

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ВЫБОР ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВОЗБУДИТЕЛЯ



¹Д. В. Терешков, ²В. М. Мицура, ³Е. Л. Гасич, ⁴О. В. Осипкина

¹Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

³Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

⁴Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Введение. Клиническое течение и эффективность противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита В (ХГВ) зависит от генетических свойств вируса.

Цель исследования – изучить клиничко-лабораторные параметры пациентов с ХГВ и их зависимость от молекулярно-генетических свойств вируса гепатита В (ВГВ) для оптимизации выбора схемы ПВТ.

Материал и методы. В исследование включен 231 пациент с ХГВ. Определяли общеклинические лабораторные параметры крови, вирусную нагрузку ДНК ВГВ, степень фиброза печени. Филогенетический анализ ВГВ проводился у 90 пациентов.

Результаты. Вирусную нагрузку выше 2000 МЕ/мл имели 68,8% пациентов. Филогенетический анализ показал циркуляцию в Гомельской области ВГВ генотипов D (76,7%) и A (22,2%), также был выявлен генотип C. Пациенты с генотипом D имели более высокие показатели печёночных трансаминаз, гамма-глутамил-транспептидазы и индексов фиброза печени ($p < 0,05$), чем пациенты с генотипом A; по уровню вирусной нагрузки различий не выявлено. В ПВТ нуждается 66,7% пациентов с генотипом D и лишь 35% с генотипом A ($p = 0,01$). Использование нуклеоз(т)идных аналогов в качестве стартовой ПВТ оптимально для 86,8% пациентов, имеющих показания к лечению.

Выводы. Определение вирусной нагрузки и генотипа ВГВ имеет большое практическое значение для прогноза тяжести заболевания печени и выбора оптимальной схемы ПВТ.

Ключевые слова: вирус гепатита В, хронический гепатит В, вирусная нагрузка, генотип, противовирусная терапия.

THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS B AND THE CHOICE OF ANTIVIRAL THERAPY FOR ITS TREATMENT ACCORDING TO THE MOLECULAR- GENETIC PROPERTIES OF THE PATHOGEN

¹D. V. Tserashkou, ²V. M. Mitsura, ³E. L. Gasich, ⁴O. V. Osipkina

¹Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus

²Republican Research and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

³Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

⁴Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Background. The clinical course of chronic hepatitis B (CHB) as well as the efficacy of its antiviral therapy depend on the genetic properties of the virus.

Objective. To study the clinical and laboratory parameters of patients with CHB and their dependence on the molecular genetic properties of HBV in order to optimize the choice of antiviral therapy regimen.

Material and methods. The study included 231 patients with CHB. Routine hematological and biochemical tests, serum HBV DNA level, liver fibrosis stage were measured. Phylogenetic analysis of HBV was carried out in 90 patients.

Results. HBV DNA level above 2000 IU/ml was found in 68.8% of patients. Phylogenetic analysis revealed the circulation in Gomel region of HBV genotypes D (76.7%) and A (22.2%), genotype C being detected as well. Patients with genotype D had higher levels of aminotransferases and gamma-glutamyltransferase as well as higher liver fibrosis indices ($p < 0.05$) as compared to those with genotype A; no differences in viral load were found. Antiviral treatment is indicated in 66.7% of patients with genotype D, and only in 35% of those with genotype A ($p = 0.01$). Nucleos(t)ide analogues are optimal as initial antiviral therapy for 86.8% of patients with indications for treatment.

Conclusions. The determination of HBV viral load and genotype is important for predicting liver disease severity and choosing the optimal antiviral therapy regimen.

Keywords: hepatitis B virus, chronic hepatitis B, viral load, genotype, antiviral therapy.

