

Особенности диагностики скрытой формы гепатита В у онкологических больных

Е. А. Шевякова[✉], Т. А. Зыкова, Л. А. Великородная, А. В. Шапошников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ eash.2016@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ частоты выявления серологических и молекулярно-биологических маркеров HBsAg-негативного гепатита В среди онкологических больных.

Материалы и методы. Исследовали сыворотки крови больных, госпитализированных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2016 по 2023 гг. Исследовано 41523 образца на HBsAg, 2035 – на суммарные анти-HBcore, из них 958 – одновременно на HBsAg и анти-HBcore методами иммуноферментного (ИФА) или иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА), 1380 образцов – на наличие ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в плазме крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Результаты. Распространенность HBsAg среди онкологических больных составила 2,5 % (1051/41523), анти-HBcore – 23,7 % (483/2035). Одновременное обследование на HBsAg и анти-HBcore позволило выявить различные сочетания маркеров. Среди вариантов, положительных хотя бы по одному маркеру, самым распространенным оказался HBsAg-негативный, но анти-HBcore-положительный. Количество таких больных в среднем составило 20,6 % (197/958). Одновременное присутствие обоих маркеров было отмечено в среднем у 4,6 % больных (44/958). Не было выявлено ни одного случая изолированного выявления HBsAg. Всего число лиц, инфицированных ВГВ, составило 25,2 % (241/958). Из них HBsAg-негативными оказались 81,7 % (197/241).

Было выявлено 219 образцов с наличием ДНК ВГВ в плазме крови. Из них 19 были обследованы одновременно на наличие HBsAg, анти-HBcore. У большинства (78,9 %) присутствовали все три маркера. HBsAg-негативными, но ДНК-положительными были 21,1 % (скрытая форма инфекции), из них 15,8 % – анти-HBcore-положительными, а 5,3 % не имели ни одного серологического маркера.

Заключение. Обнаружение антител к HBcoreAg при отсутствии HBsAg может свидетельствовать о наличии скрытой формы гепатита В, которая в условиях медикаментозной иммуносупрессии способна перейти в активную форму. Выявленный существенный процент онкологических больных со скрытым вариантом гепатита В подчеркивает необходимость расширения числа диагностических маркеров для скрининга. Дополнительное тестирование на анти-HBcore может существенно повысить вероятность выявления ВГВ на этапе догоспитального обследования.

Ключевые слова: скрытый вирусный гепатит В, реактивация ВГВ, онкологические заболевания

Для цитирования: Шевякова Е. А., Зыкова Т. А., Великородная Л. А., Шапошников А. В. Особенности диагностики скрытой формы гепатита В у онкологических больных. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(1): 6-14. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-1>, <https://elibrary.ru/dkfrou>

Для корреспонденции: Шевякова Елена Андреевна – биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

E-mail: eash.2016@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220

ResearcherID: U-3551-2019

Scopus Author ID: 57201476270

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 30/1 от 18.12.2015 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 11.06.2024; одобрена после рецензирования 10.01.2025; принята к публикации 03.02.2025

© Шевякова Е. А., Зыкова Т. А., Великородная Л. А., Шапошников А. В., 2025

Features of occult hepatitis B diagnostics in cancer patients

E. A. Shevyakova✉, T. A. Zykova, L. A. Velikorodnaya, A. V. Shaposhnikov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ eash.2016@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Analysis of the frequency of detection of HBsAg-negative hepatitis B serological and molecular biological markers in cancer patients.

Materials and methods. The blood serum samples of patients hospitalized at the National Medical Research Centre for Oncology in 2016–2023 were studied. 41,523 samples were tested for HBsAg, 2,035 for anti-HBcore, of which 958 were tested simultaneously for both markers using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or chemiluminescent immunoassay (CLIA). 1,380 samples were tested for the presence of hepatitis B virus (HBV) DNA in blood plasma using real time polymerase chain reaction (qPCR).

Results. The HBsAg prevalence in cancer patients accounted for 2.5 % (1051/41523), 23.7 % (483/2035) for anti-HBcore. Simultaneous examination for HBsAg and anti-HBcore revealed various combinations of markers. Among HBV-positive variants, the most common was the combination anti-HBcore+HBsAg-. The average number of such patients was 20.6 % (197/958). The simultaneous presence of both markers was noted in 4.6 % of patients (44/958). There were no isolated HBsAg detection cases. The total number of HBV+ individuals was 25.2 % (241/958). 81.7 % out of these (197/241) were HBsAg-negative. 219 samples with the HBV DNA presence in the blood plasma were identified. 19 of these were examined simultaneously for HBsAg, anti-HBcore. The majority (78.9 %) had all three markers. 21.1 % were HBsAg-negative but DNA-positive (latent form of infection), 15.8 % of which were anti-HBcore-positive, and 5.3 % did not have a single serological marker.

