

УДК 616.98:578.833.25(597)

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-46-58>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИРУСОВ ГЕПАТИТА В И D У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ В СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ВЬЕТНАМ

¹Ю. В. Останкова*, ²А. В. Семенов, ¹Е. Б. Зуева, ¹Е. Н. Серикова, ¹А. Н. Шемелев, ¹Д. Э. Валутите,
³Хуйнх Хоанг Кханх Тху, ¹Арег А. Тотолян

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Россия

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия

³Институт имени Пастера в г. Хошимин, г. Хошимин, Вьетнам

Целью исследования являлась оценка распространенности вирусов гепатита В и D среди ВИЧ-инфицированных жителей Южного Вьетнама.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы плазмы крови 316 ВИЧ-инфицированных жителей Социалистической Республики Вьетнам, принимавших антиретровирусную терапию. Пациенты были обследованы на наличие маркеров ВГВ: HBsAg, HBs IgG, HBcore IgG, анти-HDV, ДНК ВГВ и РНК ВГД. Нуклеотидные последовательности полных геномов ВГВ и ВГД были получены для 23 образцов пациентов с коинфекцией ВИЧ+ВГВ+ВГД. Амплификацию и последующее секвенирование вирусов проводили с использованием вложенной ПЦР с парными перекрывающимися праймерами, совместно фланкирующими полные геномы ВГВ и ВГД, соответственно.

Результаты. Серологические маркеры ВГВ и ВГД были представлены в следующих соотношениях: HBsAg — 9,17%, анти-HBs Ig G — 10,44%, анти-HBcore Ig G — 42,08%, общие анти-HDV — 9,81%. ДНК ВГВ выявили в 32,58% случаев, включая 23,41% HBsAg-негативных лиц. РНК ВГД выявили у 24,13% HBsAg-позитивных лиц и 21,62% HBsAg-негативных, что составило 22,33% от ВГВ-позитивных лиц и 7,27% от общей группы, соответственно. При филогенетическом анализе среди ВИЧ-инфицированных пациентов преобладал ВГВ субгенотипа В4 (60,89%) по сравнению с С1 (21,73%), В2 (8,7%), С2 (4,34%) и С5 (4,34%). При филогенетическом анализе нуклеотидных последовательностей ВГД было показано преобладание ВГД генотипа 1 (78,26%) по сравнению с генотипом 2 (21,74%).

Распространенность у пациентов с коинфекцией ВИЧ+ВГВ+ВГД, представленность случаев серонегативных ВГД у больных с оккультной формой ХВГВ свидетельствуют о необходимости использования ПЦР в высокоэндемичных по гепатитам регионах для скринирования на гепатит В и на гепатит D населения в целом и особенно лиц из групп риска.

Ключевые слова: ВГВ, ВГД, коинфекция, молекулярная эпидемиология, генотипы, Вьетнам

*Контакт: Останкова Юлия Владимировна, shenna1@yandex.ru

PREVALENCE OF HEPATITIS B AND D VIRUSES IN HIV-INFECTED PERSONS IN THE SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM

© ¹Yu. V. Ostankova*, ²A. V. Semenov, ¹E. B. Zueva, ¹E. N. Serikova, ¹A. N. Shchemelev, ¹D. E. Valutite, ³H. Khanh Thu Huynh,
¹Areg A. Totolian

¹St. Petersburg Pasteur Research Institute, St. Petersburg, Russia

²State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector», Ekaterinburg, Russia

³Pasteur Institute in Ho Chi Minh Cit, Ho Chi Minh City, Vietnam

The aim of this study was to estimate the prevalence of hepatitis B and D viruses among HIV-infected residents of South Vietnam.

Materials and methods. The study material was represented by 316 blood serum samples collected from HIV-infected residents of the Socialist Republic of Vietnam taking antiretroviral therapy. The subjects were examined for the presence of HBV markers with a qualitative detection of HBsAg, HBs IgG, HBcore IgG, anti-HDV, DNA HBV, and RNA HDV. HBV and HDV complete genomes nucleotide sequences were obtained for 23 samples from HIV+HBV+HDV co-infected patients. Amplification and subsequent sequencing of HBV and HDV were performed using nested PCR with pair's overlapping primers jointly flanking the complete HBV and HDV genomes, respectively.

Results. Serological markers of HBV and HDV were presented in the following ratios: HBsAg — 9.17%, anti-HBs Ig G — 10.44%, anti-HBcore Ig G — 42.08%, total anti-HDV — 9.81%. HBV DNA was detected in 32.58% of cases, including 23.41% of HBsAg-negative individuals. HDV RNA was detected in 24.13% of HBsAg-positive individuals and 21.62% of HBsAg-negative, which amounted to 22.33% of HBV-positive individuals and 7.27% of the total group, respectively. In phylogenetic analysis, HBV subgenotype B4 (60.89%) prevailed among HIV-infected patients compared to C1 (21.73%), B2 (8.7%), C2 (4.34%) and C5 (4.34%). Phylogenetic analysis of HDV nucleotide sequences showed the prevalence of HDV genotype 1 (78.26%) compared to genotype 2 (21.74%). The hepatitis Delta virus prevalence in patients with HIV+HBV coinfection, and the prevalence of seronegative HDV in patients with OBI indicate the need to use PCR in hepatitis highly endemic regions for hepatitis B and hepatitis D screening of the general population and especially those at-risk groups.

Key words: HBV, HDV, coinfection, molecular epidemiology, subtype, Vietnam

*Contact: *Ostankova Yulia Vladimirovna, shenna1@yandex.ru*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Останкова Ю.В., Семенов А.В., Зуева Е.Б., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н., Валутите Д.Э., Хоанг Кханх Тху Х., Тотолян А.А. Распространенность вирусов гепатита В и D у ВИЧ-инфицированных лиц в социалистической республике Вьетнам // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 1. С. 46–58, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-46-58>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Serikova E.N., Shchemelev A.N., Valutite D.E., Khanh Thu Huynh H., Totolian A.A. Prevalence of hepatitis B and D viruses in HIV-infected persons in the socialist republic of Vietnam // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 1. P. 46–58, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-46-58>.

Введение. В отличие от многих других инфекционных заболеваний, бремя вирусных гепатитов значительно возросло за последние десятилетия и к настоящему времени вирусные гепатиты являются седьмой по значимости причиной смертности во всем мире. По предварительным расчетам совокупная смертность от вирусных гепатитов в период с 2015 по 2030 г. может составить приблизительно 20 млн [1].

Вирус гепатита В (ВГВ) — один из наиболее распространенных гепатотропных вирусов, который может вызывать как острые, так и хронические заболевания печени. Различные осложнения, в основном цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), развиваются у 20–30% больных с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ). На ХВГВ приходится 43% всех случаев ГЦК и 40% цирроза в мире, причем в странах с уровнем дохода ниже среднего представленность выше. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. 296 млн человек жили с ХВГВ, при этом ежегодно регистрировалось 1,5 млн новых случаев инфицирования. Именно с данным патогеном в 2019 г. были связаны 820 000 смертей, преимущественно от цирроза и ГЦК [1]. В зависимости от географического региона изменяется распространенность ВГВ. Самая высокая встречаемость инфекции показана в Западной части Тихого океана и странах Африки, где хронически инфицированы 116 млн и 81 млн человек. В странах

Восточного Средиземноморья инфицированы 60 млн человек, в Юго-Восточной Азии — 18 млн [1]. В зависимости от страны инфекции могут быть сосредоточены в определенных группах населения.

