

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ЛИЦ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ

Е.А. Базыкина^{1,2}, В.Б. Туркутюков¹, О.Е. Троценко², В.О. Котова²,
Л.А. Балахонцева², Л.В. Бутакова², Л.В. Варнавская³, В.В. Фоменко³,
М.А. Чечулина³, А.И. Крапивкин⁴, С.В. Зиньковская⁴, Г.И. Будай⁴,
О.А. Янович⁵, Е.А. Ломакина⁶, З.И. Лукина⁷

¹ ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Владивосток, Россия

² ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия

³ ФКУЗ МЧС 27 ФСИН РФ, г. Хабаровск, Россия

⁴ ГБУЗ Чукотская окружная больница, г. Анадырь, Россия

⁵ ОГКУЗ Центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Биробиджан, Россия

⁶ ГБУЗ Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Южно-Сахалинск, Россия

⁷ ГБУЗ Магаданский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Магадан, Россия

Резюме. Целью настоящей работы стало изучение распространенности манифестного и оккультного вирусного гепатита В (HBV) у ВИЧ-позитивных лиц в Дальневосточном федеральном округе (ДФО), а также изучение молекулярно-эпидемиологической характеристики циркулирующих в регионе штаммов вируса гепатита В. В работе были применены серологический и молекулярно-генетический методы выявления возбудителя HBV с последующим филогенетическим анализом полученных последовательностей. По признаку наличия анти-НВсАг было установлено, что ВИЧ-позитивные пациенты более подвержены риску заражения HBV по сравнению с условно «здоровыми» лицами: 35,02% (ДИ 95: 29,59–40,45%) и 22,22% (ДИ 95: 17,87–26,57%) соответственно. Распространенность маркеров текущей HBV-инфекции среди ВИЧ-позитивных лиц так же оказалась более высокой по сравнению с условно «здоровым» населением — 6,73% (ДИ 95: 3,88–9,58%) и 0,85% (ДИ 95: 0–1,81%) соответственно. При этом, НВсАг-негативная форма при манифестном течении HBV выявлена в 1,01% (ДИ 95: 0–2,15%) случаев среди ВИЧ-позитивных лиц, в то время как среди условно «здорового» населения она определена в 0,28% (ДИ 95: 0–0,84%). Установлена более частая выявляемость серологических маркеров сочетанного инфицирования вирусными гепатитами С и D в группе ВИЧ-HBV-позитивных лиц по сравнению с пациентами с хронической формой HBV, но без ВИЧ-инфекции: показатели инфицированности HCV составили 50% (ДИ 95: 27,46–77,46%) и 4,65% (ДИ 95: 0–10,94%), HDV — 40% (ДИ 95: 17,97–62,03%) и 4,65% (ДИ 95: 0–10,94%), соответственно. Наиболее распространенным генотипом HBV оказался генотип D с превалированием субтипа D2, при этом был зарегистрирован случай инфицирования генотипом С HBV

Адрес для переписки:

Базыкина Елена Анатольевна
680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2,
ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии.
Тел.: 8 (4212) 46-18-55.
E-mail: alyonaf@yandex.ru

Contacts:

Elena A. Bazykina
680000, Russian Federation, Khabarovsk, Shevchenko str., 2,
Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology.
Phone: +7 (4212) 46-18-55.
E-mail: alyonaf@yandex.ru

Библиографическое описание:

Базыкина Е.А., Туркутюков В.Б., Троценко О.Е., Котова В.О.,
Балахонцева Л.А., Бутакова Л.В., Варнавская Л.В., Фоменко В.В.,
Чечулина М.А., Крапивкин А.И., Зиньковская С.В., Будай Г.И., Янович О.А.,
Ломакина Е.А., Лукина З.И. Распространенность и молекулярно-
генетическая характеристика вируса гепатита В у ВИЧ-позитивных лиц
в Дальневосточном регионе // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 1.
С. 183–192. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-183-192

Citation:

Bazykina E.A., Turkutjukov V.B., Trotsenko O.E., Kotova V.O.,
Balakhontseva L.A., Butakova L.V., Varnavskaya L.V., Fomenko V.V.,
Chechulina M.A., Krapivkin A.I., Zinkovskaya S.V., Budai G.I., Yanovich O.A.,
Lomakina E.A., Lukina Z.I. Prevalence and molecular-genetic characteristics
of hepatitis B virus in HIV-positive individuals at the Far Eastern Federal
District // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2019, vol. 9, no. 1, pp. 183–192. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-183-192

(С2). Полученные результаты указывают на необходимость углубленного обследования ВИЧ-положительных пациентов на наличие маркеров парентеральных вирусных гепатитов для снижения риска развития угрожающих жизни осложнений, а также с целью профилактики распространения инфекционных агентов в популяции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В, молекулярная эпидемиология, сочетанное инфицирование, Дальневосточный федеральный округ, распространенность.

PREVALENCE AND MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF HEPATITIS B VIRUS IN HIV-POSITIVE INDIVIDUALS AT THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

Bazykina E.A.^{a, b}, Turkutuykov V.B.^a, Trotsenko O.E.^b, Kotova V.O.^b, Balakhontseva L.A.^b, Butakova L.V.^b, Varnavskaya L.V.^c, Fomenko V.V.^c, Chechulina M.A.^c, Krapivkin A.I.^d, Zinkovskaya S.V.^d, Budai G.I.^d, Yanovich O.A.^e, Lomakina E.A.^f, Lukina Z.I.^g

^a Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, Russian Federation

^b Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Khabarovsk, Russian Federation

^c Hospital FGHI primary healthcare unit 27 of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation

^d Chukotka Regional Hospital, Anadyr, Russian Federation

^e Center on Prevention and Combat Against AIDS, Birobidzhan, Russian Federation

^f Sakhalin Regional Center on Prevention and Combat Against AIDS, Yuzhno-Salhalinsk, Russian Federation

^g Magadan Region Center on Prevention and Combat Against AIDS, Magadan, Russian Federation

