

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СКРЫТОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ДОНОРОВ КРОВИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Останкова Ю. В.¹,

Серикова Е. Н.¹,

Ширшова Н. Ю.²,

Кусевицкая М. Б.³,

Горская О. А.⁴,

Басина В. В.⁵,

Машков И.А.⁶,

Зуева Е. Б.¹,

Щемелев А. Н.¹,

Валутите Д. Э.¹,

Давыденко В. С.¹,

Семенова Д.А.¹,

Тотолян Арег А.^{1,7}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Россия;

² СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №32», Россия;

³ СПб ГУЗ «Городская клиническая больница № 31», Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Россия;

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Россия;

⁶ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №99», Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия.

PREVALENCE OF OCCULT HEPATITIS B INFECTION AMONG BLOOD DONORS IN SAINT PETERSBURG

Ostankova Yu. V.^a,

Serikova E.N.^a,

Shirshova N.Yu.^b,

Kusevitskaya M.B.^c,

Gorskaya O.A.^d,

Basina V.V.^e,

Mashkov I.A.^f,

Zueva E.B.^a,

Shchemelev A.N.^a,

Valutite D.E.^a,

Davydenko V.S.^a,

Semenova D. A.^a,

Totolian Areg A.^{a,g}

^a Saint-Petersburg Pasteur Research Institute, Russia;

^b St. Petersburg State Budgetary Institution of Health «City Polyclinic № 32», Russia;

^c St. Petersburg State Institution of Health «City Clinical Hospital № 31», Russia;

^d D.O.Ott Research Institute of Obstetrics Gynaecology and Reproduction, Russia;

^e Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

^f St. Petersburg State Budgetary Institution of Health «City Polyclinic № 99», Russia;

^g First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia.

РЕЗЮМЕ

Целью нашего исследования было оценить распространенность скрытой формы хронического гепатита В у доноров крови в Санкт-Петербурге, а также охарактеризовать выявленные изоляты вируса. В работе использованы 2800 образцов плазмы крови, полученные в 2019 году от доноров крови, проживающих в Санкт-Петербурге. Методом ИФА определяли HBsAg, anti-HBs IgG, anti-HBcore IgG. ДНК ВГВ выявляли методом гнездовой ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» по трем мишеням, позволяющим определять ДНК вируса при низкой вирусной нагрузке, в том числе при HBsAg-негативном хроническом гепатите В. Серологические маркеры гепатита В выявили у 69,43% обследованных, HBsAg обнаружен у 0,43% лиц, причем все они сдавали кровь впервые. Показано достоверное превышение встречаемости антител anti-HBcore IgG среди первичных доноров (15,1%) по сравнению с повторными/регулярными (7,48%). Встречаемость ДНК вируса в группе составила 3,14%, в том числе 2,71% случаев, представляющих собой HBsAg-негативный ХГВ. На основании филогенетического анализа 88 изолятов определены субгенотипы ВГВ в следующих соотношениях: D1 и D2 по 40,91%, D3 и A2 по 9,09%. При определении серологического подтипа обнаруженных изолятов преобладал серотип ауw3 (52,27%) по сравнению с ауw2 (46,59 %) и адw2 (10,23 %). Мутации лекарственной устойчивости, включая компенсаторные, выявлены у шести обследованных (6,82%). Во всех изолятах генотипа D определены множественные аминокислотные замены в регионах RT, SHB, MHB, LHB, Core, мутации preCore региона выявлены у 21,59% образцов. В MHR области генома ВГВ генотипа D определены двадцать шесть позиций, в которых происходили аминокислотные замены, причем у всех изолятов показаны модификации в положениях 113, 114, 131, 134, 159, 161, 168, у 76 - в положении 122, у 68 - в положении 127, у 36 - в положении 118, у 24 - в положении 128. У изолятов ВГВ A2 определены

мутации T113S, S143T, Y161F. В preCore регионе девяти изолятов выявлен полиморфизм, включающий стоп-кодон: W28*W, в этой же позиции у пяти изолятов показана замена W28S, у еще одного образца определен вариант W28*S.

Высокая частота встречаемости HBsAg-негативных случаев ХГВ среди доноров крови, а также преобладание изолятов ВГВ, несущих одновременно мутации, приводящие к диагностической неудаче тестов на HBsAg и профилактической неэффективности иммуноглобулина или вакцин и реактивации вируса, а также мутации, способствующие прогрессированию заболевания, очевидно несет угрозу здравоохранению и нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: вирус гепатита В, скрытый гепатит В, серологические маркеры, молекулярно-биологические маркеры, вариабельность ВГВ, генотипы, клинически значимые мутации, безопасность крови, лабораторная диагностика.

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the prevalence of occult hepatitis B infection among blood donors in St. Petersburg, as well as to characterize the identified virus isolates. The study material was represented by 2,800 blood plasma samples collected in 2019 from blood donors living in St. Petersburg. The ELISA study for HBV marker rate consisted of HBsAg, anti-HBs IgG, anti-HBcore IgG. HBV DNA was analyzed by nested PCR with real-time hybridization-fluorescence detection on three targets allowing to determine virus DNA at low viral load, including HBsAg-negative chronic hepatitis B. Hepatitis B serological markers were detected in 69.43 % of those surveyed, HBsAg was found in 0.43% of individuals, and all of which donated blood first time. A significant excess of the anti-HBcore IgG antibodies occurrence among primary donors (15.1%) compared with

repeated/regular donors (7.48%) was shown. The prevalence of virus DNA in the group was 3.14%, including 2.71% of cases in HBsAg-negative CHB. Based on phylogenetic analysis of 88 isolates, HBV subgenotypes were determined in the following order: D1 and D2, 40.91% each, D3 and A2, 9.09% each. While determining the serological subtype in detected isolates, the serotype ayw3 (52.27%) vs. ayw2 (46.59%) and adw2 (10.23%) prevailed. Drug resistance mutations, including compensatory ones, were detected in six examined patients (6.82%). In all genotype D isolates, multiple amino acid substitutions were identified in the RT, SHB, MHB, LHB, and Core regions; mutations in the preCore region were detected in 21.59% samples. In the MHR of the HBV genotype D genome, twenty-six positions were identified in which amino acid substitutions occurred, and all isolates showed modifications at positions 113, 114, 131, 134, 159, 161, 168, in 76 – at position 122, in 68 – at position 127, in 36 – at position 118, in 24 – at position 128. In HBV A2 isolates, mutations T113S, S143T, Y161F were identified. Nine isolates in the preCore region showed a polymorphism including a stop codon: W28*W; in five isolates the W28S substitution was shown in the same position, and the W28*S variant was found in one more sample.

The high incidence of HBsAg-negative CHB cases among blood donors, as well as the predominance of HBV isolates that simultaneously carry mutations resulting in diagnostic failure of HBsAg tests and prophylactic failure of immunoglobulin or vaccines and virus reactivation, mutations that contribute to disease progression obviously pose a threat to health and require to be further examined.

Keywords: hepatitis B virus, occult hepatitis B, serological markers, molecular biological markers, HBV variability, genotypes, clinically significant mutations, blood safety, laboratory diagnostics.

1 **Введение**

2 Вирусный гепатит В (ГВ) представляет собой серьезное инфекционное
3 заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита В (ВГВ), передающимся
4 при контакте слизистых оболочек с зараженной кровью или другими
5 жидкостями организма [45]. Частота развития хронического вирусного
6 гепатита В (ХГВ) обратно пропорциональна возрасту больных: хронизация
7 при инфицировании в возрасте до 5 лет превышает 90%, в то время как у
8 взрослых только 5% инфекции приводят к ХГВ. У 20-30% больных ХГВ
9 развивается цирроз и рак печени. К настоящему времени в мире около двух
10 миллиардов человек были заражены ВГВ и, по разным данным, от 290 до 360
11 миллионов из них больны ХГВ, причем только около 30,4 миллионов знают о
12 своем заболевании [46]. Несмотря на десятилетия изучения, внедрение
13 эффективных вакцин и терапию, обеспечивающую контроль репликации
14 вируса, современные противовирусные препараты не способны привести к
15 полной элиминации ВГВ у пациентов с хроническим заболеванием [29].
16 Связано это с особенностями жизненного цикла патогена, включающего
17 длительное сохранение кольцевой ковалентно замкнутой ДНК (ккзДНК)
18 вируса в ядрах гепатоцитов, и ее способностью становиться матрицей для
19 субгеномных и прегеномных РНК. Используя РНК-полимеразу II хозяина,
20 ккзДНК транскрибирует несколько мРНК с перекрывающимся 3'-концом:
21 ргесогe и прегеномную РНК протяженностью около 3500 нуклеотидов (нт),
22 поверхностную мРНК 2400/2100 нт и Х-мРНК размером 700 нт. Посредством
23 обратной транскрипции прегеномной РНК, катализируемой вирусной
24 полимеразой, реплицируется ДНК ВГВ в цитоплазматическом нуклеокапсиде
25 [40]. В результате этого явления одной из естественных форм течения ХГВ
26 является скрытый ГВ (скГВ), при котором в периферической крови больного
27 не обнаруживают HBsAg, однако вирус сохраняется в виде ккзДНК в
28 гепатоцитах, в связи с чем ДНК ВГВ выявляют в тканях печени и/или в крови.
29 Однако выявление ДНК вируса в плазме крови затруднено из-за крайне низкой