Conclusion. The detection of anti-HBcore in the absence of HBsAg can indicate the presence of occult forms of hepatitis B, which under conditions of drug immunosuppression can be reactivated. The identified significant percentage of cancer patients with occult hepatitis B variants highlights the necessity to expand the number of diagnostic markers for screening. Additional testing for anti-HBcore can significantly increase the likelihood of detecting HBV during prehospital testing.

Keywords: occult viral hepatitis B, HBV reactivation, oncological diseases

For citation: Shevyakova E. A., Zykova T. A., Velikorodnaya L. A., Shaposhnikov A. V. Features of occult hepatitis B diagnostics in cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(1): 6-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-1>, <https://elibrary.ru/dkfrou>

For correspondence: Elena A. Shevyakova – biologist at the virology laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: eash.2016@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220

ResearcherID: U-3551-2019

Scopus Author ID: 57201476270

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, ed. 2013) were observed in the work. The study was approved by the Committee on Ethics at the Rostov Research Institute of Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 30/1 dated 15/12/2015). Informed consent was obtained from every participant of the study.

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 11.06.2024; approved after reviewing 10.01.2025; accepted for publication 03.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современной диагностики хронического вирусного гепатита В является способность возбудителя вызывать так называемую скрытую форму инфекции. В научных публикациях для ее обозначения используют как разные синонимы: «оккультная» (occult), «молчащая» (silent) и «латентная» (latent), так и разные определения в соответствии с различными руководствами [1–3].

Так, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени [1], «скрытый гепатит В» есть не что иное, как пятая, заключительная фаза развития хронического гепатита В. Это HBsAg-отрицательная фаза, которая характеризуется сывороточным отрицательным HBsAg и положительными антителами к HBcAg (анти-HBc), с определяемыми антителами к HBsAg (анти-HBs) или без них. Пациенты в этой фазе имеют нормальные значения АЛТ и обычно, но не всегда, неопределяемую сывороточную ДНК вируса гепатита В (ВГВ). ДНК ВГВ (в ковалентно замкнутой форме) часто обнаруживается в печени. Подчеркивается, что зачастую отсутствие HBsAg может быть связано с использованием недостаточно чувствительных методов его выявления. Тем самым предполагается, что скрытый гепатит В – либо один из вариантов исхода хронического гепатита В, либо же это результат «ускользающей от диагностики» мутации вируса, что, очевидно, далеко не одно и то же [3]. В китайском руководстве по профилактике и лечению хронического гепатита В скрытая форма упоминается как одна из разновидностей клинического диагноза с особыми характеристиками (в сыворотке крови не выявляется поверхностный антиген вируса, но может выявляться его ДНК в крови и/или ткани печени) [4]. Всемирная организация здравоохранения в рамках ежегодного собрания Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) представила обновленное руководство по гепатиту В, согласно которому оккультная форма является четвертой фазой хронической инфекции и определяется как персистенция ДНК ВГВ в печени или сыворотке крови у людей, у которых HBsAg не обнаруживается в крови [5]. Что касается Руководства Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), то в последней его редакции оккультный гепатит В упоминается лишь как возможный фактор риска при трансплантации органов [6].

По результатам двух международных семинаров в г. Таормина, посвященных именно вопросу скрытого гепатита В, в 2008 и 2019 гг., было сформулировано следующее определение скрытого гепатита В [7, 8]. Скрытая инфекция, вызванная ВГВ, определяется как наличие репликационно-компетентной ДНК ВГВ (т.е. эписомальной ковалентно замкнутой кольцевой ДНК ВГВ [кзкДНК]) в печени и/или ДНК ВГВ в крови людей с отрицательным результатом теста на поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) с помощью доступных в настоящее время анализов. На основании профилей антител, специфичных к ВГВ, скрытый гепатит В можно разделить на следующие виды:

- серопозитивный: положительный результат на анти-HBc и/или на анти-HBs, наиболее частая форма инфекции – порядка 78 % случаев. Серологический профиль скрытого гепатита В может включать анти-HBc (50 %), анти-HBs (35 %);
- серонегативный: анти-HBc и анти-HBs отрицательный [8].

