

УДК 616-039+616.98

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-64-70>

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОККУЛЬТНОГО ГЕПАТИТА В СРЕДИ HBSAG-НЕГАТИВНЫХ ЛИЦ С ВИЧ В ВЕЛИКОМ НОВГОРОДЕ

<sup>1</sup>Ю.В.Останкова, <sup>1,2,3</sup>А.В.Семенов, <sup>1</sup>Е.Б.Зуева, <sup>1,2</sup>А.А.Тотолан<sup>1</sup>«Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Россия<sup>2</sup>«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова», Россия<sup>3</sup>«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Цель: оценить распространенность «оккультного» вируса гепатита В среди ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в г. Великий Новгород. Материалы и методы. В работе были использованы образцы плазмы крови от 76 HBSAg-негативных ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии из Великого Новгорода. Для выявления вируса гепатита В выделяли нуклеиновые кислоты с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп». Для амплификации и секвенирующей реакции использовали перекрывающиеся пары специфических праймеров, совместно фланкирующие фрагмент протяженностью 1475 пар оснований, включающий рекомендованный для генотипирования вируса гепатита В регион Pre-S1/Pre-S2/S протяженностью 1169 пар оснований. Результаты. Среди 76 образцов ДНК вируса гепатита В была обнаружена в 44 образцах, что составило 57,89%. Ни у одного из пациентов не был выявлен HBSAg, при этом у 6 пациентов (13,63%) выявлены антитела HBcor IgG и HBe IgG. На основании филогенетического анализа показано, что в обследованной группе выявлен только генотип D, являющийся наиболее распространенным генотипом вируса гепатита В в Российской Федерации. При этом преобладал субгенотип D2 (47,72%) по сравнению с субгенотипом D1 (34,09%) и субгенотипом D3 (18,18%). Обсуждаются возможные пути распространения нехарактерного для региона вируса гепатита В субгенотипа D1. Выявлен только один изолят вируса гепатита В с мутациями лекарственной устойчивости к терапии нуклеотидных/нуклеозидных аналогов — замещение аминокислот в гене полимеразы вируса (L180M, M204V), связанное с развитием резистентности к ламивудину, энтекавиру, телбивудину и тенофовиру. Заключение. Высокая распространенность «оккультного» гепатита В среди ВИЧ-инфицированных пациентов свидетельствует о недостаточности применяемых в настоящее время тестов для диагностики хронических инфекций вируса гепатита В. Идентификация «оккультного» гепатита В у ВИЧ-инфицированных лиц представляется целесообразной для своевременной терапии пациентов и требует применения более чувствительных методов.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, оккультный гепатит В, коморбидность, генотип ВГВ, молекулярная эпидемиология

## THE PREVALENCE OF OCCULT HEPATITIS B AMONG HBSAG-NEGATIVE PERSONS WITH HIV IN VELIKY NOVGOROD

<sup>1</sup>Yu.V.Ostankova <sup>1,2,3</sup>A.V.Semenov, <sup>1</sup>Zueva E.B., <sup>1,2</sup>A.A.Totolian<sup>1</sup>Saint-Petersburg Pasteur Institute, Russia<sup>2</sup>First St. Petersburg state medical University named after academician I. P. Pavlov, Russia<sup>3</sup>North-West State Medical University named after I.I.Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Aim: to estimate the prevalence of the occult hepatitis B virus among HIV-infected patients with the virological ineffectiveness of antiretroviral therapy in Veliky Novgorod. Materials and methods. Blood plasma samples from 76 HBSAg-negative HIV-infected patients with virological inefficiency of antiretroviral therapy from Veliky Novgorod were used in the work. For the detection of the hepatitis B virus, nucleic acids were isolated using the commercial kit AmplePrime Ribo-prep. For amplification and sequencing, overlapping pairs of specific primers were used, jointly flanking a 1475 base pair fragment including the 1169 base pair Pre-S1/Pre-S2/S region recommended for genotyping the hepatitis B virus. Results. Among 76 samples of hepatitis B virus DNA, 44 samples were found, which was 57,89%. None of the patients had HBSAg, and 6 patients (13,63%) had HBcor IgG and HBe IgG antibodies. On the basis of phylogenetic analysis, it was shown that only genotype D, which is