Abstract. Current study was aimed at investigating prevalence of overt and occult hepatitis B infection in HIV-positive individuals as well as molecular-epidemiological characteristics of the circulating hepatitis B virus (HBV) strains in the Far Eastern Federal District (FEFD). A total number of 297 blood serum/plasma samples obtained from HIV-positive patients residing in the FEFD were enrolled in the study. The first control group included 351 blood serum/plasma samples of general population without indication on HIV and HBV-infection that underwent laboratory check up at the Centers for AIDS Prevention and Control. After evaluating the group of HIV-positive patients 20 HIV-HBV positive samples were selected for further detailed analysis. The second control group included 43 patients with chronic hepatitis B. All groups were age and gender-matched. The research included serological and molecular-genetic (real-time PCR, positive for HBV DNA samples underwent clonal sequencing of PCR-amplified HBV P/S gene) assessment of the biological material followed by a phylogenetic analysis of the HBV sequences. Our research revealed that HIV-positive patients are exposed to a higher risk of HBV infection compared to general population enrolled in the study, which is evident from the prevalence of anti-HBcAg antibodies in the groups examined. HIV-positive vs. first control group was positive for anti-HBcAg antibodies at higher rate (35.02%, CI 95: 29.59–40.45% versus 22.22%, CI 95: 17.87–26.57%, $p = 0.0003$). Abundance of ongoing HBV-infection markers was also higher in HIV-positive individuals compared to general population (6.73%, CI 95: 3.88–9.58% versus 0.85%, CI 95: 0–1.81%, $p = 0.0001$, respectively). Should be noted, that HBsAg-negative HBV infection in HIV-positive patient cohort comprised 1.01% (CI 95: 0–2.15%) whereas in general population this index was as low as 0.28% (CI 95: 0–0.84%). Virus hepatitis C and D were revealed at higher rate in HIV-positive individuals compared to patients with HIV-negative chronic HBV infection ($p = 5.84 \times 10^{-7}$ and $p = 0.000001$ respectively). HCV and HDV prevalence rates comprised 50.0% (CI 95: 27.46–77.46%) and 40.0% (CI 95: 17.97–62.03%) in HIV-positive patients. Similar indices in control group were 4.65% (CI 95: 0–10.94%) and 4.65% (CI 95: 0–10.94%), respectively. The phylogenetic analysis of the six isolated HBV sequences showed that the five samples belonged to genotype D, with dominant subtype D2 (verified in 4 cases). Further, HBV genotype C was detected only in one case. The obtained data indicate a necessity for further in-depth diagnostic examination of viral hepatitis in HIV-positive patients to lower a risk of developing life-threatening complications as well as preventing hepatitis spread in human population.

Key words: HIV-infection, viral hepatitis B, molecular epidemiology, coinfection, Far Eastern Federal District, prevalence.

Введение

Вирусный гепатит В (HBV) остается важной проблемой современного здравоохранения. Несмотря на успешное внедрение рекомбинантной вакцины против вируса, ежегодно регистрируются новые случаи острой и хронической HBV-инфекции, обусловленной, в том числе, мутантными возбудителями с измененной

структурой HBsAg, не определяемыми классическими иммунологическими (серологическими) методами [2, 3, 7, 8]. Для заболевания характерны высокий риск формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, особенно среди пациентов с сочетанной патологией (до 53% среди всех зарегистрированных случаев), в частности, коинфицированных ВИЧ и/или вирусом гепатита С (HCV) [15, 16, 25].

Эпидемиологическая картина HBV-инфекции в различных странах неоднородна. Существуют гиперэндемичные территории, где распространенность HBsAg среди популяции превышает 8%, регионы с промежуточной (от 2 до 8%) и низкой эндемичностью гепатита В. Безусловно, данные показатели напрямую связаны с доступностью вакцин против HBV, которые значительно снижают риск инфицирования вирусом. Так, например, страны с низким уровнем дохода, которые не имеют возможности проводить крупномасштабные вакцинации в стране, а также страны с труднодоступными территориями имеют высокие уровни заболеваемости и распространенности HBV-инфекции. Африканский континент в целом считается гиперэндемичным регионом, высокая распространенность HBsAg, иногда превышающая 20% среди населения, зарегистрирована в Нигерии, Намибии, Габоне, Камеруне, Буркина-Фасо. Североафриканский регион (Египет, Тунис, Алжир, Марокко) отнесен к низкоэндемичному. В ряде стран континента преобладают средние показатели носительства HBsAg среди населения (2–8%) [27].

Аналогичная ситуация складывается и на территории Южной Америки. Так, контингент условно разделен на территории с низкими (Мексика, Коста-Рика, Уругвай, Аргентина, Чили, Перу, Колумбия), промежуточными (Гватемала, Сальвадор, Гондурас, Доминиканская Республика, Пуэрто-Рико) и высокими (Бразилия, Эквадор, Суринам) показателями носительства HBsAg [25, 27].

Страны Ближнего Востока относятся к регионам с низкой (Ирак, Саудовская Аравия, Иордания) и промежуточной (Объединенные Арабские Эмираты, Кувейт, Йемен) эндемичностью [27].

В ряде стран внедрение вакцинации позволило снизить уровень распространения HBV-инфекции. Например, в Китае в период 1992–2006 гг. отмечено его уменьшение с 9,2 до 7,2% [20]. Средние показатели носительства HBsAg также зарегистрированы в Корее и Сингапуре (около 4%). Аналогичный уровень выявлен и в Казахстане (3,8%) [27].

Страны Восточной Европы, включая Россию, продолжают оставаться регионами с промежуточной эндемичностью HBV-инфекции. В отличие от них государства Западной Европы и Северной Америки характеризуются низкой эндемичностью [25]. Широкомасштабное внедрение вакцинации детей от HBV-инфекции, начатой в данных регионах в 1998 г., привело к значительному снижению заболеваемости гепатитом В и уменьшению в разы доли хронической инфекции среди вакцинированной молодежи по сравнению с невакцинированными

ми сверстниками. При этом, сельские жители остаются более уязвимыми вследствие недостаточного охвата вакцинацией населения в труднодоступных регионах страны [5, 27].

Необходимо отметить, что в Российской Федерации (РФ) на фоне преимущественно промежуточного уровня распространенности HBV-инфекции существуют гиперэндемичные регионы, одним из которых является Республика Саха (Якутия) [11, 12]. Наиболее благоприятная эпидемиологическая обстановка по HBV-инфекции отмечена в административных образованиях Центрального и Южного федеральных округов РФ [10].

Значительный интерес для оценки особенностей эпидемического процесса, совершенствования эпидемиологического надзора и разработки комплекса профилактических мероприятий представляет мониторинг пятой фазы хронической HBV-инфекции, включающий изучение данных о частоте регистрации HBsAg-негативной формы инфекции или латентного (окультного) HBV в популяции [16].