Происхождение оккультной формы гепатита В считается недостаточно изученным. Предполагается, что существует несколько вероятных механизмов ее возникновения, включая, в первую очередь, выраженную супрессию вирусной репликации и/или ингибирование экспрессии S гена, мутации в регуляторных областях генома ВГВ, персистенцию Ig-связанных с ВГВ иммунных комплексов, вирусную интерференцию, совпадение времени проведения исследования с фазой серологического «окна», интеграцию вирусной ДНК в клеточный геном, длительную персистенцию в ядре гепатоцита кзкДНК в виде стабильного эписома и другие [9]. По мнению Семенова А. В. и соавт., скрытую форму ВГВ можно рассматривать как результат реализации разнообразных сценариев взаимодействия вируса и иммунной системы, выражающихся в крайне разнообразных картинах с точки зрения результатов определения лабораторных маркеров [10].

Поскольку под формальное определение «скрытого гепатита В» как отсутствие HBsAg при наличии ДНК в сыворотке или биоптате печени попадает достаточно широкий спектр клинических состояний, неудивительно, что данные о его распространенности в мире варьируют в широких пределах (от 1 до 87 %) и зависят от региона, метода определения генома вируса, исследуемых маркеров, разнообразия коммерческих наборов для выявления маркеров ВГВ, чувствительности анализа,

исследуемого контингента, наличия исследований в разные моменты времени с большей вероятностью выявления низкокопийных образцов [3, 10]. Многие исследования показали, что ДНК ВГВ лишь периодически выявляется в сыворотке/плазме, и при обнаружении концентрация ее низкая, обычно менее 200 МЕ/мл (около 1000 копий/мл) [8]. Ввиду вышеперечисленных факторов распространенность скрытого гепатита В трудно привести к одному знаменателю. Чаще всего он наблюдается у лиц с заболеваниями печени – например, при HBsAg-негативной гепатоцеллюлярной карциноме его частота достигает 70 %, после трансплантации печени – до 64 %, а у доноров крови – едва достигает 5 % [8].

Все чаще в современной литературе высказывается мысль о том, что в направлениях медицины, где активно применяется иммуносупрессирующая терапия, стандартный скрининг инфекции по основному маркеру (HBsAg) не обеспечивает достаточной гарантии отсутствия активного инфекционного процесса в ткани печени [10]. Для онкологических больных реактивация вирусного гепатита представляет особую опасность из-за необходимости прерывания химиотерапии и высокой частоты летальных исходов. Реактивация ВГВ может произойти у 40 % людей со скрытой формой инфекции при использовании мощной иммуносупрессивной терапии. Подробнее всего вопрос изучен у больных с онкогематологической патологией, так как они подвержены наибольшему риску (особенно при применении ритуксимаба), но также описан и на фоне лечения солидных опухолей [11]. При этом вопросы реактивации скрытого гепатита В у онкологических больных остаются малоизученными [9].

Явление скрытого гепатита В во многом является проблемой диагностики. Поиск подходящих диагностических маркеров скрытых форм ВГВ активно продолжается. В частности, ведется разработка тест-систем, определяющих наличие ковалентно замкнутой кольцевой ДНК ВГВ в тканях печени [10]. Это исследование считается золотым стандартом, на котором основаны и понятие, и диагностика скрытого гепатита В. Важность тестирования этого маркера обусловлена тем, что именно эта форма ДНК позволяет вирусу оставаться недостижимым в ткани печени уже после функционального излечения и элиминации вируса из крови. Ковалентно замкнутая вирусная ДНК в гепатоцитах остается стабильной, трудно доступной для выявления и не

доступной пока для лекарственных средств, при этом полноценно готовой к репликации – и она может возобновиться в любой момент, если иммунная система организма ослабнет и не сможет ее подавлять. Но на практике выявление этой формы вирусной ДНК в печени зачастую неприменимо ввиду инвазивности и отсутствия стандартизированных методов [8].