the most common genotype of the hepatitis B virus in the Russian Federation, was detected in the examined group. The subgenotype D2 (47,72%) prevailed in comparison with the subgenotype D1 (34,09%) and the subgenotype D3 (18,18%). The distribution possible ways of the subgenotype D1 hepatitis B virus, which is uncharacteristic for the region, are discussed. Only one isolate of hepatitis B virus with mutations of drug resistance to nucleotide / nucleoside analogue therapy has been identified — amino acid substitution in the polymerase gene of the virus (L180M, M204V) associated with the development of resistance to lamivudine, entecavir, telbivudine and tenofovir. Conclusion. The high prevalence of occult hepatitis B among HIV-infected patients indicates a lack current tests for the diagnosis of chronic HBV infections. The identification of occult hepatitis B in HIV-infected individuals seems appropriate for timely treatment of patients and requires the use more sensitive methods.

**Key words:** chronic hepatitis B, occult hepatitis B, comorbidity, HBV genotype, molecular epidemiology.

**Для цитирования:** Останкова Ю.В., Семенов А.В., Зуева Е.Б., Тотолян А.А. Распространенность оккультного гепатита В среди HBsAg-негативных лиц с ВИЧ-инфекцией в Великом Новгороде // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 1. С. 64–70, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-64-70>.

**Введение.** Вирус гепатита В (ВГВ) один из самых распространенных гепатотропных вирусов в мире, причем более чем у 350 млн человек развивается хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) — диффузно-воспалительное заболевание, связанное с персистенцией ВГВ [1]. Для хронической инфекции характерно устойчивое присутствие поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в течение не менее 6 месяцев (при наличии или отсутствии сопутствующего HBeAg), за исключением «оккультной» формы течения заболевания. «Оккультный» гепатит В (ОкГВ) представляет собой наличие ДНК ВГВ в тканях печени при отсутствии диагностируемого HBsAg, независимо от того выявляется или нет ДНК ВГВ в периферической крови [2]. Сохранение ккзДНК в виде мини-хромосомы остается ключевым фактором, ответственным за невозможность полной элиминации вируса и за рецидивы вирусной репликации после прекращения противовирусной терапии [3].

Распространенность «оккультного» ВГВ в мире варьирует, что может быть связано не только с биологическими особенностями вируса и частотой встречаемости ВГВ на той или иной территории, но и с методом выявления вируса. Однако хорошо известно, что некоторые группы пациентов подвергаются значительно более высокому риску заражения ОкГВ вне зависимости от их географического положения, например, лица с ВГС и/или с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), лица, подвергающиеся гемодиализу, трансплантации печени, а также потребители инъекционных наркотиков (ПИН) [4].

По данным ООН, количество инфицированных ВИЧ-1 в мире составляет свыше 35 млн человек, количество инфицированных вирусом гепатита С составляет почти 3% от общего числа населения

земного шара, у 70–80% из которых развивается хронический вирусный гепатит С (ХВГС), а ВГВ заражено почти 2 млрд человек, из которых у 350 млн развивается хроническая форма [5, 6]. Общность путей, механизмов инфицирования и факторов передачи ВИЧ, ВГВ и ВГС предопределяет общую эпидемиологическую особенность этих инфекций — их возбудители наиболее часто инфицируют лиц, относящихся к одним и тем же сходным по составу социально-поведенческим группам населения, группам с высоким риском заражения, в силу чего лица из таких групп нередко оказываются инфицированными одновременно несколькими вирусами [7]. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных лиц аномалии Т- и В-лимфоцитов могут приводить к повышенной восприимчивости к инфекциям, в том числе к повышенной восприимчивости к ВГВ, при этом увеличивается вероятность хронической инфекции ВГВ у таких пациентов [8]. Исходя из вышесказанного, логично было бы предположить высокую частоту встречаемости ВГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако ХВГВ выявляют значительно реже, чем ХВГС. Такое противоречие ожидаемого и диагностируемого уровней распространенности ВГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов может объясняться использованием для диагностики ВГВ преимущественно серологических методов (главным образом HBsAg), не выявляющих «оккультную» форму течения заболевания.

