



КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ HBsAg И РНК ВГВ КАК МАРКЕРЫ СКРЫТОЙ ВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ У HBeAg-НЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ПРИМЕРЕ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ

А.М. Рахманова¹, Р.И. Касимова¹, Э.И. Мусабаев¹, М.И. Рахманов¹, У.Х. Мирзаев^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

² Фармацевтический технический университет, Ташкент, Узбекистан

Quantitative HBsAg and HBV RNA as markers of latent viral activity in HBeAg-negative patients: a cohort study in Uzbekistan

A.M. Rakhmanova¹, R.I. Kasimova¹, E.I. Musabayev¹, M.I. Rakhmanov¹, U. Kh. Mirzayev^{1,2}

¹Research Institute of Virology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

²Pharmaceutical Technical University, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Хронический гепатит В остается глобальной проблемой здравоохранения: более 296 млн носителей вируса и высокая смертность от осложнений. В Узбекистане распространенность HBsAg достигает 3,7%, что актуализирует совершенствование диагностики. Традиционные маркеры (ДНК ВГВ, HBeAg) ограничены, особенно при персистенции вируса через кзкДНК и интегрированную ДНК (цДНК). Целью исследования стало изучение взаимосвязи ДНК ВГВ, РНК ВГВ и количественного HBsAg (qHBsAg) у наивных пациентов, с акцентом на парадоксальную диссоциацию маркеров.

Материалы и методы: в проспективное исследование включены 116 взрослых пациентов с хроническим HBV без предшествующей терапии. Критерии исключения: цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, аутоиммунные заболевания. Проведено определение ДНК (полимеразная цепная реакция (ПЦР)), РНК (RT-ПЦР) и qHBsAg (ИФА). Группы: ДНК+/РНК+ (48 пациентов – 41,4%), ДНК-/РНК+ (48 пациента – 20,7%), ДНК-/РНК- (44 пациента – 37,9%).

Результаты: медиана qHBsAg в группах ДНК+/РНК+ и ДНК-/РНК- была сопоставима (4300 vs 1840 МЕ/мл, $p=0,12$), но значительно выше у ДНК-/РНК+ (8300 МЕ/мл, $p<0,003$). У HBeAg+ пациентов выявлена корреляция РНК ВГВ с qHBsAg ($r=0,592$, $p<0,001$), у HBeAg- связь отсутствовала. Группа ДНК-/РНК+ характеризовалась повышенным АЛТ (34,8 vs 27,8 Ег/л, $p=0,01$) и лимфоцитозом, что указывает на иммунную активацию.

Выводы: парадоксальная диссоциация маркеров ВГВ у наивных пациентов демонстрирует, что фенотип ДНК-/РНК+ связан с активной транскрипцией кзкДНК без репликации ДНК, что сопровождается высокими qHBsAg и субклиническим гепатитом. Интеграция анализа РНК ВГВ и qHBsAg в клиническую практику улучшит стратификацию пациентов, особенно в регионах

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) remains a global health challenge with over 296 million virus carriers and high mortality from complications. In Uzbekistan, HBsAg prevalence reaches 3.7%, highlighting the need for improved diagnostic approaches. Traditional markers (HBV DNA, HBeAg) have limitations, particularly in cases of viral persistence through covalently closed circular DNA (cccDNA) and integrated DNA (iDNA). The study aimed to investigate the relationship between HBV DNA, HBV RNA, and quantitative HBsAg (qHBsAg) in treatment-naïve patients, with emphasis on paradoxical marker dissociation.

Methods. This prospective study included 116 adult patients with chronic HBV infection without prior antiviral therapy. Exclusion criteria comprised cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and autoimmune diseases. HBV DNA was determined by PCR, HBV RNA by RT-PCR, and qHBsAg by enzyme immunoassay (EIA). Patients were stratified into three groups: DNA+/RNA+ (48 patients – 41.4%), DNA-/RNA+ (24 patients – 20.7%), and DNA-/RNA- (44 patients – 37.9%).

Results. The median qHBsAg levels in DNA+/RNA+ and DNA-/RNA- groups were comparable (4,300 vs 1,840 IU/mL, $p=0.12$), but significantly higher in the DNA-/RNA+ group (8,300 IU/mL, $p<0.003$). In HBeAg-positive patients, a correlation was observed between HBV RNA and qHBsAg ($r=0.592$, $p<0.001$), while no association was found in HBeAg-negative patients. The DNA-/RNA+ group was characterized by elevated ALT levels (34.8 vs 27.8 U/L, $p=0.01$) and lymphocytosis, indicating immune activation.