Истинный окультный HBV характеризуется отсутствием HBsAg (подтверждается отрицательным результатом ИФА-анализа в тест-системах с чувствительностью не ниже 0,01 МЕ/мл), как правило, низким уровнем вирусемии в сыворотке крови (менее 200 МЕ/мл), возможным наличием интегрированной сссDNA HBV (ковалентно замкнутой кольцевой ДНК) в гепатоцитах хозяина, а также определением других маркеров (анти-HBc, анти-HBsAg и др.) HBV-инфекции [8, 16].

В 1978 г. J.H. Hoofnagle и соавт. был доказан факт передачи HBV посредством переливания крови при отсутствии HBsAg, но с наличием высоких титров анти-HBcAg [17]. Данный вариант течения HBV-инфекции является актуальным для пациентов с иммуносупрессивными состояниями, например, ВИЧ-инфицированных пациентов, так как ВИЧ способен подавлять репликацию HBV и, как следствие, HBsAg [18, 22, 28]. За счет интерференции между возбудителями ВИЧ-инфекции и HBV распространенность окультного вирусного гепатита В среди ВИЧ-позитивных лиц в несколько раз выше по сравнению с общей популяцией [18]. Так, по данным литературы, в группе ВИЧ-позитивных пациентов, наряду с отсутствием HBsAg и наличием анти-HBc, ДНК HBV выявлялась с частотой от 10–11,3% [14, 26] до 16,7–31,5% [19, 23] в зависимости от региона проживания. Аналогичные показатели среди доноров варьировали от 0 до 15% [24]. Например, ученые из Китая выявляли ДНК HBV среди условно-здорового населения в 3,3% случаев [28], в то время как в Восточной Нигерии, эндемичной по HBV-инфекции, данный показатель составил 8% [21].

В связи с тем, что в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) регистрировались одни из самых высоких в РФ показателей суммарной заболеваемости HBV-инфекцией [10], целью исследования стало изучение распространенности манифестного и оккультного вирусного гепатита В, а также молекулярно-эпидемиологической характеристики генетических вариантов вируса гепатита В, выявленных среди ВИЧ-положительных лиц данного региона России.

Материалы и методы

Проведено исследование 297 образцов сыворотки/плазмы крови ВИЧ-положительных больных, проживающих в ДФО (первая основная группа обследуемых лиц), среди которых мужчины составили 184 человека (61,95%; ДИ 95: 56,42–67,48%), женщины — 113 человек (38,05%; ДИ 95: 32,52–43,58%). Средний возраст обследованных оказался равным 38,62 годам (ДИ 95: 37,44–39,8 лет).

Первая группа сравнения включала сыворотки/плазмы крови 351 пациента с отсутствием данных о наличии хронического вирусного гепатита (ХВГ), проходивших рутинное лабораторное обследование в центрах по профилактике и борьбе со СПИД ДФО (условно «здоровое» население). Мужчины составили 198 человек (56,41%, ДИ 95: 51,22–61,6%), а женщины — 153 человека (43,59%, ДИ 95: 38,4–48,77), средний возраст группы составил 41,47 лет (ДИ 95: 39,38–43,56 лет).

Следовательно, основная группа обследуемых лиц и основная группа сравнения оказались практически сопоставимыми по полу (мужчины составили, соответственно 61,95±2,82% и 56,41±2,65%, $p > 0,05$) и по возрасту (средний возраст в группах соответственно 38,62±2,83 и 41,47±2,63 лет, $p > 0,05$).

В дальнейшем более углубленному серологическому тестированию на маркеры инфицирования вирусами парентеральных гепатитов были подвергнуты 20 ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием маркеров текущей HBV-инфекции (HBsAg и/или ДНК HBV), входивших во вторую основную группу обследуемых (группа ВИЧ-HBV-положительных лиц). Группу сравнения для них (вторая группа сравнения) составили 43 пациента с подтвержденным диагнозом ХВГ и с отсутствием у них ВИЧ-инфекции. Средний возраст пациентов второй группы сравнения составил 41,74 лет (ДИ 95: 36,66–46,83 лет), из них преобладали мужчины — 28 человек (65,12%, ДИ 95: 50,87–79,36%), женщин было 15 (34,88%, ДИ 95: 20,64–49,13).

Биологический материал поступал в лабораторию ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиоло-

гии и микробиологии Роспотребнадзора под кодовыми номерами. Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинской декларации (1975 г.) и было одобрено этическим комитетом ФБГОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 4), пациенты подписывали информированное согласие об участии в исследовании.

Все пробы тестировались на наличие HBsAg (чувствительность метода 0,01 МЕ/мл), антител к HBsAg с использованием наборов производства «Вектор-Бест» (Россия). При обнаружении HBsAg и антител к HBsAg наличие ДНК возбудителя определялось посредством метода ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией (аналитическая чувствительность — 50 МЕ/мл, тест-система «АмплиСенс HBV-FL», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, Россия). При выявлении ДНК HBV проводилось определение вирусной нагрузки (аналитическая чувствительность — 150 МЕ/мл, тест-система «АмплиСенс HBV-Монитор-FL», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, Россия), а также наличия антител к вирусам гепатитов С и D (Вектор-Бест, Россия). ДНК HBV выделяли из 100 мкл плазмы крови с помощью набора реагентов «АмплиПрайм Рибопреп» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Все этапы лабораторной диагностики проводились в соответствии с протоколами фирм-производителей.

Для дальнейшего генотипирования образцов проводилась постановка двухступенчатой ПЦР со специфическими праймерами к участкам S/P генома HBV [6]. Наличие искомого продукта выявляли методом электрофоретической детекции. Для определения нуклеотидных последовательностей использовали метод прямого секвенирования ампликонов на автоматическом генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500. Выравнивание полученных последовательностей проводили в программе BioEdit с помощью интегрированной функции ClustalW. Поиск прототипных штаммов осуществлялся по базе генетических данных GenBank (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Филогенетический анализ проводили с помощью пакета программ BEAST 1.10.0, а статистическую достоверность филогенетического дерева проверяли в программе Tracer 1.7.1. (ESS > 200), построение дерева осуществляли в программе FigTree 1.4.3.

