

Распространенность скрытых и мутантных форм гепатита В у пациентов гематологических отделений многопрофильного стационара

Т.А. Семенов¹, Г.Ю. Никитина², В.В. Птушкин², Л.В. Ярош¹,
Г.М. Кожевникова³, В.О. Полонский¹, А.П. Сулов¹

¹ ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

² Городская клиническая больница имени С.П.Боткина, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

В исследование включены 717 образцов сывороток крови, полученных от больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, находящихся на лечении в отделениях гематологии ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва) в период с 2011 по 2014 гг. Установлена высокая частота выявления серологических маркеров инфицирования *вирусом гепатита В* (ВГВ): HBsAg — 4,5%, анти-HBc + анти-HBs — 14,6%, «изолированные» анти-HBc — 7,0%, анти-HBe + анти-HBc — 14,5%. ДНК ВГВ обнаружена у 29 из 32 (90,6%) HBsAg-позитивных и 13 из 717 (1,8%) HBsAg-негативных пациентов. При секвенировании S-гена 24 изолятов ВГВ в 100% случаев был установлен субтип *ay*, причем в 50,0% — *ayw3*, в 33,4% — *ayw2*, в 8,3% — субтип *ayw1* и в 8,3% субтип установить не удалось. В 18 из 24 изолятов ВГВ с генотипом D аминокислотные замены выявлены в 75,0% случаев. Выраженная вариабельность ВГВ у пациентов с гемобластозами,

получающих химио/иммунотерапию и глюкокортикоидные гормоны, представляет серьезную проблему, связанную с высоким риском реактивации инфекции на фоне иммуносупрессии и необходимостью применения максимально защищенных от развития резистентности противовирусных препаратов. Для повышения качества диагностики следует расширять спектр серологических и молекулярно-биологических методов детекции ВГВ у данной категории больных. Использование вакцин, содержащих только антигенную детерминанту *ad*, не позволяет обеспечить максимальную эффективность иммунизации и может стать причиной роста заболеваемости гепатитом В среди вакцинированных пациентов.

Ключевые слова: гематологические пациенты, маркеры инфицирования ВГВ, аминокислотные замены в S-гене, субтипы ВГВ, скрытые формы ВГВ-инфекции.

Prevalence of Occult and Mutant HBV Infection in Hospitalized Haematological Patients

T.A. Semenenko¹, G.Yu. Nikitina², V.V. Ptushkin², L.V. Yarosh¹,
G.M. Kozhevnikova³, V.O. Polonskiy¹, A.P. Suslov¹

¹ Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

A total of 717 serum samples from haematological patients, who were hospitalized in Botkin City Clinical Hospital (Moscow) in the 2011–2014, were tested. High frequency of *hepatitis B virus* (HBV) serologic markers was established: HBsAg — 4.5%; anti-HBc + anti-HBs — 14.6%; anti-HBs alone — 7.0%; anti-HBe + anti-HBc — 14.5%. HBV DNA was detected in 29 of 32 (90.6%) HBsAg-positive and 13 of 717 (1.8%) HBsAg-negative patients. S-gene DNA sequencing of 24 HBV isolates revealed the subtype ay in 100% of cases: ayw3 — 50%, ayw2 — 33.4%, ayw1 — 8.3% and in 8.3% subtype was not detected. Sequence analysis of PCR products amplified from the S region of 18 HBV isolates with genotype D revealed the replacements in 75.0% of cases. Expressed variability of HBV in patients with hematological malignan-

cies receiving chemotherapy/immunotherapy and glucocorticoid hormones represents considerable danger of HBV-infection reactivation and requires the use of antiviral drugs protected from the resistance development. It also testifies the implementation of the wide spectrum of serological and molecular-biological diagnostic methods in this category of patients. The use of vaccines that contain only the «ad» antigenic determinant does not allow to maximize the effectiveness of immunization and may cause the growth of hepatitis B cases among vaccinated patients.

Key words: haematological patients, HBV-infection, serological markers, aminoacid replacements in a S-gene, HBV subtypes, occult HBV-infection.

Введение

Вирусный *hepatitis B* (ГВ) является серьезной проблемой у пациентов гематологического профиля в связи со значительным объемом и интенсивностью медицинских манипуляций, включающих многократные трансфузии крови и ее компонентов. Особую группу риска представляют больные с гемобластозами, получающие лечение цитостатиками с добавлением глюкокортикоидов (преднизолон, дексаметазон) и иммуносупрессоров (ритуксимаб, алемтузумаб), что способствует развитию патологии печени. В этой группе пациентов описано развитие случаев фульминантного гепатита с летальным исходом.