К относительно новым показателям, коррелирующим с наличием активного инфекционного процесса в печени, относится определение HBcore-связанного антигена. Это составной антиген, включающий в себя три белка: ядерный антиген (HBcAg) – нуклеокапсид, заключающий в себе вирусную ДНК; Е-антиген (HBeAg) – циркулирующий белок, который экспрессируется из core-гена, затем модифицируется и секретируется клетками печени; вспомогательный преко-связанный антиген (PreC), обнаруживаемый в вирус-подобных частицах, не содержащих ДНК. В целом HBcore-связанный антиген представляет собой суррогатный маркер внутрипеченочной репликации ВГВ, коррелирующий с уровнями вирусной ДНК и HBsAg, также может служить дополнительным маркером для выявления фаз инфекции [12, 13]. Также к перспективным видам маркеров, ассоциированных с транскрипционной активностью кзкДНК вируса в печени, относят РНК ВГВ [14, 15] и количественное определение уровня анти-HBc [16]. Но пока такие маркеры не доступны в клинической практике.

Обследование на наличие анти-HBc в крови в качестве суррогатного маркера особенно актуально как для доноров, так и для людей, которые собираются получать иммуносупрессивную терапию, так как ткань печени зачастую недоступна, доступ к тестам на ДНК ВГВ в крови может быть ограничен или отложен, а неопределяемая ДНК ВГВ в крови, проверенная в один момент времени, не исключает наличия инфекции. Действительно, реактивация ВГВ была зарегистрирована у HBsAg-отрицательных и анти-HBc-позитивных лиц, у которых в крови не определялась вирусная ДНК. Принимая во внимание, что обнаружение анти-HBc не является абсолютным доказательством наличия скрытой формы инфекции (поскольку они продолжают выявляться и после полного клиренса вируса), приходится признать, что пока это остается одним из немногих доступных вариантов первичного скрининга населения на распространенность скрытого гепатита В [10].

В обновленном в 2024 г. руководстве Всемирной организации здравоохранения по лечению вирусного гепатита В также подчеркивается важность выявления скрытой формы инфекции и риска ее реактивации у больных с иммуносупрессивной терапией. Реактивация ВГВ может произойти спонтанно или может быть вызвана химиотерапией, может привести к фатальному развитию острого или хронического гепатита, поэтому используется упреждающая терапия аналогами нуклеоз(т)идов [5].

Цель исследования: анализ частоты выявления серологических и молекулярно-биологических маркеров HBsAg-негативного гепатита В среди онкологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали образцы крови больных с онкологическими заболеваниями, поступавших на госпитализацию в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2016 по 2023 г. На этапе скрининга все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Выполняли определение HBsAg (с подтверждающим тестом для положительных образцов), определение анти-HBcore с использованием иммуноферментных тест-систем (АО «Вектор-Бест», Россия; учет результатов – Infinite F50, «Tecan Austria GmbH», Австрия) или иммунохемилюминесцентного анализатора Vitros 3600 («Ortho

Clinical Diagnostics», США). Чувствительность методов составляла не менее 0,01 МЕ/мл.

Всего было исследовано 41523 образца сыворотки крови пациентов на HBsAg, из них 26724 мужчины, 14799 женщин, медиана возраста – 58 лет. 2035 образцов тестировано на суммарные анти-HBcore (исследование назначалось лицам с онкогематологическими заболеваниями), из них 958 образцов – одновременно на HBsAg и анти-HBcore.

Дополнительно было выполнено 1380 исследований на наличие ДНК ВГВ в плазме крови, для выделения ДНК использовали комплекты реагентов для автоматической станции выделения «MagNAPure Compact» (Roche Diagnostics Ltd, Швейцария), для определения ДНК – «АмплиСенс HBV-FL», для количественного – «АмплиСенс HBV-monitor-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия), объем экстракции образцов составлял 1 мл. Амплификацию проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией с использованием термоциклера Rotor-Gene Q (Qiagen GmbH, Германия). Чувствительность метода при объеме экстракции 1 мл для качественного теста составляла 10 МЕ/мл, линейный диапазон измерения для количественного теста был в пределах 15–100 000 000 МЕ/мл.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и Statistica 10.0. Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентные доли, %). Для изучения связи категориальных переменных использовался тест χ^2 и точный критерий Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность HBsAg среди онкологических больных составила 2,5 % (1051/41523, рис. 1). У мужчин он обнаруживался в два раза чаще, чем у женщин: в 2,7 % случаев против 1,1 % ($p = 0,0001$, $\chi^2 = 15,37$). Наибольшая доля HBsAg-положительных образцов была выявлена в 2021 г. (4,4 %), наименьшая – в 2023 г. (1,4 %).