Статистический анализ данных включал расчет средних значений, ошибки средней, стандартного отклонения, критерия Стьюдента (двустороннее распределение t), доверительных интервалов, хи-квадрата (χ^2), достоверность различий показателей подтверждалась при вероятности ошибки не более 5% ($p < 0,05$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика возрастной структуры ВИЧ-положительного населения ДФО с наличием и отсутствием HBcAg IgG

Table 1. Comparative evaluation of age groups in HBcAg IgG bearing/lacking HIV-positive cohort at the Far Eastern Federal District

Возраст Age	HBcAg IgG положительные пациенты, % HBcAg IgG positive patients, %	HBcAg IgG отрицательные, % HBcAg IgG negative patients, %	Достоверность разницы показателей, p P-value
0–14	0,00±3,85	1,55±0,89	0,69
15–18	0,00±3,85	0,52±0,52	0,89
19–29	0,00±3,85	22,80±3,02	0,000005
30–49	89,42±3,02	61,66±3,50	0,00000001
50–59	6,73±2,46	8,81±2,04	0,52
60–69	3,85±1,89	3,63±1,35	0,92
> 70	0,00±3,85	1,04±0,73	0,79

Результаты

Проведенные исследования позволили установить, что частота выявления анти-HBcAg среди ВИЧ-положительных лиц основной группы наблюдения оказалась довольно высокой, составив 104 из 297 человек или 35,02% (ДИ 95: 29,59–40,45%). В основной группе сравнения данный маркер инфицирования HBV определен у 78 из 351 обследуемого пациента, то есть в меньшем проценте случаев — в 22,22% (ДИ 95: 17,87–26,57%) ($p = 0,0003$).

Анализ распределения ВИЧ-инфицированных лиц первой основной группы наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия в сыворотке крови у них анти-HBcAg представлен в таблице 1.

Обращает на себя внимание факт статистически значимо большего удельного веса ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием анти-HBc наиболее продуктивного возраста (30–49 лет), нежели доля лиц той же возрастной категории с ВИЧ-инфекцией, но при отсутствии анти-HBc — соответственно 89,42±3,02% и 61,66±3,50%, $p < 0,001$. В целом, ВИЧ-положительные лица с наличием анти-HBcAg оказались несколько старше (средний возраст — 40,9 лет, ДИ 95: 25,31–56,19 лет) по сравнению с ВИЧ-инфицированными лицами без наличия данного серологического маркера (средний возраст — 37,38 лет, ДИ 95: 15,21–59,55 лет, $p = 0,05$).

С учетом того, что наличие анти-HBc в крови человека указывает на факт его контакта с вирусом гепатита В, имеющим однотипные с ВИЧ пути передачи, вполне вероятно, заражение данных пациентов произошло либо одновременно обоими вирусами, либо последовательно в разные промежутки времени. Проникновение вирусов в организм обследуемых лиц могло произойти двумя наиболее распространенными путями — инъекционным и/или половым.

Известно, что начало эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, имевшее место в 1989 г., напрямую было связано с распространением наркомании. Психотропные вещества, как правило, вводили инъекционным путем [4]. Шприцы использовались многократно, что увеличивало риск распространения гемоконтактных инфекций (парентеральных вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции). На тот момент вакцинация против HBV-инфекции не входила в Национальный календарь профилактических прививок [5].

Последние годы ознаменованы постепенной сменой потребления инъекционных наркотиков на синтетические курительные смеси, «спайсы», что могло повлиять на снижение роли парентерального пути передачи вирусов [13]. Кроме этого, на современном этапе намечена тенденция к преобладанию полового пути передачи ВИЧ-инфекции. Более того, на фоне проводимых в настоящее время крупномасштабных мероприятий по вакцинации против HBV-инфекции значительно снижен риск распространенности вируса гепатита В среди подростков и молодежи. Вполне вероятно, что с этими явлениями связано отсутствие анти-HBc среди охваченных данным наблюдением ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте до 29 лет.

Дальнейшее обследование основной группы наблюдения выявило наличие у 17 из них HBsAg и еще у 3 пациентов — ДНК HBV на фоне положительной реакции на анти-HBc, но при отсутствии HBsAg (вторая группа наблюдения, состоящая из 20 человек). В целом частота обнаружения маркеров текущей HBV-инфекции в основной группе наблюдения, составила 6,73% (20/297; ДИ 95: 3,88–9,58%), что оказалось значительно выше аналогичных показателей основной группы сравнения — 0,85% (3/351, ДИ 95: 0–1,81%, $p = 0,0001$). Следует отметить, что среди ВИЧ-HBV-инфицированных лиц (вторая

группа наблюдения) статистически достоверной разницы между мужчинами ($60,0 \pm 11,24\%$) и женщинами ($40,0 \pm 11,24\%$) не отмечено ($p = 0,22$), хотя по данным литературы преимущество мужчин характерно для HBV-инфекции [2].

HBsAg-негативная форма инфекции, зарегистрированная у трех из 297 ВИЧ-позитивных лиц основной группы наблюдения, составила 1,01% (ДИ 95: 0–2,15%), а в группе условно «здорового» населения выявлен лишь один такой пациент (0,28%, ДИ 95: 0–0,84%, $p = 0,26$).

Следует отметить, что наличие оккультной формы HBV-инфекции подтверждается низкой вирусной нагрузкой (ВН) HBV и отсутствием в сыворотке крови HBsAg. В данном исследовании в 2 из 3 случаев скорее всего имел место оккультный гепатит, так как в этих исследуемых пробах ВН составила менее 150 МЕ/мл при положительном результате качественной ПЦР и отрицательном результате ИФА на HBsAg. У третьего пациента, при недетектируемом уровне HBsAg, выявлены высокие титры антител к HBsAg (более 1000 МЕ/мл), а вирусная нагрузка HBV составила 589 МЕ/мл. Полученные данные о результатах исследования третьего пациента свидетельствовали в пользу присутствия у него мутантного штамма HBV по гену, кодирующему HBsAg (в а-детерминанте). Однако, полученная в ходе секвенирования нуклеотидная последовательность ДНК этого вируса оказалась короткой, вследствие чего участок S-гена оказался нечитаемым, что в конечном итоге не позволило подтвердить предположение о мутантном штамме.

Выявление спектра антител к возбудителям парентеральных вирусных гепатитов D и C (HDV и HCV) показало, что у 8 ($40,0 \pm 11,2\%$) из 20 ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием текущей HBV-инфекции были обнаружены антитела, свидетельствующие об их инфицировании HDV. Данный процент, полученный в ходе настоящего исследования, значительно превы-

сил продемонстрированные рядом авторов аналогичные показатели, выявленные среди носителей HBsAg, не инфицированных ВИЧ. Так, по сведениям литературы, частота выявления анти-HDV варьирует в зависимости от региона Российской Федерации и от профиля пациентов. Например, в Республике Саха (Якутия), по праву считающейся эндемичным регионом по HBV- и HDV-инфекции, уровни выявления анти-HDV у лиц с HBV-инфекцией варьировали от 16,6 до 41% [11, 12]. В других субъектах РФ среди пациентов клиники нефрологии, терапии и профессиональных заболеваний они составляли в среднем 18,8% [1].