Работы, посвященные коинфекции ВГВ+ВИЧ, показали влияние ВИЧ-инфекции на естественную историю ВГВ, приводящую к ускорению естественного хода ХВГВ, увеличению частоты устойчивости инфекции, потере защитных антител против ВГВ, повышенному риску быстрого прогрессирования заболевания печени до цирроза

и гепатоцеллюлярной карциномы [9]. ВИЧ-инфицированные пациенты с ХВГВ в 3,5 раза чаще склонны к заболеванию печени, чем те, у которых не было ВГВ; существует тенденция к снижению выживаемости у пациентов с ВИЧ и ХВГВ [10]. В настоящее время широко применяются эффективные антиретровирусные препараты, предотвращающие прогрессирование заболевания при ВИЧ, однако коинфекция с ВГВ остается значимой причиной смертности пациентов с ВИЧ [11].

**Целью** нашей работы было оценить распространенность «оккультного» ВГВ среди ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии (АРВТ) в г. Великий Новгород.

**Материалы и методы.** В работе были использованы образцы плазмы крови 76 ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью АРВТ (вирусная нагрузка  $>50$  МЕ/мл после 6 месяцев АРВТ или повышение вирусной нагрузки после первичного подавления репликации вируса), направленных на определение лекарственной устойчивости вируса для коррекции АРВТ.

Для выявления ВГВ выделяли нуклеиновые кислоты с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия). Для амплификации и секвенирующей реакции применяли специфические праймеры (ЗАО «Синтол», Москва, Россия), последовательность которых брали из литературных источников, а также подбирали с помощью программы NCBI/Primer-BLAST, согласно общепринятым рекомендациям. Использовали перекрывающиеся пары праймеров, совместно фланкирующие фрагмент протяженностью 1475 пар оснований, включающий рекомендованный для генотипирования ВГВ регион Pre-S1/Pre-S2/S протяженностью 1169 пар оснований область 2848–3182...1–835 нт., согласно представленному в международной базе данных GenBank изоляту Mart-B47 (HE974377.1) [12].

Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в общем виде использовали следующий состав амплификационной смеси: 10 пМ каждого олигопраймера, 1,0 мМ каждого нуклеозидтрифосфата, 6,7 мМ  $MgCl_2$ , 1 ед. рекомбинантной Taq ДНК-полимеразы (Fermentas), буфер для Taq ДНК-полимеразы (750 мМ Трис-HCl, (pH 8,8), 200 мМ  $(NH_4)_2SO_4$ , 0,1% (v/v) твин 20), 10% DMSO, 1 мкг матрицы, вода без нуклеаз до конечного объема 25 мкл. Амплификацию в общем виде проводили при следующих условиях: после денату-

рации при  $95^\circ C$  в течение 5 минут устанавливали 30–40 циклов амплификации в режиме:  $95^\circ C$  — 20–40 с,  $55$ – $65^\circ C$  — 20–30 с,  $72^\circ C$  — 30–90 с; затем финальная элонгация при  $72^\circ C$  — 5 мин. Качество ПЦР определяли визуально в 2%-ном агарозном геле (120 В, 40 мин;  $1 \times TBE$ ), окрашенном бромистым этидием. Очищенный фрагмент достаточной концентрации использовали для постановки секвенирующих реакций.

Секвенирующую реакцию проводили, согласно инструкции к набору реагентов ABI PRISM BigDye Terminator v3.1. (Applied Biosystems, США), в трех повторях, на прямых и обратных праймерах. Реакционная смесь для секвенирующей реакции включала: ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 Kit 4 мкл, праймер для секвенирования 3,0 мкл (концентрация 1,6 пмол/мкл), очищенный продукт амплификации (объем зависел от концентрации), деионизированная вода до конечного объема смеси 20 мкл. Постановку реакции осуществляли на термоциклере BIO-RAD CFX96 в режиме: устанавливали 25 циклов амплификации в режиме:  $96^\circ C$  — 10 с,  $50^\circ C$  — 5 с,  $60^\circ C$  — 4 мин.

Для анализа продукта секвенирующей реакции очищенный осадок денатурировали в формамиде и помещали в генетический анализатор ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США).

Первичный анализ полученных в ходе секвенирования фрагментов проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA 7.0, используя алгоритм ClustalW [13]. Поскольку для выбранного для секвенирования региона ВГВ показана высокая скорость эволюции, для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа рассматривали расстояния между последовательностями методом присоединения соседей, позволяющим оптимизацию дерева в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции» (Neighbor-joining); для оценки достоверности построенных деревьев проведен бутстреп (bootstrap)-анализ для 500 повторов.

