

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Базыкина Е.А., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Котова В.О.

## ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В, ВКЛЮЧАЯ ЕГО HBsAg-НЕГАТИВНУЮ ФОРМУ, В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 680000, Хабаровск, Россия

*Вирусный гепатит В продолжает оставаться важной проблемой здравоохранения. Всё больше внимания уделяется изучению распространения данной нозологии, включая HBsAg-негативной формы. Производилось взятие проб биологического материала (сыворотка и плазма крови) от 450 ВИЧ-позитивных пациентов и 518 человек без ВИЧ-инфекции. Определены HBsAg, антитела к HBcAg (анти-HBc) (метод ИФА) и ДНК ВГВ (RT-PCR). Установлено, что частота выявления HBsAg (5,11%) и анти-HBc (33,11%) среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) оказалась в 5,3 и 2,4 раза выше в сравнении с условно-здоровым населением (0,96% и 13,71%, соответственно). HBsAg среди ВИЧ-инфицированных мужчин (5,79%) выявлялся статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ) в сравнении с мужчинами, неинфицированными ВИЧ (0,38%), когда между ВИЧ-инфицированными (4,19%) и неинфицированными женщинами (1,58%) статистически значимых отличий ( $p = 0,09$ ) в регистрации указанного маркера вируса гепатита В (ВГВ) не установлено. Среди условно-здорового населения отмечена тенденция увеличения частоты регистрации анти-HBc с возрастом, наибольшие значения выявлены в возрастной категории 50 лет и старше (18-29 лет - 2,31%; 30-39 лет - 16,41%; 40-49 лет - 14,88%; 50 лет и старше - 20,86%). В группе ВИЧ-инфицированных лиц анти-HBc чаще регистрировались в возрасте 30-39 и 40-49 лет (18-29 лет - 1,69%; 30-39 лет - 39,15%; 40-49 лет - 38,13% 50 лет и старше - 33,33%). Лабораторные признаки HBsAg-негативной формы гепатита В в группе ЛЖВ выявлены у 2,01% обследованных и у 1,41% лиц контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Установлено, что ЛЖВ подвержены более частому инфицированию ВГВ, чем условно-здоровые лица, для подтверждения имеющихся отличий в частоте регистрации признаков HBsAg-негативного гепатита В необходимо увеличение выборки для получения более точных результатов.*

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; гепатит В; occultный гепатит В; HBsAg-негативный гепатит В; распространённость.

**Для цитирования:** Базыкина Е.А., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Котова В.О.

Лабораторно-диагностическая оценка распространённости вирусного гепатита В, включая его HBsAg-негативную форму, в Дальневосточном федеральном округе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (1): 17-23.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-17-23>

**Для корреспонденции:** Базыкина Елена Анатольевна, мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД; e-mail: [alyonaf@yandex.ru](mailto:alyonaf@yandex.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила	09.10.2023
Принята к печати	15.01.2024
Опубликовано	17.01.2024

*Bazykina E.A., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Kotova V.O.*

## LABORATORY ASSESSMENT OF VIRAL HEPATITIS B PREVALENCE, INCLUDING OCCULT VIRAL HEPATITIS B, AMONG PEOPLE LIVING WITH HIV AND GENERAL POPULATION IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор), 680000, Khabarovsk, Russia

*Viral hepatitis B remains a pressing issue of the healthcare system. A lot of attention is paid to evaluate the disease spread including HBsAg-negative form of viral hepatitis B. Biological material (blood serum and plasma) was obtained from 450 HIV-positive patients and 518 people without HIV-infection. Biological material was tested for the presence of HBsAg, antibodies to HBcAg (anti-HBc) (ELISA) and HBV DNA (RT-PCR). HBsAg and anti-HBc detection rates among people living with HIV (5.11% and 33.11% respectively) were higher by 5.3 and 2.4 times compared to non-infected people (0.96% and 13.71% respectively). HBsAg among HIV-infected men (5.79%) was detected more frequently compared to men without HIV-infection (0.38%,  $p < 0,001$ ). At the same time no statistically significant differences ( $p = 0,09$ ) were found between the prevalence of HBsAg among HIV-infected women (4.19%) and women of the control group (1.58%). A tendency towards an increase of frequency of anti-HBc registration with age was observed among apparently healthy individuals and highest rates were detected among people aged 50 years or older (18-29 years of age - 2.31%; 30-39 years of age - 16.41%; 40-49 years of age - 14.88%; aged 50 years or older - 20.86%). Highest anti-HBc detection rates among HIV-positive individuals were revealed among people of 30-39 and 40-49 years of age (18-29 years of age - 1.69%; 30-39 years of age - 39.15%; 40-49 years of age - 38.13%; aged 50 years or older - 33.33%). Laboratory evidence of HBsAg-negative hepatitis B among people living with HIV were detected in 2.01% of the survey group and among 1.41% of the control group ( $p > 0,05$ ). The research established that people living with HIV are at risk of acquiring HBV compared to apparently healthy people. However in order to confirm the revealed differences in the detection rate of HBsAg-negative hepatitis B between HIV-positive group and the control group the number of surveyed people should be increased.*

**Key words:** HIV-infection; hepatitis B; occult hepatitis B; HBsAg-negative hepatitis B; prevalence.

**For citation:** Bazykina E.A., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Kotova V.O.

Laboratory assessment of viral hepatitis B prevalence, including occult viral hepatitis B, among people living with HIV and general population in the far Eastern federal district. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*.