Более того, антитела к HCV выявлены у 10 из 20 ВИЧ-HBV-коинфицированных лиц, то есть в половине случаев (50%, ДИ 95: 27,46–77,46%), при этом признаки сочетанного инфицирования тремя возбудителями парентеральных вирусных гепатитов (HBV, HCV, HDV) определены у 5 пациентов ($25,0 \pm 9,93\%$).

Следует отметить, что в группе сравнения, представленной 43 пациентами с хронической HBV-инфекцией (без ВИЧ-инфекции), частота выявления антител к HDV- и HCV-инфекции оказалась достоверно ниже (табл. 2).

Дополнительный анализ серологического профиля между данной группой сравнения и 20 пациентами с ВИЧ-HBV коинфекцией показал, что у пациентов с хронической HBV-инфекцией с достоверно большей частотой выявлены антитела к HBeAg, при этом частота выявления HBeAg и анти-HBsAg у них значительно ниже, а случаев инфицирования тремя возбудителями парентеральных вирусных гепатитов, не зарегистрировано.

Более высокий процент выявления HBeAg среди ВИЧ-позитивных лиц с сочетанной HBV-инфекцией, по сравнению с пациентами с хронической формой HBV-инфекции при отсутствии ВИЧ, косвенно свидетельствует о большей степени активности инфекционного

Таблица 2. Сравнительный анализ серологического профиля между ВИЧ-HBV коинфицированными пациентами и пациентами с хронической HBV-инфекцией

Table 2. Comparative analysis of serologic profile in HIV-HBV co-infected vs. chronic HBV infection patients

Формы инфекции Forms of infection	Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов Serological markers of viral hepatitis				
	HBsAg антитела, % HBsAg antibodies, %	HBeAg, %	HBeAg IgG, %	HDV IgG, %	HCV антитела, % HCV antibodies, %
Хроническая HBV-инфекция Chronic HBV-infection	9,3±4,43	2,33±2,3	97,67±2,3	4,65±3,21	4,65±3,21
ВИЧ-HBV коинфекция HIV-HBV coinfection	25±9,93	5,0±5,0	85±8,19	40,0±11,24	50,0 ±11,5
χ^2	24,58	245,45	1342,17	24,96448	24,0
p	7×10^{-7}	$2,55 \times 10^{-55}$	$7,75 \times 10^{-294}$	$5,84 \times 10^{-7}$	0,000001

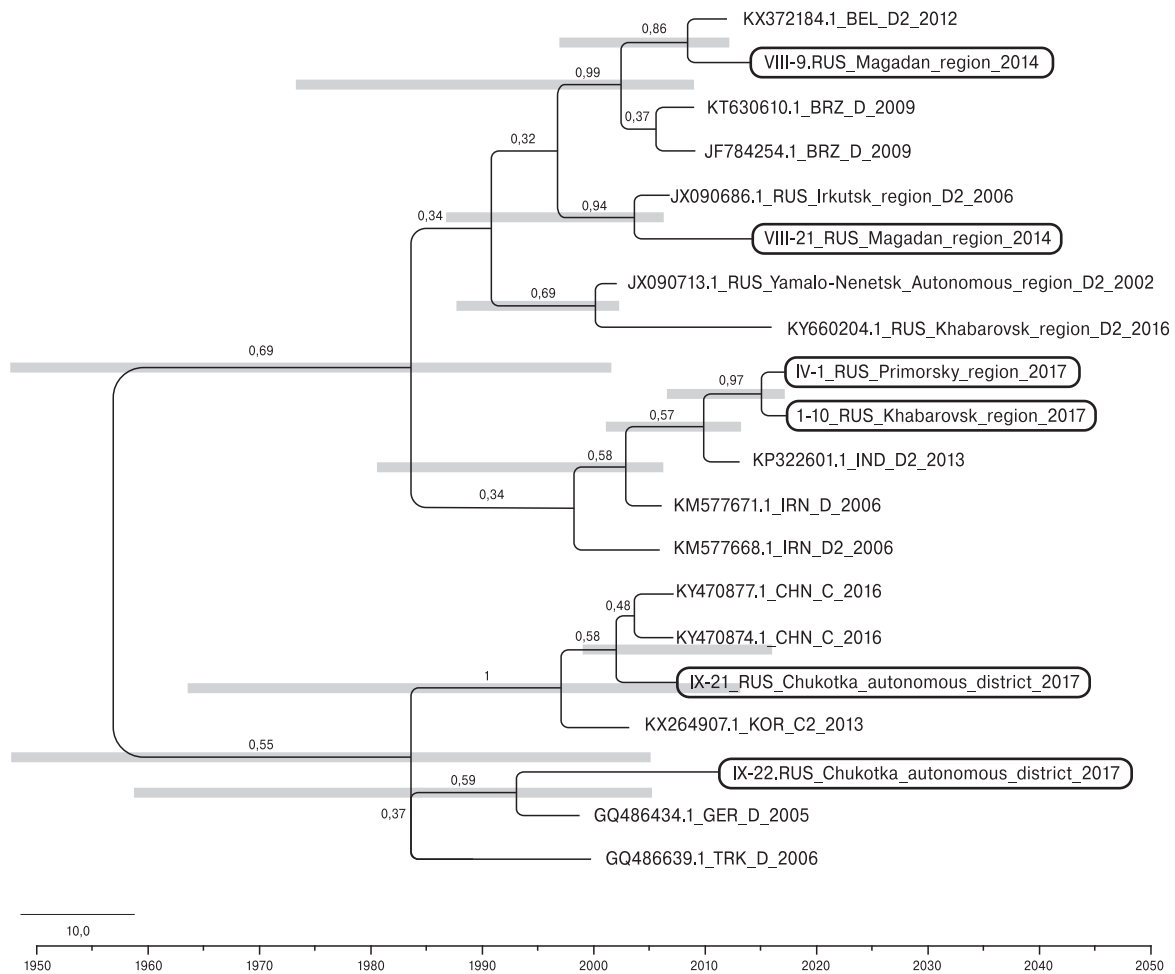


Рисунок. Филогенетическое дерево изолятов HBV, полученных от ВИЧ-HBV-инфицированных лиц ДФО

Figure. Phylogenetic tree of the HIV-isolates obtained from HIV-HBV co-infected individuals at the Far Eastern Federal District

Примечание. Полученные в работе штаммы выделены черной рамкой; горизонтальные серые линии показывают статистически значимые ветви с 95% распределением временного показателя.