Conclusion. The paradoxical dissociation of HBV markers in treatment-naïve patients demonstrates that the DNA-/RNA+ phenotype is associated with active cccDNA transcription without DNA replication, accompanied by elevated qHBsAg levels and subclinical hepatitis. Integration of HBV RNA and qHBsAg analysis into clinical practice will improve

с доминированием HBeAg-негативных форм. Результаты подчеркивают необходимость пересмотра диагностических алгоритмов для оптимизации лечения хронического HBV.

Ключевые слова: хронический гепатит В, количественный HBsAg, ковалентно-замкнутая кольцевая ДНК, интегрированная вирусная ДНК, вирусологический парадокс.

Введение

Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) сохраняет статус глобальной медико-социальной проблемы. Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 296 млн человек являются носителями ВГВ-инфекции, при этом ежегодно регистрируется свыше 820 тысяч летальных исходов, связанных с её осложнениями [1–3]. В контексте Узбекистана эпидемиологическая значимость заболевания подчёркивается данными скрининга 2022–2023 гг., выявившего распространённость HBsAg на уровне 3,7%, что диктует необходимость совершенствования подходов к диагностике и динамическому наблюдению [4].

Традиционные лабораторные маркеры ХВГВ, такие как вирусная и HBeAg, демонстрируют ограниченную диагностическую ценность в современных реалиях. Количественное определение вирусного гепатита В (ВГВ), оставаясь «золотым стандартом» оценки репликационной активности, не отражает транскрипционный потенциал ковалентно-замкнутой кольцевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (кзкДНК) — ключевой формы персистенции вируса в гепатоцитах. HBeAg утрачивает информативность у 85–90% пациентов с HBeAg-негативным вариантом течения. Отдельную проблему представляет интегрированная ВГВ (иДНК), способная продуцировать HBsAg независимо от репликационного цикла, оставаясь недетектируемой стандартными методами [5, 6].

Биологическая гетерогенность источников HBsAg принципиально трансформирует понимание патогенеза ВГВ. кзкДНК, резистентная к действию нуклеоз(т)идных аналогов, служит матрицей для синтеза прегеномной рибонуклеиновой кислоты (пгРНК) и структурных белков вируса. Параллельно иДНК, интегрированная в геном гепатоцита, обеспечивает постоянную продукцию HBsAg даже при полном подавлении репликации, что особенно характерно для HBeAg-негативного статуса. Эти механизмы лежат в основе феномена диссоциации между уровнем виремии и концентрацией HBsAg, широко наблюдаемого в клинической практике [7].

patient stratification, particularly in regions where HBeAg-negative forms predominate. These findings underscore the necessity for revising diagnostic algorithms to optimize chronic HBV management.

Key words: Chronic hepatitis B, HBV DNA, HBV RNA, HBsAg, cccDNA.

Цель исследования обусловлена необходимостью повышения точности оценки остаточной вирусной активности у пациентов с хроническим гепатитом В, особенно в условиях, когда традиционные маркеры — ДНК ВГВ и HBeAg — оказываются недостаточно информативными. Несмотря на успехи антивирусной терапии и внедрение нуклеозидных/нуклеотидных аналогов, устойчивость и персистенция вируса обеспечиваются наличием ковалентно-замкнутой кольцевой (кзкДНК) и интегрированной ВГВ, которые продолжают поддерживать транскрипцию вирусных белков и антигенов даже при отсутствии детектируемой ВГВ в сыворотке [8].

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института вирусологии (Узбекистан) в период с января 2023 г. по май 2024 г. В проспективную когорту включены 116 наивных (никогда не получавшие противовирусную терапию) пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ), соответствующих критериям EASL (Европейской ассоциации по изучению печени) 2017. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, подтвержденная моноинфекция ВГВ (исключение коинфекций вирусный гепатит Д (ВГД), вирусный гепатит С (ВГС), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)), отсутствие предшествующего лечения нуклеоз(т)идными аналогами или интерферонами. Критерии исключения: декомпенсированный цирроз печени (классы по Чайлд — Пью В и С), гепатоцеллюлярная карцинома, аутоиммунные заболевания, беременность.

Комплексное обследование включало вирусологические, биохимические и гематологические исследования. Количественное определение ВГВ выполняли методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen) с чувствительностью 10 МЕ/мл. РНК ВГВ детектировали с использованием набора ROSSAmed ВГВ-РНК (ООО «РОССА») методом RT-ПЦР с порогом обнаружения 20 МЕ/мл. Уровень qHBsAg определяли иммуноферментным анализом (набор «ВЕКТОР БЕСТ») в диапазоне 0,9–100,000 МЕ/мл. Биохимические показатели (АЛТ, АСТ, билирубин) анали-

зировали на автоматическом анализаторе Cobas c501 «Mindray» (Россия), гематологический профиль — на «Mindray» (Россия).