Автор, ответственный за переписку

Терешков Дмитрий Валерьевич, «Гомельская областная инфекционная клиническая больница»,
email: tereshkovd@tut.by

Corresponding author:

Tserashkou Dzmitry V., Gomel Regional Infectious Clinical Hospital,
email: tereshkovd@tut.by

Для цитирования:

Клиническое течение и выбор противовирусной терапии хронического гепатита В с учетом молекулярно-генетических свойств возбудителя / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. Л. Гасич, О. В. Осипкина // Гепатология и гастроэнтерология. 2022. Т. 6, № 1. С. 38-43. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-38-43>

For citation:

Tserashkou DV, Mitsura VM, Gasich EL, Osipkina OV. Clinical course and the choice of antiviral therapy of chronic hepatitis b according to the molecular- genetic properties of the pathogen. Hepatology and Gastroenterology. 2022;6(1):38-43. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-38-43>

Введение

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), остается глобальной социально-экономической и медицинской проблемой. В мире более 257 млн человек имеют хронический гепатит В (ХГВ) и высокий риск развития цирроза печени (ЦП) и рака [1].

Известно, что тяжесть клинического течения и исходы гепатита В детерминированы как факторами хозяина и условиями окружающей среды, так и свойствами вируса. Для прогноза прогрессирования заболевания печени и эффективности противовирусной терапии (ПВТ) при ХГВ большое значение имеет вирусная нагрузка (ВН), а также генотип ВГВ и наличие адаптивных мутаций в его геноме [2, 3]. Уровень ВН ВГВ 2000 МЕ/мл считается пороговым для разграничения неактивной ВГВ-инфекции и ХГВ, а также одним из критериев для назначения ПВТ [4]. Штаммы ВГВ делятся на 10 генотипов и около 40 субтипов на основе дивергенции нуклеотидных последовательностей всего генома более 8 и 4%, соответственно [5, 6]. Для генотипов ВГВ характерно устойчивое географическое распределение, которое в настоящее время все больше меняется вследствие путешествий и миграции [7]. В Республике Беларусь циркулируют генотипы D и A с частотой 80 и 18,7%, соответственно, также обнаружены генотипы C, B и рекомбинантные формы вируса [8]. При ХГВ заболевание печени протекает тяжелее, а ЦП и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) развиваются чаще у пациентов с генотипами C и D, чем с генотипами A и B [9, 10]. Частота биохимической ремиссии и спонтанной элиминации HBsAg значимо выше при генотипе A, чем при генотипе D [11]. Российскими исследователями показана связь генотипа D с большей частотой выраженного фиброза печени, однако у HBeAg-негативных пациентов ВН более 2000 МЕ/мл встречается чаще при генотипе A [12]. В то же время немецкие ученые отмечают, что при HBeAg-негативном ХГВ ВН не зависит от генотипа, но ассоциируется с мутациями в *pre-core*- и *core*-областях генома ВГВ [13]. Смертность от причин, связанных с заболеванием печени, значительно выше среди пациентов, имеющих генотип D ВГВ по сравнению с генотипом A [11, 14]. Актуально изучение клинического

значения генетических факторов ВГВ в разных этнических группах [15].

Показания для лечения ХГВ основаны на сочетании трех критериев: уровне ВН ДНК ВГВ, уровне АЛТ, стадии фиброза печени. Существует два основных варианта лечения пациентов с ХГВ: терапия с применением нуклеоз(т)идных аналогов (НА) и пегилированного интерферона альфа (Пег-ИФН- α). Препараты выбора – НА с высоким порогом лекарственной резистентности (тенофовир, энтекавир), основные преимущества использования которых – высокая и длительная противовирусная эффективность, а также благоприятный профиль безопасности, однако назначение НА сопряжено с неопределенно длительным курсом лечения, с чем связаны значительные финансовые затраты [2, 4]. ПВТ с применением Пег-ИФН- α является альтернативной и может быть назначена при необходимости проведения короткого курса лечения [16]. Лечение Пег-ИФН- α более эффективно у пациентов, инфицированных генотипами A и B, менее успешно при генотипах C и D. Считается, что генотип ВГВ не влияет на вирусологический ответ (ВО) при лечении НА [3, 7]. Основную роль в формировании устойчивости ВГВ к НА играют аминокислотные замены в области обратной транскриптазы полимеразного белка [6]. Исследование на мутации лекарственной устойчивости ВГВ рекомендуется проводить пациентам, которые получали НА в прошлом, а также в ходе ПВТ при наличии признаков первичной резистентности или вирусологического прорыва для выбора оптимальных лечебных опций [2].

Таким образом, приведенные данные показывают клиническую значимость генетических свойств ВГВ и подчеркивают актуальность их изучения среди пациентов с ХГВ в Республике Беларусь.

