

Латентный гепатит В у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Гордейчук И.В.¹, Малинникова Е.Ю.², Попова О.Е.¹

¹Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская область;

²Центральная городская клиническая больница, г. Королев, Московская область.

Вирус гепатита В (ВГВ) – возбудитель гепатита В (ГВ), основной представитель семейства Нераднавириды [1]. ВГВ-инфекция распространена по всему миру и является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 350 млн. человек, страдающих хроническим гепатитом В (ХГВ). Около 2 миллиардов человек в течение своей жизни были инфицированы ВГВ [2]. Распространенность ВГВ-инфекции варьирует в различных регионах и может быть высокой (более 8%), средней (2-7%) и низкой (менее 2%). Россия относится к странам со средней распространенностью ВГВ (около 7%), а её отдельные регионы являются эндемичными по ГВ (например, Республики Саха (Якутия) и Тыва, где отмечается высокий уровень распространенности ВГВ, частота выявления HBsAg достигает 10%). В наиболее развитых странах (Северная Америка и Западная Европа) число инфицированных составляет менее 1% [3]. По данным исследователей из Center of Disease Control and Prevention (CDC, США), частота хронизации ВГВ-инфекции у детей до года достигает 90%, с года до 5 лет - 20-30%, у взрослых - около 5% [4].

Реплицируясь в клетках печени, вирус вызывает нарушение ее функции. Несмотря на то, что большинство «носителей» ВГВ не страдают от тяжелых последствий этой инфекции, от 15% до 40% указанных лиц в течение своей жизни приобретают прогрессирующее течение заболевания [3]. С использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимических методов была доказана возможность внепеченочной репликации вируса, в частности - в лимфоцитах. Инфицирование лимфоцитов и макрофагов оказывает влияние на иммунную систему, обуславливая снижение ее активности в борьбе с вирусом [5].

ВГВ и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) имеют схожие пути передачи: парентеральный (переливание продуктов крови, инвазивные процедуры, программный гемодиализ), нарушение целостности кожи и слизистых оболочек (та-

туировки, пирсинг), половой, вертикальный, перинатальный и др. По этой причине у пациентов нередко наблюдается коинфекция ВИЧ и ВГВ. Частота встречаемости ХГВ у ВИЧ-инфицированных, по данным исследований EuroSIDA, в Европе составляет 9% [6], в Индии и Австралии - 6.4% и 6.3% соответственно [7,8], а в некоторых государствах Африки достигает 16% [9].

Влияние ВГВ на течение ВИЧ-инфекции

ВГВ – преимущественно гепатотропный вирус, однако доказана возможность его внепеченочной репликации, в том числе и в клетках лимфатической системы, где и происходит «встреча» с ВИЧ. Было отмечено, что у пациентов с СПИД частота выявления ДНК ВГВ в периферических макрофагах выше, чем у ВИЧ-инфицированных без выраженных симптомов иммунодефицита [10]. Данные наблюдения при коинфекции обоими вирусами позволяют предположить, что ВГВ влияет на течение ВИЧ-инфекции, ускоряя прогрессирование заболевания и более раннее развитие СПИД. В исследованиях M. Gomez-Gonzalo и соавт., 2001 [11] получено подтверждение того, что в присутствии Х-белка ВГВ происходит активация репликации ВИЧ-1 *in vitro* в системе, способной продуцировать белки ВИЧ-1, включая Tat-белок. Учитывая эти данные, можно предположить, что в человеческом организме присутствие Х-белка, продуцируемого ВГВ, может ускорять прогрессию ВИЧ-инфекции.

За последние 20 лет были опубликованы результаты нескольких исследований, целью которых явилась оценка влияния ВГВ-инфекции на содержание CD4 лимфоцитов, скорость формирования СПИД и смертность среди ВИЧ-инфицированных. Были получены данные, указывающие на взаимосвязь между инфицированием ВГВ и более интенсивной прогрессией ВИЧ-инфекции, а также ростом смертности среди ВИЧ-инфицированных. [12,13] Так, в исследовании J. Ockenga и соавт., 1997 [14] средняя про-

должительность жизни пациентов со СПИД, коинфицированных ВГВ, составила 212 дней (95% CI), в то время, как у пациентов без ВГВ этот показатель достигал 439 дней (95% CI).