**Результаты и их обсуждение.** Возраст пациентов варьировал от 22 до 53 лет и составил в среднем  $34,6 \pm 11,5$  года. В силу особенностей группы количество мужчин преобладало, по сравнению с женщинами — 69,74 и 30,26% соответственно.

Среди 76 ВИЧ-инфицированных пациентов большинство (71,05%) имело коинфекцию ВИЧ+ВГВ,

ВИЧ+ВГС или ВИЧ+ВГВ+ВГС. Из них ВИЧ+ВГС и ВИЧ+ВГВ+ВГС по 16,67% (то есть по 11,84% от общего количества), а ВИЧ+ВГВ — 66,66% (47,36% от общего количества).

При этом с использованием коммерческого набора «АмплиСенс® HBV-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия) ДНК ВГВ выявить не удалось. При использовании предложенного нами метода выявления ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке ВГВ был обнаружен в 44 образцах из представленных 76, что составило 57,89%. Следует отметить, что ни у одного из пациентов не был выявлен HBsAg, при этом у 6 пациентов (13,63%) выявлены антитела HBcIgG и HBe IgG.

Частота встречаемости ОкГВ у ВИЧ-инфицированных лиц, по сравнению с ВИЧ-отрицательными, варьирует в работах разных исследователей. Различия в выявляемых уровнях распространенности ОкГВ в исследованиях могут быть связаны как с действительной встречаемостью ОкГВ у таких пациентов в разных географических регионах, так и с разными, более или менее чувствительными, методами, используемыми для выявления вируса. Схожую с нашими результатами частоту встречаемости «оккультного» ГВ у HBsAg-негативных ВИЧ-инфицированных лиц показывали исследователи в других странах. Так, в Северной Америке ОкГВ обнаруживали у 42% пациентов [14], в двух работах иранских ученых ДНК ВГВ выявляли у 45,3 и 63% соответственно HBsAg-негативных пациентов с ВИЧ [15, 16].

В более позднем исследовании в Мексике ОкГВ обнаружили у 49% HBsAg-негативных ВИЧ-инфицированных лиц, причем наличие «оккультной» формы течения связано с высоким уровнем РНК ВИЧ и с антиретровирусной терапией ВИЧ препаратами, которые препятствуют репликации ВГВ (ламивудин, тенофовир или эмтрицитабин) [17]. В исследовании коинфекции ВИЧ+ВГВ в Колумбии распространенность ОкГВ в 2,6 раза превышала распространенность манифестной формы заболевания и также была связана со стадией синдрома приобретенного иммунодефицита и с АРВТ [18].

При сравнительном анализе количества CD4+ клеток между ВИЧ-инфицированными пациентами с моноинфекцией и при коинфекции с ВГВ достоверных различий не выявлено. Мы предполагаем, что уровень CD4+ клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов не зависит от инфицирования ВГВ или, по крайней мере, этот фактор не является