Цель исследования – изучить клинико-лабораторные параметры пациентов с ХГВ и их зависимость от молекулярно-генетических свойств ВГВ для оптимизации выбора схемы ПВТ.

Материал и методы

В исследование включен 231 пациент с ХГВ, все они проходили лечение в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2014-2020 гг. Характеристика пациентов: 169

мужчин (73,2%) и 62 женщины (26,8%) от 18 до 87 лет, средний возраст (M±SD) 40,9±14,1 года. Критерии исключения: ко-инфекция вирусами иммунодефицита человека, гепатита С, гепатита D; алкогольное поражение печени; пациенты, получающие антикоагулянтную или антиагрегантную терапию. Все участники исследования предоставили информированное письменное согласие на участие в исследовании. На момент включения в исследование пациенты не получали ПВТ.

У всех пациентов общепринятыми методами определяли показатели биохимического анализа крови – аланинаминотрансферазу (АлАТ), аспартатаминотрансферазу (АсАТ), билирубин, гамма-глутамилтранспептидазу (γ-ГТТ), холестерин, щелочную фосфатазу, альбумин, тимоловую пробу; гемограммы – тромбоциты; параметры коагулограммы – протромбин (ПТИ), Международное нормализованное отношение (МНО). Рассчитывались индексы, основанные на непрямых маркерах фиброза: APRI = (АСТ/верхняя граница нормы АСТ)×100/тромбоциты; GUCI = (АСТ/верхняя граница нормы АСТ)×МНО×100/тромбоциты; FIB-4 = (возраст, лет×АСТ)/(тромбоциты×sqrt(АЛТ)); S-index = 1000×ГТТ/(тромбоциты×альбумин²).

Всем пациентам проводилось количественное определение ДНК ВГВ методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов реагентов «АмплиСенс HBV-Монитор-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) и исследование методом иммуноферментного анализа на наличие HBsAg, HBeAg, анти-HBcог IgM, анти-HBcог IgG и анти-HBe IgG с использованием тест-систем «Вектор-БЕСТ» (Россия).

Определение генотипа ВГВ у 41 пациента проводили с помощью молекулярно-генетического анализа на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Определение генотипа, субтипа и мутаций лекарственной резистентности ВГВ методом секвенирования с последующим филогенетическим анализом в 49 образцах выполнено в лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии». Амплификацию Р участка генома ВГВ выполняли методом «гнездовой» in house ПЦР. Секвенирование амплифицированных фрагментов выполняли на автоматическом генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 AVANT (Applied Biosystems, США). Анализ нуклеотидных последовательностей осуществляли с использованием программных продуктов Sequencing Analysis Software v.5.1.1, BioEdit v7.0.9.0, SeqScape v.2.6, Mega v.6.10. Мутации резистентности определяли с использованием стэнфордской базы данных (<https://hivdb.stanford.edu/HBV/>).

Степень выраженности фиброза по классификации METAVIR от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (цирроз печени) оценивали на основании фиброэластографии и/или биопсии печени у 164 пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов MS Office Excel 2010 и Statistica 10. Для анализа данных использовались непараметрические статистические критерии (ранговая корреляция по Спирмену, тест Манна-Уитни, критерий χ² или точный критерий Фишера), уровень p<0,05 считался статистически значимым.

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе преобладали HBeAg-негативные пациенты – 86,6%. По степени фиброза печени пациенты распределились следующим образом: F0 – 63 чел. (38,4%), F1 – 39 чел. (23,8%), F2 – 20 чел. (12,2%), F3 – 9 чел. (5,5%), F4 – 33 чел. (20,1%).

Среди всех пациентов медиана (Me) ВН ДНК ВГВ (25-75%) составила 16501 (941-3,3×10⁶) МЕ/мл. Уровень ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл отмечен у 72 чел. (31,2%), 2000-20000 МЕ/мл – у 46 чел. (19,9%), выше 20000 МЕ/мл – у 113 чел. (48,9%). Таким образом, уровень ВН выше 2000 МЕ/мл и высокий риск прогрессирования заболевания печени имеют 68,8% пациентов.