30 вирусной нагрузки и ограниченной чувствительности большинства
31 используемых в рутинной лабораторной практике диагностических наборов
32 [36]. В связи с тем, что при скГВ уровень HBsAg в плазме крови больного
33 незначителен, а вирусная нагрузка не превышает 200 МЕ/мл, в большинстве
34 случаев составляя 25 МЕ/мл и менее, выявляемая разными
35 исследовательскими командами распространенность данной формы
36 заболевания варьирует и зависит от встречаемости ВГВ в изучаемой
37 популяции в целом, программы вакцинации против ГВ, особенностей
38 обследуемых групп, факторов риска, чувствительности используемых
39 методов. Кроме того, однократное тестирование может привести к
40 ложнонегативному результату анализа, в то время как многократное
41 тестирование образцов в динамике оптимально для достоверного определения
42 патогена [37]. Так, нижний предел обнаружения многих коммерческих
43 диагностических тестов на HBsAg составляет 0,05 МЕ/мл. Было показано, что
44 среди негативных образцов, протестированных с помощью таких наборов, до
45 48% случаев оказываются позитивными при использовании тест-систем с
46 пределом обнаружения 0,005 МЕ/мл [35].

47 Клиническая значимость скГВ остается дискуссионным вопросом, так
48 как, с одной стороны, низкая, не определяемая рутинными диагностическими
49 наборами, вирусная нагрузка и отсутствие HBsAg в крови больного – именно
50 тот результат, к которому стремятся при лечении ХГВ. С другой стороны,
51 скГВ является фактором риска ускоренного прогрессирования заболевания
52 печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом вирусном
53 гепатите С (ХГС) и других заболеваниях печени различного генеза [44, 26, 24].
54 Показан также повышенный риск развития ГЦК у больных скГВ без иных
55 сопутствующих заболеваний печени [41]. Кроме того, при HBsAg-негативном
56 ХГВ есть вероятность реактивации вируса при иммуносупрессии, так,
57 реактивация была показана почти у 40% пациентов, получающих

58 иммуносупрессивную терапию и/или химиотерапию при онкологии и иных
59 заболеваниях [39, 38, 22].

60 В связи с вышесказанным, особого внимания заслуживают доноры крови,
61 так как переливание крови и ее продуктов представляет собой значимую часть
62 терапии при тяжелых состояниях различного генеза, а донор со скрытым ХГВ
63 может стать источником инфицирования реципиентов [11, 19]. Поскольку
64 инфицирующая доза составляет приблизительно 3,5 МЕ/мл, для выявления
65 ДНК вируса у доноров крови необходимо использовать высокоспецифичные
66 и чувствительные ПЦР-наборы (нижний предел обнаружения 2-5 МЕ/мл), а
67 также не использовать при диагностике минипулы, значительно снижающие
68 чувствительность анализа [20]. Однако стандартизированных методов,
69 обеспеченных программой внешнего контроля качества, в настоящее время не
70 существует, а общие рекомендации подразумевают использование вариаций
71 ПЦР (nested-ПЦР, капельная цифровая ПЦР), направленных на
72 амплификацию, как минимум, двух различных геномных областей ВГВ.
73 Важно при этом, чтобы анализ был одинаково эффективен для различных
74 генотипов и субгенотипов вируса [36, 10, 21]. Гиподиагностика ВГВ в группах
75 риска и группах, потенциально связанных с распространением вируса (в
76 первую очередь – доноры крови), остается серьезным препятствием на пути
77 ликвидации вирусного гепатита В как угрозы общественному
78 здравоохранению [45]. Чрезвычайно важно определять встречаемость скГВ в
79 регионах мира среди здоровых доноров крови для оценки вероятности
80 передачи ВГВ посредством переливания крови и необходимости
81 модификации стратегий отбора доноров для снижения риска. Последующее
82 генотипирование обнаруженных изолятов и выявление клинически значимых
83 мутаций могут служить важным эпидемиологическим инструментом для
84 изучения путей распространения вируса, а также его географической
85 эволюции.

86

87 **Целью** нашей работы было оценить распространенность скрытой формы
88 хронического гепатита В у доноров крови в Санкт-Петербурге, а также
89 охарактеризовать выявленные изоляты вируса.

90

91 **Материалы и методы**

92 В работе были использованы 2800 образцов плазмы крови, полученные в
93 2019 году от доноров крови, проживающих в Санкт-Петербурге. Все
94 обследованные дали письменное информированное согласие на участие в
95 исследовании. На проведение данного исследования было получено согласие
96 локального Этического комитета ФБУН НИИЭМ имени Пастера.

97 В рамках исследования определяли следующие серологические и
98 молекулярно-биологические маркеры ХГВ: HBsAg, антитела анти-HBs IgG,
99 анти-HBcore IgG, ДНК ВГВ. Тестирование проводили в двух повторах с
100 применением коммерческих наборов «ДС-ИФА-HBsAg», «ДС-ИФА-АНТИ-
101 HBsAg», «ДС-ИФА-АНТИ-HBc» (НПО «Диагностические Системы», Россия)
102 и «Вектогеп В-HBs-антиген», «ВектоHBsAg-антитела», «Гепабест анти-HBc-
103 IgG» (АО «Вектор-Бест», Россия), согласно инструкциям производителя.

104 Экстракцию нуклеиновых кислот осуществляли с использованием
105 коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва).
106 Предварительно для всех образцов проводили концентрирование вирусных
107 частиц ультрацентрифугированием плазмы крови в течение 1 часа при 24000g,
108 +4°C.

109 Выявление ВГВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с
110 гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени»
111 проводили двумя способами: с использованием коммерческого
112 диагностического набора реагентов «АмплиСенс® HBV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ,
113 Москва), согласно инструкции производителя, а также с применением
114 разработанной в ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и
115 микробиологии имени Пастера» технологии выявления в биологическом

116 материале ДНК патогена при низкой вирусной нагрузке на основе гнездовой
117 ПЦР с детекцией по трем мишеням, позволяющей выявлять ДНК ВГВ, в том
118 числе при HBsAg-негативном ХГВ [5]. Прямое секвенирование нуклеотидных
119 последовательностей полных геномов выявленных изолятов ВГВ и
120 филогенетический анализ проводили как описано ранее [2].

121 Статистическую обработку данных производили с помощью пакета
122 программ MS Excel, Prizm 5.0 (GraphPad Software Inc.). При оценке
123 статистической погрешности использовали "точный" интервал Клоппера-
124 Пирсона. Результаты представлены с указанием 95% доверительного
125 интервала (95% ДИ). Для оценки достоверности различий численных данных,
126 полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от
127 характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат с
128 поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено
129 значение вероятности $p < 0,05$.

130

131 **Результаты**

132 Оценка половозрастной структуры показала превалирование мужчин
133 (71,71%) в обследуемой группе. Возраст варьировал от 18 до 64 лет, при
134 ранжировании доноры в возрасте 18-20 лет составили 3,14% (95%, ДИ: 2,53-
135 3,86%) общей группы, в возрасте 21-30 лет - 35,57% (95%, ДИ: 33,8-37,38%),
136 31-40 лет - 32,57% (95%, ДИ: 30,84-34,34%), 41-50 лет - 22,57% (95%, ДИ:
137 21,03-24,17%), 51-64 года - 6,14% (95%, ДИ: 5,28-7,1%). В обследованной
138 группе первичные доноры составляли 768 человек, то есть, 27,43% случаев.

139 Серологические маркеры ГВ выявили у 69,43% (95%, ДИ: 67,68-71,13%)
140 обследованных лиц (таблица 1).

