

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-86-88

УДК 614.4:616.9

<sup>1</sup>Агаева С. Ч., <sup>1</sup>Гудаятов А. А., <sup>2</sup>Гаджиева П. Ш.**ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОККУЛЬТНОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА Б СРЕДИ ДОНОРОВ КРОВИ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ**<sup>1</sup>Азербайджанский Медицинский Университет (г. Баку, Азербайджан)<sup>2</sup>Научно-Исследовательский Институт Гематологии и Трансфузиологии имени Б. Эйвазова (г. Баку, Азербайджан)

nauchnayastatya@yandex.ru

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Значение скрытой инфекции вирусного гепатита Б в развитии хронических заболеваний печени».

**Вступление.** Вирусный гепатит Б является глобальной проблемой здравоохранения. Около двух миллиардов людей считаются инфицированными, 250 миллионов живут с хронической ВГБ инфекцией [1]. Мутации поверхностного антигена вируса гепатита Б приводят к возникновению штаммов, не определяемых обычными тестами на HBsAg, но с наличием или отсутствием ядерного антигена анти-HBcIgG [2-6]. ОГБ определяется как наличие низкоровневой ДНК ВГБ в сыворотке, клетках лимфатической системы и/или печеночной ткани у пациентов с серологическими маркерами предшествующей инфекции (anti-HBc и/или anti-HBs) при отсутствии сывороточного HBsAg. Диагностика ОГБ основана на полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализе ПЦР в реальном времени [7]. Распространенность оккультного гепатита Б варьирует от 1 до 87% в различных географических зонах. Заболеваемость коррелирует с распространенностью хронического гепатита Б в том же регионе [8]. Несмотря на доступность чувствительных тест-систем для обнаружения поверхностного антигена ВГБ (HBsAg), имеют место случаи посттрансфузионного и пост-трансплантационного гепатита [9]. Это связано с тем, что вирус может длительное время находиться в латентном состоянии в ткани печени и в крови HBsAg-отрицательных пациентов. Следовательно, оккультный гепатит Б представляет опасность при донорстве крови и трансплантации органов. Отсутствие в сыворотке крови HBsAg, характерное для ОГБ, приводит к позднему обращению пациента за оказанием специализированной медицинской помощи. Следовательно, считается рациональным расширять панели скрининговых маркеров вируса гепатита Б (ВГБ) с включением анти-HBcAb.

Присутствие anti-HBc-антител в сыворотке является важным ключом для отслеживания ОГБ, хотя около 20% случаев ОГБ отрицательны и для антител против HBc. [10].

На территории Азербайджана с 2013 по 2016 годы был проведен скрининг 14234 человек на наличие HBsAg и anti-HCV. У 1068 человек выявлен вирусный гепатит (7,5%). Было подсчитано, что распространенность гепатита Б и С в Азербайджане составила 3,2%

и 4,3% соответственно [11]. По данным Центрального Банка Крови, на 2018 год, выявляемость ВГБ составила 2.7%, ВГС 3.3%.

**Целью исследования** является определение распространенности оккультной ВГБ инфекции среди доноров Центрального Банка Крови Азербайджана.

**Объект и методы исследования.** Исследование было проведено на базе Центрального Банка Крови Научно-Исследовательского Института Гематологии и Трансфузиологии Азербайджана и включало 512 лиц, обратившихся в декабре 2018 года для сдачи донорской крови. Кроме стандартных тестов на HBsAg и анти-HCV, был также исследован специфический иммуноглобулин к ядерному антигену вируса гепатита Б (анти-HBcIgG). У лиц с впервые выявленным гепатитом С, а также у лиц с отрицательными вирусными маркерами и положительным результатом теста на анти-HBcIgG, дополнительные маркеры ВГБ, такие как анти-HBcIgM, анти -HBs, HBeAg анти-HBe, а также ДНК ВГБ были исследованы. Все доноры были проверены также на наличие анти-HBs, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG коммерчески доступными аналитическими комплектами ELISA (Acon, San Diego, CA, USA). ДНК ВГБ определялось с использованием ПЦР в режиме реального времени Abbott (чувствительность 12 МЕ/мл).