Клиническое течение инфекции зависит от возраста хозяина на момент заражения, генетических факторов и геномной вариабельности вируса, включая генотипы, субгенотипы и различные мутации, одним из факторов, влияющих на развитие заболевания, является коинфекция с другим вирусом. Вирус гепатита дельта (ВГД) является облигатным спутником вируса гепатита В. Многочисленные исследования свидетельствуют о более тяжелом течении острых инфекций и более высокой распространенности запущенного цирроза печени у пациентов с коинфекцией ВГВ+ВГД, более того — ранее стабильный больной с ХВГВ может быстро прогрессировать до цирроза в течение двух лет после суперинфекции ВГД. Последние глобальные эпидемиологические данные показывают, что распространенность ВГД, вероятно, намного выше, чем считалось ранее [2]. Противоречивые данные трех недавних крупных исследований показали, что распространенность ВГД может составлять от 0,16% до 1,00% в общей популяции в мире и от 4,5% до 14,6% у HBsAg-положительных пациентов [3].

Заболевания, вызванные вирусными гепатитами, широко распространены среди людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Благодаря активному внедрению современной антиретровирусной терапии, продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), приближается к средней продолжительности жизни здоровых людей. В настоящее время заболевание печени стало основной причиной смерти ЛЖВ, коинфицированных ВГВ или ВГС. Коинфекция ВГВ с ВИЧ ассоциирована с уменьшением выживаемости, повышенным риском прогрессирования заболевания печени и в три-пять раз повышенным риском гепатотоксичности, связанной с антиретровирусной терапией [4]. По существующим оценкам, во всем мире около 10% ЛЖВ страдают хроническим гепатитом В. Однако уровень распространенности ВГВ оценивается по распространенности поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), в то время как распространенность оккультного (HBsAg-негативного) ВГВ не может быть определена таким способом [5]. Оккультная форма ХВГВ, по-видимому, чаще встречается в таких группах высокого риска инфицирования вирусом гепатита В с сопутствующим заболеванием печени, как ВИЧ-инфицированные лица. По разным данным встречаемость оккультного ВГВ у ВИЧ-инфицированных лиц в разных регионах мира составляет от 1% до 89%, столь противоречивые результаты связаны не только с различным уровнем распространенности ВГВ в том или ином географическом регионе, но и с отличиями используемых в исследованиях методов, обладающих большей или меньшей чувствительностью [6]. При этом оккультная форма ХВГВ может быть связана с прогрессированием рака печени и цирроза у ВИЧ-инфицированных пациентов [7].

Отдельный интерес представляют случаи коинфекции вируса иммунодефицита человека с вирусами гепатита В и D. Инфекция ВГD связана с повышенным риском прогрессирования цирроза и развития ГЦК по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВГВ, причем риск выше, чем у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ+ВГВ. Особый интерес, таким образом, представляют случаи тройной коинфекции ВИЧ+ВГВ+ВГD. Общая распространенность ВГD среди ВИЧ-инфицированных в мире в 2002–2018 гг. составила 1,03%, при этом авторы отмечали, что не было никакой разницы между серологической распространенностью ВГD у ВИЧ-инфицированных людей и населения в целом [8]. Однако по другим данным распространенность ВГD среди пациентов с коинфекцией ВИЧ+ВГВ может достигать 25%, при этом у таких пациентов показана ассоциация

с повышенным в 4–7 раз (по данным разных групп исследователей) уровнем декомпенсации функции печени, риском ГЦК и смерти. Повышенный риск ГЦК у ВИЧ-инфицированных лиц может указывать на синергетическую роль ВИЧ, ВГВ и ВГD в развитии ГЦК или на дефектный иммунный ответ у ВИЧ-инфицированных пациентов за счет иммунной дисрегуляции, что может способствовать развитию рака печени даже при активной терапии. В условиях коинфекции было показано, что индуцированное ВИЧ снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов увеличивает вирусную нагрузку ВГD, это позволяет предположить, что клеточный иммунитет может способствовать контролю инфекции ВГD при ВИЧ [9].

Социалистическая Республика Вьетнам (СРВ) относится к регионам с высоким уровнем распространенности ВИЧ и гепатотропных вирусов. Первый случай ВИЧ в СРВ был зарегистрирован в 1990 г., а эпидемия ВИЧ в стране является предположительно следствием таких социальных явлений, как усиление экономического неравенства городского и сельского населения, внутренняя миграция, переход от курения опиума к инъекционным наркотикам. Заболеваемость ВИЧ в СРВ достигла пика в начале 2000 г., в 2017 г. в стране насчитывалось 250 000 ЛЖВ, причем эпидемия ВИЧ в СРВ сконцентрирована в группах риска: потребители инъекционных наркотиков (ПИН), мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами (МСМ), и женщины-работницы секс-бизнеса (ЖСБ), а также среди половых партнеров представителей групп риска. Кроме того, наблюдается и географическая концентрация вируса: наибольшее число случаев ВИЧ-инфекции представлено в двух крупнейших городах (Ханой и Хошимин), высока также концентрация ВИЧ-инфицированных лиц в четырех горных провинциях Вьетнама: Дьен Бен, Сон Ла, Нгеан, и Тханьхоа [10].

СРВ является одной из стран с самой высокой смертностью от рака печени, связанного преимущественно с инфекцией ВГВ [11]. Распространенность в стране хронической ВГВ-инфекции (оценка по HBsAg), составляет 8–20% среди общего населения и 31–54% среди городского населения высокого риска [12]. Прогнозные и модельные исследования предсказали примерно 8 млн хронических случаев ВГВ и 58 600 случаев рака печени, связанных с ВГВ, во Вьетнаме к 2025 г., и что предполагаемая ежегодная смертность, связанная с ВГВ, составит 20 000 в год к 2025 г. [13]. Единичные работы, посвященные оценке распространенности

окультного ВГВ в регионе, оценивают в качестве маркера заболевания антитела анти-НВcore Ig G, причем сообщение об анализе встречаемости случаев изолированных анти-НВcore (НВsAg (-), анти-НВs Ig G (-) и общий анти-НВcore (+)), которые могли бы рассматриваться как суррогатный маркер окультного ВГВ в группах высокого риска, представлено только в одном исследовании, сообщающем о крайней высоком (39,7%) уровне данного показателя [14]. Другая исследовательская группа, обнаружив антитела к НВcore в 50% из 110 НВsAg-отрицательных образцов, сочла это свидетельством значительного количества разрешенных ВГВ-инфицированных, что, впрочем, может объясняться пределом обнаружения ДНК ВГВ используемого метода (>300 МЕ/мл) [15]. Данных о распространенности в СРВ ВГД среди больных ХВГВ с окультной формой заболевания мы не нашли, что связано, по всей видимости, с ограниченностью возможностей в плане выявления НВsAg-негативного ВГВ.

Таким образом, в литературе ограниченно представлена информация о распространенности ВГВ и ВГД среди ВИЧ-инфицированных лиц в СРВ, и совершенно не представлена информация о распространенности НВsAg-негативной формы заболевания в указанной группе.