Наряду с этим следует отметить, что в ряде исследований не была выявлена взаимосвязь между коинфицированием ВГВ и ухудшением клинического течения ВИЧ-инфекции. Так, в исследовании A. Sinicco и соавт., 1997 [15] наблюдались 347 пациентов, инфицированных ВИЧ-1 при парентеральном введении психоактивных веществ (ПАВ) или половым путем. У 229 из них выявляли серологические маркеры ВГВ. В процессе наблюдения было отмечено, что достоверных различий, как в частоте снижения уровня CD4 лимфоцитов до значений ниже 200/мкл, так и развития СПИД между пациентами с наличием ХГВ и без признаков ВГВ-инфекции выявлено не было. При исследовании сывороток крови 15 пациентов, ранее не имевших признаков ВГВ-инфекции, был обнаружен HBsAg, причем 40% из них впоследствии сформировали ХГВ. На основании полученных результатов, исследователи выдвинули предположение о том, что ХГВ не оказывает влияния на течение ВИЧ-инфекции, однако коинфекция с ВИЧ-1 приводит к увеличению частоты хронизации ВГВ [15].

Установлено влияние ВГВ на смертность среди пациентов с ВИЧ-инфекцией. Этот факт нашел подтверждение в странах, где широко применяется высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) ВИЧ, позволяющая значительно снизить риск развития оппортунистических инфекций. В таких условиях декомпенсированные поражения печени являются основной причиной летального исхода. Однако наличие столь противоречивых данных может быть объяснено небольшим объемом выборки и неизвестной продолжительностью персистирования ВИЧ в крови пациентов.

Влияние ВИЧ на течение ВГВ-инфекции

Существует большое количество свидетельств того, что коинфекция ВИЧ в значительной степени влияет на течение ВГВ-инфекции. Получено повышение частоты хронизации ГВ (24% - у ВИЧ-инфицированных в сравнении с 5% - у взрослого населения без ВИЧ) [16] и интенсивности репликации ВГВ (даже в присутствии вируса D). Кроме того, у ВИЧ-инфицированных с наличием ВГВ-инфекции установлено снижение частоты спонтанного клиренса и сероконверсии HBsAg и HBeAg.

В литературе имеются противоречивые данные об изменении активности некровоспалительного процесса в печени под воздействием ВИЧ. В исследовании R. Goldin и соавт., 1990 [17]

отмечено, что в группе из 20 пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГВ наблюдалась значительно меньшая активность некровоспалительного процесса в печени в сравнении с 30 ВИЧ-инфицированными без признаков ВГВ-инфекции. Данные наблюдения могут свидетельствовать о важности роли иммунной системы в патогенезе поражения печени при ХГВ. Кроме того, следует подчеркнуть возможность реактивации ГВ у пациентов, ранее утративших HBsAg и считавшихся реконвалесцентами, на фоне выраженной иммуносупрессии, связанной с персистированием ВИЧ-инфекции [18].

Латентный гепатит В у ВИЧ-инфицированных пациентов

В последнее время все большее внимание привлекает внимание так называемая «скрытая» или «латентная» инфекция, вызванная ВГВ. Это феномен, при котором имеет место персистирование ВГВ, однако HBsAg в сыворотке крови пациентов не определяется [19]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время в лечебно-профилактических учреждениях и центрах сбора крови HBsAg остается основным серологическим маркером инфицирования ВГВ. Поэтому определение ДНК ВГВ с целью установления наличия латентной ВГВ-инфекции приобретает все большее значение.