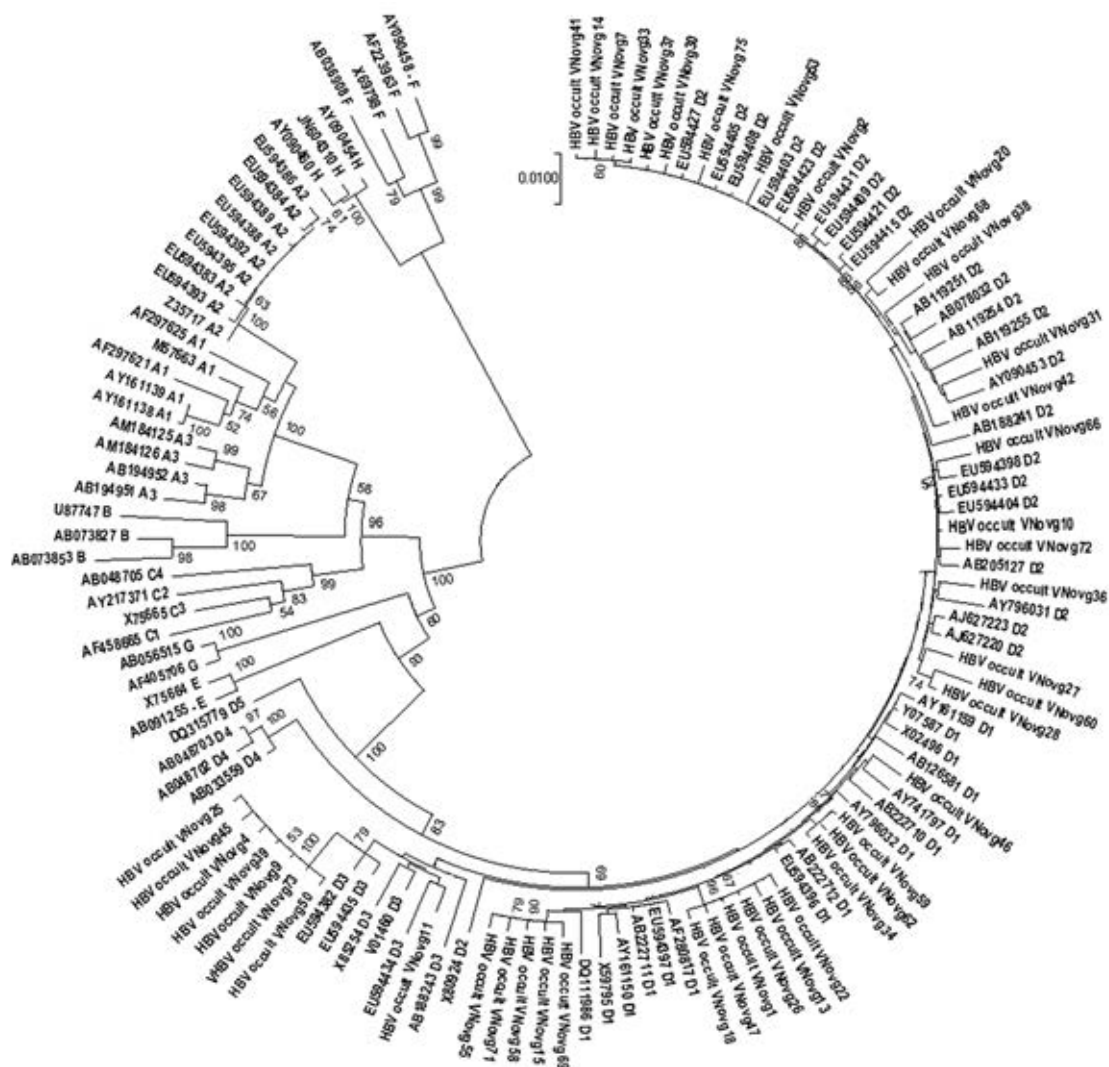
единственно достаточным. Отметим, что полученные результаты противоречат данным одних исследовательских групп о значимой связи между низким уровнем CD4+ и «оккультным» ВГВ среди пациентов с ВИЧ, согласно которым пациенты с ОкГВ имели значительно более низкое количество CD4+ по сравнению с HBs-положительными/HBsAg-негативными/ВГВ-отрицательными пациентами [19], однако согласуются с результатами других, не обнаруживших различий [20].

Для всех выявленных нами изолятов ВГВ была получена нуклеотидная последовательность Pre-S1/Pre-S2/S региона удовлетворительного качества, пригодная для дальнейшего анализа. Для всех образцов были определены генотип и субгенотип вируса.

На основании филогенетического анализа 44 изолятов показано, что в обследованной группе был выявлен только генотип D, являющийся наиболее распространенным генотипом ВГВ в Российской Федерации. При этом преобладал ВГВ субгенотипа D2 (47,72%), по сравнению с ВГВ субгенотипа D1 (34,09%) и субгенотипа D3 (18,18%). Филогенетические отношения между исследованными изолятами и референсными последовательностями представлены на рисунке.

Обращает на себя внимание нехарактерное для региона распределение субгенотипов ВГВ с высокой частотой встречаемости субгенотипа D1. Мы считаем необходимым рассматривать в дальнейшем как минимум две возможных причины этого.