Цель работы: оценка распространенности вирусов гепатита В и D среди ВИЧ-инфицированных жителей Южного Вьетнама.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы плазмы (сыворотки) крови 316 ВИЧ-инфицированных лиц, принимавших антиретровирусную терапию.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: определить распространенность серологических и молекулярно-биологических маркеров ВГВ и ВГД в группе. Обследование пациентов на наличие серологических маркеров вирусных гепатитов В и D методом ИФА заключалось в качественном определении НВsAg, антител анти-НВs IgG, анти-НВcore IgG, анти-НВV с использованием коммерческих наборов «ДС-ИФА-НВsAg», «ДС-ИФА-АНТИ-НВsAg», «ДС-ИФА-АНТИ-НВс», «ДС-ИФА-АНТИ-НВV» (НПО «Диагностические Системы», Россия) и «Вектогеп В-НВs-антиген», «ВектоНВsAg-антитела», «ГепаБест анти-НВс-IgG», «Вектогеп D-антитела» (АО «Вектор-Бест», Россия), согласно инструкциям производителя. Для выявления ДНК ВГВ и РНК ВГД осуществляли экстракцию нуклеиновых кислот с использованием коммерческого

набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия), а затем проводили анализ методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с помощью коммерческого набора «АмплиСенс® НВV/НВV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия), согласно инструкции производителя. Дальнейшее определение ДНК ВГВ проводили с использованием разработанной в ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» методики, позволяющей выявлять ДНК ВГВ в биологическом материале при низкой вирусной нагрузке, в т.ч. при НВsAg-негативном или окультном ХГВ [16].

Аmplification ВГВ с последующим секвенированием осуществляли с использованием nested-ПЦР. На первом этапе проводили асимметричную ПЦР с использованием протяженных олигонуклеотидов, а на втором этапе для повышения чувствительности проводили ПЦР с использованием продукта амплификации первой реакции и одной из пар вложенных перекрывающихся праймеров, совместно фланкирующих полный геном вируса (гены S, P, C, X) [17]. Для амплификации ВГД с последующим секвенированием проводили амплификацию с использованием пары праймеров, перекрывающих полный геном вируса. При низкой вирусной нагрузке ВГД осуществляли второй этап амплификации с использованием пары праймеров, сдвинутых по цепи относительно первой пары праймеров, и также перекрывающих полный геном вируса [18].

Секвенирующие реакции проводили согласно инструкции к набору реагентов ABI PRISM BigDye Terminator v3.1. (Applied Biosystems, США), в трех повторах, на прямых и обратных праймерах. 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 [19]. Оценку эволюционного расстояния между последовательностями проводили по модифицированной формуле Тамуры-Ней, для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа применяли алгоритм

Neighbor-joining, позволяющий оптимизацию деревьев в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции», при оценке достоверности филогенетических связей использовали бутстреп (bootstrap) анализ для 1000 независимых построений каждого филогенетического дерева [19]. При филогенетическом анализе изолятов в качестве внешней группы, представляющей собой отдаленно родственную группу организмов, которая служит референтной группой при определении эволюционных взаимоотношений внутренней/анализируемой группы, использовали для ВГВ нуклеотидную последовательность ДНК ВГВ шерстистой обезьяны (AY226578), а для ВГД нуклеотидную последовательность ВГД-подобного вируса птиц (MH824555).

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ MS Excel, Prism 5.0 (GraphPad Software Inc.). Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий χ^2 с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Возраст обследованных лиц варьировал от 18 до 65 лет. Среди ВИЧ-инфицированных лиц соотношение мужчин и женщин составило 58% и 42% соответственно. Половозрастная структура обследованной группы представлена на рис. 1.

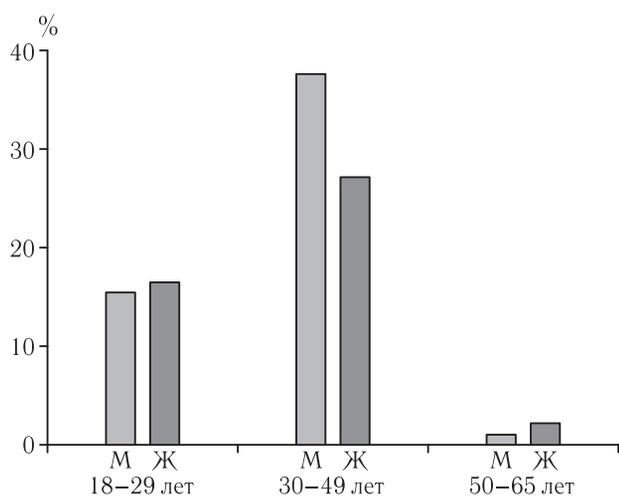


Рис. 1. Половозрастная структура обследованной группы
Fig. 1. Gender and age structure of the examined group

Среди ВИЧ-инфицированных лиц серологические маркеры ВГВ и ВГД были представлены в следующих соотношениях: HBsAg — 9,17%,

анти-HBs Ig G — 10,44%, анти-HBcore Ig G — 42,08%, общие анти-HDV — 9,81%. Отметим, что антитела анти-HDV были распределены следующим образом: 2,53% выявлены среди HBsAg-положительных образцов (что составило 27,58% этой подгруппы) и 7,27% среди образцов без HBsAg (что составило 8,01% этой подгруппы).

Полученные нами данные совпадают с результатами некоторых работ, посвященных анализу ВГВ у ВИЧ-инфицированных лиц во Вьетнаме. Так, например, среди 724 пациентов с ВИЧ/СПИДом в клинике ВИЧ в Национальной больнице тропических болезней, распространенность коинфекции ВГВ, ВГС и ВИЧ составила 50,3% (364/724), из которых ВГВ+ВИЧ, ВГС+ВИЧ и ВГВ+ВГС+ВИЧ составили 8,4%, 35,4% и 6,5% соответственно [4].

Распространенность HBsAg среди мужчин в группе (12,28%) достоверно превышала таковую у женщин (5,52%), расчетное отношение шансов $OR=2,398$, $p=0,04$ (95% ДИ 1,028–5,592). Выявлена тенденция к повышенной встречаемости HBsAg среди ВИЧ-инфицированных лиц у пациентов 30–49 лет (10,7%) по сравнению с пациентами 18–29 лет (5,9%).

При использовании набора реагентов «АмплиСенс® HBV/HDV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия) ДНК ВГВ удалось выявить в 65,51% HBsAg-положительных случаях, что составило 6,01% от общей группы. РНК ВГД выявили у 9 обследованных, в том числе у 4 (13,79%) HBsAg-положительных лиц, что составило 2,84% от общей группы.

Таким образом, при анализе распространенности серологических и молекулярно-биологических маркеров общая встречаемость ВГВ (HBsAg и/или ДНК ВГВ) в группе ВИЧ-инфицированных лиц составила 9,17%, а встречаемость ВГД (анти-HDV и/или РНК ВГД) — 9,81%. Однако ранее сходная распространенность HBsAg (9,4%) в СРВ была показана в группах низкого риска (беременные женщины, призывники, пациенты, госпитализированные для плановой хирургии и доноры крови), в то время как в группах высокого риска этот показатель был значительно выше, достигая 17,4% у ПИН [15]. Данное наблюдение, а также выявление РНК ВГД и у HBsAg-положительных, и у HBsAg-негативных лиц, у которых не показано присутствие ДНК ВГВ, свидетельствует о недостаточности проведенного обследования для оценки распространенности ВГВ в Южном Вьетнаме. Можно предположить, что это связано с ограничением применяемых методов, не позволяющих

выявить HBsAg-негативную форму течения ХВГВ при низкой вирусной нагрузке, в том числе сниженную за счет применения антиретровирусной терапии обследуемыми пациентами.