Также была проанализирована частота выявления HBsAg в зависимости от профиля отделения:

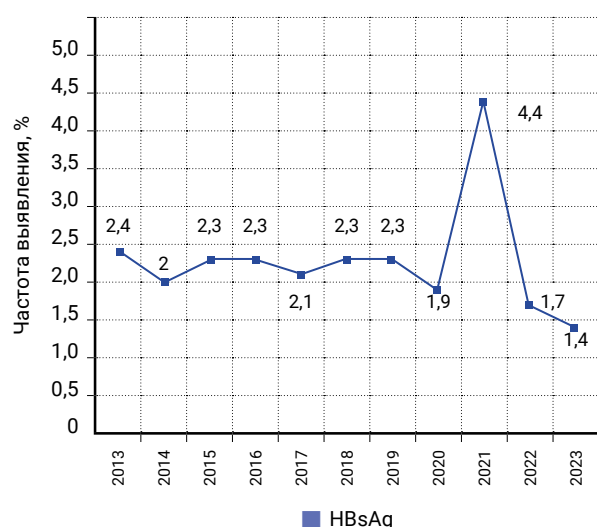


Рис. 1. Динамика выявления HBsAg среди онкологических больных

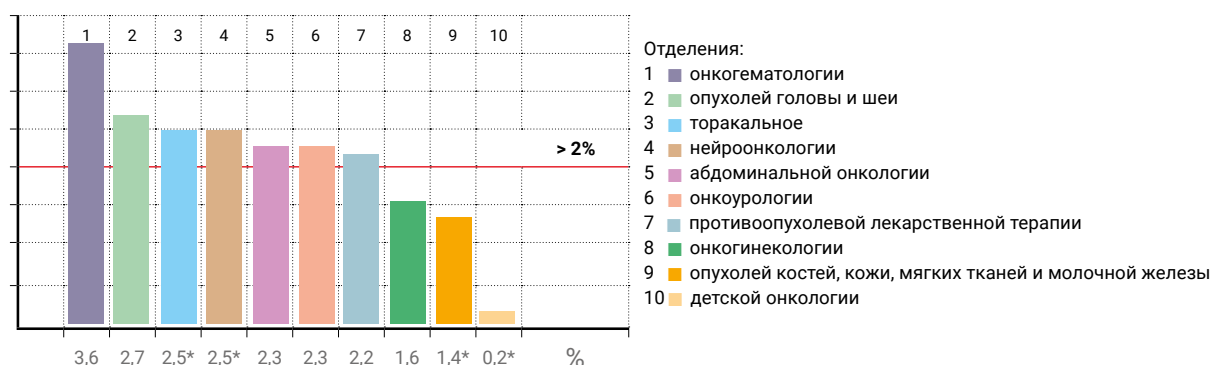


Рис. 2. Частота выявления HBsAg в зависимости от профиля отделения

Примечания: * – статистически значимая разница по сравнению с отделением онкогематологии ($p < 0,05$)

2 % порог распространенности был превышен в нескольких из них, наибольшей частота была для лиц с онкогематологическими заболеваниями (рис. 2).

Общая частота выявления анти-HBcore регистрировалась в пределах от 18,5 % (2022 г.) до 27,1 % (2021 г.) и в среднем составила 23,7 % (483/2035, рис. 3).

Одновременное обследование на HBsAg и анти-HBcore позволило выявить различные сочетания маркеров. Среди вариантов с наличием хотя бы одного маркера гепатита В самым распространенным оказался «HBsAg- анти-HBcore+». Количество таких больных варьировало от 15,9 % в 2022 г. до 24,5 % в 2016 и 2019 гг., в среднем составило 20,6 % (197/958). Одновременное присутствие обоих маркеров было отмечено в среднем у 4,6 % больных (44/958): максимально такой вариант был выявлен в 2017 г. (8,5 %), минимально – в 2019 г. (2,8 %).