С другой стороны, отмена химиотерапии и иммуноотерапии приводит к прогрессированию опухолевых заболеваний крови и снижает качество жизни больных [1, 2]. При диагностике ГВ у доноров регламентировано тестирование только на наличие поверхностного антигена (HBsAg) *вируса гепатита В* (ВГВ), молекулярные методы диагностики не используются. В то же время современная эпидемиологическая ситуация характеризуется широким распространением скрытых форм ГВ [3], которые определяются как наличие ДНК ВГВ в печени (независимо от ее присутствия в сыворотке крови) при отрицательном результате тестирования на наличие HBsAg [4]. Важным аспектом проблемы является риск реактивации ВГВ-инфекции у больных со

злокачественными новообразованиями, имеющими серологические маркеры инфицирования ВГВ, из-за высокой частоты летальных исходов и необходимости прерывания химиотерапии [5]. В то же время опасность реактивации имеется и у HBsAg-негативных больных, имеющих серологические маркеры инфицирования, прежде всего антитела к HBcAg (анти-HBc) [6].

Целью настоящего исследования явился анализ результатов тестирования сывороток крови онкогематологических больных на наличие маркеров инфицирования ВГВ с учетом атипичного серологического профиля и скрытых форм инфекции.

Материал и методы

В исследование были включены 717 образцов сывороток крови, полученных от онкогематологических больных (средний возраст $50,5 \pm 17,2$ лет), из которых 390 женщин (54,4%) и 327 мужчин (45,6%), находящихся на лечении в ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва) в период с 04.2011 по 12.2014 гг. По основным диагнозам пациенты распределялись следующим образом: острые лейкозы — 206 (28,7%), лимфопролиферативные заболевания (лимфомы, лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз) — 156 (21,8%), множественная миелома — 99 (13,8%) и другие заболевания — 256 (35,7%).

Кровь у пациентов брали в течение первых двух-трех дней пребывания в стационаре и осуществляли тестирование на наличие маркеров инфицирования вирусами парентеральных гепатитов. У всех пациентов определяли HBsAg, анти-HBs, анти-HBc (суммарные), анти-HBe и анти-ВГС, а у 452 пациентов — анти-ВГГ-IgG и анти-TTV-IgG. Образцы сывороток крови от HBsAg-положительных пациентов тестировали на наличие антител к вирусу ГД (анти-ВГД суммарные, анти-ВГД-IgM), антител класса IgM к HBcAg и HBeAg.

Серологические исследования выполнены методом ИФА с использованием отечественных и зарубежных коммерческих тест-систем: «Вектогеп В-HBs -антиген», комплект 3; «Вектогеп В-HBs-антиген», комплект 5; «ВектоHBe-антиген», «ВектоHBcAg-IgM», «ВектоHBe-IgG», «ВектоHBsAg-антитела», «ВектоHBcAg-антитела», Вектогеп D-антитела, Вектогеп D-IgM, Вектогеп G-IgG, Вектогеп TTV-IgG производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), а также Murex производства Abbott (Великобритания).

Определение вирусной нагрузки и генотипирование ВГС проводили методом количественной ПЦР с детекцией продуктов в реальном времени с помощью тест-системы «РеалБест ДНК-ВГВ» и «РеалБест РНК-ВГС»; генотипирование ВГС выполняли методом ОТ-ПЦР (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на приборе CFX-96 (Bio-Rad, США). Определение нуклеотидных последовательностей участка S-гена проводили с использованием секвенатора «FDI-3100 PRISM Genetic Analyzer» (Applied Biosystems, США).

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследований показал высокую частоту выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ у гематологических больных: HBsAg — у 32 из 717 (4,5%); «изолированные» анти-HBc — у 50 (7,0%); анти-HBc в сочетании с анти-HBs — у 105 (14,6%); анти-HBe — у 104 (14,5%) человек, причем в 100% случаев в сочетании с анти-HBc. В целом маркеры инфицирования ВГВ в различных сочетаниях выявлены у 187 (26,1%) пациентов. Антитела к HBsAg при отсутствии других серологических маркеров определены у 201 пациента (28,0%), что может свидетельствовать о проведенной специфической профилактике ГВ.