2024; 69 (1): 17-23. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-17-23>

**For correspondence:** *Bazykina Elena Anatolyevna*, junior research associate of the laboratory of epidemiology and prevention of viral hepatitis and AIDS; e-mail: [alyonaf@yandex.ru](mailto:alyonaf@yandex.ru)

Information about authors:

Bazykina E.A., <https://orcid.org/0000-0002-5695-6752>;

Trotsenko O.E., <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>;

Balakontseva L.A., <https://orcid.org/0000-0002-3209-7623>;

Kotova V.O., <https://orcid.org/0000-0001-9824-7025>.

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 09.10.2023

Accepted 15.01.2024

Published 17.01.2024

**Введение.** Несмотря на внедрение эффективной вакцины и разнообразие терапевтических схем для лечения вирусного гепатита В, по оценкам ВОЗ, в 2019 году в мире насчитывалось 296 миллионов человек, живущих с хроническим гепатитом В (ХГВ), число новых случаев заболевания составляет около 1,5 млн. ежегодно [1, 2].

Совершенствование лечебно-диагностических возможностей приводит не только к снижению инфекционных заболеваний, но и к выявлению ранее неизвестных и труднодиагностируемых форм инфекций. Не является исключением и вирусный гепатит В, поскольку одной из современных проблем становится его HBsAg-негативная форма. Последняя характеризуется невозможностью обнаружения HBsAg в сыворотке крови при проведении иммуноферментного анализа (ИФА), но наличием ДНК вируса гепатита В (ВГВ), выявляемой методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в плазме крови либо биоптате печени. При этом в биоптате печени возможна детекция ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA) ВГВ.

Различают два варианта HBsAg-негативной формы вирусного гепатита В - истинный и ложный оккГВ гепатит В (оккГВ) [3]. Истинный оккГВ характеризуется низкими уровнями вирусии ВГВ (менее 200 МЕ/мл), полным отсутствием, либо, что более вероятно, субпороговым уровнем HBsAg в сыворотке крови человека - менее 0,01 МЕ/мл, который ниже чувствительности современных тест-систем, используемых для выявления HBsAg в сыворотке крови. Ложный оккГВ является следствием мутации в  $\alpha$ -детерминанте S-гена ВГВ, что приводит к изменениям в аминокислотной последовательности HBsAg. Эти изменения могут привести к ускользанию HBsAg от детекции некоторыми коммерческими тест-системами, т. е. фактически HBsAg в сыворотке крови циркулирует, но выявить его не удаётся [3, 4].

Согласно классификации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL), оккГВ является пятой фазой естественного течения хронического гепатита В (ГВ) [3]. Основная гипотеза о причинах возникновения данной формы ГВ заключается в особенностях иммунного ответа организма человека на внедрение ВГВ, а не в свойствах самого вируса [3, 5]. Случаи реактивации ГВ и его перехода из оккГВ в манифестные формы с детектируемыми уровнями HBsAg, изменения маркёров, ответственных за иммунный ответ, подтверждают данную теорию [6 - 8]. Ряд авторов считают,

что полностью исключить влияние самого вируса на формирование «скрытой» инфекции нельзя. Доказано, что сниженные уровни синтеза HBsAg характерны для генотипа D ВГВ, который является одним из наиболее распространённых на территории России [9].

У пациентов с оккГВ повышен риск развития фиброза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и рака поджелудочной железы, в случае возникновения иммуносупрессии может произойти реактивация гепатита, вплоть до фульминантных форм [10-15].

Несмотря на актуальность, социальную и эпидемиологическую значимость HBsAg-негативного гепатита В, в практическом здравоохранении его диагностика и учёт в настоящее время не проводится не только в России, но и в других странах, в связи с чем оценить его истинную распространённость не представляется возможным [16].

При этом проблема оккГВ вызывает особый интерес в научном сообществе. По данным выборочных исследований, распространённость HBsAg-негативного ГВ значительно варьирует между странами и в зависимости от избранных групп населения и методов диагностики. Крупномасштабное исследование среди доноров компонентов крови в Канаде (обследованы 1 401 603 первичных доноров с 2005 по 2020 год) показало, что распространённость оккГВ среди них составляла 0,004% [16]. В Швейцарии среди доноров с первичным отрицательным анализом на HBsAg и ДНК ВГВ, которым в последующем провели повторный ПЦР анализ для выявления ДНК вируса после концентрирования плазмы крови, распространённость HBsAg-негативного ГВ равнялась 0,06% (у 7 из 11 432 доноров) [17].

Распространённость оккГВ среди пациентов с фиброзом печени ( $n=148$ ) составила 8,4% [15]. Группой риска инфицирования вирусным гепатитом В являются пациенты, регулярно проходящие гемодиализ. ДНК ВГВ детектировалась у 11,5% (у 32 из 279) обследованных пациентов гемодиализного отделения, причём HBsAg-негативный ГВ составил 90,6% проб с положительным ПЦР анализом [18].

Другими группами риска считаются лица, инфицированные ВГС и ВИЧ. У больных гепатитом С распространённость оккГВ варьирует от 9,6% до 27,1% [19, 20] и от 3,7% до 12,75% - среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [21-24].

В России изучение HBsAg-негативного гепатита В проводилось выборочно и преимущественно в ев-

ропейской части страны, что диктует необходимость дальнейших исследований данной труднодиагностируемой формы инфекции [24, 25].