141

142 У 12 первичных доноров выявлен HBsAg, что составило 0,43% от общей
143 группы, 1,56% (95%, ДИ: 0,81-2,71%) от подгруппы первичных доноров,
144 0,62% от всех серопозитивных лиц. Анализируя распределение маркеров,

145 показали достоверное превышение встречаемости антител анти-НВcore IgG
146 среди первичных доноров (15,1%; 95%, ДИ: 12,64-17,84%) по сравнению с
147 повторными/регулярными (7,48%; 95%, ДИ: 6,37-8,71%) - $\chi^2 = 37,428$ при $p <$
148 $0,0001$, число степеней свободы (degrees of freedom - df) = 1. Среди
149 обследуемых доноров крови серопозитивные мужчины преобладали в
150 общей группе (48,14 %; 95 % ДИ: 46,28 – 50,01%) по сравнению с женщинами
151 (21,29 %; 95 % ДИ: 19,78 – 22,85%), как и в группе серопозитивных людей, где
152 мужчины представлены в 69,34% (95 % ДИ: 67,24 – 71,39%) случаев. При этом
153 встречаемость маркеров ГВ у женщин (75,25%; 95% ДИ: 72,09-78,22%)
154 достоверно выше, чем у мужчин (67,13%; 95% ДИ: 65,03-69,18%) - $\chi^2 = 17,648$
155 при $p < 0,0001$, df=1, как и встречаемость антител анти-НВs IgG: 69,7% (95%
156 ДИ: 66,36-72,88%) у женщин и 52,99% (95% ДИ: 50,78-55,19%) - $\chi^2 = 64,976$
157 при $p < 0,0001$, df=1. Напротив, распространенность антител анти-НВcore IgG
158 выше среди доноров-мужчин (11,16%; 95% ДИ: 9,81-12,61%) по сравнению с
159 женщинами (5,56%; 95% ДИ: 4,07-7,39%) - $\chi^2 = 20,578$ при $p < 0,0001$, df=1.

160 Методом гнездовой ПЦР с детекцией в режиме реального времени по
161 трем вирусным мишеням ДНК ВГВ зарегистрировали у всех НВsAg-
162 позитивных, а также у 76 НВsAg-негативных (2,71%; 95% ДИ: 2,14-3,39%)
163 человек. Встречаемость ДНК вируса среди доноров крови составила 3,14%
164 (95% ДИ: 2,53-3,86%). Наибольшая часть изолятов ВГВ были получены от
165 мужчин – 90,91% (95% ДИ: 82,87-95,99%), распространенность ДНК вируса
166 среди мужчин (3,98%; 95% ДИ: 3,17-4,94%) достоверно превышала таковую у
167 женщин (1,01%; 95% ДИ: 0,44-1,98%) - $\chi^2 = 16,502$ при $p < 0,0001$, df=1. В
168 группе ДНК ВГВ-позитивных доноров преобладали люди в возрасте 31-40 лет
169 (45,45%; 95% ДИ: 34,8-56,42%), затем 41-50 лет (27,27%; 95% ДИ: 18,32-
170 37,81%), 21-30 лет (18,18%; 95% ДИ: 10,76-27,84%), 51-64 лет (9,09%; 95% ДИ:
171 4,01-17,13%), у доноров в возрасте 20 лет и младше ДНК вируса не выявили.
172 При анализе выявленных серологических и молекулярно-биологического
173 маркеров только у 23,88% (95% ДИ: 18,9-29,45%) НВsAg-негативных доноров

174 с изолированными антителами анти-НВcore IgG определили ДНК ВГВ.
175 Напротив, 84,21% (95% ДИ: 74,04-91,57%) случаев скГВ серопозитивны по
176 анти-НВcore IgG.

177 На основании филогенетического анализа 88 изолятов показано, что в
178 обследованной группе преобладал ВГВ генотипа D (90,91 %; 95 % ДИ: 82,87–
179 95,99%), в восьми случаях выявлен генотип А (9,09%; 95% ДИ: 4,01-17,13%).
180 При этом среди пациентов с ВГВ генотипа D в равных долях были
181 представлены субгенотипы D1 и D2 – по 45% каждый, D3 - 10 %. Таким
182 образом, у доноров крови представлены субгенотипы ВГВ в следующих
183 соотношениях: D1 и D2 по 40,91% (95% ДИ: 30,54-51,91%), D3 и А2 по 9,09%
184 (95% ДИ: 4,01-17,13%) (рисунок 1).

185

186 На основе анализа нуклеотидной последовательности консервативной
187 области детерминанты «а» HBsAg определены серотипы вирусов,
188 характеризующие их антигенную специфичность. При определении
189 серологического подтипа обнаруженных изолятов преобладал серотип ауw3
190 (52,27 %; 95 % ДИ: 41,35 – 63,04 %), в несколько меньшем количестве
191 представлен серотип ауw2 (46,59 %; 95 % ДИ: 35,88 – 57,54 %) и в значительно
192 меньшем - adw2 (10,23 %; 95 % ДИ: 4,78 – 18,53 %). При этом для ВГВ
193 генотипа А и субгенотипа D2 определены только серотипы adw2 и ауw3,
194 соответственно, в то время как среди изолятов субгенотипа D3 обнаружены
195 серотипы ауw2 и в меньшей степени ауw3. Интересно отметить, что, хотя
196 большинство ВГВ субгенотипа D1 характеризовались серотипом ауw2, один
197 изолят принадлежал к серотипу adw2.

198 У HBsAg-негативных и позитивных изолятов генотипа D определены
199 множественные аминокислотные замены в регионах RT, SHB, MHB, LHB,
200 Core. Мутации preCore региона выявлены у 21,59% (95% ДИ: 13,53-31,65%)
201 образцов. В то же время у одного из изолятов ВГВ А2 в указанных областях
202 выявлено не более трех естественных замен, а у другого – представлены

203 клинически значимые мутации, связанные с устойчивостью к лекарственным
204 препаратам. Полиморфизм preCore области у ВГВ А2 не показан.

205 Мутации лекарственной устойчивости L180M и M204V (резистентность
206 к ламивудину, телбивудину, частичная резистентность к энтекавиру)
207 выявлены у двух изолятов субгенотипа А2 и одного субгенотипа D2, еще для
208 одного изолята D2 определена мутация M204I. Кроме того, все изоляты А2
209 имели замену L217R в S-регионе. У двух изолятов субгенотипа D1 обнаружена
210 компенсаторная мутация S202G. Мутация M129L определена в двенадцати
211 случаях.

212 В регионе главной гидрофильной области (Major Hydrophilic Region -
213 MHR) ВГВ генотипа D определены двадцать шесть позиций, в которых
214 происходили аминокислотные замены: C107G, I110S/L, P111Q, T113S,
215 T114A/S, T118A/V, K122R, T125M, T127P, A128V, Q129R, G130A, N131T,
216 F134Y, C138W, C139G, S143P/L, G145E, P151H/R/S, A157G/P, A159G, Y161F,
217 W163*W, E164K, W165*W, V168A. Причем у всех изолятов показаны
218 модификации в положениях 113, 114, 131, 134, 159, 161, 168, у 76 - в
219 положении 122, у 68 - в положении 127, у 36 - в положении 118, у 24 - в
220 положении 128. У изолятов ВГВ А2 определены мутации T113S, S143T,
221 Y161F.

222 В preCore регионе девяти изолятов выявлен полиморфизм, включающий
223 стоп-кодон: W28*W, в этой же позиции у пяти изолятов показана замена
224 триптофана на серин, у еще одного образца определен вариант W28*S. У
225 девяти изолятов определены мутации G29D.

226 Непосредственно в регионе Core генотипа D определены следующие
227 позиции, в которых происходили аминокислотные замены: T12S, S21T/H/A/Q,
228 F24Y, V27L, D29Q, A34T, E40D/Q, A41P, P45H, S49T, L55I, E64D, M66L/R,
229 T67N/S, A69V/S, N74G/V, E77D, D78H, P79Q, A80I/T, D83E, N87S, V89D,
230 N90H, T91N, N92H, M93V, L95I, I97F/L, I105V, T109S, F110L, E113Q/D,
231 L116V/I, Y118D, W125., I126., P130A, A131T, P135S, N136D, T142L, L143R,

232 T147C, V149I, R151P, D153*, R154*, S157T, Q179K, S183P. У изолятов ВГВ
233 A2 определены мутации: P50H, I59V, I105L, T109M, R151C, Q179K.

234

235 **Обсуждение**

236 Полученные нами данные о значительном преобладании кадровых
237 доноров по сравнению с первичными, не противоречат данным показателей
238 деятельности службы крови Российской Федерации, согласно которым в 2019
239 г. общее число доноров крови и/или ее компонентов в стране составило 1 278
240 520 человек, в том числе 343 555 первичных доноров [8]. Выявленная нами
241 более высокая встречаемость серологических маркеров ГВ у женщин по
242 сравнению с мужчинами, несмотря на общее преобладание мужчин как в
243 группе доноров в целом, так и среди серопозитивных лиц, обусловлена
244 антителами анти-HBs IgG (69,7% у женщин, 52,99% у мужчин), являющимися,
245 вероятно, по большей части следствием вакцинации против ВГВ. Связано это,
246 по всей видимости, с более ответственным подходом женщин к своему
247 здоровью и к донорству крови. Напротив, преобладание антител анти-HBscore
248 IgG в группе мужчин по сравнению с женщинами косвенно подтверждает это
249 предположение. Встречаемость анти-HBscore IgG в нашей группе (9,57%)
250 сопоставима с данными по Санкт-Петербургу в 2019 году. Вариабельность
251 распространенности маркера в разных группах доноров крови зависит от
252 многих факторов и показана в других регионах мира. Так, например, среди
253 доноров в Иране распространенность анти-HBc IgG составляет от 2,1% до
254 11,5% [27]. Сочетание анти-HBscore IgG с анти-HBs IgG характерно для ранее
255 инфицированных и выздоровевших людей с естественной иммунизацией, но
256 также может указывать на контакт обследуемого с вирусом после вакцинации.
257 Представленность данного серологического профиля в нашем исследовании
258 сопоставимо с его распространенностью у доноров крови в Саудовской
259 Аравии (6,3%) [13] и практически в два раза ниже, чем в Марокко (14,12%)
260 [23].