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

Описательная статистика была рассчитана для всех переменных. Демографические переменные и качественные данные анализировались с использованием частотных таблиц и хи-квадратов. Независимые образцы были использованы для анализа значений лиц с оккультным гепатитом, с обнаруживаемой и не обнаруживаемой вирусной нагрузкой. Уровень значимости был установлен при  $p = 0,05$ . Весь статистический анализ проводился в SPSS 25.0.

**Результаты исследований и их обсуждение.** При исследовании ВГБ ДНК у лиц, с положительным показателем анти-HBcIgG, вирусная нагрузка определялась у 16.3% анти-HCV отрицательных и у 20% анти-HCV положительных доноров. Результаты скрининга отображены в **таблице 1**.

Диапазон количественного анализа ДНК ВГБ (27-2056 МЕ/мл) отображен в **таблице 2**.

В 1970-е годы, новая клиническая форма ВГБ-инфекции была установлена после перенесенного

Таблиця 1.

**Выявляемость вирусных маркеров среди доноров**

Общее количество доноров	512
HBsAg (+)	14 (2.7%)
Анти-НСV (+)	17 (3.3%)
HBsAg/анти-НСV ко-инфекция	0/512 (0%)
анти-НВсIgG (+) у анти-НСV отрицательных	43/462 (9.3%)
анти-НВсIgG (+) у анти-НСV положительных	10/17 (37%)
анти-НВс (+) у анти-НСV отрицательных	26/498 (5.2%)
анти-НВс (+) у анти-НСV положительных	8/17 (18.6%)

острого гепатита у больного с положительным иммуноглобулином G к ядерному антигену ВГБ (anti-НВс IгG), но с отрицательным HBsAg [2]. На международном семинаре EASL в Италии (2008), ОГБ был определен как обнаружение ДНК ВГБ в печени (с или без ДНК в сыворотке крови) без наличия HBsAg. Наличии мутаций было описано в pre-S1, pre-S2 и S областях гена HBsAg, что приводит к не определению HBsAg стандартными иммуноферментными методами. Вирусная нагрузка ниже 200 МЕ/мл была определена для диагностики ОГБ, но интересно, что у более чем у 90% пациентов с ОГБ, вирусная нагрузка в сыворотке составляет около 20 МЕ/мл. Так как присутствие нелеченого ОГБ увеличивает риск развития рака печени как при наличии ВГС, так и без него, диагностика и лечение необходимы для предотвращения дальнейших осложнений. Для своевременной реализации профилактических и противозидемических мероприятий необходимо дополнительно проводить обследование лиц, в крови которых обнаружены anti-

Таблиця 2.

**Значение ДНК ВГБ при определяемой вирусной нагрузке у лиц с положительным анти- НВсIгG**

ДНК ВГБ (+) у анти-НСV отрицательных	7/43 (16.3%)
ДНК ВГБ (+) у анти-НСV положительных	2/10 (20%)
HBV DNA (IU/ml)	
27-100	2/9 (22.2%)
101-500	4/9 (44.4%)
501-1000	1/9 (11.1%)
1001-2000	1/9 (11.1%)
>2000	1/9 (11.1%)

НВсIгG. В противном случае, использование крови доноров с оккультным гепатитом В увеличивает риск инфицирования при гемотрансфузиях и способствует циркуляции вируса в популяции.

**Выводы.** Среди доноров Центрального Банка Крови Азербайджана выявляемость ДНК ВГБ составила 1.5% среди доноров с отрицательными вирусными маркерами и у 7.4% доноров с выявленным гепатитом С. Несмотря на низкую вирусную нагрузку, при иммунокомпетентных состояниях, наличие ДНК ВГБ может вызвать состояние острого гепатита В. Следовательно, рациональным считается расширение панели скрининговых маркеров вируса гепатита В (ВГБ) с включением анти-НВсIгG, что позволит повысить выявляемость скрытой ВГБ-инфекции.

**Перспективы дальнейших исследований.** Планируется разработка мероприятий по дополнительному обследованию лиц, в крови которых обнаружены anti-НВсIгG.