Цель исследования - лабораторно-диагностическая оценка распространённости вирусного гепатита В и его HBsAg-негативной формы среди ЛЖВ и совокупного населения Дальневосточного Федерального округа (ДФО) РФ.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели сформированы две группы обследованных. Основная группа состояла из ВИЧ-положительных лиц ( $n=450$ ). Контрольная группа включала условно-здоровое население ( $n=518$ ). Пациенты из основной группы не отличались по полу и возрасту ( $p>0,05$ ) от обследованных в контрольной группе. В исследование не включались лица младше 18 лет. От всех участвовавших в исследовании лиц получено информированное согласие. Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в отношении этических медицинских исследований с участием людей.

Образцы биологического материала (сыворотка крови) исследованы методом ИФА для выявления HBsAg и антител к HBcAg (анти-HBc) - общих (IgM+IgG). Для проведения ИФА использованы наборы тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск).

ДНК ВГВ выявляли методом ПЦР в режиме реального времени (RT-PCR) в биологическом материале (плазма крови) при наличии в сыворотке крови анти-HBc. Для ПЦР использована тест-система «Ам-

плиСенс® HBV-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) с диагностической чувствительностью 50 МЕ/мл. В дальнейшем в образцах с наличием ДНК ВГВ определяли вирусную нагрузку с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HBV-Монитор-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) с диагностической чувствительностью 150 МЕ/мл.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием общепринятых методик, которые включали непараметрические методы статистического анализа для независимых выборок: Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), в том числе с поправкой Йейтса ( $\chi^2_{\text{Й}}$ ), точный критерий Фишера ( $p_{\text{Ф.эксакт}}$ ). Вычислялись средние значения (М), доверительный 95% интервал (ДИ 95), отношение риска (ОР). Нулевая гипотеза отклонялась при уровне критической значимости ( $p$ ) менее 0,05.

**Результаты.** Распространённость HBsAg среди ВИЧ-положительных лиц, охваченных исследованием, составила 5,11% (95% ДИ 3,27-7,33%) и оказалась в 5,3 раза выше в сравнении с условно-здоровыми лицами (0,96%; 95% ДИ 0,3-1,98%;  $\chi^2_{\text{Й}}=14,7$ ;  $p<0,001$ ; табл. 1). Риск выявления HBsAg в группе ВИЧ-положительных мужчин, в сравнении с неинфицированными ВИЧ лицами мужского пола, оказался значительно выше (ОР - 7,67; 95% ДИ 1,77-33,22;  $p<0,05$ ), чем между женщинами, живущими с ВИЧ, и женщинами из контрольной группы (ОР - 3,54; 95% ДИ 0,95-13,75;  $p>0,05$ ).

Таблица 1

Распространённость HBsAg у ВИЧ-положительных и неинфицированных ВИЧ лиц

Группы обследованных	Общая распространённость	Возраст, годы			
		18-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50 лет и старше
Основная группа (ВИЧ <sup>+</sup> )	5,11% [3,27-7,33] (23/450)	0% (0/59)	8,46% [4,93-12,84] (16/189)	4,32% [1,58-8,31] (6/139)	1,59% [0,001-6,12] (1/63)
Контрольная группа (ВИЧ <sup>-</sup> )	0,96% [0,3-1,98] (5/518)	0% (0/130)	3,12% [0,82-6,82] (4/128)	0,83% [0,0005-3,22] (1/121)	0% (0/139)
Уровень значимости ( $p$ )	$\chi^2_{\text{Й}}=14,7$ $p<0,001$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$	$\chi^2_{\text{Й}}=2,8$ ; $p=0,09$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$
ВИЧ <sup>+</sup> мужчины	5,79% [3,28-8,95] (15/259)	0% (0/29)	9,17% [4,5-15,27] (10/109)	4,6% [1,23-9,97] (4/87)	2,94% [0,002-11,15] (1/34)
ВИЧ <sup>-</sup> мужчины	0,38% [0,0002-1,48] (1/265)	0% (0/74)	2,08% [0,001-7,97] (1/48)	0% (0/47)	0% (0/96)
Уровень значимости ( $p$ )	$\chi^2_{\text{Й}}=12,9$ ; $p<0,001$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$
ВИЧ <sup>+</sup> женщины	4,19% [1,81-7,48] (8/191)	0% (0/30)	7,5% [1,84-16,54] (6/80)	3,85% [0,38-10,71] (2/52)	0% (0/29)
ВИЧ <sup>-</sup> женщины	1,58% [0,41-3,48] (4/253)	0% (0/56)	3,75% [0,73-8,99] (3/80)	1,35% [0,001-5,21] (1/74)	0% (0/43)
Уровень значимости ( $p$ )	$\chi^2_{\text{Й}}=2,8$ ; $p=0,09$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$	$p_{\text{Ф.эксакт}}>0,05$

Примечание. В квадратных скобках указан 95% доверительный интервал, в круглых скобках: в числителе - число положительных результатов, в знаменателе - число обследованных в группе.

Сравнительный анализ распространённости HBsAg между тождественными возрастными группами обследованных ЛЖВ и неинфицированных ВИЧ показал, что статистически значимых отличий между ними не отмечено, несмотря на то, что в группе ЛЖВ в возрасте 30-39 лет и 40-49 лет частота выявления HBsAg в 2,7 и 5,2 раза выше в сравнении с контрольной группой в тех же возрастных категориях. Следует отдельно выделить факт отсутствия HBsAg среди обследованных в возрасте 18-29 лет и в исследуемой, и в контрольной группах (см. табл. 1).