Прежде всего, данные о распределении генотипов «оккультного» ВГВ разнообразны и противоречивы. Согласно некоторым источникам, частоты распространенности генотипов и субгенотипов «оккультного» ВГВ совпадают с распределением генотипов манифестного ВГВ в том или ином регионе. Так, например, в Египте распределение генотипов среди пациентов с «оккультным» ВГВ было следующим: 50% пациентов ВГВ генотипа В, 33,3% генотипа С и 16,6% генотипа D, что в целом соответствует распределению генотипов при манифестной форме ХВГВ в данном регионе [21]. Однако существуют литературные данные о характерности преобладания генотипа D для «оккультного» ВГВ и более тяжелой клинической картине, чем при открытом ХВГВ. Особенно показательно это продемонстрировано исследователями в Корее, где в популяции превалирует ВГВ генотипа С (более 90%), а при «оккультной» форме преобладает генотип D (75%) [22]. При этом представлено крайне



мало исследований о преимущественном распределении не генотипов, а субгенотипов вируса при «окультном» ВГВ. То есть вполне вероятно, что ВГВ субгенотипа D1 действительно широко распространен при «окультной» форме ВГВ, но также возможно, что представленные изоляты являются следствием завоза нехарактерных для региона геновариантов вируса. Источником такого завоза могут быть как трудовые мигранты из стран Средней Азии, так и инъекционные наркотические вещества, поставленные через Среднюю Азию, для которой характерен ВГВ субгенотипа D1 [23]. Большинство больных в обследуемой группе являются активными или бывшими потребителями инъекционных наркотиков или половыми партнерами ПИН.

ВГВ субгенотипов D1 и D3, изоляты которых получены преимущественно от мужчин, при этом более чем для половины из них в анамнестических данных указана принадлежность к активным или бывшим потребителям инъекционных наркотических веществ. При этом для большинства изолятов субгенотипа D2 четкой кластеризации не выявлено, за исключением кластера, включающего четыре генетически близких образца. По всей видимости, это свидетельствует о преимущественно независимом половом пути передачи ВГВ D2 в обследованной группе.

Учитывая, что схема лечения ВИЧ-инфекции обычно включает два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (один из них — ламивудин) и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (такой, как невирапин) или ингибитор протеазы, до 90% пациентов с коинфекцией ВИЧ+ВГВ, получающих ламивудин, становятся

устойчивыми к этому препарату через 4 года лечения, что создает вероятность прогрессирования гепатита В [24], вероятность развития резистентности ВГВ у ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью АРВТ достаточно высока.

При анализе нуклеотидных последовательностей участка гена *Pol* генома ВГВ, ответственного за развитие лекарственной устойчивости вируса, мы выявили только один изолят ВГВ с мутациями, описанными в литературе как определяющие развитие лекарственной устойчивости к терапии нуклеотидных/нуклеозидных аналогов — замещение аминокислот в гене полимеразы ВГВ (L180M, M204V), связанное с развитием резистентности к ламивудину, энтекавиру, телбивудину и тенофовиру. Возможно, именно с отсутствием активного развития мутаций резистентности при определенных схемах лечения связано то,

что применение АРВТ-схем, содержащих тенофовир плюс ламивудин или эмтрицитабин у пациентов с ослабленным иммунитетом с ОкГВ, считается наиболее эффективным средством для долговременной профилактики воспаления печени [25]. Нуклеотидные последовательности полных геномов исследованных в данной работе изолятов ВГВ депонированы в международную базу данных GenBank под номерами MK598636-MK598679.