Участники разделены на группы по статусу ВГВ:

Группа 1 (n=48): ДНК ВГВ + (медиана $9,25 \times 10^2$ МЕ/мл).

Группа 2 (n=68): ДНК ВГВ (подтверждено 2 последовательными тестами), с дальнейшим подразделением на подгруппы 2А (РНК ВГВ +, n=24) и 2Б (РНК ВГВ-, n=44).

Статистический анализ выполнен в GraphPad Prism 9.0. Для сравнения групп использованы непараметрические критерии: U-критерий Манна — Уитни, критерий Краскела — Уоллиса. Корреляционный анализ проведён методом Спирмена. Порог статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №12 от 15.12.2022). Все участники предоставили информированное согласие. Дизайн исследования гарантировал стандартизированный подход к оценке взаимосвязей между вирусными маркерами у наивных пациентов, что позволило выявить парадоксальные закономерности в продукции HBsAg.

Результаты исследования

Возраст участников варьировал от 22 до 78 лет, составив в среднем $37,9 \pm 11,8$ года (рис. 1). Гендерное распределение характеризовалось преобладанием женщин — 79 человек (68,6%), тогда как мужчины составили 37 человек (31,4%). HBeAg-положительный статус выявлен лишь у 4 пациентов (3,1%), что отражает доминирование HBeAg-негативной формы инфекции в изучаемой популяции.

Стратификация когорты по статусу вирусных маркеров выявила, что 48 пациентов (41,4%) имели положительную ДНК ВГВ, формируя группу активной репликации, тогда как 68 пациентов (58,6%) демонстрировали отрицательную ДНК ВГВ. Дальнейший анализ группы с негативной ДНК показал гетерогенность по статусу РНК ВГВ: у 24 пациентов (35,3%) сохранялась детектируемая РНК при отсутствии, формируя уникальную подгруппу ДНК-/РНК+, тогда как у 44 пациентов (64,7%) отмечалось полное отсутствие обоих маркеров репликации (ДНК-/РНК-).

Анализ количественного HBsAg выявил парадоксальные закономерности между группами. У пациентов с положительной ВГВ ДНК медиана qHBsAg составила 4300 МЕ/мл (интерквартиль-

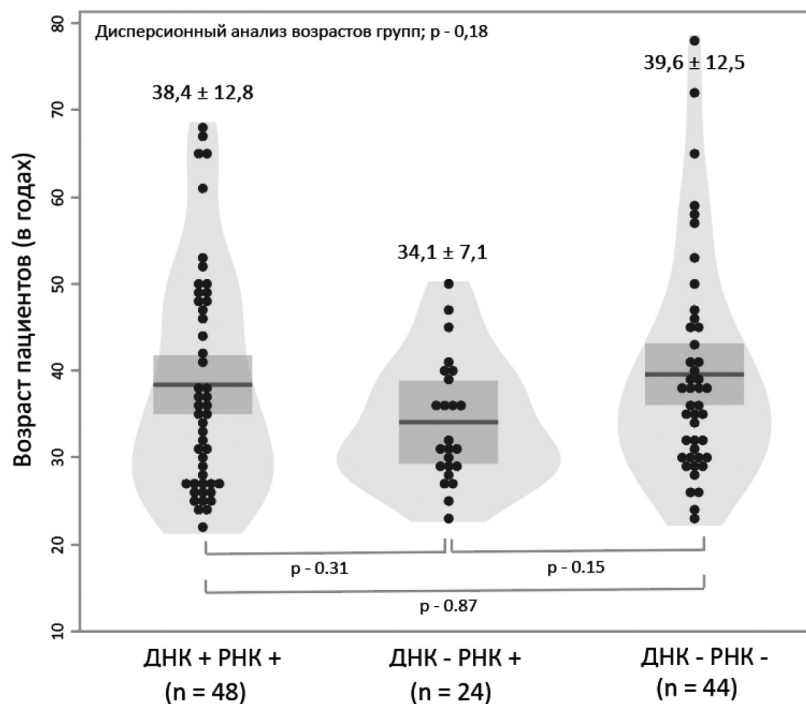


Рис. 1. Распределение возраста пациентов по репликационным вирусологическим группам по наличию ДНК и РНК вируса гепатита В: диаграмма-скрипка демонстрирует распределение возраста (в годах) среди 116 пациентов, стратифицированных по статусу ДНК и РНК ВГВ. Горизонтальные линии внутри распределений обозначают медианы, затенённые области отражают плотность распределения данных. Числовые значения над каждой группой представляют среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Дисперсионный анализ (ANOVA) выявил отсутствие статистически значимых различий в возрасте между группами ($p = 0,18$)