При использовании метода, позволяющего выявлять ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке, мы идентифицировали вирус у 74 HBsAg-негативных человек (23,41%). Таким образом, в группе с учетом HBsAg-положительных и негативных образцов ДНК ВГВ выявили в 32,58% случаев. Ранее, анализируя случаи коинфекции ВГВ и вируса Денге в СРВ, мы сообщали, что практически единственная в стране публикация, сообщающая о привлечении молекулярно-биологических методов для выявления HBsAg-негативного ВГВ при низкой вирусной нагрузке, свидетельствует о крайне высокой встречаемости оккультной формы заболевания — от 26% до 91%, но оценка зависит от модификации анализа [20].

Хотя с 2003 г. вакцинация против ВГВ включена в национальный календарь иммунизации СРВ,

от 0,14% до 1,4% в популяции [3] и до 15% среди HBsAg-положительных лиц [22]. Среди ВГВ-инфицированных пациентов, которых клинически классифицировали на подгруппы ХВГВ без осложнений, ХВГВ с ГКЦ и ХВГВ с циррозом печени, распространенность ВГД составила 8,9%, 12% и 19,7%, соответственно [22]. Еще более высокая встречаемость серологических маркеров ВГД показана для HBsAg-положительных ПИН — до 26%, при этом у 18% пациентов-ПИН, инфицированных гепатитом В, одновременно выявляли серологические маркеры ВИЧ, ВГС и ВГД [15].

В нашем исследовании РНК ВГД при использовании nested-ПЦР выявили у 7 (24,13%) HBsAg-положительных лиц и 16 (21,62%) HBsAg-негативных, что составило 22,33% от ВГВ-положительных лиц и 7,27% от общей группы, соответственно.

Сочетанная встречаемость HBsAg+ и HBsAg-ДНК ВГВ, а также анти-HDV и РНК ВГД среди ВИЧ-инфицированных лиц представлена на рис. 2.

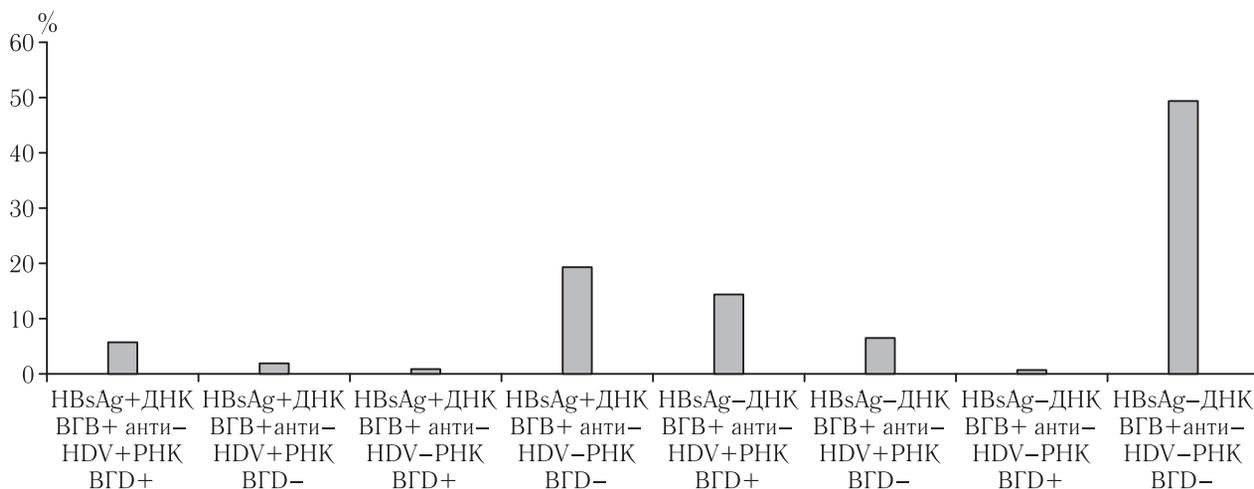


Рис. 2. Встречаемость HBsAg-положительных и негативных ДНК ВГВ-положительных образцов, а также анти-HDV и РНК ВГД среди ВИЧ-инфицированных лиц

Fig. 2. Occurrence of HBsAg-positive and negative DNA of HBV-positive samples, as well as anti-HDV and HCV RNA among HIV-infected individuals

большинство ВИЧ-инфицированных взрослых жителей страны никогда не вакцинировались. Примерно из 280 000 ЛЖВ в СРВ, около 15% имеют хроническую инфекцию ВГВ [21]. Впрочем, эти результаты получены на основе анализа распространенности HBsAg, то есть случаи HBsAg-негативного ВГВ не входят в эти 15% и не учтены в оценке общей распространенности ВГВ среди ВИЧ-инфицированных лиц. Соответственно, не учтенными остаются и случаи коинфекции ВИЧ+ВГВ+ВГД при оккультном ВГВ.

Расчетная распространенность ВГД в СРВ по данным трех крупных метаанализов составила

Обращают на себя внимание два интересных сочетания серологических и молекулярно-биологических маркеров ВГВ и ВГД. Во-первых, два случая выявления РНК ВГД при наличии анти-HDV и HBsAg, но с крайне низкой вирусной нагрузкой ДНК ВГВ, которую удалось определить только с использованием nested-ПЦР. Во-вторых, два случая выявления РНК ВГД при отсутствии антител анти-HDV.

Мы предполагаем, что обнаружение РНК ВГД при наличии анти-HDV и HBsAg, но с крайне низкой вирусной нагрузкой ДНК ВГВ может быть связано с несколькими причинами. Уровень вирусной

нагрузки ВГВ может быть снижен за счет взаимодействия с ВИЧ, также нельзя исключать влияние принимаемых пациентами антиретровирусных препаратов на репликацию ВГВ. Однако в качестве главной причины мы склонны рассматривать то, что, поскольку сборка вируса гепатита D происходит только в цитоплазме, для презентации транслокационного сигнала клатриновому переносчику крайне необходим HBsAg, концентрация которого очень важна, так как при его недостаточной концентрации и большая и малая форма дельта-антигена имеют тенденцию к локализации в клеточном ядре и не способны самостоятельно переходить в цитоплазму. В итоге суперинфекция ВГВ+ВГД может приводить к тому, что за счет использования вирусом гепатита дельта «механизма» репликации ВГВ значительно снижаются уровни общей ДНК и прегеномной РНК ВГВ при сохраняющихся уровнях кольцевой ковалентно замкнутой ДНК ВГВ в тканях печени и HBsAg в крови. Собственно, именно с этим механизмом, по всей видимости, связаны низкие уровни РНК ВГД у пациентов с оккультным ХВГВ в целом.

Причиной выявления РНК ВГД при отсутствии антител анти-HDV может быть, например, то, что выработка антител к ВГД может задерживаться на несколько месяцев после инфицирования. Возможно также, что мы имеем дело с активной репликацией ВГД при отсутствии антител анти-HDV за счет связанной с ВИЧ-инфекцией иммуносупрессией.