261 В настоящей работе HBsAg выявлен у 12 первичных доноров, то есть,
262 0,43% от общей группы, что несколько выше количества отводов от донорства
263 в связи с обнаружением данного маркера в 2019 году (0,14%) [8], но отличия
264 могут быть связаны с объемом выборок. В то же время, в РФ в 2019 году
265 выявление HBsAg стало причиной 1,41% брака от всех случаев брака
266 консервированной крови, 1,86% от всех случаев брака клеток крови и 1,8% от
267 всех случаев брака плазмы, в то время как брак по причине повышенной
268 активности АЛТ составил 22,2%, 50,92% и 42,34%, соответственно. Число
269 доноров, отведенных от донорства в связи с обнаружением HBsAg, составило
270 0,14%, практически в два раза ниже, чем отведенных в связи с выявлением
271 антител к вирусу гепатита С (ВГС) – 0,31% [8]. Минимальные доли первичных
272 и повторных доноров, у которых выявлены маркеры ВГВ, были показаны в
273 Северо-Западном федеральном округе. Частота отводов первичных доноров
274 по этой причине составила 0,11%, повторных – 0,01%, тогда как отводов в
275 связи с выявлением антител анти-ВГС – 0,45% и 0,06%, соответственно [9].
276 Сходное соотношение показано в отделении переливания крови ФГБОУ ВО
277 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
278 им. акад. И. П. Павлова», где отвод доноров в 2019 году в связи с выявлением
279 HBsAg составил 0,02%, а в связи с выявлением анти-ВГС – 0,12% [6]. Однако,
280 как известно, антитела к ВГС определяют приблизительно у 110 миллионов
281 человек, а обладающий репликативной активностью вирус - у 80 миллионов
282 из них [16], то есть, как инфицированных ВГС, так и хронически больных
283 гепатитом С людей значительно меньше, чем инфицированных ВГВ и
284 больных ХГВ. Заболеваемость же вирусными гепатитами в РФ достаточно
285 высока в целом, но интенсивность эпидемического процесса гепатита С ниже,
286 чем гепатита В [3]. Таким образом, большее количество отводов от донорства
287 из-за выявленных маркеров ВГС, чем из-за маркеров ВГВ, поднимает вопрос:
288 были ли обнаружены все случаи ГВ, достаточно ли было применяемых

289 скрининговых методов? Выявленная нами ДНК ВГВ у HBsAg-негативных
290 доноров крови очевидно отвечает на этот вопрос отрицательно.

291 Среди HBsAg-негативных доноров крови ($n = 2788$) ДНК ВГВ выявлена
292 у 76 человек, то есть, в 2,85% случаев. Данное обстоятельство указывает на
293 необходимость внедрения в рутинную диагностику молекулярно-
294 генетических методов высокой чувствительности, позволяющих
295 идентифицировать вирус при низкой нагрузке. В соответствии с Таорминским
296 консенсусом, для достоверного выявления патогена использовали ПЦР с
297 детекцией по трем вирусным мишеням [36, 5].

298 Скрытый ГВ подразделяют на серонегативный, то есть, без выявляемого
299 уровня серологических маркеров в плазме крови, и серопозитивный,
300 сопровождающийся антителами против HBcAg и/или против HBsAg [36].
301 Большинство выявленных нами случаев представлено серопозитивным по
302 анти-HBcore IgG скГВ (84,21%). Поскольку механизм развития
303 серопозитивного скГВ связан с потерей HBsAg как после разрешения острого
304 гепатита В, так и после длительного HBsAg-позитивного ХГВ, больные
305 серонегативным скГВ могут быть таковыми с момента инфицирования, но
306 могут и постепенно терять антитела, а при бессимптомном течении
307 обследуемые, вероятно, не знали о своем диагнозе, то есть, определить по
308 какому пути шло развитие заболевания не представляется возможным. Хотя,
309 согласно литературным данным, скГВ не менее, чем в 80% случаев, является
310 серопозитивным, что согласуется с полученными результатами, в некоторых
311 группах и регионах распространенность серонегативного скГВ превышает
312 20%. Так, ранее нами было показано преобладание серонегативной формы
313 скГВ среди доноров крови в Казахстане (87,3%) [34]. Не исключено, что
314 высокая частота встречаемости серонегативного скГВ в Казахстане связана с
315 эндемичностью региона по вирусным гепатитам, однако в Гвинейской
316 Республике, где распространенность ВГВ крайне высока, среди значительного
317 количества доноров крови с скГВ только 17,95% случаев были серонегативны

318 [1]. Причины, по которым в тех или иных группах населения разных стран
319 преобладает серонегативный скГВ, еще предстоит выяснить.

320 Отдельного внимания заслуживает распределение геновариантов ВГВ в
321 обследуемой группе. Несмотря на десятилетия, посвященные изучению
322 вируса, взаимосвязь между генотипами ВГВ и клиническим профилем
323 заболевания остается не до конца раскрытой из-за сложного взаимодействия
324 между вирусом, хозяином и факторами окружающей среды. В целом, наиболее
325 распространенные в России генотипы D и A чаще приводят к хронизации,
326 причем генотип A ассоциирован с лучшим ответом на терапию интерфероном,
327 в то время как генотип D плохо поддается такому лечению, что усугубляется
328 свойственным генотипу большим количеством мутаций [43, 28].
329 Преобладание генотипа D и наличие некоторой доли генотипа A типично для
330 России в целом и для СЗФО в частности [42]. Однако, в то время как в качестве
331 доминантного, достигающего в регионе распространенности 80% и выше,
332 описан субгенотип D2, среди исследованных в настоящей работе изолятов в
333 равных пропорциях представлены субгенотипы ВГВ D1 и D2 – по 40,91%.
334 Ранее мы описывали генотипические профили ВГВ некоторых групп на
335 территории СЗФО. Так, у военнослужащих с ХГВ анализ субгенотипов
336 демонстрировал некоторое повышение встречаемости субгенотипов D1 и D3,
337 но в целом распределение было со значимым преобладанием D2: D2 – 58%, D1
338 – 20,9%, D3 – 16,3%, A2 – 4,8% [4]. У лиц с впервые выявленным ВИЧ и
339 коинфекцией ВГВ, включая скрытую форму заболевания, распространение
340 геновариантов сходное: D2 - 55,6%, D1 - 22,2%, D3 - 13,9%, A2 – 8,3% [7]. Тем
341 не менее, при сравнительном анализе не выявлено достоверных различий в
342 распределении геновариантов в группе доноров крови и в группах больных
343 ХГВ и ВИЧ/ВГВ. Таким образом, показанное нами относительно повышенное
344 количество ВГВ D1 и пониженное D2 может быть связано как с ограниченным
345 объемом выборки, увеличение которой приведет к выявлению свойственного
346 для региона распределения геновариантов, так и с истинным ростом

347 встречаемости ВГВ D1 в Санкт-Петербурге за счет постоянного притока ВГВ-
348 инфицированных мигрантов из стран Средней Азии. Понимание истинного
349 распределения генетических вариантов вируса имеет большое значение, так
350 как, несмотря на постепенные изменения генотипических профилей ВГВ в
351 разных географических регионах, способствующие появлению и циркуляции
352 все новых вариантов, распространение генотипов/субгенотипов, все же,
353 ограничено, а характеристика их в популяции способствует
354 эпидемиологическому анализу, отслеживанию моделей передачи ВГВ и
355 объема введения импортированных штаммов [33].

356 Антигенная специфичность ВГВ определяется третичной структурой
357 детерминанты «а», входящей в главный гидрофильный регион (MHR) генома
358 вируса, на основе которой выделяют девять основных серотипов: ауw1, ауw2,
359 ауw3, ауw4, аур, адw2, адw4, адwq, адr, адrq. В целом между серотипами и
360 генотипами показана статистически достоверная связь: адw связан с
361 генотипами А, В, F, G, H, адr с С, ауw с D и E, однако возможны и исключения
362 [47]. В нашей работе при определении серологического подтипа в группе
363 доноров крови преобладал серотип ауw3 по сравнению с ауw2 и адw2. Не
364 выявлено различия между HBsAg-положительными и отрицательными случаями ГВ
365 относительно распределения серотипов. Изолят HBV_OBI_SPb132
366 субгенотипа D1 обладал не характерной для генотипа D последовательностью
367 в регионе детерминанты «а» - ААААААССТGGAАСС – и, соответственно,
368 серотипом адw2. Уникальной такая находка не является, но, несомненно,
369 заслуживает внимания, так как может представлять собой завозной случай.