ный размах (ИКР) 1100–5300), что статистически не отличалось от группы с полным отсутствием репликационных маркеров (ДНК-/РНК-), где медиана qHBsAg достигала 1840 МЕ/мл (ИКР 118–7445) ($p=0,12$). Напротив, подгруппа ДНК-/РНК+ демонстрировала статистически значимо более высокие уровни qHBsAg с медианой 8300 МЕ/мл (ИКР 1725–29850), достоверно отличаясь как от группы ДНК+/РНК+ ($p<0,003$), так и от ДНК-/РНК- ($p<0,003$) (рис. 2).

Корреляционный анализ между РНК ВГВ и qHBsAg показал зависимость от HBeAg-статуса пациентов. У немногочисленной группы HBeAg-положительных пациентов выявлена умеренная положительная корреляция ($r=0,592$, $p<0,001$), что согласуется с данными международных исследований. У HBeAg-негативных пациентов корреляция была существенно слабее ($r=0,39$), что отражает различные механизмы продукции HBsAg в зависимости от фазы заболевания.

Сравнительный анализ биохимических и гематологических показателей между группами выявил статистически значимые различия по ключевым параметрам (табл.). У пациентов с профилем ДНК-/РНК+ зафиксирована наивысшая медиана уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) –

34,8 Ед/л (29,2–54,7) против 30,5 Ед/л (24,8–36,9) в группе ДНК+/РНК+ и 27,8 Ед/л (27,8–30,5) в группе ДНК-/РНК- ($p=0,01$). Уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) в группе ДНК-/РНК+ демонстрировал тенденцию к повышению (30,4 Ед/л; 25,5–34,5) по сравнению с другими группами, хотя глобальная значимость не достигнута ($p=0,08$).

Анализ белкового обмена выявил достоверно более высокий уровень общего белка в группе ДНК-/РНК+ по сравнению с ДНК+/РНК+ и ДНК-/РНК- ($p=0,04$). Гематологический профиль характеризовался снижением количества лейкоцитов в группе ДНК+/РНК+ относительно ДНК-/РНК+ и ДНК-/РНК- ($p=0,02$). Лимфоцитарное звено демонстрировало повышение в группах с активной транскрипцией: ДНК+/РНК+ и ДНК-/РНК+ против ДНК-/РНК- ($p<0,01$).

Показатели функции почек (креатинин, мочевины), уровни билирубина, щелочной фосфатазы, тромбоцитов и СОЭ не показали статистически значимых межгрупповых различий ($p>0,05$).

Полученные данные указывают на связь вирусной транскрипции с субклиническим гепатоцеллюлярным повреждением (повышение АЛТ) и активацией адаптивного иммунного ответа (лим-