**Заключение.** Высокая распространенность «оккультного» гепатита В среди ВИЧ-инфицированных пациентов свидетельствует о недостаточности применяемых в настоящее время тестов для диагностики хронических инфекций ВГВ. Идентификация «оккультного» гепатита В у ВИЧ-инфицированных лиц представляется целесообразной для своевременной терапии пациентов и требует применения более чувствительных методов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yim H.J., Lok A.S. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*, 2006, Vol. 43, No. Suppl. 1, pp. S173–S181. URL: DOI: 10.1002/hep.20956.
2. Raimondo G., Allain J. P., Brunetto M.R., Buendia M.A., Chen D.S., Colombo M., Craxi A., Donato F., Ferrari C., Gaeta G.B., Gerlich W.H., Levrero M., Locarnini S., Michalak T., Mondelli M.U., Pawlotsky J.M., Pollicino T., Prati D., Puoti M., Samuel D., Shouval D., Smedile A., Squadrito G., Trepo C., Villa E., Will H., Zanetti A.R., Zoulim F. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.*, 2008, Vol. 49, pp. 652–657. URL: DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.014.
3. Семенов А.В., Останкова Ю.В., Файзуллаев Х.Н., Казакова Е.И., Козлов А.В., Мусабаев Э.И., Тотолян Арег А. Кольцевая ковалентно замкнутая ДНК ВГВ как маркер распространенности оккультного гепатита В у пациентов с ВГВ, ВГД и ВГС инфекцией в Узбекистане // ЖМЭИ. 2016. № 5. С. 43–49. [Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Faizullaev Kh.N., Kazakova E.I., Kozlov A.V., Musabaev E.I., Totolyan Areg A. HBV covalently closed circular DNA as a marker of prevalence of occult hepatitis B in patients with HBV, HDV and HCV infection in Uzbekistan. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2016, No. 5, pp. 43–49 (In Russ.)].
4. Samal J., Kandpal M., Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2012, Vol. 25, pp. 142–163. URL: DOI: 10.1128/CMR.00018-11.
5. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, United Nations. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS, 2012, 212 p. URL: [http://www.unaids.org/en/resources/documents/2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012).
6. Prevention and control of viral hepatitis infection: frame work for global action. Geneva: WHO, 2012. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/Framework/en/>.
7. Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Михайлов М.И. О двух типах групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С: эпидемиологическое и клиническое значение // В мире вирусных гепатитов. 2011. № 1. С. 12–14. [Dadasheva A.E., Mamadov M.K., Mikhailov M.I. About two types of groups with high risk of infection with hepatitis b and C viruses: epidemiological and clinical significance. *In the World of Viral Hepatitis*, 2011, No. 1, pp. 12–14 (In Russ.)].
8. Argani H., Akhtarishojaie E. Levamisole enhances immune responsiveness to intra-dermal and intra-muscular hepatitis B vaccination in chronic hemodialysis patients. *J. Immune Based Ther. Vaccines*, 2006, Vol. 4, pp. 3. URL: DOI: 10.1186/1476-8518-4-3.
9. Vallet-Pichard A., Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J. Hepatol.*, 2006, Vol. 44, No. 1, pp. S28–S34. URL: DOI: 10.1016/j.jhep.2005.11.008.
10. Osborn M.K., Guest J.L., Rimland D. Hepatitis B virus and HIV coinfection: relationship of different serological patterns to survival and liver disease. *HIV Med.*, 2007, Vol. 8, No. 5, pp. 271–279. URL: DOI: 10.1111/j.1468-1293.2007.00469.x.
11. Ramezani A., Banifazl M., Mohraz M., Rasoolinejad M., Aghakhani A. Occult hepatitis B virus infection: A major concern in HIV-infected patients: Occult HBV in HIV. *Hepat. Mon.*, 2011, Vol. 11, No. 1, pp. 7–10.