Антитела к ВГС обнаружены у 32 из 717 (4,5%) пациентов, из них в 20 (62,5%) случаях была выделена РНК ВГС. Вирусная нагрузка составляла от 100 до 100 000 МЕ/мл. При генотипировании ВГС в 64,3% случаев был определен генотип 1, в 28,6% — генотип 3, а в 7,1% — сочетание генотипов 1 и 3.

Таблица 1. Частота выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов В, С, TTV и G среди гематологических пациентов (n=717)

Маркеры инфицирования	Абс.	%
HBsAg	32	4,5
Анти-HBs	201	28,0
Анти-HBs + анти-HBc	105	14,6
«Изолированные» анти-HBc	50	7,0
Анти-HBe	104	14,5
Анти-ВГС	32	4,5
Анти-ВГГ	28 (n=452)	6,2
Анти-TTV	5 (n=452)	1,1

Также в 38,7% случаев больные с наличием РНК ВГС имели маркеры инфицирования ВГВ, а в 1 случае были выявлены HBsAg и ДНК ВГВ. При серологическом скрининге антитела к ВГГ и TTV обнаружены в 6,2% (28/452) и 1,1% (5/452) случаев соответственно (табл. 1).

HBsAg-положительные образцы сывороток крови были дополнительно исследованы на наличие маркеров активного инфекционного процесса ГВ (анти-HBc-IgM и HBeAg) и антител к ВГД (табл. 2).

Как следует из данных табл. 2, анти-HBc-IgM выявлены в 21,9% случаев, что указывает на острую инфекцию или маркирует репликацию ВГВ и активность процесса в печени при хроническом ГВ. Наличие HBeAg, свидетельствующее об активной репликации вируса и высокой инфекционности крови больного, также установлено в 21,9% случаев. У 5 (15,6%) пациентов HBeAg определялся одновременно с анти-HBe, что иногда отмечается в начале сероконверсии и может быть предиктором благоприятного исхода. В то же время совместная циркуляция HBeAg и анти-HBe может иметь неблагоприятное прогностическое значение в остром периоде ГВ при тяжелых формах, в связи с возникновением мутаций в ргсog/соg области генома ВГВ и, как следствие, изменением антигенных свойств HBeAg [7].

ДНК ВГВ выявлена у 29 из 32 (90,6%) HBsAg-положительных больных, при этом ее концентрация варьировала в широком диапазоне (10^2 – 10^{11} МЕ/мл). В образцах сывороток крови с наличием как HBeAg, так и анти-HBc-IgM уровень вирусной нагрузки составлял 10^7 – 10^{11} МЕ/мл, а при совместном обнаружении HBeAg и анти-HBe — 10^2 – 10^3 МЕ/мл. В одной из 32 исследованных сывороток крови определены антитела к HBsAg, что может свидетельствовать о мутации в S-гене, затрагивающей α -детерминанту.

Таблица 2. Частота выявления маркеров инфицирования ВГВ среди пациентов, позитивных по HBsAg ($n=32$)

Маркеры	Положительные результаты	
	абс.	%
HBsAg	32	100
Анти-НВс-IgM	7	21,9
НВеAg	7	21,9
НВеAg + анти-НВе	5	15,6
Анти-ВГД	3	9,4

У HBsAg-позитивных онкогематологических больных может произойти элиминация вируса в 0,5% случаев (ежегодный показатель), что определяется как «спонтанный клиренс» [8]. Альтернативно у пациентов может быть серологическое свидетельство ранее перенесенной ВГВ-инфекции, но оба сценария приводят к HBsAg-/анти-НВс+ статусу. ВГВ может персистировать в гепатоцитах и других тканях в форме ковалентно замкнутой циркулярной ДНК, что является причиной риска реактивации ГВ у пациентов на фоне иммуносупрессивной терапии, и приводит к клинически неблагоприятным результатам [6].

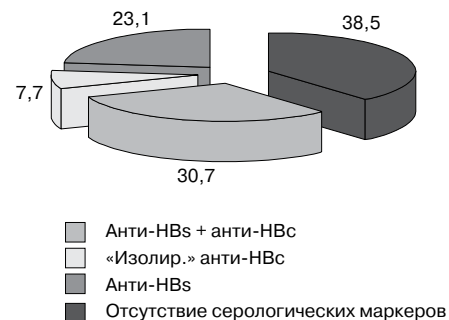
В этой связи чрезвычайно важно определение серологических и молекулярно-биологических маркеров ВГВ-инфекции, которые могут свидетельствовать о возможных случаях скрытой инфекции или выявлении мутантных форм, приводящих к реактивации ВГВ-инфекции.