Причинами, по которым в сыворотке крови пациентов может выявляться ДНК ВГВ при отсутствии HBsAg могут быть:

- совпадение времени проведения исследования с фазой серологического «окна», когда HBsAg уже не выявляется, а концентрация anti-HBs еще не достигла необходимого уровня чувствительности для выявления его коммерческими тест-системами;
- обнаружение HBsAg невозможно в циркулирующих иммунных комплексах HBsAg/anti-HBs;
- супрессия синтеза HBsAg при коинфицировании вирусом гепатита С (ВГС), ВИЧ и других вирусов;
- наличие «ускользающего» (мутантного) варианта вируса, HBsAg которого не выявляется коммерческими диагностическими системами.

Распространенность латентной ВГВ-инфекции варьирует в различных регионах и коррелирует с заболеваемостью ГВ. Считается, что наиболее часто латентная ВГВ-инфекция встречается у больных хроническим гепатитом С (ХГС). В исследование I. Cacciola и соавт., 1999 [20] было включено 100 пациентов с ХГС и наличием антител к HBc и 100 пациентов с ХГС, не имевших никаких серологических маркеров ВГВ-

инфекции. ДНК ВГВ была обнаружена у 33% больных ХГС с отсутствием HBsAg. В исследованиях, проведенных в группах риска, были получены следующие результаты: среди лиц, внутривенно принимающих ПАВ в городе Балтиморе, США, частота встречаемости скрытой ВГВ-инфекции составила 45% [21], среди больных гемофилией в Японии – 51% [22], среди пациентов отделений гемодиализа (по разным данным) – от 0% до 36% [19].

На первой Европейской консенсусной конференции по лечению пациентов, коинфицированных ВГВ, ВГС и ВИЧ, было принято решение считать наличие anti-HBc в сыворотке крови признаком возможной латентной ВГВ-инфекции [23]. По данным различных авторов, такой серологический профиль (отсутствие HBsAg и наличие анти-HBc) встречается у 20-40% обследованных [24,25], а частота выявления скрытого ГВ у пациентов с «изолированными» антителами к HBc в различных регионах мира составляет от 9% до 80% [26]. При этом важно отметить, что приблизительно в 20% случаев при скрытой ВГВ-инфекции не определяются какие бы то ни было серологические маркеры, в том числе и анти-HBc. Так в исследовании N.J. Shire и соавт., 2007 [27] в США среди 909 пациентов с ВИЧ-инфекцией у 43 была обнаружена ДНК ВГВ, при этом в 12 случаях в сыворотке крови серологические маркеры ВГВ отсутствовали.

В наших исследованиях «изолированные» анти-HBc IgG обнаружены в 25(8%) из 313 образцов сывороток крови ВИЧ-инфицированных пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте выявления анти-HBc, как единственного маркера инфицирования ВГВ. У 10 из 313 обследованных, позитивных только по анти-HBc IgG, была также обнаружена ДНК ВГВ. Следовательно, в 3,1% случаев нами определена латентная форма ГВ.

В нескольких публикациях было указано на возможность развития ГВ у пациентов, которым была произведена трансплантация печени от пациентов со скрытой ВГВ-инфекцией. Так в исследовании O. Chazouillères и соавт., 1994 [28] у 207 пациентов, негативных по HBsAg до операции, в 20 случаях после трансплантации печени был выявлен HBsAg. Методом секвенирования и сравнения ДНК вируса, полученного из сывороток крови донора и реципиента, было установлено, что у 5 пациентов HBsAg в послеоперационном периоде выявлялся по причине наличия скрытой ВГВ-инфекции до операции. У двух других пациентов генетический материал ВГВ, обнаруженный в сыворотке крови на 100% соответствовал генетическому материалу, обнаруженному в сыворотке крови донора. При этом у

донора до проведения операции HBsAg также не определялся.