Не выявлено статистически значимого различия уровней ДНК ВГВ у мужчин и женщин (p=0,78). У HBeAg-позитивных пациентов ВН была значимо выше, чем у HBeAg-негативных (p<0,001), что соответствует данным литературы [2, 4].

Проведен корреляционный анализ по Спирмену ВН ДНК ВГВ с лабораторными показателями и индексами, а также возрастом пациентов и стадией фиброза печени (F0-F4). Уровень ДНК ВГВ имел положительную корреляционную связь с АлАТ (rs 0,44, p<0,001), АсАТ (rs 0,44, p<0,001), тимоловой пробой (rs 0,35, p<0,001), стадией фиброза печени (rs 0,28, p<0,001), МНО (rs 0,21, p=0,014), а также индексами GUCI (rs 0,45, p<0,001), APRI (rs 0,44, p<0,001), FIB-4 (rs 0,26, p<0,001) и S-index (rs 0,25, p<0,001). В то же время с нарастанием ВН ДНК ВГВ снижался уровень тромбоцитов (rs -0,25, p<0,001), альбумина (rs -0,22, p<0,001) и ПТИ (rs -0,21, p=0,001). Не выявлено корреляционной связи между ВН и билирубином, холестерином, щелочной фосфатазой, ГТТ, а также возрастом пациентов (p>0,05).

Проведено сравнение некоторых лабораторных показателей, индексов фиброза и возраста пациентов с ВН ДНК ВГВ ниже и выше 2000 МЕ/мл, данные в виде Me, интерквартильный размах (25-75%) представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Лабораторные показатели и индексы фиброза пациентов с ВН ДНК ВГВ ниже и выше 2000 МЕ/мл

Table 1. – Laboratory parameters and liver fibrosis indices of patients with HBV DNA viral load below and above 2000 IU/ml

Показатель	Вирусная нагрузка ДНК ВГВ		P
	Ниже 2000 МЕ/мл (n=72)	Выше 2000 МЕ/мл (n=159)	
Возраст, лет	39 (31,5-51)	38 (31-51)	0,79
Билирубин, мкмоль/л	16,8 (11,8-28,8)	16,7 (12,4-24,5)	0,96
АЛТ, Е/л	35,8 (23,6-61,6)	63,0 (33,2-137,2)	<0,001
АСТ, Е/л	28,2 (22,5-53,4)	44,5 (28,4-87,0)	<0,001
Тимоловая проба, ед.	2,3 (1,6-3,8)	3,9 (2,1-7,5)	<0,001
Щелочная фосфатаза, Е/л	152,7 (92,9-222,9)	167,0 (94,7-228,4)	0,72
ГГТ, Е/л	30,9 (17,7-68,6)	27,7 (19,0-51,1)	0,44
Холестерин, ммоль/л	4,8 (4,2-5,7)	4,6 (4,0-5,5)	0,15
Альбумин, г/л	42,9 (38,3-45,8)	41,2 (37,5-43,7)	0,02
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	217,5 (175-251,5)	179 (146-220)	<0,001
ПТИ	0,90 (0,84-0,94)	0,88 (0,82-0,93)	0,07
МНО	1,17 (1,10-1,26)	1,20 (1,10-1,28)	0,36
Индекс APRI	0,37 (0,28-0,76)	0,68 (0,38-1,49)	<0,001
Индекс GUCI	0,41 (0,29-1,01)	0,86 (0,47-1,97)	<0,001
Индекс FIB-4	0,89 (0,54-1,93)	1,14 (0,71-2,44)	0,03
S-index	0,07 (0,05-0,22)	0,09 (0,06-0,22)	0,28

У пациентов с ВН более 2000 МЕ/мл статистически значимо выше показатели АЛТ, АсАТ, тимоловой пробы, индексов фиброза GUCI, APRI и FIB-4, а уровень тромбоцитов и альбумина – ниже. Установлено также, что ВН у пациентов с минимальным фиброзом печени (F0-F1) значительно ниже по сравнению с теми, кто имеет степень фиброза F2-F4 ($p=0,003$, рис. 1).