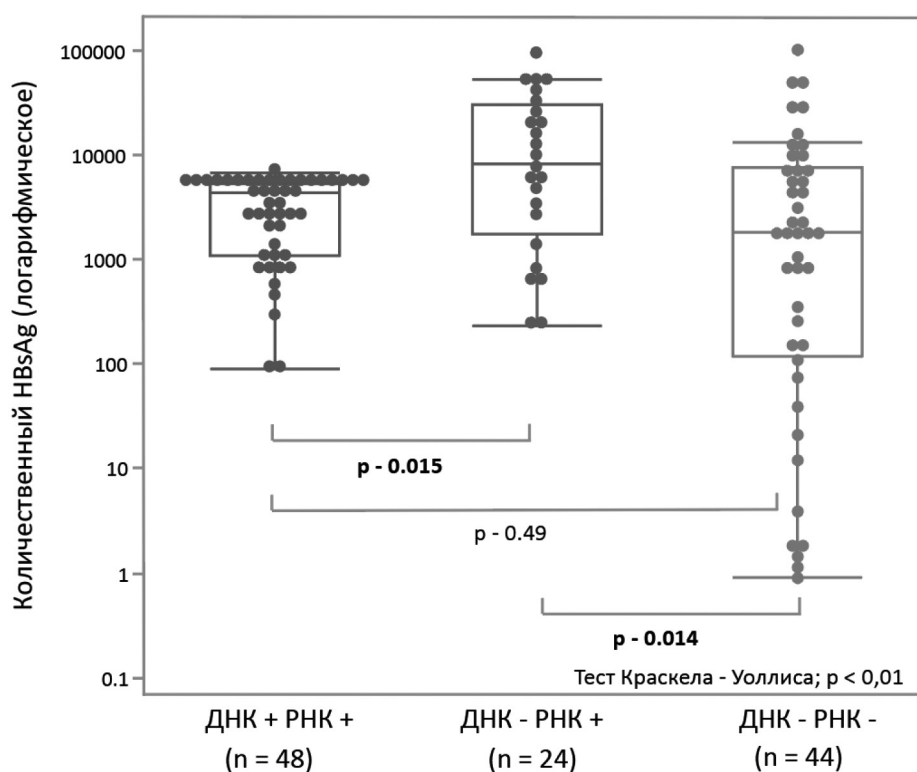


Рис. 2. Сравнение уровней количественного HBsAg между группами по репликационным вирусологическим группам по наличию ДНК и РНК вируса гепатита В: диаграммы размаха демонстрируют распределение количественного HBsAg (в логарифмическом масштабе) среди пациентов, стратифицированных по статусу ДНК и РНК HBV. Глобальное сравнение проведено с использованием теста Краскела – Уоллиса ($p<0,01$). Парные сравнения выполнены с поправкой на множественные сравнения.

Таблица

Сравнение ключевых лабораторных параметров между группами

Показатели	ДНК + РНК +	ДНК – РНК +	ДНК – РНК -	р-значение*
	Медиана с интерквартильным размахом			
АЛТ (аланин-аминотрансфераза)	30,5 (24,8 – 36,9)	34,8 (29,2 – 54,7)	27,8 (27,8 – 30,5)	0,01
АСТ (аспартат-аминотрансфераза)	28,6 (18,9 – 32,3)	30,4 (25,5 – 34,5)	24,7 (21,0 – 29,6)	0,08
Общий билирубин	15,7 (13,6 – 17,4)	16,1 (12,0 – 17,6)	15,4 (12,5 – 17,8)	0,93
Мочевина	5,7 (5,6 – 6,9)	6,0 (5,7 – 6,5)	5,9 (5,6 – 6,7)	0,83
	Среднее со стандартным отклонением			р-значение**
Щелочная фосфатаза	163,5±51	171,8±30,1	174,9±63,1	0,77
Альбумин	32,4±2,8	33,2±2,4	32,4±2,7	0,51
Креатинин	74,3±17,9	76,1±9,4	74,6±10,1	0,87
Общий белок	71,5±2,4	72,8±2,1	71,3±2,3	0,04
Лейкоциты	5,8±1,5	6,8±1,7	6,9±2,6	0,02
Тромбоциты	226,3±59,5	229,5±52,1	232,5±59,6	0,87
Лимфоциты	32,5±6,1	32±6,9	28±6,5	<0,01
Скорость оседания эритроцитов	14±8,2	12,3±6,9	16,5±9,2	0,12

Данные представлены как медиана (25 – 75 перцентиль) для непараметрических и среднее ±SD для параметрических переменных.

Для множественного сравнения показателей между группами при непараметрических данных использован тест Краскела – Уоллиса*, а для параметрических данных дисперсионный анализ (ANOVA)**.

фоцитоз). Выявленные различия подчеркивают необходимость интеграции вирусологических и иммунологических параметров для комплексной оценки статуса пациентов с ВГВ.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют сложную взаимосвязь между вирусологическими маркерами ВГВ, расходящуюся с традиционными представлениями о патогенезе хронической инфекции. Выявленный парадокс — сопоставимые уровни qHBsAg у пациентов с противоположными профилями репликации (ДНК + /РНК + и ДНК- /РНК-) при значительном повышении этого показателя в группе ДНК-/РНК+ — требует многофакторной интерпретации, учитывающей биологию вируса и особенности иммунного ответа [6,7].

Основным объяснением наблюдаемых закономерностей может служить дуализм источников HBsAg, что широко признано в научной литературе. В группе ДНК + /РНК + продукция антигена преимущественно обусловлена транскрипционной активностью кзкДНК, что подтверждается сильной корреляцией между РНК ВГВ и qHBsAg у HBeAg-положительных пациентов. Напротив, в группе ДНК-/РНК- доминирующим источником HBsAg, вероятно, становится интегрированная вирусная ДНК, продуцирующая антиген независимо от репликационного цикла. Этот механизм хорошо согласуется с данными Gu et al. (2019), показавшими, что у HBeAg-негативных пациентов до 70% HBsAg

может синтезироваться из иДНК [9,10]. Недавние исследования показывают, что транскрипционно активная интегрированная ДНК ВГВ может распространяться на всю печень у некоторых HBeAg-негативных пациентов, приводя к повсеместной экспрессии HBsAg независимо от репликации ВГВ [10].