Note. Strains obtained in the study were denoted in a black box; grey lines depict significant branches (CI 95%).

процесса у ВИЧ-положительных лиц. Однако статистически достоверной разницы между уровнями вирусной нагрузки HBV среди пациентов с хронической формой HBV-инфекции и ВИЧ-HBV коинфицированными лицами не выявлено ($13104,44 \pm 42002,89$ и $10000170,75 \pm 3077876,67$ ME/мл, $p = 0,1$).

Показатели выявления сочетанного заражения HDV и HCV, значительно превышающие у ВИЧ-HBV-инфицированных лиц (в 8,6 и 10,24 раз соответственно), указывают на целесообразность тщательного обследования ВИЧ-положительных пациентов на наличие маркеров инфицирования вирусными гепатитами. Данная мера продиктована необходимостью своевременной корректировки получаемой терапии и назначением наиболее эффективных препаратов, подавляющих репликацию вирусов.

Углубленному молекулярно-генетическому исследованию подвергнуты 17 нуклеотидных

последовательностей ДНК HBV-положительных проб ВИЧ-инфицированных пациентов. После постановки ПЦР с типоспецифическими праймерами к S/P региону генома HBV и дальнейшего секвенирования удалось изолировать 6 образцов, для которых проведен филогенетический анализ (рис. 1).

С референсными последовательностями генотипа D HBV, наиболее распространенного на территории России [26, 28], кластеризовались 5 из 6 изолированных нами штаммов, четыре из которых относились к субгенотипу D2, а пятую последовательность генотипа D отнести к определенному субгенотипу не удалось. Две последовательности, полученные от пациентов из Магаданской области, отнесенные нами к субгенотипу D2, оказались в большей степени сходными с изолятами из Бельгии (2012 г.), Иркутской области (2006 г.), в меньшей степени — с бразильскими штаммами (2009 г.). Два

изолята HBV от двух больных из Хабаровского и Приморского краев, выделенные в ходе исследования и определенные нами как субгенотипы D2, образовали монофилетическую группу, наиболее сходную со штаммом из Индии (2013 г.). Пятая последовательность от больного из Чукотского автономного округа (ЧАО), отнесенная нами к неопределенному субгенотипу D, кластеризовалась со штаммами из Германии (2005) и Турции (2006).

Лишь 1 из 6 проб, выделенная от пациента из ЧАО, была отнесена к генотипу С HBV, предположительно субгенотипу С2, имевшему сходство с штаммами из Китая (2016) и Кореи (2013). Выявление в ЧАО данного генотипа, для которого не характерно широкое распространение в РФ, возможно, связано с трансграничной его импортиацией, в особенности из Азиатских стран (Китай, Японии, Кореи), где генотип С HBV является доминирующим [25, 27].

Заключение

Полученные в ходе наблюдения данные свидетельствуют о более широком распространении HBV-инфекции, в том числе сочетанных форм с HCV и HDV, среди ВИЧ-положительных лиц Дальневосточного федерального округа, по сравнению с условно «здоровым» населением.

Отмеченная в данном исследовании низкая выявляемость HBsAg и отсутствие анти-HBsAg в группе ВИЧ-положительных лиц в возрасте до 29 лет может быть вероятным результатом эффективности широкомасштабной вакцинопрофилактики среди молодых людей, проводимой в последние годы в нашей стране, а также результативности просветительской работы, направленной на предупреждение распространения HBV-инфекции среди населения.

Среди охваченных наблюдением ВИЧ-инфицированных пациентов ДФО в 1% случаев зарегистрирована HBsAg-негативная форма HBV-

инфекции, в том числе с наличием признаков оккультного вирусного гепатита В, характерного для лиц с иммунодепрессивными состояниями. Необходимо отметить, что выявление HBsAg-негативной формы HBV-инфекции возможно лишь благодаря комплексному применению серологических и молекулярно-генетических методов в диагностике.

Результаты проведенного исследования указывают на целесообразность проведения тщательного обследования ВИЧ-положительных граждан на наличие маркеров инфицирования парентеральными вирусными гепатитами, как серологическими, так и молекулярно-генетическими методами, что, бесспорно, необходимо для выбора тактики лечения пациентов, своевременной профилактики возможных осложнений и предотвращения дальнейшего распространения возбудителей в популяцию.

Филогенетический анализ последовательностей HBV у ВИЧ-инфицированных больных ДФО показал превалирование у них генотипа D HBV, преимущественно субгенотипа D2. Выявление в единичном случае нехарактерного для России генотипа С HBV может указывать на его завоз в результате активных трансграничных связей с близлежащими странами (Китай, Южная Корея, Япония и др.). Отмеченный факт еще раз подчеркивает актуальность использования молекулярно-генетических методов в этиологической расшифровке HBV-инфекции, в том числе при подозрении на завозные случаи инфицирования.

Благодарности

Выражаем благодарность руководителю и сотрудникам филиала «Больница ФКУЗ МСЧ 27» России Варнавской Л.В., Фоменко В.В. и Чечулиной М.А. за помощь в организации сбора биологического материала от ВИЧ-положительных пациентов.

Список литературы/References

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит дельта: клинико-морфологическая характеристика, течение и исходы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. № 4 (вып. 14). С. 14–17. [Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis Delta: clinical-morphological characteristics, natural history and outcomes. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2004, no. 4 (iss. 14), pp. 14–17. (In Russ.)]
2. Асратян А.А., Соловьев Д.В., Смирнова О.А., Казарян С.М., Русакова Е.В. Парентеральные вирусные гепатиты и туберкулез: современные проблемы эпидемиологии и профилактики // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 3. С. 9–14. [Asratyan A.A., Soloviev D.V., Smirnova O.A., Kazaryan S.M., Rusakova E.V. Parenteral viral hepatitis and tuberculosis: current issues of epidemiology and prophylaxis. *Epidemiologiya i infeksionnie bolezni. Aktualnie voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2017, no. 3, pp. 9–14. (In Russ.)]
3. Жукова А.Я. Современные аспекты эпидемиологии острого и хронического гепатита В на территории Алтайского края и Российской Федерации // Инфектология. 2016. № 1 (вып. 1). С. 17–20. [Zhukova A.Ya. Current epidemiological aspects of acute and chronic hepatitis B on the territory of the Altai region and Russian Federation. *Infectologiya = Infectology*, 2016, no. 1 (iss. 1), pp. 17–20. (In Russ.)]