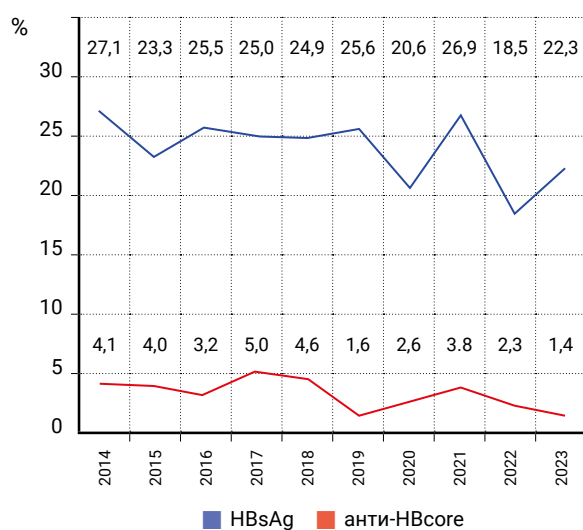


Рис. 3. Динамика выявления HBsAg и анти-HBcore у онкогематологических больных

Не было выявлено ни одного случая изолированного выявления HBsAg.

Общее число лиц, имеющих хотя бы один серологический маркер ВГВ, составило 25,2 % (241/958). Из них HBsAg-негативными оказались 81,7 % (197/241). Т. е. при проведении стандартного скринингового обследования эти больные остались бы не выявленными.

Также было проведено исследование на наличие вирусной ДНК в плазме крови: всего было обнаружено 219 положительных образцов. Уровень вирусной нагрузки находился в широком диапазоне значений: имелись образцы, выходящие за пределы линейного диапазона измерения (менее 15 МЕ/мл – 23,2 %, более 100 000 000 МЕ/мл – 6,5 %), медиана значений в пределах линейного диапазона составила 1020,0 МЕ/мл [148,5; 14084,0]. Из них 19 образцов были обследованы одновременно на наличие HBsAg, анти-HBcore. С учетом наличия вирусной ДНК профили больных распределились следующим образом (табл. 1).

У большинства (78,9 %) присутствовали все три маркера, что расценивалось как явный вариант заболевания. HBsAg-негативными, но ДНК-позитивными был 21,1 %, это и есть скрытая форма инфекции, которую не удалось бы выявить при стандартном скрининге. Из этого числа 15,8 % были анти-HBcore-позитивными, а 5,3 % не имели ни одного серологического маркера. Что касается уровня вирусной нагрузки, то в пределах линейного диапазона медиана значений составила 413,0 МЕ/мл [389,0; 5968,0], менее 15 МЕ/мл было у 21,0 %. Среди HBsAg-негативных вариантов у 75,0 % (3/4) больных вирусная нагрузка была ниже предела линейности, у одного больного (25,0 %) составила 403 МЕ/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, распространенность HBsAg среди онкологических больных составила в целом 2,5 %, что превышает частоту выявления у условно здоровых лиц и доноров (от 0,07 % до 0,25 %) и соотносится с имеющимися данными литературы [17]. Динамика показателя была относительно стабильной за исключением 2021 г.: в этот период наблюдалось необъяснимое повышение и иных параметров предгоспитального скрининга, включая вирус гепатита С (ВГС), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и сифилис.

Имеются данные о том, что у пациентов с отрицательным результатом обследования на HBsAg, но при наличии иных маркеров инфицирования ВГВ (анти-HBcore IgG+, анти-HBs IgG+/-) применение иммуносупрессивной терапии вызывает реактивацию хронического гепатита с типичным серологическим и молекулярно-биологическим профилем активной инфекции (HBsAg+, анти-HBe IgG+, анти-HBcore IgG+, ДНК ВГВ+, АЛТ↑↑). Эти данные убедительно демонстрируют важность наблюдения в динамике за пациентами со скрытой формой вирусного гепатита В [10]. Если говорить об опыте нашего

учреждения, то эпизоды реактивации также были зарегистрированы в ранее проведенных исследованиях [18], во всех случаях были выявлены все три маркера. Было отмечено резкое нарастание вирусной нагрузки, в том числе до величины, превышающей 100 млн МЕ/мл. Больные на фоне противоопухолевого лечения получали противовирусную терапию, в результате которой у большинства больных удалось добиться снижения вирусной нагрузки до неопределяемой и только у одного больного стабилизировать ситуацию не удалось, химиотерапия была прервана.