## Литература

- World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet N204: Hepatitis B. World Health Organization, 2013.
- Giudice CL, Martinengo M, Pietrasanta P, Bocciardo L, Malavasi C, Rastelli S, et al. Occult hepatitis B virus infection: a case of reactivation in a patient receiving immunosuppressive treatment for allogeneic bone marrow transplantation. *Blood Transfus.* 2008;6:46-50.
- Raimondo G, Pollicino T, Romanò L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58:254-7.
- Kim H, Lee SA, Kim DW, Lee SH, Kim BJ. Naturally occurring mutations in large surface genes related to occult infection of hepatitis B virus genotype C. *PLoS One.* 2013;8:e54486.
- Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007;46:160-70.
- Kim H, Lee SA, Won YS, Lee H, Kim BJ. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1794-803.
- Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology.* 2008;49(4):652-7.
- Minuk GY, Sun DF, Uhanova J, Zhang M, Caouette S, Nicolle LE, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol.* 2005;42:480-5.
- Humberto E, Bohorquez AJ, Cohen NG, David SB, Ian CC, Carmody Sh J, et al. Liver transplantation in hepatitis B core-negative recipients using livers from hepatitis B core-positive donors: A 13-year experience. *Liver transplantation.* 2013;19:611-8.
- Lok AS, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Kim HY, Hussain M, Morgan TR. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2011;54:434-42.
- Obika M, Shinji T, Fujioka S, Terada R, Ryuko H, Lwin AA, et al. Hepatitis B virus DNA in liver tissue and risk for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. A prospective study. *Intervirology.* 2008;51:59-68.

## ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕННЯ ОКУЛЬТНОЇ ІНФЕКЦІЇ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В СЕРЕД ДОНОРІВ КРОВІ В АЗЕРБАЙДЖАНІ

**Агаєва С. Ч., Гідаятов А. А., Гаджієва П. Ш.**

**Резюме.** Дослідження було проведено на базі Центрального банку крові і включало 512 осіб, які звернулися в грудні 2018 року для здачі донорської крові. Крім стандартних тестів на HBsAg та анти-НСV, був також досліджений специфічний імуноглобулін до ядерного антигену вірусу гепатиту В (анти-НВсIгG). У осіб з негативним маркером HBsAg і позитивним результатом тесту на анти-НВсIгG, додаткові маркери ВГБ, такі як анти-НВсIгM, анти-НВс, НВеAg анти-НВе, а також ДНК ВГБ були досліджені.

З 512 донорів, у 14 (2.7%) був виявлений вірусний гепатит В і у 17 (3.3%) вірусний гепатит С. З решти 462 осіб, позитивний тест на анти-НВсIгG визначався у 43 (9.3%), з яких у 7 (16.3%) мали виявлене вірусне навантаження. Середнє вірусне навантаження склало 213 МО/мл. При дослідженні 17 пацієнтів з вірусним гепатитом

С, анти-НВсІgG був виявлений у 10 (37%), з яких у 2 (20%) виявилось вірусне навантаження ВГБ ДНК (середній показник ВГБ ДНК склав 267 МО/мл).

Серед донорів Центрального банку крові Азербайджану виявлення ДНК ВГБ склало 1.5% серед донорів з негативними вірусними маркерами і у 7.4% донорів з виявленим гепатитом С. Не дивлячись на низьке вірусне навантаження, при імунокомпетентних станах, наявність ДНК ВГБ може викликати стан гострого гепатиту В. Отже, раціональним вважається розширення панелі скринінгових маркерів вірусу гепатиту В (ВГБ) з включенням анти-НВсІgG.

**Ключові слова:** окультний гепатит В, донори, діагностика.

### ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОККУЛЬТНОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В СРЕДИ ДОНОРОВ КРОВИ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

**Агаева С. Ч., Гидаятов А. А., Гаджиева П. Ш.**

**Резюме.** Исследование было проведено на базе Центрального банка крови и включало 512 лиц, обратившихся в декабре 2018 года для сдачи донорской крови. Кроме стандартных тестов на HBsAg и anti-HCV, был также исследован специфический иммуноглобулин к ядерному антигену вируса гепатита В (анти-НВсІgG). У лиц с отрицательным маркером HBsAg и положительным результатом теста на анти-НВсІgG, дополнительные маркеры ВГБ, такие как анти-НВсІgM, анти-НВс, НВeAg анти-НВe, а также ДНК ВГБ были исследованы.