370 Показанная нами изменчивость регионов генома ВГВ генотипа D
371 согласуется с данными о высокой естественной вариабельности генома
372 данного геноварианта, ассоциированной с хронизацией и прогрессированием
373 заболевания, а также с низким ответом на терапию на основе интерферона
374 [43]. Выявление компенсаторного полиморфизма S202G свидетельствует о
375 потенциальной возможности распространения варианта вируса, развитие в

376 котором мутаций устойчивости к энтекавиру будет сопровождаться высокой
377 репликативной активностью патогена. В связи с чем необходимо с вниманием
378 относиться к обнаружению компенсаторных мутаций даже при отсутствии
379 фармакорезистентных замен. Интересно отметить, что, помимо обнаружения
380 мутаций устойчивости, все изоляты A2 имели замену L217R в S-регионе. От
381 8% до 15% пациентов, начинающих лечение адефовиром, изначально не
382 реагируют на терапию, ряд исследователей сообщали о связи естественного
383 полиморфизма L217R, характерного для генотипа A2, с пониженной
384 чувствительностью к адефовиру [17]. Дополнительно мы отметили двенадцать
385 случаев выявления в регионе обратной транскриптазы мутации M129L,
386 которая, по мнению некоторых авторов, может оказаться связана с
387 устойчивостью к тенофовиру [31, 15].

388 Отметим среди изолятов скГВ случаи выявления стоп-кодона W28* и
389 замены W28S в preCore регионе. Несмотря на то, что пури-пуриновые
390 точечные замены более часты, чем пури-пиримидиновые, не исключено, что
391 замена UGG (триптофан) на UCG (серин) представляет собой шаг в переходе
392 к UAG, то есть, стоп-кодону, являющемуся следствием мутации G1896A,
393 приводящей к усечению предшественника HBeAg и отмене экспрессии
394 антигена. Как известно, этот полиморфизм характерен для изолятов от HBeAg-
395 отрицательных больных, инфицированных вирусом генотипа D [28].
396 Косвенным подтверждением такого предположения является обнаружение
397 образца с вариантом замены W28*S.

398 Для большинства выявленных в регионе Core аминокислотных замен
399 достоверных сведений об их клинической значимости не существует. Однако
400 известны сайты иммунного распознавания HBeAg, в том числе эпитопы-
401 мишени для CD4+ Т-клеток человека (аминокислотные позиции 1–20, 50–69,
402 81–105, 117–131, 141–165), цитотоксические Т-лимфоциты/CD8+ Т-клетки
403 (аминокислотные позиции 18–27, 88–96, 130–140, 141–151), эпитопы В-клеток
404 (аминокислотные позиции 74–89, 107–118, 127–138). Мутации в таких

405 иммуноактивных участках HBsAg имеют жизненно важное значение для
406 персистенции вируса, иммунного ответа хозяина и прогрессирования
407 заболевания [12]. Таким образом, среди обнаруженных аминокислотных замен
408 ряд мутаций имеет потенциальное клиническое значение, способствуя
409 развитию ХГВ, например, локализованные в участках эпитопов Т-клеток
410 (T12S, S21T/H/A/Q, F24Y, V27L, L55I, E64D, M66L/R, T67N/S, A69V/S, D83E,
411 N87S, V89D, N90H, T91N, N92H, M93V, L95I, I97F/L, I105V, Y118D, P130A,
412 A131T, P135S, N136D, T142L, L143R, T147C, V149I, R151P, S157T) и В-клеток
413 (N74G/V, E77D, D78H, P79Q, A80I/T, D83E, N87S, V89D, T109S, F110L,
414 E113Q/D, L116V/I, Y118D, P130A, A131T, P135S, N136D).

415 Особенно интересным результатом среди полученных данных нам
416 кажется представленность мутаций вакцинного избегания ВГВ у всех доноров
417 крови со скрытым ГВ. У изолята HBV_OBI_SPb132 с нехарактерным для
418 генотипа D серотипом adw2, помимо замен, показанных для всех ВГВ D,
419 присутствовали дополнительно три мутации R122K, T127P, Q129R, также
420 известные как мутации, способствующие инфицированию вакцинированных
421 лиц и снижению вероятности выявления HBsAg современными
422 диагностическими наборами. Ряд исследователей сообщали, что пациенты с
423 скГВ несут большее количество мутаций в области pre-S/S, чем пациенты с
424 HBsAg-позитивным ХГВ, что может вызывать снижение или изменения в
425 секреции антигена, приводя к невозможности его обнаружения [18, 25, 48].
426 Однако вирус при этом остается репликационно компетентным, может
427 передаваться при трансфузионных манипуляциях и способен приводить к
428 реактивации у подвергающихся иммуносупрессии реципиентов, что особенно
429 важно, так как переливание крови и ее компонентов назначается в первую
430 очередь больным в тяжелых состояниях. Кроме того, значительный процент
431 реципиентов составляют женщины и дети с ослабленным иммунитетом, и
432 переливание крови от доноров с скГВ беременным женщинам может
433 увеличить риск вертикальной передачи ВГВ, а у детей стать причиной

434 развития хронического заболевания за счет инфицирования в раннем возрасте
435 [14]. Хотя расширение охвата вакцинацией против ВГВ как среди доноров, так
436 и среди реципиентов несомненно значительно снижает риск трансфузионной
437 передачи ВГВ, у 5–10% здоровых вакцинированных лиц не удавалось
438 добиться ответа. В то же время, у людей с скГВ нередко одновременно с ДНК
439 вируса выявляют вакцинные антитела, а сами больные подтверждают факт
440 вакцинации [38, 19, 30]. Можно предположить, что именно с обнаруженными
441 escape-мутациями связана показанная нами высокая частота встречаемости
442 скГВ среди доноров крови, так как escape-мутация изменяет выступающую
443 петлю детерминанты «а», ранее существовавшие нейтрализующие антитела не
444 могут адекватно распознавать измененный эпитоп и позволяют мутантному
445 вирусу избежать нейтрализации [32]. Чтобы подтвердить или опровергнуть
446 это предположение необходимо продолжение исследований
447 распространенности скГВ у доноров крови в разных регионах с последующей
448 молекулярно-генетической характеристикой ВГВ.

449

450 **Заключение**

451 Показана распространенность скрытого хронического вирусного
452 гепатита В среди первичных и кадровых доноров крови в Санкт-Петербурге.
453 Выявление HBsAg-негативного ГВ связано как с истинным скрытым ХГВ, так
454 и с ложным, обусловленным циркуляцией в популяции вариантов вируса с
455 мутациями, препятствующими распознаванию HBsAg антителами при
456 диагностике. Преобладание среди доноров крови изолятов ВГВ, несущих
457 одновременно мутации, приводящие к диагностической неудаче тестов на
458 HBsAg и профилактической неэффективности иммуноглобулина или вакцин
459 и реактивации вируса, а также мутации, способствующие прогрессированию
460 заболевания, очевидно несет угрозу здравоохранению и нуждается в
461 дальнейшем изучении.