Распространённость анти-НВс в ВИЧ-положительной группе оказалась выше, чем в контрольной в 2,4 раза. Риск выявления анти-НВс, свидетельствующий о перенесённом, либо о текущем инфицировании ВГВ, больше среди ВИЧ-инфицированных мужчин (OR=2,82; 95% ДИ 1,97-4,04;  $p<0,05$ ) и женщин (OR=2,02; 95% ДИ 1,41-2,91;  $p<0,05$ ) в сравнении с мужчинами и женщинами из контрольной группы. В подгруппе ВИЧ-положительных женщин данный риск оказался несколько меньшим, чем в подгруппе мужчин с ВИЧ-инфекцией (табл. 2).

Таблица 2

Распространённость анти-НВс у ВИЧ-положительных и неинфицированных ВИЧ лиц

Группы обследованных	Общая распространённость	Возраст, годы			
		18-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50 лет и старше
Основная группа (ВИЧ <sup>+</sup> )	33,11% [28,84-37,52] (149/450)	1,69% [0,001-6,51] (1/59)	39,15% [32,32-46,19] (74/189)	38,13% [30,26-46,33] (53/139)	33,33% [22,31-45,36] (21/63)
Контрольная группа (ВИЧ <sup>-</sup> )	13,71% [10,89-16,8] (71/518)	2,31% [0,44-5,58] (3/130)	16,41% [10,53-23,3] (21/128)	14,88% [9,13-21,74] (18/121)	20,86% [14,54-27,98] (29/139)
Уровень значимости ( $p$ )	$\chi^2_{\text{т}}=51,6$ $p<0,001$	$p_{\text{F.exact}}>0,05$	$\chi^2=18,8$ ; $p<0,001$	$\chi^2=17,6$ ; $p<0,001$	$\chi^2=3,6$ ; $p=0,06$
ВИЧ <sup>+</sup> мужчины	35,13% [29,44-41,04] (91/259)	0% (0/29)	42,2% [33,12-51,55] (46/109)	41,38% [31,3-51,84] (36/87)	26,47% [13,23-42,34] (9/34)
ВИЧ <sup>-</sup> мужчины	12,45% [8,76-16,69] (33/265)	2,7% [0,26-7,58] (2/74)	10,42% [3,46-20,52] (5/48)	17,02% [7,76-28,96] (8/47)	18,75% [11,62-27,13] (18/96)
Уровень значимости ( $p$ )	$\chi^2=36,14$ ; $p<0,001$	$p_{\text{F.exact}}>0,05$	$\chi^2=13,74$ ; $p<0,001$	$\chi^2=8,21$ ; $p=0,005$	$\chi^2=0,5$ ; $p=0,48$
ВИЧ <sup>+</sup> женщины	30,37% [24,07-37,07] (58/191)	3,33% [0,001-12,51] (1/30)	35,0% [24,99-45,73] (28/80)	32,69% [20,73-45,92] (17/52)	41,38% [24,41-59,48] (12/29)
ВИЧ <sup>-</sup> женщины	15,02% [10,89-19,68] (38/253)	1,78% [0,001-6,85] (1/56)	20,0% [12,02-29,41] (16/80)	13,51% [6,73-22,17] (10/74)	25,58% [13,81-39,51] (11/43)
Уровень значимости ( $p$ )	$\chi^2=8,99$ ; $p=0,003$	$p_{\text{F.exact}}>0,05$	$\chi^2=5,17$ ; $p=0,024$	$\chi^2=5,58$ ; $p=0,02$	$\chi^2=1,33$ ; $p=0,25$

Примечание. В квадратных скобках указан 95% доверительный интервал, в круглых скобках: в числителе - число положительных результатов, в знаменателе - число обследованных в группе.

При распределении обследованных лиц по возрасту оказалось, что частота выявления анти-НВс в ВИЧ-положительной группе статистически значимо выше среди обследованных 30-39 и 40-49 лет в сравнении с условно-здоровыми лицами того же возраста - в 2,4 и 2,6 раза соответственно. Только в этих возрастных группах отмечены статистически значимые отличия в выявляемости анти-НВс между опытной и контрольной группами (см. табл. 2).

Сравнительный анализ гендерных отличий среди лиц, неинфицированных ВИЧ, показал, что частота выявления анти-НВс среди мужчин и женщин контрольной группы практически одинакова - 12,45% (95% ДИ 8,76-16,69%) и 15,02% (95% ДИ 10,89-19,68%), соответственно ( $\chi^2=0,72$ ;  $p=0,4$ ). Распространённость анти-НВс среди неинфицированных ВИЧ молодых лиц (18-29 лет) в 5,9 раза ниже ( $\chi^2=12,2$ ;  $p<0,001$ ) среднего значения совокупной выборки контрольной группы: 2,31% (95% ДИ 0,44-5,58%) и 13,71% (95% ДИ 10,89-16,8%), соответственно. Частота выявления анти-НВс у обследованных условно-здоровых лиц в возрасте 50 лет и

старше в 1,5 раза выше ( $\chi^2=4,35$ ;  $p=0,04$ ) в сравнении со средним значением, полученным во всей контрольной группе: 20,86% (95% ДИ 14,54-27,98%) и 13,71%; (95% ДИ 10,89-16,8%), соответственно. В отличие от обследованных лиц контрольной группы в возрасте 50 лет и старше, при гендерном распределении контрольной группы молодых лиц в возрасте 18-29 лет, выявленные отличия статистически значимо подтвердились как для женского (1,78%; 95% ДИ 0,001-6,85% - женщины 18-29 лет и 15,02%; 95% ДИ 10,89-19,68% - все женщины;  $\chi^2=6,13$ ;  $p=0,014$ ), так и для мужского пола (2,7%; 95% ДИ 0,26-7,58% - мужчины 18-29 лет и 12,45%; 95% ДИ 8,76-16,69 - все мужчины;  $\chi^2=4,9$ ;  $p=0,03$ ).