Как известно, при *скрытом ГВ* (СГВ) ДНК ВГВ в сыворотке крови или клетках печени определяется при недетектируемом уровне HBsAg [4]. Проведенные нами исследования позволили выявить ДНК ВГВ у 13 из 717 (1,8%) HBsAg-негативных гематологических пациентов. При этом ДНК ВГВ определяли как у лиц, имеющих маркеры инфицирования ВГВ (анти-НВс, «изолированные» анти-НВс или в сочетании с анти-НВс) – серопозитивный СГВ, так и при их отсутствии (серонегативный СГВ). Уровень вирусной нагрузки как при серопозитивном, так и серонегативном СГВ определялся в низких концентрациях в диапазоне от <100 МЕ/мл до 10^4 МЕ/мл, и статистически достоверных отличий у больных с разными вариантами СГВ выявлено не было ($p>0,05$). Эти результаты коррелируют с данными Р. Schmeltzer и К. Sherman, показавшими, что вирусная нагрузка при «скрытой» ВГВ-инфекции является чрезвычайно низкой, составляя чаще $\leq 10^4$ МЕ/мл и реже ≤ 100 МЕ/мл [9].

Следует отметить, что в 4 из 13 (30,7%) случаев единственным серологическим маркером СГВ явились антитела к HBsAg. Возможно, что возникновение данного серологического профиля связано с применением иммуносупрессивной терапии у данной категории больных. S. Awerkiew с соавт. [10] описали случай СГВ у пациента с прогрессирующей неходжкинской лимфомой, в сыворотке крови которого определялись только анти-НВс. У 3 из 13 (23,1%) HBsAg-негативных пациентов с СГВ установлено сочетание анти-НВс с анти-НВе и лишь в одном случае (7,7%) – «изолированные» антитела к HBsAg (рисунок).

Обнаружение СГВ у онкогематологических больных является чрезвычайно важным, поскольку на фоне иммуносупрессивной терапии возможна реактивация ГВ с последующей дисфункцией печени и развитием угрожающего жизни фульминантного гепатита, что требует отмены химиотерапии [11]. Использование препаратов, относящихся к классу т.н. ингибиторов гистон-деацетилазы, ритуксимаба (анти-CD20), также может быть связано с реактивацией СГВ, подтверждая вовлеченность эпигенетических механизмов в контроль за активностью ВГВ [12]. По данным М. S. Kwak с соавт. [13], резкое усиление вирусной репликации на фоне иммунодефицитного состояния и опосредованные цитотоксическими Т-лимфоцитами повреждения гепатоцитов являются триггерным механизмом реактивации, приводящим к развитию воспаления печени и сопутствующего некроза.

Для оценки генетической вариабельности S-гена и поиска мутаций «ускользания» было проведено секвенирование части S-гена, кодирующей главный гидрофильный регион HBsAg. В исследование включено 24 изолята ВГВ от пациентов гематологических отделений, из которых 21 образец с наличием HBsAg+/ДНК ВГВ+ и 3 – с HBsAg-/ДНК ВГВ+, для дальнейшего изучения.



Частота обнаружения маркеров инфицирования ВГВ среди HBsAg-негативных пациентов с наличием ДНК ВГВ (в %).

Таблица 3. Частота изменений аминокислотной последовательности α -детерминанты HBsAg в зависимости от субтипа

Генотип	Субтип	Аминокислотные замены	
		наличие замен	отсутствие замен
		абс. (%)	абс. (%)
D	<i>ayw1</i>	2 (8,3)	–
	<i>ayw2</i>	6 (25,0)	2 (8,3)
	<i>ayw3</i>	8 (33,4)	4 (16,7)
	Не определен	2 (8,3)	–
Всего		18 (75,0)	6 (25,0)

