – Transformation of our world: an Agenda for sustainable development for the period up to 2030. URL: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E (as of October 30, 2015) (In Russ.)].
2. Программа элиминации острого гепатита В на территории Северо-Западного округа Российской Федерации. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016. 20 с. Hepatitis B vaccines. WHO position paper July 2017 / 7 July 2017, 92th year. – No 27, 2017, 92, 369–392 <http://www.who.int/wer>
3. Горяева, Л.Г. Течение хронического гепатита В у детей, рожденных от матерей с HB-вирусной инфекцией /

Л.Г. Горячева, И.В. Шилова, С.М. Харит // Детские инфекции. — 2015. — Т.14, № 2. — С. 22–24.

4. Белопольская, М.А. Хронические вирусные гепатиты В и С у беременных женщин / М.А. Белопольская, Т.В. Волокобинская // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — № 4 (5). — С. 46–50.

5. Шилова, И.В. Возможности обследования детей и матерей с хроническим гепатитом В / И.В. Шилова, Л.Г. Горячева // Журнал инфектологии. — 2017. — № 4. — Т. 9. Прил. 2. — С.123.

6. Эсауленко Е.В. Клинико-лабораторная характеристика оккультного гепатита / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 66–72.

7. Семенов, А.В. Оккультный (скрытый) гепатит В: проблемы лабораторной диагностики / А.В. Семенов, Ю.В. Останкова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2019. — Т. 8, № 3. — С. 61–69.

8. Улюкин, И.М. Оккультный гепатит «В» в свете обеспечения инфекционной безопасности гемотрансфузий и контроля противовирусной терапии заболевания / И.М. Улюкин, Е.С. Орлова, Ю.И. Буланьков // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2015. — Сер. 11. — Вып. 4. — С. 156–173.

9. Оккультный гепатит В, его роль в распространении инфекции и развитии гепатоцеллюлярной карциномы (обзор) / А.Г. Рахманова [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2015. — № 3. — С. 78–87.

10. Скрытая («оккультная») HBV-инфекция (клинический случай) / И.А. Габдрахманов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9. — № 1. — С. 107–109.

11. Kim H, Lee SA, Won YS, Lee H, Kim BJ. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity // World J Gastroenterol. - 2015.- 21(6).- P.1794-803

12. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // J Viral Hepat. - 2002.- 9(4).- P.243-57.

13. Зайцев, И.А. Оккультная HBV-инфекция / И.А. Зайцев // Актуальная инфектология. — 2018. — Т. 6. — № 3. — С. 132–140.

14. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. 2016 Jan;10(1):1-98.

References

1. http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E. [The resolution of the General Assembly United Nations A/RES/70/1 — Transformation of

our world: Agenda for sustainable development for the period up to 2030. URL: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E (as of October 30, 2015) (In Russ.)].

2. Programma eliminacii ostrogo gepatita B na territorii Severo-Zapadnogo okruga Rossijskoj Federacii. SPb.: FBUN NIEM imeni Pastera, 2016. 20 s.

3. Goryacheva L.G. Techenie hronicheskogo gepatita B u detej, rozhdennyh ot materej s HB-virusnoj infekciej. L.G. Goryacheva, I.V.Shilova, S.M.Harit // Detskie infekcii. 2015. T.14, №2. S. 22-24.

4. Belopol'skaya M.A., Volokobinskaya T.V. Hronicheskie virusnye gepatity B i C u beremennyh zhenshchin // VICH-infekciya i immunosupressii. 2017. № 4 (5). С. 46–50.

5. SHilova I.V., Goryacheva L.G. Vozmozhnosti obsledovaniya detej i materej s hronicheskim gepatitom B // ZHurnal infektologii. 2017. № 4. Tom 9. Pril 2. S.123.

6. Esaulenko E.V., Suhoruk A.A., Ponyatishina M.V. i soavt. Kliniko-laboratornaya harakteristika okkul'tnogo gepatita. // ZHurnal infektologii. 2016. №1. Tom 8. S. 66-72.

7. Semenov A.V. Okkul'tnyj (skrytyj) gepatit B: problemy laboratornoj diagnostiki / A.V. Semenov, YU.V. Ostanкова // Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. - 2019.- T. 8.- № 3.- S. 61-69

8. Ulyukin I.M. Okkul'tnyj gepatit «B» v svete obespecheniya infektionnoj bezopasnosti gemotransfuzij i kontrolya protivovirusnoj terapii zabolevaniya / I. M. Ulyukin, E. S. Orlova, YU. I. Bulan'kov // Vestnik sankt-peterburgskogo universiteta. - 2015.- Ser. 11.- Vyp. 4.- S. 156-173

9. Okkul'tnyj gepatit B, ego rol' v rasprostranении infekcii i razvitii gepatocellyulyarnoj karcinomy (obzor) /A.G. Rahmanova [i dr.] // Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. - 2015.- № 3.- S. 78-87

10. Skrytaya («okkul'tnaya») HBV-infekciya (klinicheskij sluchaj) / I.A. Gabdrahmanov [i dr.] // ZHurnal infektologii. -2017.- T. 9.- № 1.- S. 107-109

11. Kim H, Lee SA, Won YS, Lee H, Kim BJ. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity // World J Gastroenterol. - 2015.- 21(6).- P.1794-803

12. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // J Viral Hepat. - 2002.- 9(4).- P.243-57.

13. Zajcev I.A Okkul'tnaya HBV-infekciya / I.A. Zajcev // Aktual'naya infektologiya. - 2018.- T. 6.- No 3.- С. 132-140

14. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. 2016 Jan;10(1):1-98.

Авторский коллектив:

Шилова Ирина Васильевна — научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: babuin2004@list.ru

Останкова Юлия Владимировна — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)233-31-55, e-mail: shenna1@yandex.ru

Горячева Лариса Георгиевна — ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: goriacheva@list.ru

Семенов Александр Владимирович — заместитель директора по инновационной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.б.н.; тел.: 8(812)232-66-92, e-mail: alexvsemenov@yahoo.com