462

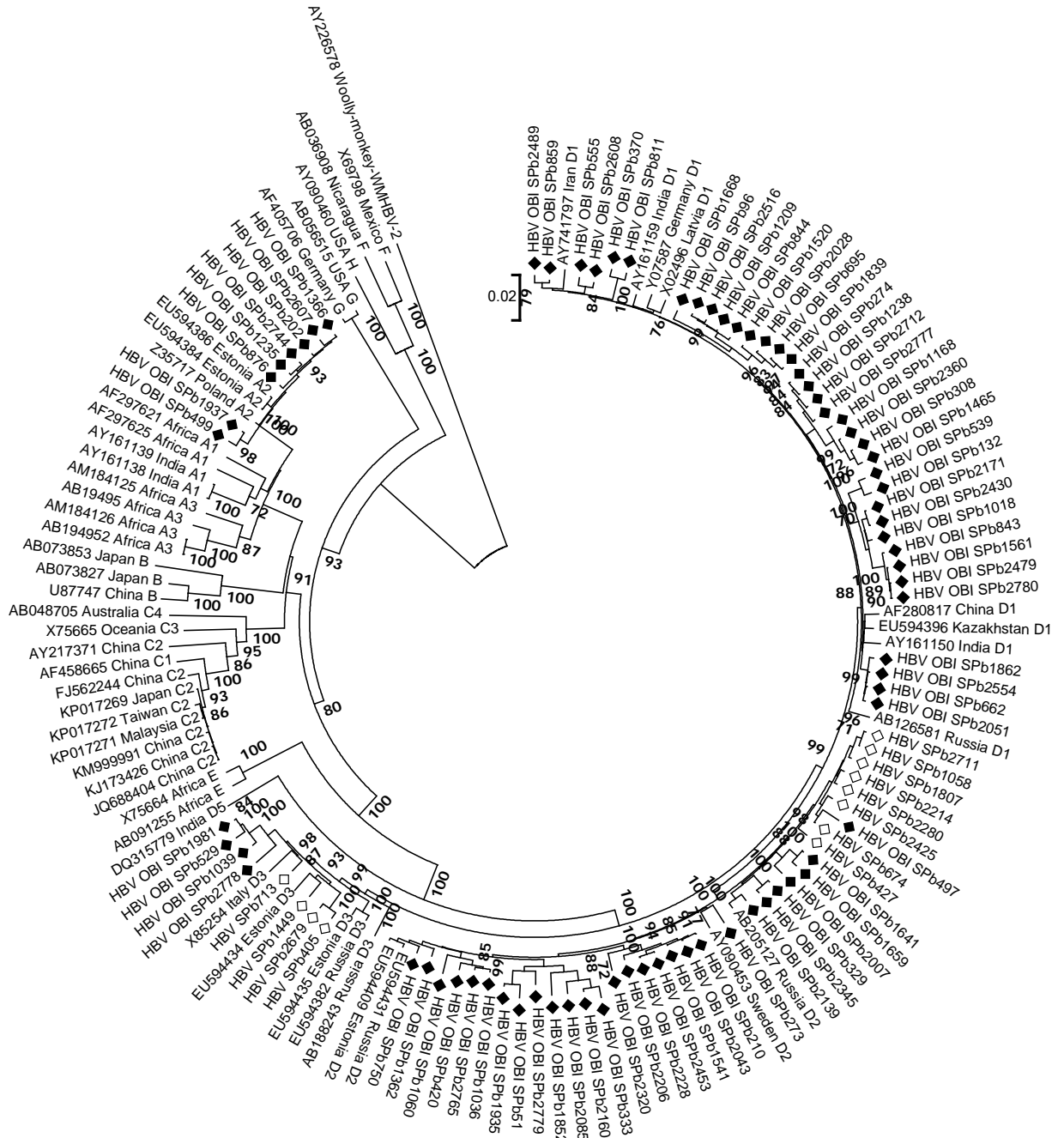
463 **Финансирование.** *Отраслевая НИР «Парентеральные вирусные*
464 *гепатиты: скрытая форма хронических гепатитов В и С при моно- и*
465 *коинфекции в популяции и в группах риска, а также в зависимости от*
466 *генетического полиморфизма генов хозяина» № АААА-А21-121021600219-5.*

467 **Конфликт интересов.** *Авторы заявляют об отсутствии конфликта*
468 *интересов.*

РИСУНКИ

Рисунок 1. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей полных геномов ВГВ, выделенных от доноров крови в сравнении с представленными в международной базе данных GenBank референсными последовательностями. Референсные последовательности обозначены кодами GenBank с указанием генотипа и региона происхождения образца. В качестве внешней группы использована нуклеотидная последовательность ВГВ шерстистой обезьяны AY226578. Исследованные в настоящей работе образцы обозначены белыми ромбами (HBsAg+) и черными ромбами (HBsAg-). Даны значения bootstrap ≥ 70 .

Figure 1. Phylogenetic analysis of complete HBV genome nucleotide sequences isolated from blood donors compared with the reference sequences presented in the GenBank international database. Reference sequences are designated with GenBank codes indicating the genotype and geographic region of the sample origin. The Woolly Monkey HBV nucleotide sequence AY226578 was used as the outer group. The samples studied here are marked by white (HBsAg+) and black diamonds (HBsAg-), respectively. Bootstrap values ≥ 70 .



ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Распределение серологических маркеров гепатита В (HBsAg, анти-HBc IgG, анти-HBs IgG) в обследованной группе и среди серопозитивных лиц.

Table 1. Distribution of the hepatitis B serological markers (HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs IgG) in the examined group and among seropositive individuals.

Выявленные серологические маркеры в сыворотке крови	Доноры крови ($n = 2800$), доля от общего числа обследованных лиц	Серопозитивные доноры крови ($n = 1944$), доля от числа лиц с серологическими маркерами гепатита В
Revealed blood serum serological markers	Blood donors ($n = 2800$), percentage out of total number of individuals	Seropositive blood donors ($n = 1944$), percentage of number of individuals with hepatitis B serological markers
HBsAg	12 (0,43%; 95%, ДИ: 0,22-0,75%)	0,62%, (95%, ДИ: 0,32-1,08%)
HBs IgG	1616 (57,71%; 95%, ДИ: 55,86-59,55%)	83,13%, (95%, ДИ: 81,39-84,77%)
HBc IgG	268 (9,57%; 95%, ДИ: 8,51-10,72%)	13,79% (95%, ДИ: 12,28-15,4%)
HBc IgG + HBs IgG	48 (1,71%; 95%, ДИ: 1,27-2,27%)	2,47% (95%, ДИ: 1,83-3,26%)
Серонегативные лица Seronegative individuals	856 (30,57%; 95%, ДИ: 28,87-32,32%)	—

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

Останкова Юлия Владимировна. - к.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел.: 8-921-353-81-73, e-mail: shenna1@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

Ostankova Yu. V. – PhD (in Biology), Head of the Laboratory of immunology and virology HIV-Infection, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Immunology St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Блок 2. Информация об авторах

1. **Серикова Елена Николаевна** – научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел.: 8 (812) 233-20-92, e-mail: elena.donetsk.serikova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-0547-3945>

Serikova E.N. - Researcher, Laboratory of immunology and virology HIV Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

2. **Ширшова Наталья Юрьевна** – к.м.н., главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника №32». 197022, Санкт-Петербург, Вяземский пер., д.3, лит.А. Тел.: +7(812)234-57-49, e-mail: shirnat1@yandex.ru

Shirshova N.Yu. - PhD (in Medicine), chief physician of the St. Petersburg State Budgetary Institution of Health «City Polyclinic No. 32», St. Petersburg, Russian Federation.

3. **Кусевицкая Марина Борисовна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения оперативной гинекологии Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 31». 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3. Телефон: +7(812) 246-00-18. E-mail: mbkus@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-7196-2595>

Kusevitskaya M.B. – PhD (in Medicine), obstetrician-gynecologist of the Department of Operative Gynecology, St. Petersburg State Institution of Health «City Clinical Hospital No. 31», St. Petersburg, Russian Federation.

4. **Горская Ольга Александровна** - к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии с группой по диагностике СПИД ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3. e-mail gorskaya70@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0002-5008-7437>

Gorskaya O.A. - PhD (in Medicine), doctor of clinical laboratory diagnostics in the laboratory of clinical immunology with the AIDS diagnostic team D.O.Ott Research Institute of Obstetrics Gynaecology and Reproduction, St. Petersburg, Russian Federation.

5. **Басина Валентина Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2. e-mail: v.basina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-8095-1428>

Basina V.V. - PhD (in Medicine), Assistant of the Department of Infectious Diseases Adults and Epidemiology Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

6. **Машков Илья Александрович** – заведующий терапевтическим отделением, врач-гастроэнтеролог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника №99». 194358, Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 38, корп. 1. Тел.: 8(812)246-36-18, e-mail: ilya.mashkov@list.ru

Mashkov I.A. - Head of Therapeutic Department, gastroenterologist of the St. Petersburg State Budgetary Institution of Health «City Polyclinic No. 32», St. Petersburg, Russian Federation.

7. **Зуева Елена Борисовна** – к.б.н., Биолог лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел.: 8 (812) 233-20-92, e-mail: ezueva75@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-0579-110X>

Zueva E.B. – PhD, Biologist in Laboratory of immunology and virology HIV Infection St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

8. **Щемелев Александр Николаевич** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел.: 8 (812) 233-20-92, 8 (911) 387-24-13, e-mail: tvildorm@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-3139-3674>

Schemelev A.N. - Junior Researcher, Laboratory of immunology and virology HIV Infection St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

9. **Валутите Диана Эдуардовна** - врач клинической лабораторной диагностики отделения ВИЧ-инфекции и СПИД ассоциированных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере

защиты прав потребителей и благополучия человека. 197101, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dianavalutite008@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-0931-102X>

Valutite D.E doctor of clinical laboratory diagnostics in the department for diagnosing HIV infection and AIDS-related diseases St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

10. **Давыденко Владимир Сергеевич** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, аспирант ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел.: +7 962 108-69-07 e-mail: vladimir_david@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0078-9681>

Davydenko V.S. - Junior Researcher, Laboratory of immunology and virology HIV Infection, Postgraduate Student St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

11. **Семенова Дарья Александровна** — сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. <https://orcid.org/0000-0002-2599-5142>

Semenova D. A. — employee, Laboratory of immunology and virology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

12. **Тотолян Арег А.** – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заведующий кафедрой иммунологии Первого Санкт-

Петербургского медицинского университета имени академика И.П. Павлова.
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, e-mail: totolian@pasteurorg.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Totolian Areg A. - academician of RAS, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Immunology, Director of St. Petersburg Pasteur Institute; Head Department of Immunology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. St. Petersburg, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СКРЫТОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕПАТИТА В У ДОНОРОВ КРОВИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ
PREVALENCE OF OCCULT HEPATITIS B INFECTION AMONG BLOOD
DONORS IN SAINT PETERSBURG

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Скрытый гепатит В у доноров в СПб.
Occult hepatitis B in donors at St. Petersburg.