4. Иванов А.Н., Троценко О.Е. ВИЧ-инфекция в Дальневосточном федеральном округе: этапы эпидемии, прогноз на будущее // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. № 2. С. 42–47. [Ivanov A.N., Trotsenko O.E. HIV-infection in the Far Eastern Federal District: stages of the epidemic, prognosis for the future. *Dalnevostochniy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*, 2004, no. 2, pp. 42–47. (In Russ.)]
5. Коршунова Г.С., Ежлова Е.Б. Состояние заболеваемости острым гепатитом В в России и итоги выполнения дополнительной иммунизации населения в рамках Приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения // Здоровье населения и среда обитания. 2008. № 5. С. 4–7. [Korchunova G.S., Ezhlova E.B. Acute hepatitis B incidence state in Russia and results of additional immunization of population as a part of the Health Care National Priority Project. *Zdorovye naseleniya i sreda obitaniya = Population Health and Life Environment*, 2008, no. 5, pp. 4–7. (In Russ.)]
6. Кожанова Т.В., Исаева О.В., Клущкина В.В., Ооржак Н.Д., Саян Р.М., Алексеева М.Н., Миронова Н.И., Громова Н.И., Знойко О.О., Цыкина М.Н., Ильченко Л.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Первичная лекарственная резистентность вируса гепатита В к аналогам нуклеоз(т)идов у ВГВ-инфицированных пациентов // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2011. № 18. С. 41–47. [Kozhanova T.V., Isaeva O.V., Klushkina V.V., Oorzhak N.D., Sayan P.M., Alekseeva M.N., Mironova N.I., Gromova N.I., Znoiko O.O., Tsykina M.N., P'chenko L.Yu., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Hepatitis B virus primary drug resistance to analogues of nucleot(s)ides in HBV-infected patients. *Dalnevostochnii zhurnal infektsionnoy patologii = Far Eastern Journal of Infectious Pathology*, 2011, no. 18, pp. 41–47. (In Russ.)]
7. Коноплева М.В., Борисова В.Н., Семенов Т.А., Крымский М.А., Соколова М.В., Суслов А.П. Проблемы современной стратегии вакцинации против гепатита В // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 4. С. 58–63. [Konopleva M.V., Borisova V.N., Semenenko T.A., Krimskii M.A., Sokolova M.V., Suslov A.P. Issues of current vaccination strategy against hepatitis B. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 58–63. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63 (In Russ.)]
8. Кюрегян К.К., Дьяррассуба А., Михайлов М.И. Лабораторная диагностика вирусных гепатитов // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2015. № 2 (вып. 11). С. 26–36. [Kyuregyan K.K., Dyarrassuba A., Mikhailov M.I. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Infektsionnie bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Infectious Diseases: News. Opinions. Education*, 2015, no. 2 (iss. 11), pp. 26–36. (In Russ.)]
9. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Буркитбаев Ж.К., Савчук Т.Н., Тотолян А.А. Результаты генотипирования вируса гепатита В у HBsAg-негативных доноров крови в г. Астана, Казахстан // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 4. С. 383–392. [Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Burkitbaev Zh.K., Savchuk T.N., Totolian A.A. Results of hepatitis B virus genotyping in HBsAg-negative blood donors in the Astana, Kazakhstan. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 383–392. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-383-392 (In Russ.)]
10. Садикова Н.В., Кузин С.Н., Ершова О.Н., Кириллова И.Л., Забелин Н.Н., Кузина Л.Е., Зверева И.К., Зверев В.В. Количественные характеристики эпидемического процесса гепатита В на территории Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2008. № 5. С. 4–9. [Sadikova N.V., Kuzin S.N., Ershova O.N., Kirillova I.L., Zabelin N.N., Kuzina L.E., Zveryaeva I.K., Zverev V.V. Quantative characteristics of hepatitis B epidemiological process in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2008, no. 5, pp. 4–9. (In Russ.)]
11. Слепцов А.П. Вирусный гепатит В в Якутии // Сибирский медицинский журнал. 2007. Т. 22, № S2. С. 52–53. [Sleptsov A.P. Viral hepatitis B in Yakutia. *Sibirskii meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2007, vol. 22, no. S2, pp. 52–53. (In Russ.)]
12. Семенов С.И., Саввин Р.Г., Никитина С.Г., Максимова С.С., Кривошапкин В.Г., Слепцова С.С. Эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам В в Республике Саха (Якутия) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 25 (вып. 4). С. 53–58. [Semenov S.I., Savvin R.G., Nikitina S.G., Maksimova S.S., Krivoshapkin, V.G., Sleptsova S.S. Hepatitis B epidemiological situation in Republic Sakha (Yakutia). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2015, no. 25 (iss. 4), pp. 53–58. (In Russ.)]
13. Титаренко Р.В. Особенности наркоситуации и проблемы профилактики наркомании среди российских подростков. Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2015. № 11. С. 191–194. [Titarenko R.V. Peculiarities of drug abuse situation and drug addiction prophylaxis issue among Russian teenagers. *Gumanitarniye, cotsialno-ekonomicheskie i obshchestvennie nauki = Humanities, Social-Economic and Social Sciences*, 2015, no. 11, pp. 191–194. (In Russ.)]
14. Barth R.E., Huijgen Q., Tempelman H.A., Mudrikova T., Wensing A.M., Hoepelman A.I. Presence of occult HBV, but near absence of active HBV and HCV infections in people infected with HIV in rural South Africa. *J. Med. Virol.*, 2011, no. 83 (6), pp. 929–934. doi: 10.1002/jmv.22026
15. Coppola N., Onorato L., Pisaturo M., Macera M., Sagnelli C., Martini S., Sagnelli E. Role of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21, no. 42, pp. 11931–11940. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.11931
16. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.*, 2017, vol. 67, pp. 370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
17. Hoofnagle J.H., Seeff L.B., Bales Z.B., Zimmerman H.J. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N. Engl. J. Med.*, 1978, no. 298, pp. 1379–1383. doi: 10.1056/NEJM197806222982502
18. Karaosmanoglu H.K., Aydin O.A., Nazlican O. Isolated anti-HBc among HIV-infected patients in Istanbul, Turkey. *HIV Clin. Trials*, 2013, no. 14 (1), pp. 17–20. doi: 10.1410/hct1401-17
19. Laguno M., Larrousse M., Blanco J.L., Leon A., Milinkovic A., Martínez-Rebozler M., Loncá M., Martínez E., Sanchez-Tapias J.M., de Lazzari E., Gatell J.M., Costa J., Mallolas J. Prevalence and clinical relevance of occult hepatitis B in the fibrosis progression and antiviral response to INF therapy in HIV-HCV-coinfected patients. *Spain AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 2008, no. 24 (4), pp. 547–553. doi: 10.1089/aid.2007.9994
20. Luo Z., Li L., Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period. *Int. J. Infect. Dis.*, 2012, no. 16, pp. 82–88. doi: 10.1016/j.ijid.2011.10.009
21. Nna E., Mbamalu C., Ekejindu I. Occult hepatitis B viral infection among blood donors in South-Eastern Nigeria. *Pathog. Glob. Health*, 2014, no. 108 (5), pp. 223–228. doi: 10.1179/2047773214Y.0000000144