Группа ДНК-/РНК+ представляет особый интерес, так как сочетание детектируемой РНК ВГВ при отсутствии ДНК указывает на продолжающуюся транскрипцию кзкДНК при блокированной репликации. Повышенные уровни qHBsAg в этой подгруппе (8300 vs 3100 – 3850 МЕ/мл) могут отражать компенсаторную гиперэкспрессию антигена, направленную на уклонение от иммунного ответа. Данная гипотеза подтверждается выявленным лимфоцитозом (32,5±6,1% vs 28±6,5%), свидетельствующим о продолжающейся иммунной активации [11, 12]. Это согласуется с гипотезой иммунного давления — при активации иммунной системы вирус увеличивает продукцию HBsAg, чтобы «перегрузить» антиген-презентирующие механизмы и скрыться от цитотоксических лимфоцитов.

Клинически значимым аспектом является обнаружение субклинического гепатоцеллюлярного повреждения у ДНК-/РНК+ пациентов, проявляющегося повышением АЛТ (34,8 vs 27,8 Ед/л) при отсутствии значимых различий по другим биохимическим маркерам. Это согласуется с концепцией иммуно-вирусного дисбаланса, при кото-

рой персистенция вирусной РНК поддерживает хроническое воспаление даже при подавленной репликации [9, 11]. Лимфоцитоз, выявленный в группе ДНК-/РНК+, подтверждает наличие продолжающейся иммунной активации. Это косвенно указывает на иммунный контроль и одновременно на попытку вируса его обойти.

Феномен ДНК-/РНК+ отражает уникальное состояние вирусной активности, при котором транскрипция кзкДНК происходит без последующей репликации вирусной ДНК. Это состояние может быть результатом селективного ингибирования обратной транскрипции прегеномной РНК в ДНК, возможно, вследствие иммуноопосредованных механизмов или мутаций в вирусной полимеразе. Недавние исследования показывают, что РНК ВГВ может служить более чувствительным маркером транскрипционной активности кзкДНК, чем ДНК ВГВ, особенно в контексте оценки эффективности противовирусной терапии [16,17]. Важно отметить, что транскрипция кзкДНК может происходить даже при отсутствии детектируемой репликации ДНК, что подтверждается исследованиями с использованием нуклеоз(т)идных аналогов, которые эффективно подавляют синтез ДНК, но не влияют на транскрипцию РНК. Это объясняет наблюдаемую в нашем исследовании диссоциацию между уровнями ДНК и РНК ВГВ у наивных пациентов [15, 16].

Выявленные закономерности имеют важное клиническое значение для оптимизации диагностических алгоритмов и терапевтических стратегий. Комбинированный анализ ДНК ВГВ, РНК ВГВ и qHBsAg позволяет более точно стратифицировать пациентов по риску прогрессирования заболевания и вероятности ответа на противовирусную терапию [10,15].

Для пациентов с профилем ДНК-/РНК+ может быть рекомендовано более тщательное наблюдение из-за повышенного риска субклинического воспаления и потенциальной реактивации вирусной репликации. Кроме того, этот профиль может служить предиктором неблагоприятного ответа на терапию нуклеоз(т)идами.

Tseng, Tai-Chung et al. (2012) в течение 14,7 лет наблюдали 2688 пациентов с положительным HBsAg и установили связь между уровнем HBsAg и риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Согласно их выводу, у пациентов с отрицательным HBeAg и уровнем количественного HBsAg (qHBsAg) выше 1000 МЕ/мл риск развития ГЦК значительно возрастает.

В исследовании Huang Daniel Q. et al. (2023), проведенном в 14 центрах США, Европы и Азии, были проанализированы данные 855 пациентов с хронической HBV-инфекцией в неактивной фазе без выраженного фиброза, которые были

разделены на 2 группы: получавшие и не получавшие противовирусную терапию. К концу наблюдения (n=819) частота развития ГЦК через 15 лет среди пациентов, получавших лечение, составила 9%, в то время как у пациентов без терапии — 19%. Авторы пришли к выводу, что противовирусная терапия снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на 70% у пациентов в неактивной фазе хронического гепатита В. Полученные данные свидетельствуют о необходимости расширения показаний к назначению противовирусных препаратов данной категории больных [18].