Распространённость анти-НВс в группе ЛЖВ статистически значимо не различалась между мужчинами и женщинами ( $\chi^2=1,13$ ;  $p=0,3$ ). Повозрастной анализ, проведённый с целью выявления отличий от суммарного уровня анти-НВс в основной группе, показал, что среди ЛЖВ в возрасте 18-29 лет частота выявления анти-НВс в 19,6 раз ниже ( $\chi^2=24,77$ ;  $p<0,001$ ) в сравнении общим значением выборки - 1,69% (95% ДИ

0,001-6,51%) и 33,11% (95% ДИ 28,84-37,52%), соответственно. Полученные отличия сохранялись и после разделения молодых лиц основной группы по полу: частота выявления анти-НВс в биологическом материале, полученном от молодых ВИЧ-инфицированных женщин 18-29 лет, составляла 3,33% (95% ДИ 0,001-12,51%;  $\chi^2=8,35$ ;  $p=0,004$ ), когда среди всех женщин с диагнозом ВИЧ-инфекции аналогичное значение равно 30,37% (95% ДИ 24,07-37,07). У молодых (18-29 лет) мужчин, живущих с ВИЧ, анти-НВс вовсе не регистрировались ( $\chi^2=13,3$ ;  $p<0,001$ ), в то время как в целом среди ВИЧ-инфицированных мужчин доля анти-НВс-положительных проб составила 35,13% (95% ДИ 29,44-41,04%).

Наличие лабораторных признаков НВсAg-негативной формы гепатита В определяли среди обследованных с положительным результатом ИФА на анти-НВс, В их числе оказались 149 человек из опытной группы и 71 человек - из контрольной группы наблюдения. Признаки НВсAg-негативного гепатита В (наличие ДНК ВГВ при отсутствии НВсAg и наличии анти-НВс) выявлены у трёх (2,01%; 95% ДИ 0,38-4,87) ВИЧ-инфицированных лиц, в том числе у одной женщины в возрасте 30-39 лет и двух мужчин 30-39 и 40-49 лет. В контрольной группе лабораторные признаки НВсAg-негативного гепатита В установлены в одном случае (1,41%; 95% ДИ 0,001-5,44%) - у женщины в возрасте старше 50 лет. Статистически значимых отличий в частоте выявления НВсAg-негативной формы гепатита В между опытной и контрольной группами не выявлено ( $p_{\text{Факт}} > 0,05$ ). Два образца, полученные от ЛЖВ, и один образец от обследованной из контрольной группы, имели низкую вирусную нагрузку - менее 150 МЕ/мл. Лишь одна проба с признаками НВсAg-негативной формы гепатита В, полученная от пациента с ВИЧ-инфекцией, имела вирусную нагрузку, составившую 589 МЕ/мл.

**Обсуждение.** Проблема вирусного гепатита В продолжает оставаться актуальным научным вопросом мирового здравоохранения. Изучение НВсAg-негативного гепатита В и его распространённости среди населения стало выполнимым благодаря улучшению качества диагностических, в частности, лабораторных методик. Внедрение молекулярно-биологических методов диагностики в рутинную практику значительно расширяет возможности мониторинга за инфекционными заболеваниями.

В задачи исследования входило провести сравнительную оценку распространённости маркёров ВГВ (НВсAg, анти-НВс, ДНК ВГВ) в группах ВИЧ-инфицированных лиц и условно-здорового населения.

Установлено, что частота регистрации НВсAg, основного скринингового маркёра ВГВ, выше среди ВИЧ-позитивных лиц в сравнении с неинфицированными ВИЧ, однако после разделения по полу оказалось, что различия оставались статистически значимыми только в группе ВИЧ-позитивных мужчин, но не женщин, что согласуется с результатами аналогично исследования по Кыргызской республике [26].

Анти-НВс - маркёр текущей, либо перенесённой инфекции гепатита В, чаще выявлялся в сыворотке ВИЧ-позитивных обследованных лиц в сравнении с условно-здоровым населением. Определены некоторые возрастные особенности частоты обнаружения анти-НВс,

которая выше у пациентов ВИЧ-позитивных групп в возрасте 30-39 и 40-49 лет в сравнении с аналогичными возрастными группами неинфицированных ВИЧ лиц.

Примечателен факт отсутствия НВсAg и выявления единичных случаев анти-НВс-положительных образцов среди молодых людей как в ВИЧ-позитивной, так и в ВИЧ-негативной группах наблюдения, что наиболее вероятно связано с эффективностью вакцинации против ВГВ, которая с 1996 года проводится на территории Российской Федерации [27]. Формирование коллективного иммунитета ведёт к снижению заболеваемости среди восприимчивого (неиммунного) населения, что могло способствовать снижению заболеваемости вирусным гепатитом В, особенно острой формой заболевания, среди молодежи [28].