После перенесенного вирусного ГВ у пациентов формируется адаптивный иммунитет, что проявляется синтезом в сыворотке крови нейтрализующих антител к HBsAg и ВГВ-специфических Т-клеток. Несмотря на это, небольшое количество вируса может персистировать в крови пациентов, клетках печени и лимфоцитах [29]. В таких условиях в группу риска реактивации гепатита попадают пациенты с онкогематологическими заболеваниями; реципиенты, перенесшие операции трансплантации костного мозга, печени; больные, получающие иммуносупрессивные препараты, а также ВИЧ-инфицированные [30,31]. Возможность реактивации ВГВ у лиц, ранее перенесших заболевание в острой форме и имеющих антитела к белковым структурам ВГВ, вызывает особенные опасения с учетом того, что в некоторых странах Юго-Восточной Азии и Африки примерно три четверти населения имеют анти-HBc, а значит в течение жизни были инфицированы ВГВ и потенциально могут являться «носителями» скрытой ВГВ-инфекции.

Влияние ВИЧ-инфекции на течение латентного гепатита В

Сведения о частоте скрытой ВГВ-инфекции при ВИЧ немногочисленны. Согласно данным, полученным из ЮАР, частота встречаемости скрытого ГВ у ВИЧ-инфицированных, госпитализирующихся в медицинские учреждения, значительно выше, чем в целом по стране (22% и 2-4% соответственно) [9].

По данным другого исследования, также проведенного в ЮАР, частота встречаемости анти-теле к HBc, как свидетельства инфицирования ВГВ среди ВИЧ-инфицированных (85%), сходна с частотой встречаемости анти-HBc у населения в целом (82%). При этом скрытая ВГВ-инфекция обнаруживалась у 33,3% пациентов с «изолированными» антителами к капсидному белку ВГВ, а уровень ДНК ВГВ в сыворотке крови пациентов с выявленным ГВ составил менее 10 000 копий/мл [32].

Ряд исследований указывает на то, что присутствие скрытой ВГВ-инфекции не оказывает достоверного влияния на уровень печеночных трансаминаз. Так V.L. Re и соавт., 2008 [34] в процессе двухлетнего наблюдения 97 пациентов, 13 из которых имели скрытую ВГВ-инфекцию, не выявили достоверных различий в уровне активности аминотрансфераз.

Значительные сложности представляют интерпретация данных, получаемых при использовании тест-систем для выявления маркеров ла-

тентной ВГВ-инфекции. В исследовании L. Piroth и соавт., 2008 [35] при анализе сывороток крови пациентов со скрытой ВГВ-инфекцией ни одна из исследованных тест-систем не показала 100% уровня чувствительности. При этом оценивались тест-системы, используемые в основных исследованиях по выявлению распространенности скрытого ГВ, а именно: Cobas Amplicor HBV Monitor Test (Roche Diagnostics, Франция), Cobas Taqman Real Time PCR (Roche Diagnostics, Франция), а также ультрачувствительная тест-система INSERM U271 (Франция).

Таким образом, данные о частоте встречаемости скрытого ГВ следует воспринимать с осторожностью, следует учитывать возможные вариации результатов, полученных при скрининге на скрытый ГВ, что зависит от тест-систем, используемых при определении ДНК ВГВ и HBsAg.

Тактика ведения ВИЧ-инфицированных пациентов со скрытой ВГВ-инфекцией

Большинство пациентов со скрытой ВГВ-инфекцией, по современным представлениям, не нуждаются в противовирусной терапии [23]. В исследовании S. Adachi и соавт., 2008 [36] присутствие скрытой ВГВ-инфекции в сыворотке крови пациентов с циррозом печени, сформировавшимся на фоне ХГС не было ассоциировано с повышенным риском развития гнепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). К достоверным факторам риска развития ГЦК авторы относят: мужской пол, повышенный уровень альфафетопротеина и активности печеночных трансаминаз, наличие антител к капсидному белку ВГВ [34]. G. Nebbia и соавт., 2007 [37] показали, что скрытая ВГВ-инфекция у ВИЧ-инфицированных не влияла на содержание CD4 лимфоцитов и активность трансаминаз. В исследовании, проведенном K. Pogany и соавт., 2005 [38], среди 93 ВИЧ-инфицированных пациентов у 4 были выявлены признаки скрытой ВГВ-инфекции. Всем пациентам для лечения ВИЧ была назначена высокоактивная антиретровирусная терапия, в состав которой входил ламивудин. После начала лечения и в течение последующего года ДНК ВГВ не определялась ни у одного из этих пациентов, а показатели печеночных трансаминаз не превышали верхней границы нормы.