ВГВ можно разделить на 10 различных генотипов (A-J) и более чем на 40 субгенотипов, разница между нуклеотидными последовательностями которых составляет более 7,5% и 4–7,5% соответственно [20]. При этом генотипы и субгенотипы вирусов имеют четкое географическое распределение и могут значительно отличаться в отношении естественного течения инфекции, патогенеза, путей передачи, прогрессирования заболевания, режимов лечения, ответов на противовирусную терапию и клинического исхода [1].

Для всех 23 образцов ВИЧ+ВГВ+ВГД были получены нуклеотидные последовательности полных геномов ВГВ. Нуклеотидные последовательности полных геномов исследованных в данной работе изолятов ВГВ депонированы в международную базу данных GenBank под номерами MZ675785-MZ675807. Серологический подтип ВГВ определяли на основе аминокислотной последовательности HBsAg. Серотип ауw1 представлен

в 60,89%, adr — 26,07%, adw2 — 13,04%. При этом серотип ауw1 показан только для ВГВ субгенотипа В4, adr представлен у всех ВГВ С1 и у ВГВ С2, adw2 у ВГВ В2, а также у единственного образца субгенотипа ВГВ С5.

При филогенетическом анализе нуклеотидных последовательностей ВГВ было показано преобладание ВГВ генотипа В (69,59%) по сравнению с генотипом С (30,41%). Среди ВИЧ-инфицированных пациентов преобладал ВГВ субгенотипа В4 (60,89%) по сравнению с С1 (21,73%), В2 (8,7%), С2 (4,34%) и С5 (4,34%) (рис. 3).

Полученные нами данные указывают на то, что в Южном Вьетнаме среди ВИЧ-инфицированных лиц доминирует ВГВ генотипа В, за которым следует генотип С. Это согласуется с более ранними данными, опубликованными во Вьетнаме. Так, было показано, что среди пациентов с хроническим гепатитом В в СРВ преобладает ВГВ генотипа В (71,43%) по сравнению с генотипом С (27,55%). При этом среди изолятов генотипа В представлен преимущественно субгенотип В4 (92,86%) и в меньшей степени В2 (7,14%), а среди изолятов генотипа С большая часть (92,6%) относится к субгенотипу С1, в то время как субгенотипы С2 и С3 представлены в примерно равных пропорциях, около 3,7% каждый [24]. Мы не выявили изолятов субгенотипа С3, что, вероятно, связано со сравнительно небольшим объемом группы пациентов с коинфекцией ВИЧ+ВГВ+ВГД. Отметим, что и генотип В, и генотип С выявляли как среди HBsAg-негативных, так и среди HBsAg-позитивных образцов, однако среди пациентов с оккультной формой ХВГВ показано большее разнообразие представленных субгенотипов вируса, несмотря на то, что в СРВ ВГВ генотипа С имеет более высокую нагрузку, чем вирус генотипа В и ассоциирован с более тяжелыми заболеваниями печени [25]. Обращает на себя внимание изолят ВГВ генотипа С5, характерного для Юго-Восточной Азии, но ранее отмечаемого во Вьетнаме в единичных случаях [15]. Выявление указанного субгенотипа в столь ограниченной по объему выборке, причем при оккультной форме ХВГВ, заставляет предположить более широкую распространенность ВГВ С5 в СРВ, чем считалось ранее, однако для подтверждения или опровержения этого предположения необходимы дальнейшие исследования оккультного ВГВ в регионе.

Распределение генотипов/субгенотипов ВГВ в группах представлено на рис. 4.

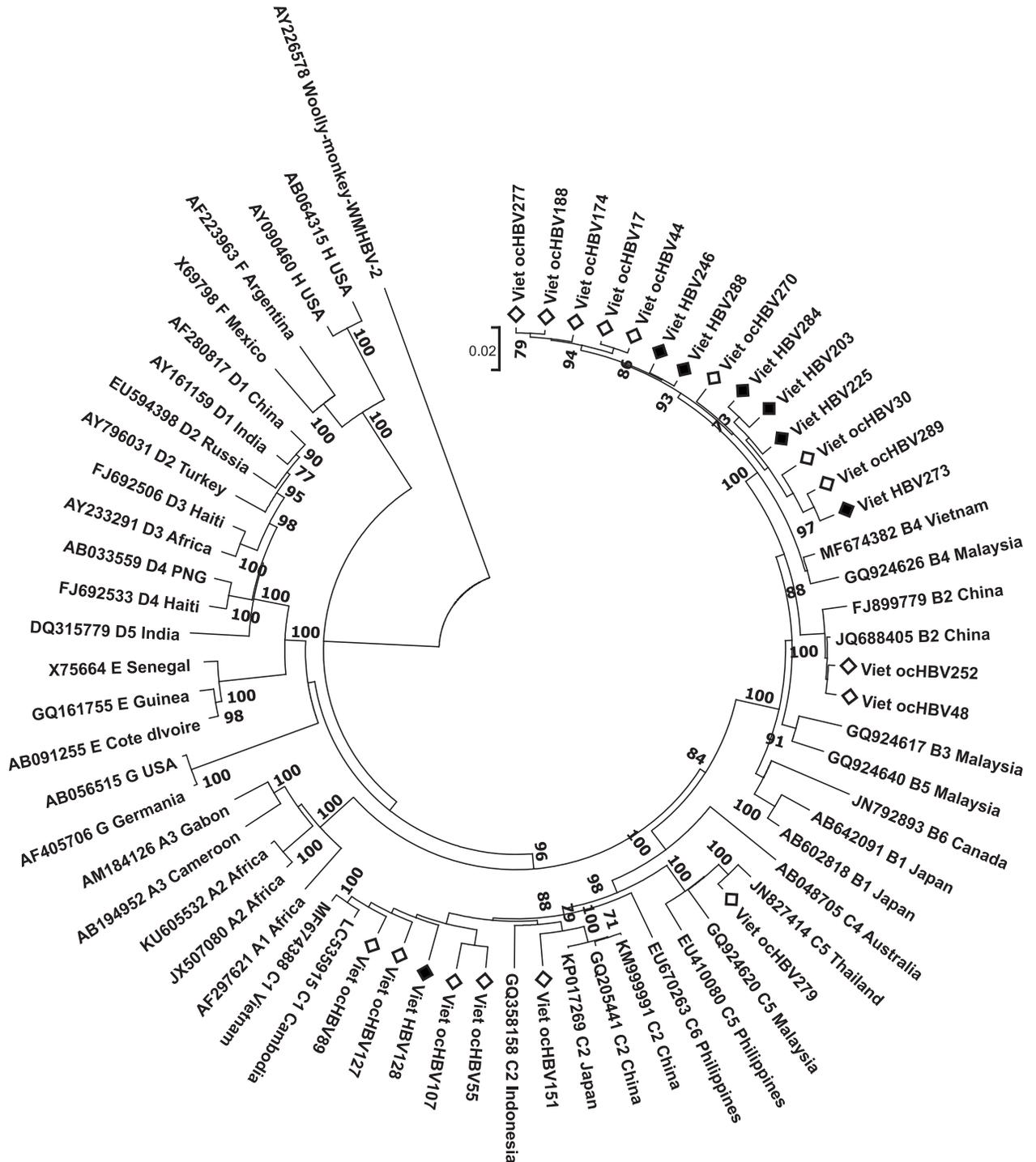


Рис. 3. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей полных геномов ВГВ, выделенных от ВИЧ+ВГВ+ВГД-коинфицированных пациентов, проживающих на территории Южного Вьетнама в сравнении с представленными в международной базе данных GenBank референсными последовательностями. Референсные последовательности обозначены кодами GenBank с указанием генотипа и региона происхождения образца. Как внешняя группа использована нуклеотидная последовательность ВГВ шерстистой обезьяны AY226578. Черными ромбами обозначены HBsAg-положительные образцы, исследованные в настоящей работе, белыми ромбами обозначены HBsAg-негативные образцы, исследованные в настоящей работе. Даны значения bootstrap ≥ 70

Fig. 3. Phylogenetic analysis of the nucleotide sequences of complete HBV genomes isolated from HIV+HBV+HCV-coinfected patients living in South Vietnam in comparison with the reference sequences presented in the GenBank international database. Reference sequences are indicated by GenBank codes indicating the genotype and region of origin of the sample. The nucleotide sequence of HBV of woolly monkey AY226578 was used as an external group. Black diamonds denote HBsAg-positive samples studied in this work, white diamonds denote HBsAg-negative samples studied in this work. Bootstrap values ≥ 70 are given

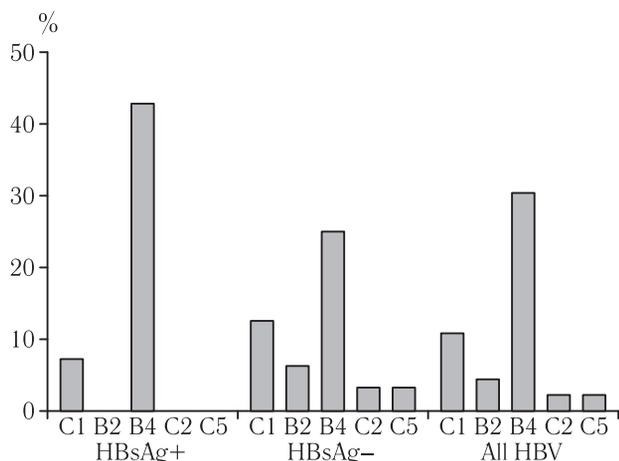


Рис. 4. Распределение субгенотипов ВГВ среди HBsAg-позитивных и негативных образцов у ВИЧ-инфицированных лиц
Fig. 4. Distribution of HBV genotypes among HBsAg-positive and negative samples in HIV-infected individuals

Говоря о ВГД, следует сказать, что в настоящее время идентифицировано восемь генотипов вируса, расхождение нуклеотидных последовательностей которых составляет до 16% в пределах генотипа и 20–36% между генотипами. Генотип ВГД-1 является наиболее распространенным в мире и преобладает в Северной Америке, Европе и на Ближнем Востоке, в то время как для других генотипов показано географическое распределение: генотип 2 распространен в Японии, Тайване, на Дальнем Востоке России, генотип 3 — в северной части Южной Америки, генотип 4 — в Тайване и Японии, генотипы 5–8 — в странах Африки и в Бразилии [9].

Для всех 23 образцов ВИЧ+ВГВ+ВГД также были получены нуклеотидные последовательности полных геномов ВГД. Нуклеотидные последовательности полных геномов исследованных в данной работе изолятов ВГД депонированы в международную базу данных GenBank под номерами MZ671211-MZ671233. При филогенетическом анализе нуклеотидных последовательностей ВГД было показано преобладание ВГД генотипа 1 (78,26%) по сравнению с генотипом 2 (21,74%) (рис. 5).

Ранее было показано отличие в распределении генотипов ВГД в разных регионах СРВ. Так, в Северном Вьетнаме преобладает ВГД генотипа 1 (90%) по сравнению с генотипом 2, в то время как в Южном Вьетнаме ВГД-2 был преобладающим (80%) генотипом [22]. Интересно, что в нашем исследовании, проведенном в группе пациентов из Южного Вьетнама, преобладает, все же, ВГД генотипа 1, хотя и в меньшей степени (78,26%), чем было показано ранее в Северном Вьетнаме. Несмотря на то, что только у одного HBsAg-позитивного пациента был выявлен ВГД генотипа 2,

в то время как среди пациентов с оккультным ХВГВ ВГД этого генотипа составили 25%, достоверных отличий не выявлено в связи с малым объемом групп. Тем не менее наряду с географической причиной большей представленности в группе из Южного Вьетнама ВГД генотипа 2 по сравнению с Северным Вьетнамом, второй причиной может быть то, что HBsAg-негативные образцы в СРВ ранее не тестировали на РНК ВГД и, соответственно, не определяли их генотип. Вышесказанное, а также довольно представленность ВГД генотипа 2 в ограниченной выборке, как и в случае с обнаружением ВГВ субгенотипа С5, может свидетельствовать о более широкой распространенности этого геноварианта вируса в СРВ, чем считалось ранее. Для подтверждения или опровержения этого предположения также необходимы дальнейшие исследования ВГД среди пациентов с оккультным ХВГВ в стране.

Косвенным подтверждением как широкой распространенности ВГД среди HBsAg-негативных больных, так и большего разнообразия геновариантов ВГВ и ВГД в регионе может служить некоторое сходство кластеризации вирусов в нашем исследовании (рис. 6).

Так, сходно кластеризуются ВГВ и ВГД в соответствующие кластеры № 1 и № 2. Одной из причин такой кластеризации может быть совместно передающаяся инфекция из одного источника/одним путем распространения. Особенно интересны изоляты в кластерах № 2. Образцы ВГВ кластера № 2 принадлежат к субгенотипу В2, их нуклеотидная идентичность 99,16%, при этом сходство с референсным изолятом JQ688405 (получен в Китае в 2006 г.) образцов 252 и 48 составляет 99,44% и 99,25%, соответственно. Немногим более высокое сходство (99,47%) показано для изолята 252 с представленным в базе данных образцом из Китая, полученным в 2009 г. А для образца 48 более высокое сходство показано с тремя образцами, один из которых также получен в Китае в 2009 г., второй в Малайзии в 2007 г., третий во Вьетнаме в 2016 г. Эти же образцы (252 и 48) ВГД принадлежат к генотипу 2, нуклеотидная идентичность 97,44%, сходство с референсным изолятом KF660599 (получен во Вьетнаме в период 2003–2009 гг.) образцов 252 и 48 составляет 98,45% и 98,21%, соответственно. Все вышесказанное может свидетельствовать о том, что либо ВГВ В2 некогда были завезены из Китая и затем произошло коинфицирование с ВГД 2, либо

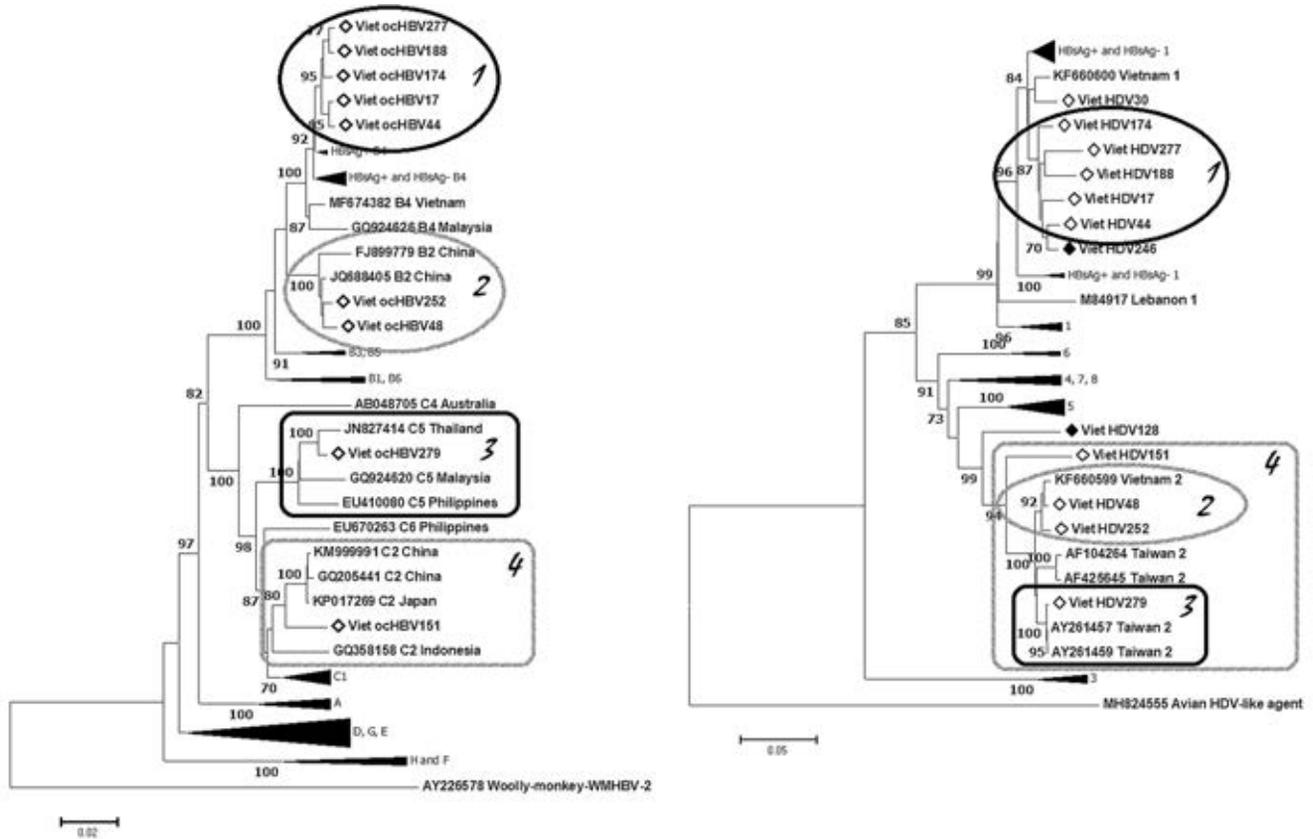


Рис. 6. Кластеризация вирусов гепатита В и D в обследуемой группе
 Fig. 6. Clustering of hepatitis B and D viruses in the study group

завоз происходил уже в виде коинфекции ВГВ В2+ВГD 2, но и в том, и в другом случае уже довольно продолжительное время в регионе и/или в группе риска независимо циркулирует и совместно передается коинфекция ВГВ В2+ВГD 2. Напротив, образцы 279 (№ 3) и 151 (№ 4), по всей видимости, представляют собой завозные случаи.

Заключение. В нашей работе показана высокая встречаемость маркеров парентеральных вирусных гепатитов В и D среди ВИЧ-инфицированных жителей южного Вьетнама. Особое внимание необходимо обратить на распространенность HBsAg-негативного ВГВ в обследуемой группе в регионе, что свидетельствует о недостаточности

применяемых в настоящее время методов как для выявления вируса, так и для предотвращения (профилактики) инфицирования.

Распространенность у пациентов с коинфекцией ВИЧ+ВГВ вируса гепатита Дельта, представленность случаев серонегативных ВГD у больных с occultной формой ХВГВ свидетельствуют о необходимости использования ПЦР в высокоэндемичных по гепатитам регионах для скринирования на гепатит В и на гепатит D населения в целом, и особенно лиц из групп риска. Очевидно также, что необходимо регулярное скринирование больных ХВГВ на наличие гепатита D с использованием при этом в качестве маркера РНК ВГD.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. World Health Organization. Hepatitis B. Key facts. 2021. Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> Access date: 14.08.2021.
2. Wedemeyer H. The burden of hepatitis D — defogging the epidemiological horizon // *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73, No. 3. P. 493–495. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.037>.
3. Papatheodoridis M., Papatheodoridis G.V. Is hepatitis delta underestimated? // *Liver Int.* 2021. Vol. 41, Suppl. 1. P. 38–44. doi: 10.1111/liv.14833.
4. Huy B.V., Vernavong K., Kinh N.V. HBV and HCV Coinfection among HIV/AIDS Patients in the National Hospital of Tropical Diseases, Vietnam // *AIDS Res Treat.* 2014. 581021. doi: 10.1155/2014/581021.

5. Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., Levrero M., Zoulim F., Lok A.S. Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* 2019. Vol. 71, No. 2. P. 397–408. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.034.
6. Maldonado-Rodríguez A., Cevallos A.M., Rojas-Montes O., Enriquez-Navarro K., Alvarez-Muñoz M.T., Lira R. Occult hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-positive patients: A review of prevalence, diagnosis and clinical significance // *World J. Hepatol.* 2015. Vol. 7, No. 2. P. 253–260. <https://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i2.253>.
7. Attiku K., Bonney J., Agbosu E., Bonney E., Puplampu P., Ganu V., Odoom J., Aboagye J., Mensah J., Agyemang S., Awuku-Larbi Y., Arjarquah A., Mawuli G., Quaye O. Circulation of hepatitis delta virus and occult hepatitis B virus infection amongst HIV/HBV co-infected patients in Korle-Bu, Ghana // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, No. 1. P. e0244507. doi: 10.1371/journal.pone.0244507.
8. Shen D.T., Han P.C., Ji D.Z., Chen H.Y., Cao W.D., Goyal H., Xu H.G. Epidemiology estimates of hepatitis D in individuals co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus, 2002–2018: A systematic review and meta-analysis // *J Viral Hepat.* 2021. Vol. 28, No. 7. P. 1057–1067. doi: 10.1111/jvh.13512.
9. Ferrante N.D., Lo R.V. Epidemiology, natural history, and treatment of hepatitis delta virus infection in HIV/hepatitis B virus coinfection // *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2020. Vol. 17, No. 4. P. 405–414. <https://doi.org/10.1007/s11904-020-00508-z>.
10. Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Хуйнх Хоанг Кханх Тху, Семенов А.В. Генотипическая и фармакорезистентная характеристика ВИЧ у пациентов в Социалистической Республике Вьетнам // *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии.* 2020. Т. 12, № 2. С. 56–68. [Schemelev A.N., Ostantkova Yu.B., Zueva E.B., Khanh Thu Huinh Kh., Semenov A.V. Genotypic and pharmacoresistant HIV characteristics in patients in the Socialist Republic of Vietnam // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2020. Vol. 12, No. 2, pp. 56–68 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-56-68>.
11. Do S.H., Yamada H., Fujimoto M., Ohisa M., Matsuo J. et al. High prevalences of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province, Vietnam // *Hepatol Res.* 2015. Vol. 45, No. 3. P. 259–268. doi: 10.1111/hepr.12350.
12. Gish R.G., Bui T.D., Nguyen C.T., Nguyen D.T., Tran H.V. et al. International Group for Liver Health in Viet N. Liver disease in Viet Nam: screening, surveillance, management and education: a 5-year plan and call to action // *J Gastroenterol Hepatol.* 2012. Vol. 27, No. 2. P. 238–247. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06974.x
13. Nguyen V.T., Law M.G., Dore G.J. An enormous hepatitis B virus-related liver disease burden projected in Vietnam by 2025 // *Liver Int.* 2008. Vol. 28, No. 4. P. 525–531. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01646.x.
14. Duong M.C., Le P.V., Pham O.N., Pham H.D., Nguyen T.B., Phan H.T. Patterns of hepatitis B virus exposure and associated predictors in Vietnam: A cross-sectional study // *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2020. Vol. 13. P. 535–541. doi: 10.4103/1995-7645.296721
15. Dunford L., Carr M.J., Dean J., Nguyen L.T., Ta Thi T.H., Nguyen B.T., Connell J., Coughlan S., Nguyen H.T., Hall W.W., Thi L.A. A multi-centre molecular analysis of hepatitis B and blood-borne virus coinfections in Viet Nam // *PLoS One.* 2012. 7, No. 6. P. e39027. doi: 10.1371/journal.pone.0039027.
16. Серикова Е.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Тотолян Арег А. Метод выявления вируса гепатита В в плазме крови при низкой вирусной нагрузке с использованием ПЦР в режиме реального времени // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021. Т. 66, № 1. С. 59–64. [Serikova E.N., Semenov A.V., Ostantkova Yu.V., Totolian Areg A. Method for detecting hepatitis B virus in blood plasma at low viral load using real-time PCR. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*, 2021, Vol. 66, No. 1, pp. 59–64 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2021-66-1-59-64>.
17. Останкова Ю. В., Семенов А. В., Тотолян Арег А. Выявление вируса гепатита В в плазме крови при низкой вирусной нагрузке // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019. Т. 64, № 10. С. 635–640. [Ostantkova Yu.V., Semenov A.V., Totolian Areg A. Hepatitis B virus identification in a blood plasma at a low viral load. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019. Vol. 64, No. 10, pp. 635–640 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-635-640.
18. Останкова Ю.В., Ногойбаева К.А., Зуева Е.Б., Касымбекова К.Т., Тобокалова С.Т., Семенов А.В. Филогенетический анализ и характеристика полноразмерных последовательностей генома вируса гепатита Дельта, выделенных у больных хроническим вирусным гепатитом В/Д в Кыргызской Республике // *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020. № 1. С. 124–132. [Ostantkova Yu.V., Nogoybaeva K.A., Zueva E.B., Kasymbekova K.T., Tobokalova S.T., Semenov A.V. Characterization of the Full-Length Genome Sequences and Phylogenetic Analysis of HDV Strains Isolated from Patients with Chronic HBV and HDV Infection in Kyrgyz Republic. *Problems of Particularly Dangerous Infection*, 2020, No. 1, pp. 124–132 (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-124-132.
19. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets // *Molecular Biology and Evolution.* 2016. Vol. 33, No 7. P. 1870–1874. doi: 10.1093/molbev/msw054.
20. Останкова Ю.В., Найденова Е.В., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Хуйнх Хоанг Кханх Тху, Семенов А.В. К вопросу о коинфицировании вирусами Денге и возбудителями гемоконтактных инфекций в Социалистической Республике Вьетнам // *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021. № 3. С. 6–12 [Ostantkova Yu.V., Naidenova E.V., Serikova E.N., Shchemelev A.N., Valutite D.E.,

- Zueva E.B., Huinh Hoang Khanh Thu, Semenov A.V. On the question of with Dengue viruses and pathogens of hemocontact infections coinfection in the Socialist Republic of Vietnam. *Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2021, No. 3, pp. 6–12 (In Russ.]. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-3-6-12>.
21. Pollack T.M., Trang le T.T., Ngo L., Cuong do D., Thuy P.T., Colby D.J. Response to hepatitis B vaccination among HIV-infected adults in Vietnam // *J. Virus Erad.* 2016. Vol. 2, No. 2. P. 102–106.
22. Binh M.T., Hoan N.X., Van Tong H., Giang D.P., Sy B.T., Toan N.L., Song L.H., Bang M.H., Wedemeyer H., Meyer C.G., Kremsner P.G., Bock C.T., Velavan T.P. HDV infection rates in northern Vietnam // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, No. 1. P. 8047. doi: 10.1038/s41598-018-26446-w.
23. Pourkarim M.R., Amini-Bavil-Olyae S., Kurbanov F., Van Ranst M., Tacke F. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No. 23. P. 7152–6868. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7152.
24. Trang N.H., That B.T.T., Thanh T.T.T., Chau L.N., Thanh T.T. et al. Molecular characteristics of hepatitis B virus (HBV) isolated from chronic hepatitis B patients in South Vietnam // *Virus Evol.* 2017. Vol. 3 (Suppl. 1). pii: vew036.016. doi: 10.1093/ve/vew036.016.
25. Truong B.X., Seo Y., Yano Y., Ho P.T., Phuong T.M., Long D.V., Son N.T., Long N.C., Kato H., Hayashi Y., Trach N.K., Kasuga M. Genotype and variations in core promoter and pre-core regions are related to progression of disease in HBV-infected patients from Northern Vietnam // *Int. J. Mol. Med.* 2007. Vol. 19, No. 2. P. 293–299. doi: 10.3892/ijmm.19.2.293.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 30.09.2021 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — Ю. В. Останкова, А. В. Семенов, Арег А. Тотолян. Вклад в сбор данных — К. Т. Хуйнх Хоанг, Д. Э. Валутите. Вклад в анализ данных и выводы — Ю. В. Останкова, А. В. Семенов, Е. Н. Серикова, А. Н. Щемелев. Вклад в подготовку рукописи — Ю. В. Останкова, А. В. Семенов, Д. Э. Валутите, Е. Б. Зуева, Е. Н. Серикова, А. Н. Щемелев, Арег А. Тотолян.

Сведения об авторах:

Останкова Юлия Владимировна — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: shenna1@yandex.ru;

Семенов Александр Владимирович — д.б.н., директор Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 620030, Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23; e-mail: alexvsemenov@yahoo.com;

Зуева Елена Борисовна — к.б.н., биолог отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: ezueva75@mail.ru;

Серикова Елена Николаевна — научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: elena.donetsk.serikova@mail.ru;

Щемелев Александр Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, аспирант ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: tvildorm@gmail.com;

Валутите Диана Эдуардовна — врач клинико-лабораторной диагностики отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний 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, д. 14; e-mail: dianavalutite008@gmail.com;

Хуйнх Хоанг Кханг Тху — научный сотрудник департамента «Лаборатория медицинских анализов» Института имени Пастера в г. Хо Ши Мин; 72400, Ho Chi Minh city, 167 Pasteur street, Vo Thi Sau Ward, district 3; e-mail: hkhthupasteur@gmail.com;

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