12. Brichler S., Lagathu G., Chekaraou M.A., Le Gal F., Edouard A., Dény P., Césaire R., Gordien E. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique. *J. Gen. Virol.*, 2013, Vol. 94 (Pt. 10), pp. 2318–2329. URL: DOI: 10.1099/vir.0.055459-0.
13. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol. Biol. Evol.*, 2016, Vol. 33, No. 7, pp. 1870–1874. URL: DOI: 10.1093/molbev/msw054.
14. Coffin C.S., Mulrooney-Cousins P.M., Osioy C., van der Meer F., Nishikawa S., Michalak T.I., van Marle G., Gill M.J. Virological characteristics of occult hepatitis B virus in a North American cohort of human immunodeficiency virus type 1-positive patients on dual active anti-HBV/HIV therapy. *J. Clin. Virol.*, 2014, Vol. 60, No. 4, pp. 347–353. URL: DOI: 10.1016/j.jcv.2014.04.021.
15. Gupta S., Singh S. Occult Hepatitis B Virus infection in ART-Naïve HIV-Infected patients seen at a tertiary care center in North India. *BMC Infect. Dis.*, 2010, Vol. 10, pp. 53. URL: DOI: 10.1186/1471-2334-10-53.
16. Honarmand A., Pourahmad M., Solhjoo K., Kohan M., Davami M.H., Mostafavi Zadeh S.K. Occult hepatitis B demonstrated by anti-HBc and HBV DNA in HIV-positive patients. *Rep. Biochem. Mol. Biol.*, 2014, Vol. 3, No. 1, pp. 38–42.
17. Alvarez-Munoz M.T., Maldonado-Rodriguez A., Rojas-Montes O., Torres-Ibarra R., Gutierrez-Escolano F., Vazquez-Rosales G., Gomez A., Munoz O., Torres J., Lira R. Occult hepatitis B virus infection among Mexican human immunodeficiency virus-1-infected patients. *World J. Gastroenterol.*, 2014, Vol. 20, No. 37, pp. 13 530–13 537. URL: DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13530.
18. Bautista-Amoroch H., Castellanos-Domínguez Y.Z., Rodríguez-Villamizar L.A., Velandia-Cruz S.A., Becerra-Peña J.A., Farfán-García A.E. Epidemiology, risk factors and genotypes of HBV in HIV-infected patients in the northeast region of Colombia: high prevalence of occult hepatitis B and F3 subgenotype dominance. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, No. 12, pp. e114 272. URL: DOI: 10.1371/journal.pone.0114272.
19. Cohen Stuart J.W., Velema M., Schuurman R., Boucher C.A., Hoepelman A.I. Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy. *J. Med. Virol.*, 2009, Vol. 81, No. 3, pp. 441–445. URL: DOI: 10.1002/jmv.21422.
20. Fabris P., Biasin M.R., Giordani M.T., Berardo L., Menini V., Carlotto A., Miotti M.G., Manfrin V., Baldo V., Nebbia G., Infantolino D. Impact of occult HBV infection in HIV/HCV co-infected patients: HBV-DNA detection in liver specimens and in serum samples. *Curr. HIV Res.*, 2008, Vol. 6, No. 2, pp. 173–179. URL: DOI: 10.2174/157016208783885029.
21. Esmail M.A., Mahdi W.K., Khairy R.M., Abdalla N.H. Genotyping of occult hepatitis B virus infection in Egyptian hemodialysis patients without hepatitis C virus infection. *J. Infect. Public Health*, 2016, Vol. 9, No. 4, pp. 452–457. URL: DOI: 10.1016/j.jiph.2015.11.018.
22. Kim K.H., Chang H.Y., Park J.Y. Spontaneous HBsAg loss in Korean patients: relevance of viral genotypes, S gene mutations, and covalently closed circular DNA copy numbers. *Clin. Mol. Hepatol.*, 2014, Vol. 20, No. 3, pp. 251–260. URL: DOI: 10.3350/cmh.2014.20.3.251.
23. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Буркитбаев Ж.К., Савчук Т.Н., Тотолян А.А. Генетические варианты вируса гепатита В у первичных доноров в г. Астана, Казахстан // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 4. С. 359–366. [Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Burkitbayev Zh.K., Savchuk T.N., Totolian A.A. Genetic variants of hepatitis B virus in primary donors in Astana, Kazakhstan. *Infection and Immunity*, 2016, Vol. 6, No. 4, pp. 359–365 (In Russ.)].
24. Wiersma S.T., McMahon B., Pawlowsky J.-M., Thio C.L., Thursz M., Gee Lim S., Ocamo P., Esmat G., Maimuna M., Bell D., Vitoria M., Eramova I., Lavanchy D., Dusheiko G. Treatment of chronic hepatitis B virus infection in resource-constrained settings: expert panel consensus. *Liver Int.*, 2011, Vol. 31, Issue 6, pp. 755–761. URL: DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02373.x.
25. Sagnelli E., Pisaturo M., Martini S., Filippini P., Sagnelli C., Coppola N. Clinical impact of occult hepatitis B virus infection in immunosuppressed patients. *World J. Hepatol.*, 2014, Vol. 6, No. 6, pp. 384–393. URL: DOI: 10.4254/wjh.v6.i6.384.

Статья поступила 25.09.2018 г.

Контактная информация: Юлия Владимировна Останкова, e-mail: shenna1@yandex.ru

#### Коллектив авторов:

Останкова Юлия Владимировна — н.с. лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, (812) 233-20-92, e-mail: shenna1@yandex.ru;

Семенов Александр Владимирович — д.б.н., зав. лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, зам. директора по инновационной работе ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» МЗ РФ, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, (812) 233-34-83, e-mail: alexvsemenov@yahoo.com;

Зуева Елена Борисовна — к.б.н., с.н.с. лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, (812) 233-20-92, e-mail: ezueva75@mail.ru;

Тотолян Арег Артемович — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; зав. кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, (812) 232-00-66, e-mail: totolian@pasteurorg.ru.