В настоящее время по всему миру активно проводятся исследования, посвященные роли РНК вируса гепатита В. В 2019 г. в Китае было опубликовано исследование, в котором изучался уровень РНК вируса гепатита В в сыворотке крови у пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) и низким уровнем вирусной ДНК, а также факторы, влияющие на этот показатель. В результате установлено, что у пациентов с низкой вирусной нагрузкой (HBV DNA) уровень HBV RNA в сыворотке в значительной степени зависит от HBeAg-статуса. Уровни количественного HBsAg (qHBsAg) и HBeAg оказывают прямое влияние на стабильность и обнаруживаемость HBV RNA. Таким образом, концентрация HBV RNA может рассматриваться как важный биомаркер для оценки вирусной репликации и формирования стратегии противовирусного лечения при хроническом гепатите В [19].

Ограничения нашего исследования включают относительно небольшой размер выборки HBeAg-положительных пациентов (n=4), что не позволяет полноценно оценить межгрупповые различия в этой подкатегории. Кроме того, отсутствие данных о гистологической активности печени ограничивает интерпретацию взаимосвязи между вирусными маркерами и стадией фиброза.

Перспективы дальнейших исследований лежат в плоскости долгосрочного мониторинга ДНК-/РНК+ пациентов для оценки риска реактивации инфекции и усиления фиброза. Внедрение комбинированного анализа qHBsAg и РНК ВГВ в клинические алгоритмы может улучшить стратификацию пациентов, нуждающихся в ранней терапии, особенно в регионах с преобладанием HBeAg-негативных форм инфекции, таких как Узбекистан [13].

Заключение

Интеграция определения РНК ВГВ и количественного анализа HBsAg (qHBsAg) в стандартные клиничко-лабораторные алгоритмы позволит существенно улучшить стратификацию пациентов с хронической ВГВ-инфекцией. Это особенно актуально в эпидемиологических регионах с преобладанием HBeAg-негативных форм заболевания, где

традиционные маркеры могут недостаточно точно отражать активность инфекционного процесса.

Полученные результаты подчеркивают необходимость пересмотра существующих диагностических протоколов и алгоритмов ведения пациентов с хроническим гепатитом В. Оптимизация диагностических стратегий, включающая оценку вирусной транскрипции (РНК ВГВ) и уровня антигемии (qHBsAg), является критически важной для повышения точности определения фаз инфекции, прогнозирования течения заболевания и принятия обоснованных решений о начале или коррекции противовирусной терапии.