Из 512 доноров, у 14 (2.7%) был обнаружен вирусный гепатит В и у 17 (3.3%) вирусный гепатит С. Из оставшихся 462 лиц, положительный тест на анти-НВсІgG определялся у 43 (9.3%), из которых у 7 (16.3%) имели обнаруживаемую вирусную нагрузку. Средняя вирусная нагрузка составила 213 МЕ/мл. При исследовании 17 пациентов с вирусным гепатитом С, анти-НВсІgG был выявлен у 10 (37%), из которых у 2 (20%) выявилась вирусная нагрузка ВГБ ДНК (средний показатель ВГБ ДНК составил 267 МЕ/мл).

Среди доноров Центрального Банка Крови Азербайджана выявляемость ДНК ВГБ составила 1.5% среди доноров с отрицательными вирусными маркерами и у 7.4% доноров с выявленным гепатитом С. Несмотря на низкую вирусную нагрузку, при иммунокомпетентных состояниях, наличие ДНК ВГБ может вызвать состояние острого гепатита В. Следовательно, рациональным считается расширение панели скрининговых маркеров вируса гепатита В (ВГБ) с включением анти-НВсІgG.

**Ключевые слова:** окультный гепатит В, доноры, диагностика.

### TO INVESTIGATE THE PREVALENCE OF OCCULT INFECTION OF HEPATITIS B VIRUS AMONG BLOOD DONORS IN AZERBAIJAN

**Agayeva S. C., Gidayatov A. A., Hajiyeva P. Sh.**

**Abstract.** The prevalence of viral hepatitis B and C in Azerbaijan is 3.2% and 4.3%. The overall incidence of occult hepatitis B (OGB) has not been previously studied.

*The aim of this study* is to diagnose and assess the prevalence of hidden form of viral hepatitis B among blood donors in Azerbaijan.

*Methods.* The study was conducted on the basis of the Central blood Bank and included 512 persons who applied in December 2018 for blood donation. In addition to standard tests for HBsAg and anti-HCV, specific immunoglobulin to the nuclear antigen of hepatitis b virus (anti-HBcIgG) has also been investigated. Patients with marker negative HBsAg and a positive test result for anti-HBcIgG, additional markers of VGB, such as anti-HBcIgM, anti-HBs, Noad anti-HBe, and DNA VGB were investigated.

*Results.* Of 512 donors, 14 (2.7%) had viral hepatitis B and 17 (3.3%) had viral hepatitis C. of the remaining 462 individuals, a positive anti-HBcIgG test was detected in 43 (9.3%), of which 7 (16.3%) had a detectable viral load. The average viral load was 213 IU/ml in the study of 17 patients with viral hepatitis C, anti-HBcIgG was detected in 10 (37%), of which 2 (20%) revealed viral load of HGB DNA (average HGB DNA was 267 IU/ml).

The presence of mutations has been described in the pre-S1, pre-S2 and S regions of the HBsAg gene, leading to non-determination of HBsAg by standard enzyme immunoassay. The presence of anti-HBc antibodies in serum is an important key to tracking the OGB, although about 20% of OGB cases are negative for antibodies against HBc. Viral load below 200 IU/ml was determined for the diagnosis of OGB, but interestingly, in more than 90% of patients with OGB, the viral load in serum is about 20 IU/ml. Since the presence of untreated OGB increases the risk of liver cancer, both in the presence of HCV and without it, diagnosis and treatment are necessary to prevent further complications. For the timely implementation of preventive and anti-epidemic measures, it is necessary to conduct an additional examination of persons in whose blood anti-HBcIgG is detected. Otherwise, the use of blood from donors with occult hepatitis B increases the risk of infection with blood transfusions and promotes the circulation of the virus in the population.

*Conclusion.* Among the donors of the Central Blood Bank of Azerbaijan, the detection rate of DNA in HGB was 1.5% among donors with negative viral markers and 7.4% of donors with hepatitis C detected. In spite of the low viral load, the presence of HGB DNA can cause a state of acute hepatitis B. Therefore, it is considered rational to expand the panel of screening markers of hepatitis B virus (HGB) with the inclusion of anti-HBcIgG.

**Key words:** occult hepatitis B, donors, diagnostics.

*Рецензент – проф. Скрипник І. М.  
Стаття надійшла 23.01.2019 року*