В исследовании Семененко Т. А. и соавт. анализ результатов серологического тестирования позволил выявить 13 гематологических больных с наличием ДНК ВГВ, но с различным серологическим профилем: пять человек – с HBsAg-/ДНК ВГВ+ (1-я группа) и восемь человек – с HBsAg+/ДНК ВГВ+ (2-я группа) [10]. Авторы сочли важным отметить, что в сыворотке крови пациентов, негативных по HBsAg, ДНК ВГВ содержалась в очень низких концентрациях (≤ 102 МЕ/мл), при этом в трех случаях (2,3 %) ДНК ВГВ служила единственным маркером гепатита В. В нашем исследовании выявленная концентрация ДНК ВГВ также в абсолютном боль-

Таблица 1. Варианты сочетаний маркеров ВГВ у онкогематологических больных

Сочетание маркеров	абс. / n	%	% от числа положительных хотя бы по одному маркеру ВГВ
Только серологические маркеры			
HBsAg+ антиHBc+	44 / 958	4,6	18,3
HBsAg- антиHBc+	197 / 958	20,6 $p^1 < 0,0001$ $\chi^2 = 111,11$	81,7
HBsAg- антиHBc-	717 / 958	74,8 $p^1 < 0,0001$ $\chi^2 = 987,32$; $p^2 < 0,0001$ $\chi^2 = 565,70$	
Серологические и молекулярно-биологические маркеры			
ДНК HBV+ HBsAg+ антиHBc+	15 / 19	78,9	78,9
ДНК HBV+ HBsAg- антиHBc+	3 / 19	15,8 $p^3 = 0,0001$ F = 0,40	21,1
ДНК HBV+ HBsAg- антиHBc-	1 / 19	5,3 $p^3 < 0,0001$ F = 0,557	

Примечания: абс. – число выявленных образцов, n – общее число обследованных, p^1 – статистически значимая разница по сравнению с вариантом «HBsAg+ антиHBc+», p^2 – статистически значимая разница по сравнению с вариантом «HBsAg- антиHBc+», p^3 – статистически значимая разница по сравнению с вариантом «ДНК HBV+ HBsAg+ антиHBc+»

шинстве случаев (у 75,0 %) была на низком уровне (менее 100 МЕ/мл). Такие результаты согласуются с данными других исследователей, показавших, что вирусная нагрузка при скрытой форме гепатита В является чрезвычайно низкой [8, 9].

Необходимо отметить, что в документах, регламентирующих этапы диагностики вирусного гепатита В, к которым относятся рекомендации зарубежных и отечественных онкологических ассоциаций, клинические рекомендации, не упоминается скрытая форма гепатита В как таковая, но все они в большинстве случаев указывают на необходимость исследования дополнительных маркеров, помимо HBsAg. В частности, в рекомендациях Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) объем дополнительных исследований определяется в зависимости от применяемой терапии и связанной с ней степени риска [19, 20], а в обновленных в 2023 г. рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), помимо степени риска планируемой противоопухолевой терапии, учитывается и серологический статус, и уровень виремии. В частности, подчеркивается высокая частота встречаемости пациентов, у которых в крови отсутствует HBsAg, но при этом обнаруживаются анти-НВс. Для иммунокомпрометированных лиц, в том числе получающих противоопухолевое лечение, опасность реактива-

ции хронического гепатита В составляет: при наличии анти-НВс – 5 %, а в отсутствии – у 14 % больных. Риск реактивации выше у пациентов с онкогематологическими заболеваниями – от 18 % у лиц только с антителами к HBcore, до 48 % у лиц с хроническим ВГВ. У пациентов с солидными опухолями риск реактивации ВГВ ~ 3 % у пациентов с антителами к HBcore и до 25 % у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В [11]. И полученные нами данные о столь высоком проценте скрытой формы гепатита В среди онкологических больных в полной мере подтверждают необходимость соблюдения для них более расширенного скрининга, показанную в вышеупомянутых рекомендациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружение антител к HBcoreAg при отсутствии HBsAg, как правило, может свидетельствовать о наличии скрытой формы гепатита В, которая в условиях медикаментозной иммуносупрессии способна перейти в активную форму. Выявленный существенный процент онкологических больных со скрытым вариантом гепатита В вызывает обеспокоенность и подчеркивает необходимость расширения числа диагностических маркеров для скрининга. Дополнительное тестирование на анти-НВcore и ДНК ВГВ может существенно повысить вероятность выявления ВГВ на этапе догоспитального обследования.