Значительное влияние на вероятность инфицирования ВГВ оказывает рискованное поведение. Этим возможно и объясняется наиболее высокая частота распространения анти-НВс в возрасте 30-39 и 40-49 лет среди ВИЧ-позитивных лиц. Именно эти возрастные группы чаще всего вовлечены в рискованное поведение, связанное с потреблением психоактивных препаратов, в том числе инъекционных наркотических веществ. Гемоконтактный путь является одним из основных путей передачи ВГВ, наравне с половым. По данным крупномасштабного исследования, посвящённого изучению распространённости и структуры наркомании в Российской Федерации, установлено, что наибольшая доля лиц, употреблявших психоактивные вещества в 2019 году, приходилась на возрастные группы 30-39 лет (29%) и 40-49 лет (28%), отмечен рост употребления наркотиков среди лиц в возрасте 50-60 лет - с 13% в 2009 году до 21% в 2019 году [29].

У лиц, неинфицированных ВИЧ, отмечена тенденция к увеличению доли анти-НВс с возрастом и в группе лиц в возрасте 50 лет и старше показатель оказался наиболее высоким. В биологическом материале, полученном от ВИЧ-позитивных лиц в возрасте 50 лет и старше, выявляемость анти-НВс хоть и сопоставима со средним значением по выборке, но оказалась ниже, чем в возрастных группах 30-39 и 40-49 лет. Выявленная тенденция снижения частоты регистрации анти-НВс у ВИЧ-инфицированных старшей возрастной группы показана и в работе учёных из Кыргызской республики. Для данной страны характерно более высокое распространение как анти-НВс, так и НВсAg в сравнении с Россией и результатами, полученными в данном исследовании. Частота выявления анти-НВс среди лиц, живущих с ВИЧ в Кыргызской республике, в целом составила 50,5%, в текущей работе среди ЛЖВ в ДФО РФ - 33,11% (95% ДИ 28,84-37,52%), НВсAg - 7,7% и 5,11% (95% ДИ 3,27-7,33%) соответственно. В настоящем исследовании в ДФО выявлена меньшая, чем в Кыргызской республике, доля лиц с сочетанным инфицированием возбудителями ВИЧ и ВГВ, что может быть связано с большим распространением ВГВ в общей популяции Кыргызской республики. Если частота выявления НВсAg среди населения республики составила 3,1% [26], то в ДФО, согласно полученным результатам, она оказалась в 3,2 раза меньшей, составив 0,96% (95% ДИ 0,3-1,98%).

Работа, проведённая в Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, показала наличие хрониче-

ского гепатита В у 2,9% HBsAg-позитивных пациентов с ВИЧ-инфекцией Центрального федерального округа (ЦФО) РФ, а в текущем исследовании в аналогичной группе ВИЧ-позитивных пациентов указанный показатель оказался 1,76 раза выше (5,11%; 95% ДИ 3,27-7,33%). Выявленный факт может свидетельствовать о большем риске сочетанного инфицирования населения ДФО ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом В, причём активной его формы, так как частота выявления анти-НВс среди ЛЖВ в этих двух федеральных округах практически одинаковая: 34,4% в ЦФО и 33,11% (95% ДИ 28,84-37,52%) в ДФО [30].

В ходе настоящей работы наличие HBsAg-негативного гепатита В признавалось в случае обнаружения анти-НВс и ДНК ВГВ, но при отсутствии HBsAg в крови пациентов. Распространённость HBsAg-негативной формы гепатита В в ДФО оказалась небольшой и статистически незначимой между опытной (2,01%; 95% ДИ 0,38-4,87) и контрольной группами (1,41%; 95% ДИ 0,001-5,44%). Данные о распространённости HBsAg-негативного гепатита В могут значительно варьировать в зависимости от выбора метода исследования. По данным Ю.В. Останковой и соавт. [25], использующих в своих работах авторскую высокочувствительную методику определения ДНК ВГВ, частота выявления оккультного гепатита В в разы превышала результаты настоящей работы, составив 57,89% в группе ЛЖВ.

**Заключение.** Частота выявления HBsAg (5,11%) и анти-НВс (33,11%) среди ЛЖВ ДФО в 5,3 и 2,4 раза выше по сравнению с условно-здоровым населением (0,96% и 13,7%, соответственно). У ВИЧ-инфицированных мужчин HBsAg выявлялся чаще (5,79%;  $p < 0,001$ ), чем у мужчин, неинфицированных ВИЧ (0,38%), между ВИЧ-инфицированными (4,19%) и неинфицированными женщинами (1,58%) статистически значимых различий ( $p = 0,09$ ) в регистрации указанного маркера ВГВ не установлено. Среди условно-здорового населения отмечена тенденция увеличения частоты обнаружения анти-НВс с возрастом, и наибольшие значения выявлены в возрастной категории 50 лет и старше (18-29 лет - 2,31%; 30-39 лет - 16,41%; 40-49 лет - 14,88%; 50 лет и старше - 20,86%). В группе ВИЧ-инфицированных лиц анти-НВс чаще выявлялись в возрасте 30-39 и 40-49 лет (18-29 лет - 1,69%; 30-39 лет - 39,15%; 40-49 лет - 38,13% 50 лет и старше - 33,33%). Лабораторные признаки HBsAg-негативной формы гепатита В в группе ЛЖВ присутствовали у 2,01%, в контрольной группе - у 1,41% ( $p > 0,05$ ). Для подтверждения статистически значимой разницы в частоте обнаружения HBsAg-негативного гепатита В среди ЛЖВ по сравнению с условно-здоровыми лицами необходимо дальнейшее проведение исследования с увеличением выборки и применением более чувствительных методов детекции ДНК ВГВ.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3, 5-9, 11-23 см. REFERENCES)

1. ВОЗ. Информационный бюллетень. Гепатит В. 2021: [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

2. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2019; 97(11):7-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.