По результатам генотипирования изоляты ВГВ, выделенные от онкогематологических больных в 100% случаев относились к генотипу D, субтипу *ay*: *ayw3* – 50,0% (12/24), *ayw2* – 33,4% (8/24), *ayw1* – 8,3% (2/24) и в 8,3% (2/24) субтип установить не удалось. Учет информации о циркулирующих субтипах ВГВ имеет решающее значение для выбора вакцинных препаратов при совершенствовании программ иммунопрофилактики в России [14–16]. В связи с этим в приказе Минздрава России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» произошли изменения, а именно: введен п. 13, который гласит, что при проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для РФ антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации [17]. Этот пункт появился в Национальном календаре не случайно, так как вызывают определенную озабоченность факты появления заболеваемости ГВ среди вакцинированных лиц, в том числе и относящихся к группам риска. Полученные данные о доминировании субтипа *ay* ВГВ у гематологических больных ставят на повестку дня вопрос о специфической профилактике ГВ с помощью моновакцины, содержащей HBsAg серотипа *ay* или поливакцины с одновременным содержанием *ay* и *ad*.

До настоящего времени остаются нерешенными некоторые важные вопросы эпидемиологии ГВ, к которым, наряду со слабой изученностью генотипического разнообразия ВГВ, может быть отнесена и связь с мутантными формами этой инфекции. Исследования по распространенности ВГВ-мутантов диагностического и вакцинального «ускользания» в последние годы проводятся также и в России [18–20].

При секвенировании S-гена изменения аминокислотной последовательности в α -детерминанте HBsAg выявлены в 75,0% (18/24) случаев, причем в 33,4% (8/18) переменные изоляты имели субтип

ayw3, в 25,0% (6/18) – субтип *ayw2*, в 2/18 (8,3%) – субтип *ayw1* и в 2/18 (8,3%) – субтип не определен (табл. 3).

При изучении распространенности вариантов ВГВ с заменами в S-гене, которые приводят к изменениям в аминокислотной последовательности, было установлено, что серологически значимые мутации (D144N, M133I) в HBsAg+/ДНК ВГВ+ изолятах присутствуют в 9,5%, а их доля среди HBsAg–/ДНК ВГВ+ изолятов (D144E) составляет 33,3% ($p > 0,5$). Не представляется возможным эмпирически предсказать воздействие конкретной мутации на кристаллографическую структуру HBsAg, однако в этих случаях слабая репликация ВГВ приводит к низким концентрациям вирусных частиц в сыворотке, которые недостаточны для детекции HBsAg методом ИФА и трактуются как серонегативный статус.

Полученные данные о выраженной гипервариабельности ВГВ у пациентов гематологического профиля имеют важное значение, так как перестройка в геноме ВГВ является одним из механизмов персистенции ДНК ВГВ и реактивации инфекции у данной категории больных [21].

Заключение

Таким образом, проблема вирусных гепатитов сохраняет свою актуальность для пациентов отделений гематологии. Ее особенностью является широкое распространение маркеров инфицирования ВГВ, наличие скрытых форм инфекции и вирусных мутаций, не выявляемых регламентированными рутинными методами ИФА. Множественные механизмы (эпигенетические, иммунные и др.) определяют особый характер взаимодействия между вирусом и иммунокомпromетированными больными, позволяющего поддерживать персистенцию ВГВ на крайне низком уровне, детектируемом лишь высокочувствительными молекулярными тестами.

Специалистам, занимающимся лечением злокачественных заболеваний системы крови, необходи-

мо обращать пристальное внимание на возможность реактивации ГВ, осложняющей иммуносупрессию у пациентов, в том числе и серонегативных по HBsAg, из-за высокой частоты летальных исходов и необходимости прерывания химиотерапии.

Полученные нами экспериментальные данные о распространенности замен в части S-гена, кодирующей главный гидрофильный комплекс HBsAg, свидетельствуют о важности проблемы мутантов ВГВ для гематологических больных.

В настоящее время у нас в стране и за рубежом проводятся разработки поливалентной вакцины, позволяющей осуществлять вакцинацию против дикого и мутантных штаммов ВГВ. Препарат должен содержать рекомбинантный HBsAg, в том числе несущий мутации в S-гене ВГВ и обладающий эпитопами серологических ключевых мутаций вакци-

нального «ускользания» [22]. Внедрение высокочувствительных методов диагностики и своевременная профилактика поливакциной, способной индуцировать протективный гуморальный иммунитет, позволит значительно снизить частоту ВГВ-инфекции и ее тяжелых осложнений у гематологических пациентов.

Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского: заведующему лабораторией клинической иммунологии и диагностики СПИД к.м.н. Баженову А.И. и мл.н.с. лаборатории клинической иммунологии к.м.н. Клейменову Д.А. за помощь в проведении молекулярно-биологических исследований.

Литература

1. Тетова В.Б., Беляева Н.М., Кесаева М.Ю. Ведение вирусного гепатита В у гематологических пациентов. Практическая медицина 2012; 5(60):155-9.
2. Поддубная И.В., Ларионова В.Б., Бабичева Л.Г. Инфекции у больных гемобластомами. Инфекции в онкологии. Под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009. С. 114-23.
3. Семенов Т.А., Ярош Л.В., Баженов А.И., Никитина Г.Ю., Клейменов Д.А., Эльгорт Д.А. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2012; 6(67):9-14.
4. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., Buendia M.A., Chen D.S., Colombo M., et.al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2008; 49:652-7.
5. Keam B., Lee J.H., Im S.A., Yoon J.H. Why, when, and how to prevent hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing chemotherapy. J Natl Compr Canc Netw 2011; (5): 465-77.
6. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression — prevention is better than cure. World J Hepatol. 2015; 7(7): 954-67.
7. Tsitsilonis O.E., Thrasyvoulides A., Balafas A., Voutsas J.F., Papamichail M., Lymberi P. Serological detection of hepatitis B viral infection by a panel of solid-phase enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). J Pharm Biomed Anal 2004; 34(4):811-22.
8. Pei S.N., Ma M.C., Wang M.C., Kuo C.Y., Rau K.M., Su C.Y., Chen C.H. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. Ann Hematol 2012; 91:1007-12.
9. Schmeltzer P., Sherman K. Occult hepatitis B-clinical implications and treatment decisions. Dig Dis Sci 2010; 55 (12):3328-35.
10. Awerkiew S., Däumer M., Reiser M., et al. Reactivation of an occult hepatitis B virus escape mutant in an anti-HBs positive, anti-HBc negative lymphoma patient. J Clin Virol 2007; 38(1):83-6.
11. Coppola N., Tonziello G., Pisaturo M., et al. Reactivation of overt and occult hepatitis B infection in various immunosuppressive settings. J Med Virol 2011; 83:1909-16.
12. Chen K.L., Chen J., Rao H.L., et al. Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in diffuse large B-cell lymphoma patients with resolved hepatitis B receiving rituximab-containing chemotherapy: risk factors and survival. Chin J Cancer 2015; 34(1):18-24.
13. Kwak M.S., Kim Y.J. Occult hepatitis B virus infection. World J Hepatol 2014; 6(12):860-9.
14. Чуланов В.П. Эпидемиологическое и клиническое значение генетической гетерогенности вирусов гепатита А и В. Автореферат дисс док. мед. наук. М., 2013. 46 с.
15. Семенов Т.А., Никитина Г.Ю., Ярош Л.В., Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Клейменов Д.А. и др. Серологический и молекулярно-биологический анализ результатов вакцинации против гепатита В медицинского персонала многопрофильного стационара. Клин микробиол антимикроб химиотер 2015; 17(1):73-8.
16. Крымский М.А., Крымский Р.М., Буданов М.В., Борисова В.Н. Соответствие вакцин против гепатита В типу вируса, преобладающего на территории Российской Федерации. Биофармацевтический журнал 2010; 2(5):8-15.
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» <http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html>
18. Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Фельдшерова А.А., Будницкая П.З., Ярош Л.В., Семенов Т.А.,

- Суслов А.П. Выявление антител к мутантным формам HBsAg у лиц, иммунизированных против гепатита В вакцинами разных субтипов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2011; 5(60):49-53.
19. Кузин С.Н., Забелин Н.Н., Самохвалов Е.И. и др. Генетическое разнообразие вируса гепатита В на территории Республики Саха (Якутия). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2008; 5:10-15.
20. Ярош Л.В., Семеновко Т.А., Никитина Г.Ю., Баженов А.И., Эльгорт Д.А., Клейменов Д.А. и др. Серологические свойства HBsAg и мутации в S-гене. *Проблемы медицинской микологии* 2014; 16(2):154-5.
21. Ando T., Kojima K., Isoda H., et al. Reactivation of resolved infection with the hepatitis B virus immune escape mutant G145R during dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2015; 102(3):379-82.
22. Семеновко Т.А., Суслов А.П. Иммунопатогенез скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2015; (6):105-13.