Ключевые слова: вирус гепатита В, скрытый гепатит В, серологические маркеры, молекулярно-биологические маркеры, вариабельность ВГВ, генотипы, клинически значимые мутации, безопасность крови, лабораторная диагностика.

Keywords: hepatitis B virus, occult hepatitis B, serological markers, molecular biological markers, HBV variability, genotypes, clinically significant mutations, blood safety, laboratory diagnostics.

Оригинальная статья

Количество страниц текста – 30, количество таблиц – 1, количество рисунков – 1.

Дата поступления. 03.07.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	Авторы, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи
1	Бумбали С., Балде Т.Л., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Найденова Е.В., Валутите Д.Э., Щемелев А.Н., Зуева Е.Б., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Распространенность маркеров вирусного гепатита В среди доноров крови в Гвинейской Республике // Вопросы вирусологии. 2022;67(1):59-68.	Boumbali S., Balde T.L., Semenov A.V., Ostantkova Yu.V., Serikova E.N., Naydenova E.V., Valutite D.E., Shchemelev A.N., Zueva E.B., Esaulenko E.V., Totolian A.A. The prevalence of viral hepatitis B markers among blood donors in the Republic of Guinea // Voprosy virusologii. 2022;67(1):59-68.	https://doi.org/10.36233/0507-4088-92
2	Бумбали С., Серикова Е.Н., Балде Т.А.Л., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Семенов А.В., Тотолян Арег А. Аминокислотные замены в регионах CORE и HBsAg вируса гепатита В при моноинфекции и ВГВ/ВИЧ-коинфекции в Гвинейской Республике. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. Т. 13, № 3. С. 122–133.	Boumbaly S., Serikova E.N., Balde T.A.L., Ostantkova Yu.V., Schemelev A.N., Valutite D.E., Zueva E.B., Semenov A.V., Totolian Areg A. Amino acid substitutions in core and HBsAg regions of hepatitis B virus in patients with mono-infection and HBV/HIV-coinfection in the Republic of Guinea. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2021. Vol. 13, No. 3. P. 122–133.	http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-122-133 .

3	Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 112 стр.	Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. Issue 11 / Ed. IN AND. Pokrovsky, A.A. Totolian. - St. Petersburg: FBUN NIEM named after Pasteur, 2018. - 112 pages.	
4	Останкова Ю. В., Семенов А. В., Зуева Е.Б., Габдрахманов И. А., Козлов К.В., Жданов К.В., Тотолян Арег А. Разнообразие геновариантов вируса гепатита В у военнослужащих. Журнал инфектологии. 2019;11(3):46-53.	Ostankova Yu. V., Semenov A. V., Zueva E. B., Gabdrakhmanov I. A., Kozlov K. V., Zhdanov K. V., Totolian Areg A. Diversity of hepatitis B virus genovariants in servicemen. Journal of Infectology. 2019;11(3):46-53.	https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-46-53
5	Останкова Ю. В., Серикова Е.Н., Семенов А. В., Тотолян Арег А. Метод выявления в биологическом материале ДНК вируса гепатита В при низкой вирусной нагрузке на основе гнездовой ПЦР с детекцией по трем вирусным мишеням в режиме реального времени. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (9): 530-537.	Ostankova Yu. V., Serikova E. N., Semenov A. V., Totolian Areg A. Method for detecting hepatitis B virus DNA in biological material at low viral load based on nested PCR with real-time detection of three viral targets. Clinical laboratory diagnostics. 2022; 67(9): 530-537.	https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-530-537
6	Певцов Д.Э., Баховадинов Б., Барышев Б.А., Эстрина М.А.,	Pevtsov D.E., Bahovadinov B., Baryshev B.A., Estrina M.A.,	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45832498

	Кулагина И.И., Куга П.С., Кучер М.А., Кулагин А.Д., Багненко С.Ф. Совершенствование производственной деятельности отделения переливания крови ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава Российской Федерации. Трансфузиология. 2020. Т. 21. № 3. С. 227-238.	Kulagina I.I., Kuga P.S., Kucher M.A., Kulagin A.D., Bagnenko S.F. . Improving the production activities of the blood transfusion department of the First St. Petersburg State Medical University named after academician IP Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation. Transfusiology. 2020. V. 21. No. 3. p. 227-238.	
7	Семёнов А.В., Останкова Ю. В., Серикова Е.Н., Зуева Е.Б., Тотолян Арег А. Оптимизация алгоритма диагностики маркеров хронического гепатита В у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. Клиническая лабораторная диагностика. 2020. 65(9). 574-579.	Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Zueva E.B., Totolian Areg A. Optimization of the algorithm for diagnosing chronic hepatitis B markers in patients with newly diagnosed HIV infection. Clinical laboratory diagnostics. 2020.65(9). 574-579.	https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-9-574-579
8	Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш., Воробей Л.Г., Плоцкий Р.А. Анализ показателей деятельности службы крови Российской Федерации в	Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Grigoryan M.Sh., Sparrow L.G., Plotsky R.A. Analysis of performance indicators of the blood service of the Russian Federation in 2019.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45832495

	2019 году. Трансфузиология. 2020. Т. 21. № 3. С. 200-210.	Transfusiology. 2020. V. 21. No. 3. p. 200-210.	
9	Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Плоцкий Р.А., Григорьян М.Ш., Воробей Л.Г., Красильщикова И.В. Частота отводов от донорства вследствие выявления маркеров вирусных инфекций доноров крови и ее компонентов в Российской Федерации. Трансфузиология. 2021. Т. 22. № 1. С. 31-36.	Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Plotsky R.A., Grigoryan M.Sh., Sparrow L.G., Krasilshchikova I.V. The frequency of withdrawals from donation due to the detection of markers of viral infections of blood donors and its components in the Russian Federation. Transfusiology. 2021. V. 22. No. 1. p. 31-36.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48510758
10	Akram A., Islam S.M.R., Munshi S.U., Tabassum S. Detection of hepatitis B virus DNA among chronic and potential occult HBV patients in resource-limited settings by loop-mediated isothermal amplification assay. J. Viral. Hepat. 2018; 25:1306–1311.		https://doi.org/10.1111/jvh.12931 .
11	Allain J.P., Mihaljevic I., Gonzalez-Fraile M.I., Gubbe K., Holm-Harritshoj L., Garcia J.M., Brojer E., Erikstrup C., Saniewski M., Wernish L., et al. Infectivity of blood products from donors with		https://doi.org/10.1111/trf.12096 .

	occult hepatitis B virus infection. Transfusion. 2013; 53:1405–1415.		
12	Al-Qahtani A.A., Al-Anazi M.R., Nazir N., Abdo A.A., Sanai F.M., Al-Hamoudi W.K., Alswat K.A., Al-Ashgar H.I., Khan M.Q., Albenmoussa A., El-Shamy A., Alanazi S.K., Dela Cruz D., Bohol M.F.F., Al-Ahdal M.N. The correlation between hepatitis B virus precore/core mutations and the progression of severe liver disease. Front Cell Infect Microbiol. 2018; 8: 355.		https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00355
13	Ashshi A.M. Detection of occult hepatitis B virus in anti-HBc positive/anti-HBs positive blood donors in Saudi-Arabia. Res J Med Sci. 2012;(6):61–65.		https://www.researchgate.net/publication/289068885_Detection_of_occult_hepatitis_B_virus_in_anti-HBc_positiveanti-HBs_positive_blood_donors_in_Saudi_Arabia
14	Barro L., Drew V.J., Poda G.G., Tagny C.T., El-Ekiaby M., Owusu-Ofori S., Burnouf T. Blood transfusion in sub-Saharan Africa: Understanding the missing gap and responding to present and future		https://doi.org/10.1111/vox.12705

	challenges. Vox Sang. 2018;113(8):726–736.		
15	Baxter C., Ngcapu S., Blackard J.T., Powell E.A., Penton P.K., Abdool Karim S.S. Frequency of Hepatitis B Virus Resistance Mutations in Women Using Tenofovir Gel as Pre-Exposure Prophylaxis. Viruses. 2019;11(6):569.		https://doi.org/10.3390/v11060569 .
16	Blach S., Zeuzem S., Manns M. et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastro-enterol Hepatol. 2017; 2(3): 161–76.		https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181
17	Bottecchia M., Madejón A., Sheldon J., García-Samaniego J., Barreiro P., Soriano V. Hepatitis B virus genotype A2 harbours an L217R polymorphism which may account for a lower response to adefovir. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2008; 62:626–627.		https://doi.org/10.1093/jac/dkn207
18	Bes M., Vargas V., Piron M., Casamitjana N., Esteban J.I., Vilanova N., Pinacho A., Quer J.,		https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.011 .