Заключение Представленные данные позволяют считать скрытую инфекцию ГВ явлением, распространенным в группах риска заражения инфекциями, передаваемыми парентеральным путем, и, в частности, среди ВИЧ-инфицированных. Актуальность этой проблемы связана с возможностью реактивации ВГВ-инфекции на фоне иммуносупрессии, вызван-

ной ВИЧ, вследствие этого представляется важным внедрение тщательного мониторинга скрытой ВГВ-инфекции у лиц, инфицированных ВИЧ; реципиентов органов и их доноров. Распространенность скрытой ВГВ-инфекции среди ВИЧ-инфицированных на территории Российской Федерации, а также частота реактивации ГВ среди таких пациентов требуют дальнейшего изучения.

Работа выполнена при поддержке РГНФ, грант № 08-06-00181а.

Список использованной литературы

- [1] Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 384 с.
- [2] World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 2004.
- [3] Лок А.С.Ф., МакМахон Б.Дж. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // РЖГК - 2008. - № 1. - С. 4-25.
- [4] Goldstein S.T., Zhou F., Hadler S.C. et al. A mathematical model to estimate global Hepatitis B disease burden and vaccination impact // Int. J. Epidemiol. - 2005. - Vol. 34. - P. 1329-1339.
- [5] Апросина З.Г., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита В // Арх. патол. - 2001. - № 2. - С. 58-62.
- [6] Konopnicki D., Mocroft A., de Wit S. et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort // AIDS - 2005. - Vol. 19. - P. 593-601.
- [7] Padmapriyadarsini C., Chandrabose J., Victor L. et al. Hepatitis B or hepatitis C co-infection in individuals infected with human immunodeficiency virus and effect of anti-tuberculosis drugs on liver function // J. Postgrad. Med. - 2006. - Vol. 52 - P. 92-96.
- [8] Lincoln D., Petoumenos K., Dore G.J. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy // HIV Med. - 2003. - Vol. 4. - P. 241-249.
- [9] Hoffmann C.J., Thio C.L. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa Review // Lancet Infect. Dis. - 2007. - Vol. 7. - P. 402-409.
- [10] Laure F., Zagury D., Saimont A. et al. Hepatitis B virus DNA sequences in lymphoid cells from patients with AIDS and AIDS-related complex // Sci. - 1985. - Vol. 229 - P. 561-563.
- [11] Gomez-Gonzalo M., Carretero M., Rullas J. et al. The hepatitis B virus X protein induces HIV-1 replication and transcription in synergy with T-cell activation signals // J. Biol. Chem. - 2001. - Vol. 276. - P. 35435-35443.
- [12] Eskil A., Magnus P., Petersen G. et al. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS // AIDS - 1992. - Vol. 6. - P. 571-574.