4. Кузин С.Н., Самохвалов Е.И., Забелин Н.Н., Кудрявцева Е.Н., Семегенко Т.А., Кузина Л.Е. и др. Проблема диагностического ускользания вируса гепатита В. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58(2):4-9;

10. Фазылов В.Х., Еремеева Ж.Г., Манапова Э.Р. Клинико-лабораторная диагностика HBsAg-негативной формы хронической HBV-инфекции. *Практическая медицина*. 2020; 18(6):138-42.

24. Семёнов А.В., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Зуева Е.Б., Тотолян А.А. Оптимизация алгоритма диагностики маркеров хронического гепатита В у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(9): 574-9.

25. Останкова Ю.В., Семёнов А.В., Зуева Е.Б., Тотолян А.А. Распространённость оккультного гепатита В среди HBsAg-негативных лиц с ВИЧ инфекцией в Великом Новгороде. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(1):64-70. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-1.

26. Саттарова Г.Ж., Нурматов З.Ш. Сравнительная оценка распространённости парентеральных вирусных гепатитов В и С среди лиц, живущих с ВИЧ и условно здоровых лиц в Кыргызской Республике. *Здравоохранение Кыргызстана* 2021; 4:98-104. DOI: 10.51350/zdravkg20211241241398.

27. Чуланов В.П., Семенов Т.А., Карандашова И.В., Комарова С.В., Костюшев Д.С., Сулов А.П., Волчкова Е.В. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017; 16(4):65-72. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72.

28. Буцкая М.Ю., Бушманова А.Д., Прийма Е.Н., Огурцова С.В., Новак К.Е., Эсауленко Е.В. Современные эпидемиологические аспекты острых вирусных гепатитов в России *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2021; 26(2):67-74. DOI: 10.17816/EID105585.

29. Позднякова М.Е., Брюно В.В. Сравнительный социологический анализ изменений ситуации с потреблением наркотиков в России за 30 лет: 1990-2020 гг. *Вопросы наркологии*. 2021; 5: 15-51.

30. Кравченко А.В., Куимова У.А., Покровская А.В., Голиусова М.Д., Ефремова О.С., Попова А.А. Частота обнаружения маркеров гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией, тактика ведения пациентов. V Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием. *Журнал инфектологии*. СПб: 2020; 59-63. [Электронный ресурс]. URL: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/20/01-10-2020/tezis.pdf#page=60>.

REFERENCES

1. WHO. Fact sheets. Hepatitis B. 2021: [digital resource] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> Accessed 10.07.2023. (in Russian)

2. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2019; 97(11):7-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17. (in Russian)

3. European Association for the Study of the Liver EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol*. 2017; 67:370-98. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.

4. Kuzin S.N., Samokhvalov E.I., Zabelin N.N., Kudryavtseva E.N., Semenenko T.A., Kuzina L.E et al. Problems of diagnosis of the hepatitis B virus. *Problemy virusologii*. 2013; 58(2): 4-9. (in Russian)

5. He P., Zhang P., Fang Y., Han N., Yang W., Xia Z. et al. The role of HBV cccDNA in occult hepatitis B virus infection. *Mol. Cell Biochem*. 2023.478(10):2297-2307 DOI: 10.1007/s11010-023-04660-z.

6. Saitta C., Musolino C., Marabello G., Martino D., Leonardi M.S., Pollicino T. et al. Risk of occult hepatitis B virus infection reactivation in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Dig. Liver Dis*. 2013; 45(8):683-6. DOI: 10.1016/j.dld.2013.01.022.

7. Zaltron S., Cambianica A., Di Gregorio M., Colangelo C., Storti S., Tiecco G. et al. Case report: An occult hepatitis B virus infection reactivation in an HIV/HCV coinfecting patient during an immune recon-