Список источников

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
2. Фазылов В. Х., Еремеева Ж. Г., Тураев Р. Г. Пути оптимизации диагностики латентной формы гепатита В у доноров крови. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2023;12(1(44)):54–61. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-54-61>, EDN: VJKNLT
3. Зайцев И. А. Окультная HBV-инфекция. *Актуальная инфектология.* 2018;6(3):132–140. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.3.2018.136646>, EDN: UUTTKJ
4. You H, Wang F, Li T, Xu X, Sun Y, Nan Y, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022). *J Clin Transl Hepatol.* 2023 Nov 28;11(6):1425–1442. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2023.00320>
5. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Care and Treatment for People with Chronic Hepatitis B Infection (Text Extract): Executive Summary. *Infect Dis Immun.* 2024 Jul;4(3):103–105. <https://doi.org/10.1097/ID9.000000000000128>
6. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018 Apr;67(4):1560–1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
7. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008 Oct;49(4):652–657. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.07.014>
8. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2019 Aug;71(2):397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034>

9. Семененко Т. А., Ярош Л. В., Баженов А. И., Никитина Г. Ю., Клейменов Д. А., Эльгорт Д. А. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;(6(67)):9–14. EDN: PUKKFT
10. Семенов А. В., Останкова Ю. В. Оккультный (скрытый) гепатит В: проблемы лабораторной диагностики. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;8(3(30)):61–69. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-13010>, EDN: MSJYRX
11. Феоктистова П. С., Винницкая Е. В., Нурмухаметова Е. А., Тихонов И. Н. Практические рекомендации по профилактике и лечению реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов у пациентов, получающих противоопухолевую терапию. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли*. 2023;13(#3s2):296–303. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-296-303>
12. Tseng TC, Wu JW, Kao JH. Looking Into the Crystal Ball: A Novel Biomarker for Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatol Commun*. 2022 Jan;6(1):5–7. <https://doi.org/10.1002/hep4.1856>
13. Sandmann L, Bremer B, Ohlendorf V, Jaroszewicz J, Wedemeyer H, Cornberg M, et al. Kinetics and Value of Hepatitis B Core-Related Antigen in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection during Antiviral Treatment. *Viruses*. 2024 Feb 5;16(2):255. <https://doi.org/10.3390/v16020255>
14. Carey I, Gersch J, Wang B, Moigboi C, Kuhns M, Cloherty G, et al. Pregenomic HBV RNA and Hepatitis B Core-Related Antigen Predict Outcomes in Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Patients Suppressed on Nucleos(T)ide Analogue Therapy. *Hepatology*. 2020 Jul;72(1):42–57. <https://doi.org/10.1002/hep.31026>
15. Dahari H, Shlomai A, Cotler SJ. Early HBV RNA kinetics under NA treatment may reveal new insights into HBV RNA dynamics and NA mode of action-more detailed kinetic studies are needed. *J Viral Hepat*. 2021 Apr;28(4):687–688. <https://doi.org/10.1111/jvh.13463>
16. Shi Y, Wang Z, Ge S, Xia N, Yuan Q. Hepatitis B Core Antibody Level: A Surrogate Marker for Host Antiviral Immunity in Chronic Hepatitis B Virus Infections. *Viruses*. 2023 May 3;15(5):1111. <https://doi.org/10.3390/v15051111>
17. Бочкова Г. Д., Ищенко И. В., Палухин С. И., Кудинова Э. Е., Рябикина Е. В., Герасимова О. В. и др. Частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2019;(2(66)):4–6. EDN: SCDRMP
18. Зыкова Т. А., Николаева Н. В., Капуза Е. А., Пушкарева Т. Ф., Шатохина О. И., Великородная Л. А. и др. Влияние химиотерапии на реактивацию хронического вирусного гепатита В у больных лимфомами. В книге: *Материалы IV Петербургского онкологического форума «Белые ночи 2018» Тезисы*. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». 2018, 223 с. EDN: UUPHOM
19. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 1;38(31):3698–3715. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01757>
20. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1.2024 – April 30, 2024. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf

Информация об авторах:

Шевякова Елена Андреевна ✉ – биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>, SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220, ResearcherID: U-3551-2019, Scopus Author ID: 57201476270

Зыкова Татьяна Алексеевна – к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, ResearcherID: U-3559-2019, Scopus Author ID: 57200075494

Великородная Лилия Андреевна – биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7499-7040>, SPIN: 2651-7086, AuthorID: 936355

Шапошников Александр Васильевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник торакоабдоминального отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

Вклад авторов:

Шевякова Е. А. – статистическая обработка данных, написание текста рукописи;
Зыкова Т. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи;
Великородная Л. А. – сбор и обработка материала;
Шапошников А. В. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи.