

DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-96-104

УДК 616.36-002

Ю.В. Останкова¹, Е.Н. Серикова¹, А.В. Семенов², М.Д. Банцевич³, С.Б. Филипович-Вигньевич³,
Е.Б. Зуева¹, Г.В. Васильева⁴, Я.В. Заря⁴, М.А. Сайтгалина¹, А.Р. Иванова¹, А.С. Жабасова⁵,
Арег А. Тотолян¹

ХАРАКТЕРИСТИКА СВЯЗАННЫХ С HBsAg-НЕГАТИВНОЙ ФОРМОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ МУТАЦИЙ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ ГЕМОДИАЛИЗНЫХ ЦЕНТРОВ

¹ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Российская Федерация; ²Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Екатеринбург, Российская Федерация; ³Институт вирусологии, вакцин и сывороток «Торлак», Белград, Республика Сербия; ⁴ООО «Центр Диализа Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Российская Федерация; ⁵Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника № 17», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель работы – охарактеризовать мутации в геноме вируса гепатита В (ВГВ), связанные с HBsAg-негативной формой заболевания, у пациентов, получающих заместительную терапию гемодиализом. **Материалы и методы.** Материалом исследования служили образцы плазмы крови пациентов из гемодиализных центров Санкт-Петербурга, Россия (173 образца) и Белграда, Сербия (108 образцов), которые тестировали на наличие серологических и молекулярно-генетических маркеров вируса гепатита В с последующим полногеномным секвенированием и определением значимых мутаций. **Результаты и обсуждение.** Антитела к гепатиту В выявили у 7,5 и 11,1 % пациентов из Санкт-Петербурга и Белграда соответственно, а HBsAg – в 1,1 % случаев в группе из России и в 0,9 % – из Сербии. ДНК ВГВ как у пациентов из Санкт-Петербурга, так и из Белграда обнаружили в 2,8 % исследуемых проб. Филогенетический анализ девяти вирусных изолятов показал, что преобладал вирус генотипа D (88,9 %) по сравнению с генотипом А (11,1 %). Среди образцов, полученных от пациентов из Санкт-Петербурга, четыре относились к субгенотипу D2, а один – генотипу D3. Четыре образца от больных из Белграда относились к субгенотипам D1, D2, D3, A2. При анализе нуклеотидных последовательностей ВГВ во всех случаях выявлены мутации в MHR-регионе и только в HBsAg-негативных изолятах – в области 124–147 аминокислот, в том числе мутации P120T, R122K, A128V, Q129R, M133I, G145R, влияющие на распознавание HBsAg анти-HBs-антителами и связанные с устойчивостью вируса к вакцине. Результаты исследования указывают на сохранение проблемы передачи возбудителей гемоконтактных вирусных гепатитов в отделениях гемодиализа Российской Федерации и Республики Сербия. Распространенность скрытой формы хронического гепатита В и мутаций вакцинного бегства во всех выявленных случаях свидетельствует о необходимости обратить внимание на встречаемость мутантных вариантов возбудителя у пациентов гемодиализных центров.

Ключевые слова: вирус гепатита В, оккультный гепатит В, скрытый гепатит В, серологические маркеры, молекулярно-биологические маркеры, клинически значимые мутации, лабораторная диагностика, гемодиализ.

Корреспондирующий автор: Останкова Юлия Владимировна, e-mail: shenna1@yandex.ru.

Для цитирования: Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В., Банцевич М.Д., Филипович-Вигньевич С.Б., Зуева Е.Б., Васильева Г.В., Заря Я.В., Сайтгалина М.А., Иванова А.Р., Жабасова А.С., Тотолян Арег А. Характеристика связанных с HBsAg-негативной формой заболевания мутаций вируса гепатита В у пациентов гемодиализных центров. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 4:96–104. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-96-104
Поступила 08.11.2021. Принята к публ. 14.12.2021.

Yu.V. Ostankova¹, E.N. Serikova¹, A.V. Semenov², M.D. Bancevic³, S.B. Filipovic-Vignjevic³,
E.B. Zueva¹, G.V. Vasil'eva⁴, Ya.V. Zarya⁴, M.A. Saitgalina¹, A.R. Ivanova¹, A.S. Zhabasova⁵,
Areg A. Totolian¹

Profile of Hepatitis B Virus Mutations Associated with HBsAg-Negative Disease in Patients of Hemodialysis Centers

¹St. Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russian Federation;

²Ekatereburg Research Institute of Viral Infections of the State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector", Ekaterinburg, Russian Federation;

³Institute of Virology, Vaccines and Sera "Torlak", Belgrade, Republic of Serbia;

⁴Limited Liability Company "Saint Petersburg Dialysis Center", Saint Petersburg, Russian Federation;

⁵St. Petersburg City Polyclinic No 17, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract. The aim of this study was to characterize mutations in the hepatitis B virus (HBV) genome associated with HBsAg-negative form of the disease in patients receiving hemodialysis replacement therapy. **Materials and methods.** We used blood plasma samples obtained from hemodialysis centers in St. Petersburg, Russia – 173 patients and 108 patients from Belgrade, Republic of Serbia. The samples were examined for the presence of serological (HBsAg, antibodies anti-HBs IgG, anti-HBcore IgG) and molecular-genetic (HBV DNA) markers of HBV followed by whole-genome sequencing and determination of clinically significant virus mutations. **Results and discussion.** Antibodies to hepatitis B were detected in 7.5 % and 11.1 % of patients from St. Petersburg and Belgrade, respectively. HBsAg was identified only in 1.1 % of cases in the group from Russia and in 0.9 % of cases in the group from Serbia. HBV DNA was determined in 2.8 % of the studied samples from both, patients from Saint-Petersburg and Belgrade. Phylogenetic analysis of 9 viral isolates showed that genotype D virus (88.9 %) prevailed as compared to genotype A (11.1 %) in the examined group. Among the samples obtained from patients from St. Petersburg, four belonged to the D2 sub-genotype, one to the D3

genotype. Four samples obtained from Belgrade patients belonged to different sub-genotypes – D1, D2, D3, A2, respectively. When analyzing the nucleotide sequences of the HBV genomes, mutations in the MHR region were detected in all cases, but only in HBsAg-negative isolates, mutations were revealed in the region of 124–147 amino acids, including mutations P120T, R122K, A128V, Q129R, M133I, G145R affecting the recognition of HBsAg by anti-HBs antibodies and associated with the resistance of the virus to the vaccine. The results of this study indicate that transmission of blood-borne viral hepatitis agent in the hemodialysis departments of the Russian Federation and the Republic of Serbia still exists. The prevalence of the latent chronic hepatitis B, coupled with the presence of vaccine escape mutations in all identified cases, indicates the need to pay close attention to the occurrence of the virus mutant variants in hemodialysis centers.

Key words: hepatitis B virus, occult hepatitis B infection, latent hepatitis B serological markers, molecular-biological markers, clinically significant mutations, laboratory diagnostics, hemodialysis.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Yuliya V. Ostankova, e-mail: shenna1@yandex.ru.

Citation: Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Semenov A.V., Bancevic M.D., Filipovic-Vignjevic S.B., Zueva E.B., Vasil'eva G.V., Zarya Ya.V., Saitgalina M.A., Ivanova A.R., Zhabasova A.S., Totolian Areg A. Profile of Hepatitis B Virus Mutations Associated with HBsAg-Negative Disease in Patients of Hemodialysis Centers. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; 4:96–104. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-96-104

Received 08.11.2021. Accepted 14.12.2021.

Ostankova Yu.V., ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2270-8897>
Serikova E.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-3945>
Semenov A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>
Bancevic M.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2364-9980>
Filipovic-Vignjevic S.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1373-6872>
Zueva E.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0579-110X>

Vasil'eva G.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7267-6024>
Zarya Ya.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3451-9674>
Saitgalina M.A., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7603-3269>
Ivanova A.R., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4794-7475>
Zhabasova A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9887-8246>
Totolian Ar.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Терминальная стадия почечной недостаточности (ТПН) представляет собой серьезную проблему для здравоохранения практически во всех странах. Пациентам с ТПН различной этиологии необходим постоянный гемодиализ, во время которого происходят удаление из организма токсических продуктов обмена веществ и нормализация водного и электролитного балансов, а также могут требоваться переливание крови, госпитализация и хирургическое вмешательство [1]. Такие пациенты подвержены высокому риску развития инфекционных заболеваний. С одной стороны, частые процедуры гемодиализа и введение препаратов крови значительно увеличивают риск вирусных инфекций. С другой стороны, уремия приводит к развитию вторичного иммунодефицита, что связано с более высокой заболеваемостью, тяжелым, затяжным течением болезней и, как следствие, повышением смертности и заболеваемости в этой когорте. Кроме того, инфекционные заболевания у пациентов с уремией имеют более высокие показатели хронизации, в то время как хронические вирусные инфекции представляют собой серьезное препятствие для трансплантации почки, признанной терапевтической цели у пациентов с ТПН, находящихся на гемодиализе [2]. Наиболее частыми вирусными инфекциями, встречающимися в отделениях гемодиализа, являются вирусы гепатита В (ВГВ), гепатита С (ВГС) и – в меньшей степени – инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Хронический вирусный гепатит В (ХГВ) – патология, от которой страдают около 400 млн человек во всем мире. У большинства диализных пациентов, впервые инфицированных ВГВ, клиническое течение заболевания относительно легкое, часто бессимптомное, с нормальными или лишь незначительно повышенными уровнями трансаминаз в сыворотке крови. В то же время влияние вирусных

гепатитов на трансплантаты почек и исход лечения пациентов остается спорным. Некоторые исследования свидетельствуют, что инфекция не влияла на выживаемость пациентов, другие исследования, напротив, показали более короткую выживаемость у ВГВ-инфицированных реципиентов почечного трансплантата по сравнению с реципиентами без вирусного гепатита. И, в то время как инфекция, вызываемая ВГС, не оказывает значительного влияния на выживаемость пациентов, инфекция, вызываемая ВГВ, отрицательно сказывается на выживаемости пациентов, находящихся на гемодиализе. Причем для ВГВ-инфицированных лиц уровень выживаемости гораздо выше после трансплантации почки, чем на гемодиализной терапии [3].

До появления вакцинации против ВГВ некоторые успехи в ограничении распространения вируса были достигнуты путем диализа серопозитивных пациентов отдельно от серонегативных. Однако эти меры не могли исключить инфицирование от больных HBsAg-негативным или скрытым (окультурным) ХГВ (СкГВ), характеризующимся недетектируемым уровнем HBsAg в плазме крови при наличии ДНК ВГВ в ткани печени и крайне низким уровнем вирусной нагрузки в крови вплоть до неопределяемого, независимо от наличия или отсутствия иных серологических маркеров [4]. Дальнейшие превентивные стратегии включали увеличение доступности одно-разовых диализаторов, сложных аппаратов с электронными отказоустойчивыми системами, замену артериовенозных шунтов фистулами, прочные синтетические трансплантаты и постоянные венозные катетеры с манжетами. Хотя внедрение программ вакцинации и строгих мер инфекционного контроля позволило ограничить распространение инфекции гепатита в диализных учреждениях, вспышки болезни продолжают происходить периодически, а пока-

затели распространенности остаются неприемлемо высокими. Во-первых, пациенты с ТПН демонстрируют значительно более низкую эффективность вакцинации против ВГВ по сравнению со здоровыми людьми. В среднем около 60 % больных ТПН достигают достаточных титров антител анти-НВs IgG по сравнению с 95 % здоровых лиц. Точные механизмы, лежащие в основе неудачной вакцинации, не ясны. Помимо прямых иммунотоксических эффектов многочисленных уремиических метаболитов, среди причин неудачной вакцинации обсуждаются нехватка факторов роста и гормонов, недостаточная доступность инсулина, приводящая к нарушению клеточного и гуморального иммунитета [5]. Во-вторых, повышенный риск инфицирования может объясняться различными причинами, включая размещение пациентов с гепатитом в отделениях гемодиализа вместе с ВГВ-отрицательными пациентами, находящимися на гемодиализе (краткосрочное или долгосрочное), контакт с загрязненными продуктами крови, совместное использование гемодиализного оборудования, повреждение кожи, предыдущие иммунодефициты и низкий статус вакцинации [6]. В целом все эти факторы приводят к тому, что ВГВ относится к наиболее частым вирусным инфекциям среди людей с почечной недостаточностью [7]. Интересно, что одна из основных причин ХГВ у взрослых пациентов, находящихся на гемодиализе, восходит к скрытой форме заболевания, в том числе из-за подавления иммунной системы. Согласно литературным данным, распространенность ХГВ, включая СкГВ, у диализных пациентов колеблется от 0 до 58 % [8]. Эти расхождения в частоте СкГВ у диализных пациентов могут отражать различную распространенность ВГВ-инфекции в разных странах и разных диализных отделениях. Другие возможные объяснения включают различия чувствительности применяемых диагностических методов, размер и вирусологические особенности обследуемых групп пациентов. Таким образом, инфекция, вызываемая ВГВ, и ее своевременная диагностика остаются важными проблемами при заместительной почечной терапии.

Цель нашей работы – охарактеризовать связанные с НВsAg-негативной формой заболевания мутации в геноме вируса гепатита В у пациентов, получающих заместительную терапию гемодиализом.

Материалы и методы

В работе использованы образцы плазмы крови, полученные из двух гемодиализных центров: 173 пациента из Санкт-Петербурга (Российская Федерация) и 108 пациентов из Белграда (Республика Сербия). От всех участников исследования получено информированное согласие.

Обследование пациентов на наличие серологических маркеров ХГВ методом ИФА заключалось в качественном обнаружении НВsAg, антител анти-НВs IgG, анти-НВscore IgG, а также определя-

ли маркер вирусного гепатита С (ГС) – антитела к ВГС анти-НСV. Анализы проводили с использованием коммерческих наборов «ДС-ИФА-НВsAg», «ДС-ИФА-АНТИ-НВsAg», «ДС-ИФА-АНТИ-НВс», «ДС-ИФА-АНТИ-НСV» (НПО «Диагностические системы», Россия) и «Вектогеп В-НВs-антиген», «ВектоНВsAg-антитела», «Гепабест анти-НВс-IgG», (АО «Вектор-Бест», Российская Федерация) согласно инструкциям производителя.

Обследование на наличие молекулярно-биологических маркеров методом ПЦР осуществляли с предварительным выделением ДНК/РНК с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Российская Федерация). Определение ДНК ВГВ проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью коммерческого набора «АмплиСенс® НВV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Российская Федерация) 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 том числе при СкГВ [9]. Для всех выявленных образцов проводили секвенирование и последующий анализ нуклеотидных последовательностей полных геномов ВГВ как описано ранее [10].

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ MS Excel, Prizm 5.0 (GraphPad Software Inc.). При оценке статистической погрешности использовали «точный» интервал Клоппера – Пирсона. Результаты представлены с указанием 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследованные группы были сходны по составу: так, в группе пациентов из Санкт-Петербурга возраст обследованных лиц варьировал от 20 до 83 лет и составил в среднем $(56,8 \pm 15,4)$ года, а в группе из Белграда при диапазоне возраста пациентов от 25 до 82 лет средний возраст составил $(56,6 \pm 13,2)$ года. Количество женщин в группе из Санкт-Петербурга незначительно преобладало по сравнению с мужчинами: 54,9 и 45,1 % соответственно, в группе из Белграда представлено практически равное соотношение женщин и мужчин – 49,1 и 50,9 % соответственно.

При оценке общей распространенности серологических маркеров вирусных гепатитов было пока-

зано, что антитела к ГС выявляли у 7,5 % (95 % ДИ: 4,06–12,51) и 11,1 % (95 % ДИ: 5,87–18,6) пациентов из Санкт-Петербурга и Белграда соответственно. Маркеры ХГВ в анализируемых группах выявлены в 92,5 % (95 % ДИ: 87,49–95,94) и 87,1 % (95 % ДИ: 79,21–92,73) случаев. Впрочем, большая часть этих случаев связана с поствакцинальными антителами к ВГВ анти-НВs IgG. Кроме того, в группе пациентов из России выявлено 24,3 % (95 % ДИ: 18,09–31,37) случаев анти-НВscore IgG, 90,5 % из них (21,9 % от группы) – с анти-НВs IgG, а в группе из Сербии – 25,9 % (95 % ДИ: 17,97–35,25) случаев анти-НВscore IgG, 78,6 % из них (20,4 % от группы) – с анти-НВs IgG. Эти результаты указывают на то, что 21,9 и 20,4 % пациентов соответственно контактировали с вирусом, выздоровели и сохранили определяемые уровни нейтрализующих антител после естественного заражения. При этом НВsAg выявлен только в 1,1 % (95 % ДИ: 0,14–4,11) случаев в группе из Российской Федерации и в 0,9 % (95 % ДИ: 0,02–5,05) – из Республики Сербия. Результат анализа распределения исследованных маркеров вирусных гепатитов В и С в группах представлен в табл. 1.

При молекулярно-генетическом анализе ДНК ВГВ в группе пациентов из Санкт-Петербурга выявили у НВsAg-положительных лиц (1,1 % пациентов), а также у трех НВsAg-негативных пациентов (1,7 %), то есть у 2,8 % (95 % ДИ: 0,92–6,43) лиц. В группе белградских пациентов ДНК ВГВ также выявили у НВsAg-положительного больного (0,9 % пациентов), а также у трех НВsAg-негативных лиц (2,8 %), то есть у 3,7 % (95 % ДИ: 1,02–9,21) пациентов. Во всех выявленных нами случаях СкГВ вирусная нагрузка ВГВ составила менее 50 МЕ/мл.

Интересно, что мы не выявили достоверных различий в распространенности серологических и молекулярно-биологических маркеров ХГВ у пациентов гемодиализных центров Санкт-Петербурга и Белграда. Не показано корреляции с возрастом, полом, продолжительностью диализа, вакцинацией против ВГВ и историей переливания крови пациентов. Можно предположить, что сходный результат будет получен при анализе распространенности соответствующих маркеров в других гемодиализных

центрах указанных регионов.

В Сербии наблюдается промежуточный характер инфицирования ВГВ с распространенностью НВsAg около 2–7 % от общей численности населения и смешанными моделями передачи инфекции у младенцев, детей раннего возраста и взрослых, среди субгенотипов ВГВ представлены D3, D2, D1, D4 и A2 [11]. Согласно регистру пациентов, получающих заместительную почечную терапию в Сербии и Черногории в 2002 г., 31,8 % диализных пациентов и 9,6 % пациентов, перенесших трансплантацию почки, были анти-ВГС-положительными, в то время как 15,2 % диализных и 10,6 % пациентов, перенесших трансплантацию почки, имели положительный результат по НВsAg [3]. Полученные нами результаты свидетельствуют о значительном улучшении ситуации в настоящее время.

Ранее в Российской Федерации было показано, что среди пациентов гемодиализных центров в Москве распространенность маркеров вирусного гепатита В в период 1996–2001 гг. составляла до 61 %, а встречаемость НВsAg – до 12 %. Примерно в это же время в разных отделениях гемодиализа в Санкт-Петербурге распространенность НВsAg составляла от 0 до 12,9 %, в то время как доля анти-НВс IgG варьировала от 38,6 до 52,7 %, а доля анти-НВs IgG – от 12,8 до 36,6 % [12]. Таким образом, полученные нами результаты отличаются только в значительно большей представленности в обследованных нами группах антител анти-НВs IgG, что, по всей видимости, связано с активной вакцинацией против гепатита В.

Полученные нами результаты в целом сходны с результатами других исследовательских групп при оценке распространенности парентеральных вирусных гепатитов у пациентов, получающих гемодиализную терапию. Так, в 2010 г. в исследовании, проведенном А. Aghakhani *et al.*, распространенность скрытого ХГВ у гемодиализных пациентов в Иране определяли посредством выявления изолированных анти-НВс IgG, а затем у положительных по маркеру пациентов выявляли ДНК ВГВ, в результате у 6,2 % пациентов выявлены изолированные анти-НВс IgG, а ДНК вируса обнаружена у 3,1 % пациентов, причем

Таблица 1 / Table 1

Распределение серологических маркеров ГВ (НВsAg, анти-НВscore IgG, анти-НВs IgG) и ГС (анти-НСV) в обследованных группах
 HB and HC serological markers (HBsAg, anti-HBscore IgG, anti-HBs IgG, anti-HCV) distribution in the examined groups

Выявленные серологические маркеры в сыворотке крови Serological markers detected in blood serum	Обследованная группа из Санкт-Петербурга (n=173), доля от общего числа обследованных, % The surveyed group from St. Petersburg (n=173), proportion out of the total surveyed number, %	Обследованная группа из Белграда (n=108), доля от общего числа обследованных, % The surveyed group from Belgrade (n=108), proportion out of the total surveyed number, %	Достоверность различия между группами Significance of differences between groups
HBsAg+	1,10	0,90	p>0,05
HBs IgG+	67,10	60,20	p>0,05
HBscore IgG+	24,30	25,90	p>0,05
HBscore IgG+, HBs IgG+	21,90	20,40	p>0,05
HCV IgG+	7,50	11,10	p>0,05

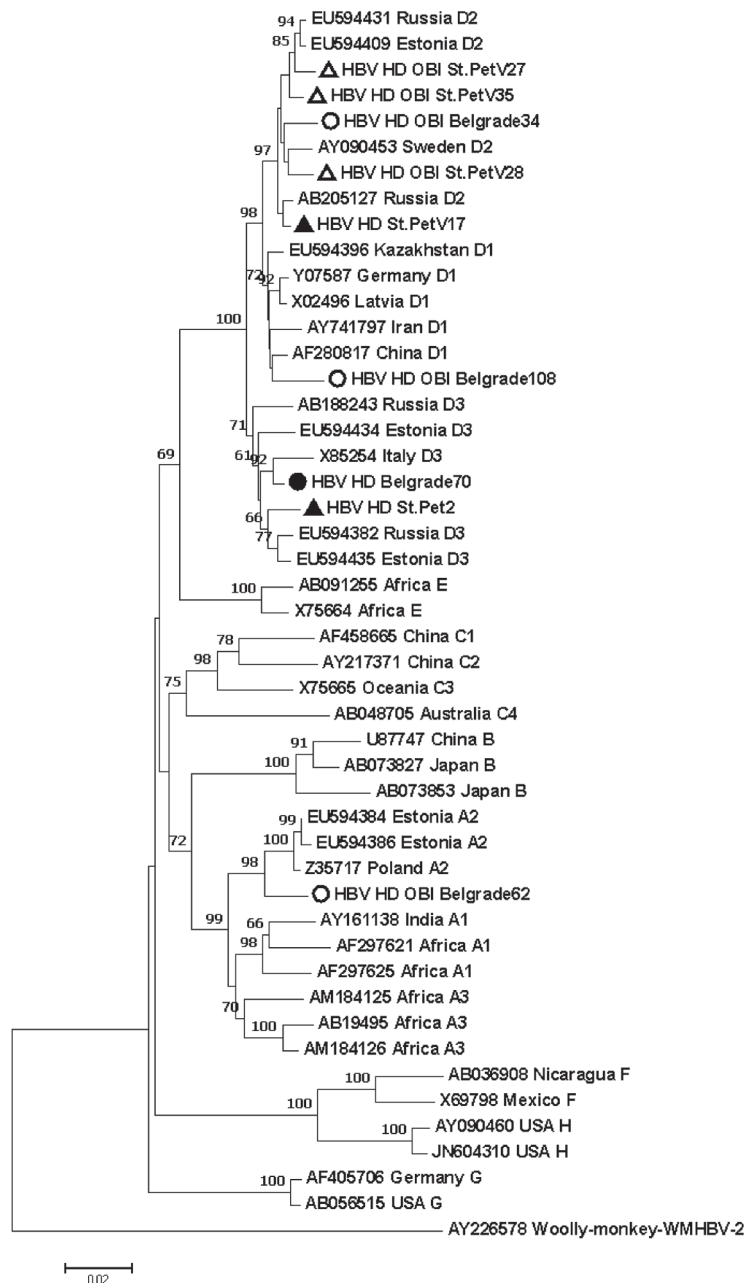
вирусная нагрузка во всех выявленных случаях была менее 50 МЕ/мл [13]. Спустя пять лет при обследовании HBsAg-негативных гемодиализных пациентов в г. Зенджан (Иран) 23,5 % пациентов были анти-HBscore IgG-положительными, 66,3 % – положительными по анти-HBs IgG, а ДНК ВГВ обнаружена у 2,1 % лиц, вакцинированных против гепатита В [14]. Исследователи в Египте сообщали, что распространенность СкГВ среди гемодиализных пациентов составляла от 1,5 до 4,1 % случаев, в Турции – 2,7 % [2]. Однако в других исследованиях сообщается о значительно большей представленности HBsAg-негативного ХГВ среди гемодиализных пациентов. Например, в Палестине распространенность СкГВ у таких больных составляет 12,5 %, в Бразилии ДНК ВГВ обнаружена в 15 % проб, полученных от HBsAg-отрицательных пациентов, в Турции при исследовании распространенности СкГВ у пациентов с непрерывным амбулаторным перитонеальным диализом и пациентов с гемодиализом ДНК ВГВ выявляли у 9,8 и 16,9 % пациентов соответственно [2]. По всей видимости, такие отличия в результатах могут быть связаны как с различным уровнем распространенности ХГВ в разных странах и регионах, так и с разной чувствительностью и специфичностью используемых для выявления ДНК ВГВ методов.

Ранее сообщалось, что СкГВ – обычное явление у гемодиализных пациентов с изолированными антителами анти-HBscore IgG, однако из шести выявленных нами HBsAg-негативных случаев четыре представлены серонегативным СкГВ. Принято считать, что в целом до 20 % лиц с СкГВ серонегативны, в то время как 80 % – серопозитивны, однако исследования, посвященные выявлению HBsAg-негативной формы ХГВ у гемодиализных пациентов, демонстрируют иную картину, когда почти половина обнаруженных СкГВ были серонегативными по анти-HBscore IgG и анти-HBs IgG антителам [15], вплоть до случаев, где только 20 % СкГВ серопозитивны [14]. Как уже было упомянуто выше, у пациентов с хронической почечной недостаточностью клеточные и гуморальные иммунные ответы проявляют специфические и неспецифические дефекты, в результате чего анти-HBs-ответ гемодиализных пациентов на вакцинацию низок и оценивается в 45–60 % [16]. По всей видимости, с этими же причинами может быть связано преобладание серонегативного СкГВ среди гемодиализных пациентов в исследованиях разных научных групп, включая нашу. В то же время известно, что показатели сывороточных трансаминаз имеют тенденцию к снижению у диализных пациентов, что затрудняет определение повреждения печени с помощью биохимических тестов, причем при анализе ферментов печени не показано каких-либо значимых отличий у пациентов с СкГВ по сравнению с ВГВ-отрицательными пациентами [17]. Таким образом, в связи с нормальными биохимическими показателями и отсутствием у большинства больных определяемых антигенов ВГВ и/или соответствующих антител, выявление

СкГВ молекулярными методами с высокой чувствительностью остается фактически единственным способом лабораторной диагностики инфицированных пациентов.

Нуклеотидные последовательности полных геномов выявленных изолятов ВГВ депонированы в международную базу данных GenBank под номерами ОК998519–ОК998527. При филогенетическом анализе девяти изолятов ВГВ показано, что в обследованной группе преобладал вирус генотипа D (88,9 %) по сравнению с генотипом А (11,1 %). Среди образцов, полученных от пациентов из Санкт-Петербурга, четыре относились к субгенотипу D2, один – к генотипу D3. Четыре образца, полученные от больных из Белграда, относились к разным субгенотипам: D1, D2, D3, A2 соответственно (рисунок). Выявленные геноварианты ВГВ характерны для Российской Федерации и Республики Сербия.

HBsAg, основной белок оболочки ВГВ, состоит из 226 аминокислотных остатков (а.о.) и кодируется геном S, который включает N-конец (положения аминокислот 1–99), главную гидрофильную область (МНР) (положения аминокислот 100–169) и С-конец (положения аминокислот 170–226). МНР-регион обладает высокой иммуногенностью, находится под избирательным давлением иммунной системы хозяина и содержит детерминанту «А», представляющую собой кластер основных эпитопов В-клеток, расположенных между 124 и 147 (или 149) а.о. Этот фрагмент состоит из двух петель, связанных дисульфидными мостиками между cys124 – cys137 и cys139 – cys147, и считается основной иммунной мишенью для индуцированных пассивной или активной иммунизацией антител, используемой в диагностических анализах [8]. Возникающие в результате отбора или естественной изменчивости мутации в регионе, кодирующем выработку HBsAg, особенно в детерминанте «А», могут влиять на антигенность этого белка за счет конформационных изменений, приводящих к неспособности нейтрализации вируса анти-HBs-антителами. К настоящему времени в этом регионе генома вируса идентифицировано более 30 мутаций иммунного ускользания, которые могут быть ассоциированы с препятствием связывания HBsAg с антителами, используемыми в диагностических тест-системах для обнаружения и количественного определения HBsAg, а также могут препятствовать распознаванию HBsAg антителами, индуцированными вакциной, что создает потенциальную угрозу для глобальной программы вакцинации. Эти мутации могут представлять опасность для общественного здравоохранения в связи с их патогенетическим потенциалом и возможностью передачи вируса вакцинированным лицам. Вакцинация против ВГВ, по-видимому, сопровождается появлением и/или отбором мутантов ВГВ, ускользающих от иммунитета, которые обеспечивают устойчивость вируса, несмотря на достаточно высокие титры нейтрализующих антител. Кроме того, циркуляция



Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей полных геномов ВГВ, выделенных от пациентов гемодиализных центров, 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. Исследованные в настоящей работе образцы обозначены следующим образом: черные треугольники – HBsAg(+) изоляты из России; белые треугольники – HBsAg(-) изоляты из России; черные кружки – HBsAg(+) изоляты из Сербии; белые кружки – HBsAg(-) изоляты из Сербии. Даны значения bootstrap ≥ 60

Phylogenetic analysis of complete HBV genome nucleotide sequences, isolated from patients of hemodialysis centers in comparison with the reference sequences presented in the GenBank international database:

Reference sequences are designated with GenBank codes indicating the genotype and region of the sample origin. The Woolly Monkey HBV nucleotide sequence, AY226578, was used as the outer group. The samples studied in this work are designated as follows: black triangles – HBsAg(+) isolates from Russia; white triangles – HBsAg(-) isolates from Russia; black circles – HBsAg(+) isolates from Serbia; white circles – HBsAg(-) isolates from Serbia. Bootstrap values ≥ 60

иммуно-ассоциированных мутаций ускользания может представлять проблему с точки зрения повышенного риска реактивации ВГВ у пациентов с ослабленным иммунитетом, что имеет особое значение в случае пациентов с ТПН из-за нарушений клеточного и гуморального иммунитета [18]. Понимание распространенности и разнообразия мутаций в S-гене очень важно, так как реактивация ВГВ коррелирует с мутациями HBsAg, наделенными повышенной способностью уклоняться от иммунного ответа. Это подчеркивает необходимость тщательного наблюдения за пациентами с мутациями ВГВ на предмет риска реактивации и быстрой терапии для предотвращения клинических осложнений, связанных с ХГВ.

Информация о клинически значимых мутациях, выявленных у ВГВ-инфицированных пациентов гемодиализных центров в нашем исследовании, представлена в табл. 2.

При анализе нуклеотидных последовательностей геномов ВГВ во всех случаях выявлены мутации в MHR-регионе, но только в HBsAg-негативных изолятах выявлены мутации в области 124–147 аминокислот. Мутации P120T, R122K, A128V, Q129R, M133I, G145R известны как влияющие на распознавание HBsAg анти-HBs-антителами, в то же время аминокислотные замены P120T, Q129R, M133I, G145R связаны с устойчивостью вируса к вакцине [18]. Отметим, что для выявленной нами в изоляте HBV_HD_OBI_Belgrade62 мутации I150V MHR-региона не доказана эскаре-значимость, однако ранее эта мутация была определена в исследованиях, посвященных биохимической характеристике естественных мутаций в пределах MHR и их клиническому значению у тунисских пациентов [19]. Любопытно, что мутация K160R, выявленная нами в изоляте HBV_HD_OBI_Belgrade108 субгенотипа D1, ранее

Таблица 2 / Table 2

Клинически значимые мутации, выявленные в исследуемой группе
The clinically significant mutations identified in the examined group

Изолят Isolate	Страна, HBsAg+/- Country, HBsAg+/-	Генотип Genotype	Мутации в регионе MHR MHR region mutations	Другие мутации Other mutations
HBV_HD_St.Pet2	Россия, HBsAg+ Russia, HBsAg+	D3	Y100N, T127P	Core-L116I
HBV_HD_St.PetV17	Россия, HBsAg+ Russia, HBsAg+	D2	T118V	Core-L116I
HBV_HD_OBI_St.PetV35	Россия, HBsAg- Russia, HBsAg-	D2	T118V, T127I, A128V	Core-L116I
HBV_HD_OBI_St.PetV28	Россия, HBsAg- Russia, HBsAg-	D2	T118V, R122K, A128V, T131A	Core-L116I, T142I
HBV_HD_OBI_St.PetV27	Россия, HBsAg- Russia, HBsAg-	D2	T118V, A128V	Core-L116I, P130Q
HBV_HD_Belgrade70	Сербия, HBsAg+ Serbia, HBsAg+	D3	T127P	Core-L116I, L143I
HBV_HD_OBI_Belgrade108	Сербия, HBsAg- Serbia, HBsAg-	D1	L109P, T118M, P120T, T123G, T127P, Q129P, G145R, K160R	Core-T147C
HBV_HD_OBI_Belgrade62	Сербия, HBsAg- Serbia, HBsAg-	A2	C124S, Q129R, T143A, I150V	PreCore-S11F
HBV_HD_OBI_Belgrade34	Сербия, HBsAg- Serbia, HBsAg-	D2	T118V, T127P, A128V, M133I	PreCore-L3F Core-L116I

описана как нехарактерная для ВГВ генотипа D, с предположением, что некоторые мутации, связанные с СкГВ, уникальны для того или иного генотипа ВГВ, в частности указанную мутацию рассматривали как ассоциированную с HBsAg-негативной формой ХГВ при генотипе А [20].

Согласно международным данным, распространенность ассоциированных с СкГВ мутаций колеблется от 8,3 до 20,8 % у пациентов с HBsAg-негативным ХГВ, тогда как у пациентов с HBsAg-позитивной формой заболевания она составляет 0–3,7 %. Однако сравнение частоты мутаций между различными исследованиями затруднено из-за ряда различий в том, что считается СкГВ-ассоциированной мутацией, и в том, включают ли эти мутации аминокислотные замены только в детерминанте «А» или в полной MHR-области [21]. Известно, что ВГВ генотипа D характеризуется набором специфических иммуно-ассоциированных ускользающих мутаций, например, замены A128V и P120S чаще встречаются среди изолятов данного типа, чем среди представителей генотипа А. В то же время для вируса генотипа D показана большая склонность к развитию HBsAg-отрицательного хронического гепатита за счет обширного накопления мутаций в PreCore/Core промоторе вирусного генома в ответ на давление иммунитета хозяина. Возможно, это давление может также способствовать возникновению и отбору иммуно-ассоциированных мутаций ускользания в регионе HBsAg [18]. В семи изолятах в Core-регионе показана мутация L116I, в трех из них дополнительно выявлена одна из следующих мутаций: P130Q, T142I, L143I. Аминокислотные замены в позициях 113–143 в эпитопе В-клеток Core-региона влияют на

антигенность и стабильность частицы, могут приводить к ускользанию от иммунитета, а также к хронической персистенции вируса, прогрессированию заболевания, развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Еще для двух аминокислотных замен, выявленных у пациентов: мутации в эпитопе цитотоксических Т-лимфоцитов Core-T147C и мутации S11F в PreCore-регионе, – известна независимая ассоциация с прогрессированием заболевания до цирроза печени и ГЦК.

Для пациентов на гемодиализной терапии идентификация СкГВ жизненно важна, клинические рекомендации должны предусматривать выделение отдельных кабинетов для лечения ВГВ-инфицированных лиц, а также специальных аппаратов, инструментов и расходных материалов. Невозможность обнаружить СкГВ с помощью стандартного скрининга на HBsAg и отсутствие клинических симптомов, свидетельствующих о воспалении печени, могут приводить к длительному риску воздействия на медицинских работников и других пациентов, находящихся на гемодиализе. Ситуация приобретает особую важность, если больные инфицированы вариантами вируса, несущими клинически значимые мутации в регионе MHR. Такие пациенты являются потенциальной проблемой для здравоохранения в целом и для гемодиализных центров в частности, так как могут стать источником способных ускользнуть от вакцин-индуцированных антител патогенов для общей популяции, включая вакцинированных против ВГВ лиц.

Таким образом, результаты настоящего исследования указывают на сохранение проблемы передачи возбудителей гемоконтактных вирусных гепатитов

в отделениях гемодиализа Российской Федерации и Республики Сербия. Распространенность скрытой формы хронического гепатита В относительно высока среди пациентов, что вместе с представленностью мутаций вакцинного бегства во всех выявленных случаях свидетельствует о необходимости обратить пристальное внимание на встречаемость мутантных вариантов вируса в гемодиализных центрах. Полученные данные подтверждают значимость применения высокочувствительных молекулярно-генетических методов для выявления инфицированных лиц, а также важность детальной характеристики циркулирующих в отделениях гемодиализа изолятов вируса гепатита В и молекулярно-эпидемиологических сопоставлений для заключений о путях их передачи.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

1. Строков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П., Денисов А.Ю., Земченков А.Ю., Андрусов А.М., Шутов Е.В., Котенко О.Н., Злоказов В.Б. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации. *Нефрология*. 2017; 21(3):92–111. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111.

2. Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: An update. *J. Transl. Int. Med.* 2015; 3(3):93–105. DOI: 10.1515/jtim-2015-0018.

3. Lezaic V., Stosovic M., Marinkovic J., Rangelov V., Djukanovic L. Hepatitis B and hepatitis C virus infection and outcome of hemodialysis and kidney transplant patients. *Ren. Fail.* 2008; 30(1):81–7. DOI: 10.1080/08860220701742211.

4. 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; 71(2):397–408. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.034.

5. Awad G., Roch T., Stervbo U., Kaliszczyk S., Stittrich A., Hörstrup J., Cinkilic O., Appel H., Natrus L., Gayova L., Seibert F., Bauer F., Westhoff T., Nienen M., Babel N. Robust hepatitis B vaccine-reactive T cell responses in failed humoral immunity. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2021; 21:288–98. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.03.012.

6. Edey M., Barraclough K., Johnson D.W. Review article: Hepatitis B and dialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2010; 15(2):137–45. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01268.x.

7. Adane T., Getawa S. The prevalence and associated factors of hepatitis B and C virus in hemodialysis patients in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021. 16(6):e0251570. DOI: 10.1371/journal.pone.0251570.

8. Tang Y., Liu X., Lu X., He Q., Li G., Zou Y. Occult Hepatitis B Virus Infection in Maintenance Hemodialysis Patients: Prevalence and Mutations in “a” Determinant. *Int. J. Med. Sci.* 2020; 17(15):2299–305. DOI: 10.7150/ijms.49540.

9. 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; 66(1):59–64. DOI: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-59-64.

10. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Totolian Areg A. The First Cases of Hepatitis B Virus Subgenotype D4 Detection in Patients with Chronic, Acute, and Occult Hepatitis B in the Russian Federation. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2020; 35(4):221–8. DOI: 10.3103/S0891416820040072.

11. Lazarevic I., Cupic M., Delic D., Svrtlih N.S., Simonovic J., Jovanovic T. Distribution of HBV genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes among chronically infected patients in Serbia. *Arch. Virol.* 2007; 152(11):2017–25. DOI: 10.1007/s00705-007-1031-0.

12. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Синайская Е.В., Сулягина Л.Г., Кислый П.Н., Тимаховская Г.Ю., Иванова Н.В., Старосельский К.Г., Ряснянский В.Ю. Эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов В и С в отделениях гемодиализа в Санкт-Петербурге в современный период. Часть I. Регистрация гемоконтактных вирусных гепатитов и серологические маркеры вирусных гепатитов В и С у пациентов отделений

гемодиализа. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1(2):143–50. DOI: 10.15789/2220-7619-2011-2-143-150.

13. Aghakhani A., Banifazl M., Kalantar E., Eslamifar A., Ahmadi F., Razeghi E., Atabak S., Amini M., Khadem-Sadegh A., Ramezani A. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with isolated hepatitis B core antibody: a multicenter study. *Ther. Apher. Dial.* 2010; 14(3):349–53. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00798.x.

14. Samadi E., Mirshahabi H., Motamed N., Sadeghi H. Prevalence of Occult Hepatitis B Virus Infection in Hemodialysis Patients Using Nested PCR. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2020; 9(1):82–8. DOI: 10.29252/rbmb.9.1.82.

15. Hashemi S.J., Hajiani E., Masjedizadeh A.R., Makvandi M., Shahbazian H., Shayesteh A.A., Karimi M. A case-control study on occult hepatitis B infection in chronic hemodialysis patients from South-West of Iran. *Govaresh.* 2015; 20(2):135–40.

16. Zerbini A., Pilli M., Boni C., Fiscaro P., Penna A., Di Vincenzo P., Giuberti T., Orlandini A., Raffa G., Pollicino T., Raimondo G., Ferrari C., Missale G. The characteristics of the cell-mediated immune response identify different profiles of occult hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 2008; 134(5):1470–81. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.017.

17. Minuk G.Y., Sun D.F., Greenberg R., Zhang M., Hawkins K., Uhanova J., Gutkin A., Bernstein K., Giulivi A., Osiowy C. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology*. 2004; 40(5):1072–7. DOI: 10.1002/hep.20435.

18. Colagrossi L., Hermans L.E., Salpini R., Di Carlo D., Pas S.D., Alvarez M., Ben-Ari Z., Boland G., Bruzzone B., Coppola N., Seguin-Devaux C., Dyda T., Garcia F., Kaiser R., Köse S., Krarup H., Lazarevic I., Lunar M.M., Maylin S., Micheli V., Mor O., Paraschiv S., Paraskevis D., Poljak M., Puchhammer-Stöckl E., Simon F., Stanojevic M., Stene-Johansen K., Tihic N., Trimoulet P., Verheyen J., Vince A., Lepej S.Z., Weis N., Yalcinkaya T., Boucher C.A.B., Wensing A.M.J., Perno C.F., Svicher V.; HEPVIR working group of the European Society for translational antiviral research (ESAR). Immune-escape mutations and stop-codons in HBsAg develop in a large proportion of patients with chronic HBV infection exposed to anti-HBV drugs in Europe. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18(1):251. DOI: 10.1186/s12879-018-3161-2.

19. Chaouch H., Taffon S., Villano U., Equestre M., Bruni R., Belhadji M., Hannachi N., Aouni M., Letaief A., Ciccaglione A.R. Naturally occurring surface antigen variants of hepatitis B virus in Tunisian patients. *Intervirology*. 2016; 59(1):36–47. DOI: 10.1159/000445894.

20. Almeida R.W., Mello F.C.D.A., Menegoy I.V., Santo M.P.D.E., Genuino C.F., Sousa P.S.F., Villar L.M., Lampe E., Lewis-Ximenez L.L. Detection and molecular characterisation of a diagnostic escape variant associated with occult hepatitis B virus in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2017; 112(7):485–91. DOI: 10.1590/0074-02760160477.

21. Lazarevic I. Clinical implications of hepatitis B virus mutations: recent advances. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(24):7653–64. DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7653.

References

1. Strokov G.A., Gurevich K.Ya., Il'in A.P., Denisov A.Yu., Zemchenkov A.Yu., Andrushev A.M., Shutov E.V., Kotenko O.N., Zloказov V.B. [Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines]. *Нефрология [Nephrology]*. 2017. 21(3):92–111. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111.

2. Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: An update. *J. Transl. Int. Med.* 2015; 3(3):93–105. DOI: 10.1515/jtim-2015-0018.

3. Lezaic V., Stosovic M., Marinkovic J., Rangelov V., Djukanovic L. Hepatitis B and hepatitis C virus infection and outcome of hemodialysis and kidney transplant patients. *Ren. Fail.* 2008; 30(1):81–7. DOI: 10.1080/08860220701742211.

4. 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; 71(2):397–408. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.034.

5. Awad G., Roch T., Stervbo U., Kaliszczyk S., Stittrich A., Hörstrup J., Cinkilic O., Appel H., Natrus L., Gayova L., Seibert F., Bauer F., Westhoff T., Nienen M., Babel N. Robust hepatitis B vaccine-reactive T cell responses in failed humoral immunity. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2021; 21:288–98. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.03.012.

6. Edey M., Barraclough K., Johnson D.W. Review article: Hepatitis B and dialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2010; 15(2):137–45. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01268.x.

7. Adane T., Getawa S. The prevalence and associated factors of hepatitis B and C virus in hemodialysis patients in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021. 16(6):e0251570. DOI: 10.1371/journal.pone.0251570.

8. Tang Y., Liu X., Lu X., He Q., Li G., Zou Y. Occult Hepatitis B Virus Infection in Maintenance Hemodialysis Patients: Prevalence and Mutations in "a" Determinant. *Int. J. Med. Sci.* 2020; 17(15):2299–305. DOI: 10.7150/ijms.49540.
9. Serikova E.N., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Totolyan 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. 66(1):221–64. DOI: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-59-64.
10. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Totolian Areg A. The First Cases of Hepatitis B Virus Subgenotype D4 Detection in Patients with Chronic, Acute, and Occult Hepatitis B in the Russian Federation. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2020; 35(4):221–8. DOI: 10.3103/S0891416820040072.
11. Lazarevic I., Cupic M., Delic D., Svirtlih N.S., Simonovic J., Jovanovic T. Distribution of HBV genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes among chronically infected patients in Serbia. *Arch. Virol.* 2007; 152(11):2017–25. DOI: 10.1007/s00705-007-1031-0.
12. Mukomolov S.L., Levakova I.A., Sinaiskaya E.V., Sulyagina L.G., Kisly P.N., Timakhovskaya G.Yu., Ivanova N.V., Staroselsky K.G., Rysnyansky V.Yu. [Epidemiological characteristic of viral hepatitis B and C in the hemodialysis units in Saint-Petersburg in modern time. Part I. Registration of hemo-contact viral hepatitis and serological markers of HBV and HCV infections in patients of hemodialysis unit]. *Infektsiya i Immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2011; 1(2):143–50. DOI: 10.15789/2220-7619-2011-2-143-150.
13. Aghakhani A., Banifazl M., Kalantar E., Eslamifar A., Ahmadi F., Razeghi E., Atabak S., Amini M., Khadem-Sadegh A., Ramezani A. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with isolated hepatitis B core antibody: a multicenter study. *Ther. Apher. Dial.* 2010; 14(3):349–53. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00798.x.
14. Samadi E., Mirshahabi H., Motamed N., Sadeghi H. Prevalence of Occult Hepatitis B Virus Infection in Hemodialysis Patients Using Nested PCR. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2020; 9(1):82–8. DOI: 10.29252/rbmb.9.1.82.
15. Hashemi S.J., Hajiani E., Masjedizadeh A.R., Makvandi M., Shahbazian H., Shayesteh A.A., Karimi M. A case-control study on occult hepatitis B infection in chronic hemodialysis patients from South-West of Iran. *Govaresh.* 2015; 20(2):135–40.
16. Zerbin A., Pilli M., Boni C., Fiscaro P., Penna A., Di Vincenzo P., Giuberti T., Orlandini A., Raffa G., Pollicino T., Raimondo G., Ferrari C., Missale G. The characteristics of the cell-mediated immune response identify different profiles of occult hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 2008; 134(5):1470–81. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.017.
17. Minuk G.Y., Sun D.F., Greenberg R., Zhang M., Hawkins K., Uhanova J., Gutkin A., Bernstein K., Giulivi A., Osiowy C. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology.* 2004; 40(5):1072–7. DOI: 10.1002/hep.20435.
18. Colagrossi L., Hermans L.E., Salpini R., Di Carlo D., Pas S.D., Alvarez M., Ben-Ari Z., Boland G., Bruzzone B., Coppola N., Seguin-Devaux C., Dyda T., Garcia F., Kaiser R., Köse S., Krarup H., Lazarevic I., Lunar M.M., Maylin S., Micheli V., Mor O., Paraschiv S., Paraskevis D., Poljak M., Puchhammer-Stöckl E., Simon F., Stanojevic M., Stene-Johansen K., Tihic N., Trimoulet P., Verheyen J., Vince A., Lepej S.Z., Weis N., Yalcinkaya T., Boucher C.A.B., Wensing A.M.J., Perno C.F., Svicher V.; HEPVIR working group of the European Society for translational antiviral research (ESAR). Immune-escape mutations and stop-codons in HBsAg develop in a large proportion of patients with chronic HBV infection exposed to anti-HBV drugs in Europe. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18(1):251. DOI: 10.1186/s12879-018-3161-2.
19. Chaouch H., Taffon S., Villano U., Equestre M., Bruni R., Belhadj M., Hannachi N., Aouni M., Letaief A., Ciccaglione A.R. Naturally occurring surface antigen variants of hepatitis B virus in Tunisian patients. *Intervirology.* 2016; 59(1):36–47. DOI: 10.1159/000445894.
20. Almeida R.W., Mello F.C.D.A., Menegoy I.V., Santo M.P.D.E., Genuino C.F., Sousa P.S.F., Villar L.M., Lampe E., Lewis-Ximenez L.L. Detection and molecular characterisation of a diagnosis escape variant associated with occult hepatitis B virus in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2017; 112(7):485–91. DOI: 10.1590/0074-02760160477.
21. Lazarevic I. Clinical implications of hepatitis B virus mutations: recent advances. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(24):7653–64. DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7653.

Authors:

Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Zueva E.B., Saitgalina M.A., Ivanova A.R., Totolian Areg A. St. Petersburg Pasteur Institute, 14, Mira St., St. Petersburg, 197101, Russian Federation. E-mail: pasteur@pasteurorg.ru.

Semenov A.V. Ekaterinburg Research Institute of Viral Infections of the State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector". 23, Letnyaya St., Ekaterinburg, 620030, Russian Federation. E-mail: alexvsemenov@yahoo.com.

Bancevic M.D., Filipovic-Vignjevic S.B. Institute of Virology, Vaccines and Sera "Torlak". 458, Voevody Stepe St., Belgrade, 11152, Republic of Serbia. E-mail: mbancevic@torlak.rs.

Vasil'eva G.V., Zarya Ya.V. Limited Liability Company "Saint Petersburg Dialysis Center". 1, Severny Avenue, St. Petersburg, 194354, Russian Federation. E-mail: galina.vasilyeva@fmc-ag.ru.

Zhabasova A.S. St. Petersburg City Polyclinic No 17. 51, Shaumyan Avenue, St. Petersburg, 195112, Russian Federation. E-mail: her.infernal.majesty.95@mail.ru.

Об авторах:

Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Зуева Е.Б., Сайдгалина М.А., Иванова А.Р., Тотолян Арег А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Российская Федерация, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14. E-mail: pasteur@pasteurorg.ru.

Семенов А.В. Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Российская Федерация, 620030, Екатеринбург, ул. Летняя, 23. E-mail: alexvsemenov@yahoo.com.

Банцевич М.Д., Филипович-Вигньевич С.Б. Институт вирусологии, вакцин и сывороток «Торлак». Республика Сербия, 11152, Белград, ул. Воеводы Степе, 458. E-mail: mbancevic@torlak.rs.

Васильева Г.В., Заря Я.В. ООО «Центр Диализа Санкт-Петербург». Российская Федерация, 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., 1, лит. А. E-mail: galina.vasilyeva@fmc-ag.ru.

Жабасова А.С. Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №17». Российская Федерация, 195112, Санкт-Петербург, пр. Шаумяна, 51. E-mail: her.infernal.majesty.95@mail.ru.