- [13] Scharschmidt B., Held M., Hollander H., et al. Hepatitis B inpatients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival // Ann. Intern. Med. - 1992. - Vol. 117. - P. 837-838.
- [14] Ockenga J., Tillmann H., Trautwein C. et al. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value // J. Hepatol. - 1997. - Vol. 27. - P. 18-24.
- [15] Sinicco A., Raiteri R., Sciandra M. et al. Co-infected and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS // Scand. J. Infect. Dis. - 1997. - Vol. 29. - P. 11-115.
- [16] Bodsworth N.J., Cooper D., Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state // J. Infect. Dis. - 1991. - Vol. 163. - P. 1138-1140.
- [17] Goldin R., Fish D., Waters J. et al. Histological and immunohistochemical study of hepatitis B virus in human immunodeficiency virus infection // J. Clin. Pathol. - 1990. - Vol. 43. - P. 203-205.
- [18] Clark S.J., Creighton S., Horner M. et al. Reactivation of latent hepatitis B virus infection with HIV-related immunosuppression // Int. J. STD AIDS - 2006. - Vol. 17. - P. 67-69.
- [19] Ивашкин В.Т., Герман М.В., Маевская М.В. Скрытая инфекция вирусом гепатита В // РЖГК - 2008. - № 2. - С. 4-10.
- [20] Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients with Chronic Hepatitis C Liver Disease // New. Eng. J. Med. - 1999. - Vol. 341. - P. 22-26.
- [21] Torbinson M., Kannangai R., Astemborski J. et al. High Prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users // Hepatol. - 2004. - Vol. 39. - P. 51-57.
- [22] Tayoda H., Hayashi K., Murakami Y. et al. Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan // J. Med. Virol. - 2004. - Vol. 73. - P. 195-199.
- [23] Alberti A., Clumeck N., Collins S. et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients // J. Hepatol. - 2005. - Vol. 42. - P. 615-624.
- [24] Neau D., Winnock M., Jouvencel A. et al. Occult hepatitis B virus infection in HIV infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine cohort, 2002-2003 // Clin. Infect. Dis. - 2005. - Vol. 40, N 5. - P. 75-753.
- [25] Rodriguez-Torres M., Gonzalez-Garcia J., Brau N. et al. Occult hepatitis B virus infection in the setting of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection: clinically relevant or a diagnostic problem? // J. Med. Virol. - 2007. - Vol. 79. - P. 694-700.
- [26] Hu K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // J. Viral. Hepat. - 2002. - Vol. 9. - P. 243-257.
- [27] Shire N.J., Rouster S.D., Stanford S.D. et al. The prevalence and significance of occult hepatitis B virus in a prospective cohort of HIV-infected patients // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. - 2007. - Vol. 44. - P. 309-314.
- [28] Chazouillères O., Mamish D., Kim M. Occult hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients // Lancet - 1994. - Vol. 343. - P. 142-146.
- [29] Rehermann B. The hepatitis B virus persists for decades after patient's recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response // Nat. Med. - 1996. - Vol. 2. - P. 1104-1108.
- [30] Dhedin N., Douvin C., Kuentz M., et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogenic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc // Transplant. - 1998. - Vol. 66. - P. 616-619.
- [31] Kawatani T., Suou T., Tajima F. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies // Eur. J. Haematol. - 2001. - Vol. 67. - P. 45-50.
- [32] Mphahlele M.J., Lukhwareni A., Burnett R.J. et al. High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients from South Africa // J. Clin. Virol. - 2006. - Vol. 35. - P. 14-20.
- [33] Ramia S., Mokhbat J., Ramlawi F. et al. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected Lebanese patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen // Int. J. STD AIDS - 2008. - Vol. 19. - P. 197-199.
- [34] Wertheimer B., Localio A.R., Kostman J.R. et al. Incidence of transaminitis among HIV-infected patients with occult hepatitis B // J. Clin. Virol. - 2008. - Vol. 43. - P. 32-36.
- [35] Piroth L., Lafon M.E., Binquet C. et al. Occult hepatitis B in HIV-HCV coinfected patients // Scand. J. Inf. Dis. - 2008. - Vol. 31. - P. 1-5.
- [36] Adachi S., Shibuya A., Miura Y. et al. Impact of occult hepatitis B virus infection and prior hepatitis B virus infection on development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus // Scand. J. Gastroenter. - 2008. - Vol. 43. - P. 849-856.
- [37] Nebbia G., Garcia-Diaz A., Ayliffe U. et al. Predictors and kinetics of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected persons // J. Med. Virol. - 2007. - Vol. 79. - P. 1464-1471.
- [38] Pogany K., Zaaijer H.L., Prins J.M. et al. Occult Hepatitis B Virus Infection before and 1 Year after Start of HAART in HIV Type 1-Positive Patients // AIDS Research Hum. Retrovir. - 2005. - Vol. 21. - P. 922-926.