- stitution inflammatory syndrome. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2023; 13:1143346. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1143346.
8. AlRashdan Y., Al-Jaff K., Najdawi M., Sirhan A. Occult hepatitis B in blood donation centers. *J. Med. Life.* 2023; 16(4):571-8. DOI: 10.25122/jml-2023-0054.
  9. Sengupta S., Panda S.K., Acharya S.K., Durgapal H. Role of hepatitis B virus genotype D and its mutants in occult hepatitis B infection. *Indian J. Med. Res.* 2013; 138(3):329-39.
  10. Fazylov V.Kh., Ereemeeva Zh.G., Manapova E.R. Clinical-laboratory diagnostics of HBsAg-negative form of chronic HBV infection. *Prakticheskaya meditsina.* 2020; 18(6):138-42. (in Russian)
  11. Batskikh S., Morozov S., Dorofeev A., Borunova Z., Kostyushev D., Brezgin S. et al. Previous hepatitis B viral infection-an underestimated cause of pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28(33):4812-22. DOI:10.3748/wjg.v28.i33.4812.
  12. Saitta C., Pollicino T., Raimondo G. Occult Hepatitis B Virus Infection. *An. Update. Viruses.* 2022; 14(7):1504. DOI: 10.3390/v14071504.
  13. Watanabe T., Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy. *Hepatol. Res.* 2013; 43(2):113-21. DOI:10.1111/hepr.12014.
  14. Jung J., Nguyen M.H. Liver-Related Mortality in Hepatitis B Virus Core Antibody+/Hepatitis B Virus Surface Antigen- Patients: Occult Hepatitis B Virus, Hepatitis B Virus Reactivation, and Hepatocellular Carcinoma Development. *Am. J. Gastroenterol.* 2023; 118(1):24-5. DOI:10.14309/ajg.0000000000002030.
  15. Tang X., Yang L., Zhang P., Wang C., Luo S., Liu B. et al. Occult hepatitis B virus infection is associated with Chinese patients' liver fibrosis. *J. Infect. Dis.* 2023; jiad140. DOI: 10.1093/infdis/jiad140.
  16. O'Brien S.F., Reedman C.N., Osioy C., Bolotin S., Yi Q.L., Lourenço L. et al. Hepatitis B Blood Donor Screening Data: An Under-Recognized Resource for Canadian Public Health Surveillance. *Viruses.* 2023; 15(2):409. DOI: 10.3390/v15020409. PMID: 36851623; PMCID: PMC9966614.
  17. Zbinden A., Ries J., Redli P.M., Shah C., Glauser A., Goslings D. et al. Prevalence of Occult Hepatitis B Virus Infection in Blood Donors with Negative ID-NAT in Switzerland. *Transfus. Med. Hemother.* 2022; 49(6):338-45. DOI: 10.1159/000525480.
  18. Farshadpour F., Taherkhani R., Shahabi A. High Prevalence of Occult Hepatitis B Virus Infection among Iranian Hemodialysis Patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2023; 108(5):1017-24. DOI: 10.4269/ajtmh.22-0345.
  19. Ribeiro C.R.A., de Almeida N.A.A., Martinelli K.G., Pires M.A., Mello C.E.B., Barros J.J. et al. Cytokine profile during occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C patients. *Virol. J.* 2021; 18(1):15. DOI: 10.1186/s12985-021-01487-2.
  20. Cakal B., Cavus B., Atasoy A., Poda M., Bulakci M., Gulluoglu M. et al. What is the clinical impact of occult HBV infections and anti-HBc positivity in patients with chronic hepatitis C? *Microbiol. Immunol.* 2022; 66(8):386-93. DOI: 10.1111/1348-0421.13012.
  21. Delfino C.M., Giorgio M., Garcia G., Puch S.S., Outon E., Mathet V.L. Drug-resistant and immune-escape hepatitis B virus mutants, occult hepatitis B infection and coinfections in public hospital patients from Argentina. *Virus. Genes.* 2021; 57(4):327-37. DOI: 10.1007/s11262-021-01850-z.
  22. Salyani A., Shah J., Adam R., Otieno G., Mbugua E., Shah R. Occult hepatitis B virus infection in a Kenyan cohort of HIV infected anti-retroviral therapy naïve adults. *PLoS One.* 2021; 16(1):e0244947. DOI: 10.1371/journal.pone.0244947.
  23. Patel N.H., Meier-Stephenson V., Genetu M., Dantie D., Abate E., Alemu S. et al. Prevalence and genetic variability of occult hepatitis B virus in a human immunodeficiency virus positive patient cohort in Gondar, Ethiopia. *PLoS One.* 2020; 15(11):e0242577. DOI: 10.1371/journal.pone.0242577.
  24. Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Zueva E.B., Totolian Areg A. Optimization of the algorithm diagnosis chronic hepatitis B markers in patients with newly diagnosed HIV infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2020; 65(9):574-9. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-574-579. (in Russian)
  25. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Totolian Areg A. The prevalence of occult hepatitis B among HBsAg-negative persons with HIV in Veliky Novgorod. *VICH-infektsiya I immunosupressii.* 2019; 11(1). 64-70. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-1. (in Russian)
  26. Sattarova G.J., Nurmatov Z.Sh. Comparative assessment of prevalence of parenteral viral hepatitis b and c among people with HIV and conditionally healthy in the Kyrgyz Republic. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana.* 2021; 4:98-104. (in Russian)
  27. Chulanov V.P., Semenenko T.A., Karandashova I.V., Komarova S.V., Kostyushev D.S., Suslov A.P. et al. Modern view on the Problem of Choosing a Vaccine against Hepatitis B. *Epidemiologiya i vaksino-profilaktika.* 2017; 16(4):65-72. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72. (in Russian)
  28. Butskaya M.Yu., Bushmanova A.D., Priyma E.N., Ogurtsova S.V., Novak K.E., Esaulenko E.V. Current epidemiological aspects of acute viral hepatitis in Russia. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2021; 26(2):67-74. DOI: 10.17816/EID105585. (in Russian)
  29. Pozdnyakova M.E., Bryuno V.V. Comparative analysis of changes in drug situation in Russia for 30 years: 1990-2020. *Voprosy narkologii.* 2021; 5(200):15-51. DOI: 10.47877/0234-0623\_2021\_05\_15. (in Russian)
  30. Kravchenko A.V., Kuimova U.A., Pokrovskaya A.V., Golyusova M.D., Efreemova O.S., Popova A.A. Frequency of hepatitis B serological markers detection in HIV-positive patients, patient management strategy. V Sankt-Peterburgskiy forum po VICH-infektsii s mezhdunarodnym uchastiem. *Zhurnal infektologii.* St.Petersburg: 2020;59-63. [digital resource] URL: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/20/01-10-2020/tezis.pdf#page=60>. (in Russian)