	Puig L., Guardia J., et al. T cell responses and viral variability in blood donation candidates with occult hepatitis B infection. <i>J. Hepatol.</i> 2012; 56:765–774.		
19	Candotti D., Assennato S.M., Laperche S., Allain J.P., Levicnik-Stežinar S. Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose. <i>Gut.</i> 2019; 68(2): 313-21.		https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316490
20	Candotti D., Laperche S. Hepatitis B virus blood screening: Need for reappraisal of blood safety measures? <i>Front. Med.</i> 2018; 5:29.		https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00029 .
21	Caviglia G.P., Abate M.L., Tandoi F., Ciancio A., Amoroso A., Salizzoni M., Saracco G.M., Rizzetto M., Romagnoli R., Smedile A. Quantitation of HBV cccDNA in anti-HBc-positive liver donors by droplet digital PCR: A new tool to detect occult infection. <i>J. Hepatol.</i> 2018; 69:301–307.		https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.021 .

22	Cholongitas E., Haidich A.B., Apostolidou-Kiouti F., Chalevas P., Papatheodoridis G.V. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: A systematic review. <i>Ann. Gastroenterol.</i> 2018; 31:480–490.		https://doi.org/10.20524/aog.2018.0266 .
23	Feindiri M., Kabbaj H., El Mzibri M., Belkadi B., Bouihat N., Filali-Maltouf A., Seffar M. Prevalence of hepatitis B virus infection markers among patients of Ibn Sina University Hospital Center (Rabat, Morocco). <i>Intervirology.</i> 2022;65(2):80-86.		https://doi.org/10.1159/000518618 .
24	Franzè M.S., Pollicino T., Raimondo G., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection in hepatitis C virus negative chronic liver diseases. <i>Liver Int.</i> 2022; 42:963–972.		https://doi.org/10.1111/liv.15233 .
25	Huang F.Y., Wong D.K., Seto W.K., Zhang A.Y., Lee C.K., Lin C.K., Fung J., Lai C.L., Yuen M.F. Sequence variations of full-length hepatitis B virus genomes in Chinese		https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099028 .

	patients with HBsAg-negative hepatitis B infection. PLoS ONE. 2014; 9:e99028.		
26	Ji D.Z., Pang X.Y., Shen D.T., Liu S.N., Goyal H., Xu H.G. Global prevalence of occult hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. J. Viral. Hepat. 2022;29:317–329.		https://doi.org/10.1111/jvh.13660
27	Karimi G., Zadsar M., Vafaei N., Sharifi Z., FalahTafti M. Prevalence of antibody to Hepatitis B core antigen and Hepatitis B virus DNA in HBsAg negative healthy blood donors. Virol J. 2016. 13: 36.		https://doi.org/10.1186/s12985-016-0492-8 .
28	Kramvis A. Molecular characteristics and clinical relevance of African genotypes and subgenotypes of hepatitis B virus. S Afr Med J. 2018 Aug 8;108(8b):17-21.		https://doi.org/10.7196/SAMJ.2018.v108i8b.13495
29	Lok A.S., Zoulim F., Dusheiko G., Ghany M.G. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. J Hepatol. 2017. 67(4):847-861.		https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.008 .
30	Loomba R., Liang T.J. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier		https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.009

	therapies: Current concepts, management strategies, and future directions. <i>Gastroenterology</i> . 2017;152:1297–1309.		
31	Lorato M.M., Nomathamsanqa P.S. Prevalence and Genotypic Characterization of HBV in HIV-Infected Patients from Kwazulu-Natal, South Africa. 2020.		https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-20564/v1
32	Mabunda N., Zicai A.F., Ismael N., Vubil A., Mello F., Blackard J.T., Lago B., Duarte V., Moraes M., Lewis L., Jani I. Molecular and serological characterization of occult hepatitis B among blood donors in Maputo, Mozambique. <i>Mem Inst Oswaldo Cruz</i> . 2020;115:e200006.		https://doi.org/10.1590/0074-02760200006
33	Mixson-Hayden T., Lee D., Ganova-Raeva L., Drobeniuc J., Stauffer W.M., Teshale E., Kamili S. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in United States-bound refugees from Asia and Africa. <i>Am J Trop Med Hyg</i> . 2014; 90(6): 1014-20.		https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0068
34	Ostankova Yu. V., Semenov A. V., Burkitbayev Z.K., Savchuk T. N.,		https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-383-392 .

	Totalian Areg A. Results of genotyping hepatitis virus B in HBsAg-negative blood donors in Astana, Kazakhstan. Russian Journal of Infection and Immunity. 2017; 7(4). стр. 383-92.		
35	Ozeki I., Nakajima T., Suii H., Tatsumi R., Yamaguchi M., Kimura M., Arakawa T., Kuwata Y., Ohmura T., Hige S., Karino Y., Toyota J. Analysis of hepatitis B surface antigen (HBsAg) using high-sensitivity HBsAg assays in hepatitis B virus carriers in whom HBsAg seroclearance was confirmed by conventional assays. Hepatol. Res. 2018; 48:E263–E274.		https://doi.org/10.1111/hepr.12979
36	Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., Levrero M., Zoulim F. Anna S. Lok, 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), pp. 397–408.		http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034 .

37	Saitta C., Pollicino T., Raimondo G. Occult Hepatitis B Virus Infection: An Update. <i>Viruses</i> . 2022; 14(7): 1504.		https://doi.org/10.3390/v14071504
38	Seto W.K., Chan T.S., Hwang Y.Y., Wong D.K., Fung J., Liu K.S., Gill H., Lam Y.F., Lau E.H.Y., Cheung K.S., Lie A.K.W., Lai C.L., Kwong Y.L., Yuen M.F. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study. <i>Hepatology</i> . 2017; 65:1451–1461.		https://doi.org/10.1002/hep.29022
39	Seto W.K., Chan T.S., Hwang Y.Y., Wong D.K., Fung J., Liu K.S., Gill H., Lam Y.F., Lie A.K.W., Lai C.L., et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: A prospective study. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2014; 32:3736–3743.		https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7081
40	Shen S., Xie Z., Cai D., Yu X., Zhang H., Kim E.S., Zhou B., Hou J., Zhang X., Huang Q., Sun J., Guo H. Biogenesis and molecular characteristics of serum hepatitis B		https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008945

	virus RNA. PLoS Pathog. 2020; 16(10):e1008945.		
41	Shi Y., Wu Y.H., Wu W., Zhang W.J., Yang J., Chen Z. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Liver Int. 2012; 32:231–240.		https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02481.x
42	Tallo T., Tefanova V., Priimagi L., Schmidt J., Katargina O., Michailov M., Mukomolov S., Magnius L., Norder H. D2: major subgenotype of hepatitis B virus in Russia and the Baltic region. Journal of General Virology. 2008. V. 89. P. 1829-1839.		https://doi.org/10.1099/vir.0.83660-0 .
43	Tian Q., Jia J. Hepatitis B virus genotypes: epidemiological and clinical relevance in Asia. Hepatol Int. 2016;10(6):854-860.		https://doi.org/10.1007/s12072-016-9745-2 .
44	Wang H., Swann R., Thomas E., Innes H.A., Valerio H., Hayes P.C., Allen S., Barclay S.T., Wilks D., Fox R., et al. Impact of previous hepatitis B infection on the clinical outcomes from chronic hepatitis C? A		https://doi.org/10.1111/jvh.12897

	population-level analysis. <i>J. Viral Hepat.</i> 2018; 25:930–938.		
45	World Health Organization. Regional strategic framework for vaccine-preventable diseases and immunization in the Western Pacific 2021-2030. 2022. Access date: 15.06.2023.		https://www.who.int/publications/i/item/9789290619697
46	World Health Organization. Hepatitis B. Key facts. Access date: 20.06.2023.		http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
47	Wose Kinge C.N., Bhoola N.H., Kramvis A. In Vitro Systems for Studying Different Genotypes/Sub-Genotypes of Hepatitis B Virus: Strengths and Limitations. <i>Viruses.</i> 2020;12(3):353.		https://doi.org/10.3390/v12030353 .
48	Zhang L., Chang L., Laperche S., Ji H., Zhao J., Jiang X., Wang L., Candotti D. Occult HBV infection in Chinese blood donors: Role of N-glycosylation mutations and amino acid substitutions in S protein transmembrane domains. <i>Emerg. Microbes Infect.</i> 2019; 8:1337–1346.		https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1663130 .