Литература

1. Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 г.; 20(8):524–37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024566/>
2. Jeng WJ, Papatheodoridis G V., Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet*, 2023 г. 401(10381):1039–52. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36774930/>
3. Hepatitis B Facts and Figures. <https://www.hepb.org/what-is-hepatitis-b/what-is-hepb/facts-and-figures/>
4. Scaling up hepatitis response in Uzbekistan. <https://www.who.int/europe/news/item/28-07-2022-scaling-up-hepatitis-response-in-uzbekistan>
5. Lythgoe KA, Lumley SF, Pellis L, McKeating JA, Matthews PC. Estimating hepatitis B virus cccDNA persistence in chronic infection. *Virus Evol*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732502/>
6. Meier MA, Calabrese D, Suslov A, Terracciano LM, Heim MH, Wieland S. Ubiquitous expression of HBsAg from integrated HBV DNA in patients with low viral load. *J Hepatol* 2021;75(4):840–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34004216/>
7. Demirören K, Kocamaz H, Doğan Y. The importance of the serum quantitative levels of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen in children with chronic hepatitis B. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2015;26(1):36–41.
8. Saeed U, Piracha ZZ, Khan M, Tariq MN, Gilani SS, Raza M, и др. Cracking the code of HBV persistence: cutting-edge approaches to targeting cccDNA in chronic hepatitis B with or without pyogenic liver Abscesses. *Front Med (Lausanne)*. 17 март 2025 г.;12:1504736.
9. Jiang B, Dai Q, Liu Y, Yu G, Mi Y. Levels of HBV RNA in chronic HBV infected patients during first-line nucleos(t) ide analogues therapy. *Infect Agent Cancer* 2022 г.;17(1):61. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9727898/>
10. Grudda T, Hwang HS, Taddese M, Quinn J, Sulkowski MS, Sterling RK, и др. Integrated hepatitis B virus DNA maintains surface antigen production during antiviral treatment. *J Clin Invest* 2022 г.;132 (18):e161818. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9473722/>
11. Song H, Tan G, Yang Y, Cui A, Li H, Li T, и др. Hepatitis B Virus – Induced Imbalance of Inflammatory and Antiviral Signaling by Differential Phosphorylation of STAT1 in Human Monocytes. *The Journal of Immunology*. 2019;202(8):2266 – 75. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1800848>
12. Gan W, Gao N, Gu L, Mo Z, Pang X, Lei Z, и др. Reduction in Intrahepatic cccDNA and Integration of HBV in Chronic Hepatitis B Patients with a Functional Cure. *J Clin Transl Hepatol* 2022; 11(2):314. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9817062/>
13. Han T, Gong X, Feng F, Zhang J, Sun Z, Zhang Y. Privacy-Preserving Multi-Source Domain Adaptation for Medical Data. *IEEE J Biomed Health Inform* 2023;27(2):842 – 53. <https://europemc.org/article/med/35594226>
14. Zaiets I, Gunewardena S, Menne S, Weinman SA, Gudima SO. Sera of Individuals Chronically Infected with Hepatitis B Virus (HBV) Contain Diverse RNA Types Produced by HBV Replication or Derived from Integrated HBV DNA. *J Virol* 2023;97(3). /doi/pdf/10.1128/jvi.01950-22?download=true
15. Gozlan Y, Aaron D, Davidov Y, Likhter M, Yakov G Ben, Cohen-Ezra O, и др. HBV-RNA, Quantitative HBsAg, Levels of HBV in Peripheral Lymphocytes and HBV Mutation Profiles in Chronic Hepatitis B. *Viruses* 2022;14(3):584. /www.mdpi.com/1999-4915/14/3/584/htm
16. Cortese MF, Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Rodriguez-Algarra F, Palom A, Sopena S, и др. Standardized Hepatitis B Virus RNA Quantification in Untreated and Treated Chronic Patients: a Promising Marker of Infection Follow-Up. *Microbiol Spectr* 2022;10(2). /doi/pdf/10.1128/spectrum.02149-21?download=true
17. Testoni B, Scholtès C, Plissonnier ML, Paturel A, Berby F, Facchetti F, и др. Quantification of circulating HBV RNA expressed from intrahepatic cccDNA in untreated and NUC treated patients with chronic hepatitis B. *Gut* 2023;73(4):659. Доступно на: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10958289/>
18. Huang D.Q., Tran A., Yeh M.L., Yasuda S., Tsai P.C., Huang C.F., Dai C.Y., Ogawa E., Ishigami M., Ito T., Kozuka R., Enomoto M., Suzuki T., Yoshimaru Y., Preda C.M., Marin R.I., Sandra I., Tran S., Quek S.X.Z., Khine H.H.T.W., Itokawa N., Atsukawa M., Uojima H., Watanabe T., Takahashi H., Inoue K., Maeda M., Hoang J.K., Trinh L., Barnett S., Cheung R., Lim S.G., Trinh H.N., Chuang W.L., Tanaka Y., Toyoda H., Yu M.L., Nguyen M.H. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 78, No. 5. – P. 1558 – 1568. – DOI: 10.1097/HEP.0000000000000459.
19. PENG Yameng, YUAN Hao, ZHOU Yifeng, et al. Serum Hepatitis B Virus RNA Level in Chronic Hepatitis B with Low Level of Hepatitis B Virus DNA and Its Influential Factors [J]. *Chinese General Practice*, 2019, 22(18): 2217-2222. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.020.

Авторский коллектив:

Рахманова Азиза Махмаражабовна – врач-инфекционист клиники Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний; тел.: + 998-909-84-46-96, e-mail: doc.aziza94@mail.ru

Касимова Раъно Иброхимовна — врач-инфекционист, заведующий отделением клиники Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н.; тел.: + 998-903-71-42-21, e-mail: ranokasimova17@gmail.com

Мусабаев Эркин Исакович — врач-инфекционист, директор Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., профессор, академик АН РУз; тел.: + 998-901-86-91-64, e-mail: drmusabaev1956@gmail.com

Рахманов Махмаражаб Ибадович — врач-инфекционист, заместитель главного врача клиники Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, к.м.н.; тел.: + 998-903-50-57-64, e-mail: rahmonov_med@mail.ru

Мирзаев Улугбек Хугайбердиевич — врач-инфекционист Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, ассистент кафедры биомедицинских наук Фармацевтического технического университета, доктор философии (PhD); тел.: + 998-903-50-80-26, e-mail: dr.mirzaev.icu@gmail.com