22. Opaleye O.O., Oluremi A.S., Atiba A.B., Adewumi M.O., Mabayoje O.V., Donbraye E., Ojurongbe O., Olowe O.A. Occult hepatitis B virus infection among HIV positive patients in Nigeria. *J. Trop. Med.*, 2014, vol. 2014, pp. 1–5. doi: 10.1155/2014/796121
23. Panigrahi R., Majumder S., Goptu M., Biswas A., Datta S., Chandra P.K., Banerjee A., Chakrabarti S., Bandopadhyay D., De B.K., Chakravarty R. Occult HBV infection among anti-HBc positive HIV-infected patients in apex referral centre, Eastern India. *Ann. Hepatol.*, 2012, no. 11 (6), pp. 870–875.
24. Seo D.H., Whang D.H., Song E.Y., Han K.S. Occult hepatitis B virus infection and blood transfusion. *World J. Hepatol.*, 2015, no. 7 (3), pp. 600–606. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.600
25. Te H.S., Jensen D.M. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin. Liver Dis.*, 2010, no. 14 (1), pp. 1–21. doi: 10.1016/j.cld.2009.11.009
26. Tramuto F., Maida C.M., Colomba G.M., Di Carlo P., Vitale F. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in a cohort of HIV-positive patients resident in Sicily, Italy. *Biomed. Res. Int.*, 2013, vol. 2013, pp. 1–7. doi: 10.1155/2013/859583
27. Zampino R., Boemio A., Sagnelli C., Alessio L., Adinolfi L.E., Sagnelli E., Coppola N. Hepatitis B virus burden in developing countries. *World J. Gastroenterol.*, 2015, no. 21 (42), pp. 11941–11953. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.11941
28. Zhang R.F., Liu L., Zheng Y.F., Shen Y.Z., Chen J., Gu S.M., Wang J.R., Lu H.Z. Epidemiological and clinical features of occult hepatitis B in HIV infection without antiretroviral treatment. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2013, no. 21 (3), pp. 189–191.

Авторы:

Базыкина Е.А., аспирант кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Владивосток, Россия; младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИДа ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия;

Туркутюков В.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Владивосток, Россия;

Троценко О.Е., д.м.н., директор ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия;

Котова В.О., зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИДа ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия;

Балахонцева Л.А., руководитель Дальневосточного окружного Центра по профилактике и борьбе со СПИД, ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия;

Бутакова Л.В., научный сотрудник Дальневосточного регионального научно-методического Центра по изучению энтеровирусных инфекций, ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия;

Варнавская Л.В., начальник филиала больницы ФКУЗ МСЧ 27 ФСИН РФ, г. Хабаровск, Россия;

Фоменко В.В., врач лабораторной диагностики филиала ФКУЗ МСЧ 27 ФСИН РФ, г. Хабаровск, Россия;

Чечулина М.А., врач-инфекционист, ФКУЗ МСЧ 27 ФСИН РФ, г. Хабаровск, Россия;

Крапивкин А.И., главный врач ГБУЗ Чукотская окружная больница, г. Анадырь, Россия;

Зиньковская С.В., зав. кабинетом по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ, врач-инфекционист ГБУЗ Чукотская окружная больница, г. Анадырь, Россия;

Будай Г.И., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории по диагностике ВИЧ и инфекционных заболеваний централизованной КДЛ ВЛ-ДП, ГБУЗ Чукотская окружная больница, г. Анадырь, Россия;

Янович О.А., главный врач ОГКУЗ Центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Биробиджан, Россия;

Ломакина Е.А., главный врач ГБУЗ Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Южно-Сахалинск, Россия;

Лукина З.И., главный врач ГБУЗ Магаданский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Магадан, Россия.

Authors:

Bazykina E.A., PhD Student, Epidemiology and Military Epidemiology Department, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation; Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prophylaxis of Viral Hepatitis and AIDS, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Khabarovsk, Russian Federation;

Turkutyukov V.B., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Epidemiology and Military Epidemiology Department, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;

Trotsenko O.E., PhD, MD (Medicine), Director of the Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Khabarovsk, Russian Federation;

Kotova V.O., Head of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis and AIDS of the Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Khabarovsk, Russian Federation;

Balakhontseva L.A., Head of the Far Eastern Regional Center on Prevention and Combat Against AIDS of the Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Khabarovsk, Russian Federation;

Butakova L.V., Researcher, Far Eastern Regional Research Guidance Center on Enterovirus Infections, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Khabarovsk, Russian Federation;

Varnavskaya L.V., Head of Hospital Primary Healthcare Unit 27 of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation;

Fomenko V.V., Clinical Pathologist, Branch of Hospital Primary Healthcare Unit 27 of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation;

Chechulina M.A., Infectious Disease Physician, Hospital Primary Healthcare Unit 27 of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation;

Krapivkin A.I., Head Physician, Chukotka Regional Hospital, Anadyr, Russian Federation;

Zinkovskaya S.V., Head of the Cabinet of Prevention and Combat Against AIDS and Infectious Diseases, Infectious Disease Physician, Chukotka Regional Hospital, Anadyr, Russian Federation;

Budai G.I., Clinical Laboratory Physician of the HIV and Infectious Diseases Diagnostic Laboratory of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, Chukotka Regional Hospital, Anadyr, Russian Federation;

Yanovich O.A., Head Physician, Center on Prevention and Combat Against AIDS, Birobidzhan, Russian Federation;

Lomakina E.A., Head Physician, Sakhalin Regional Center on Prevention and Combat Against AIDS, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation;

Lukina Z.I., Head Physician, Magadan Region Center on Prevention and Combat Against AIDS, Magadan, Russian Federation.