Уровень ДНК ВГВ, МЕ/мл

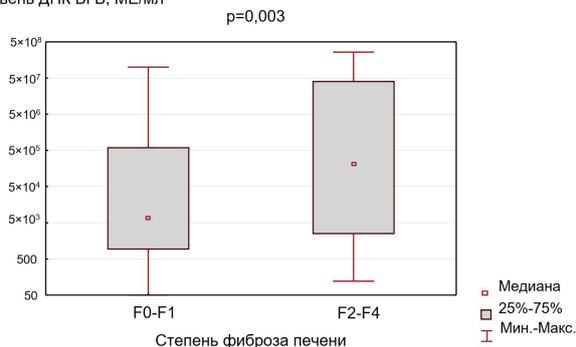


Рисунок 1. – Уровень ДНК ВГВ у пациентов с минимальным (F0-F1) и выраженным (F2-F4) фиброзом печени
Figure 1. – HBV DNA level in patients with minimal (F0-F1) and advanced (F2-F4) liver fibrosis

На основании филогенетического анализа 90 образцов ДНК ВГВ установлено, что 69 проб (76,7%) относились к генотипу D, 20 (22,2%) – к генотипу A, еще 1 – к генотипу C (рис. 2).

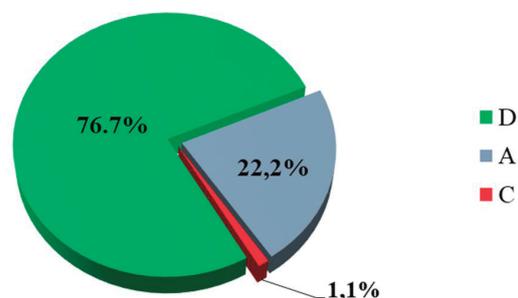


Рисунок 2. – Распределение генотипов ВГВ у пациентов с ХРВ в Гомельской области
Figure 2. – Distribution of HBV genotypes in patients with CHB in Gomel region

Анализ нуклеотидных последовательностей образцов у 49 пациентов показал, что чаще изоленты D генотипа ВГВ представлены субтипом D2 (44,1%), доля D1 и D3 составила 29,4 и 26,5%, соответственно. Генотип A был представлен субтипом A2, генотип C – субтипом C2.

При сравнении групп пациентов с ВГВ генотипов A и D не выявлено различий по полу ($\chi^2=0,39$, $p=0,53$) и между HBeAg-положительными и HBeAg-негативными лицами ($p=0,52$). Сравнительный анализ лабораторных показателей, индексов фиброза и возраста пациентов с ВГВ генотипов A и D, в виде Me, интерквартильный размах (25-75%) представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Лабораторные показатели и индексы фиброза пациентов с ВГВ генотипов А и D
Table 2. – Laboratory parameters and liver fibrosis indices of patients with HBV genotypes A and D

Показатель	Генотип А (n=20)	Генотип D (n=69)	P
Возраст, лет	34 (32-39,5)	38 (32-51)	0,17
Билирубин, мкмоль/л	17,7 (13,6-23,6)	17,6 (13,5-26,0)	0,68
АЛТ, Е/л	32,2 (25,9-55,6)	66,3 (37,6-160,9)	0,009
АСТ, Е/л	27,9 (21,7-34,0)	53,0 (30,0-119,8)	<0,001
Тимоловая проба, ед.	2,5 (2,1-4,2)	3,6 (1,9-8,2)	0,20
Щелочная фосфатаза, Е/л	184,1 (70,6-219,8)	152,0 (72,6-236,5)	0,89
ГГТ, Е/л	21,6 (17,5-35,0)	32,1 (19,4-71,0)	0,03
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,-6,0)	4,5 (3,9-5,4)	0,13
Альбумин, г/л	42,7 (40,4-44,4)	40,6 (37,0-43,2)	0,06
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	193 (167,5-220,5)	170 (136-212)	0,11
ПТИ	0,88 (0,83-0,92)	0,86 (0,79-0,93)	0,49
МНО	1,20 (1,14-1,23)	1,22 (1,10-1,39)	0,31
Индекс APRI	0,36 (0,30-0,60)	0,73 (0,42-2,78)	<0,001
Индекс GUCI	0,43 (0,33-0,92)	1,14 (0,60-5,44)	0,002
Индекс FIB-4	0,86 (0,61-1,10)	1,18 (0,85-2,84)	0,003
S-index	0,07 (0,04-0,08)	0,11 (0,06-0,43)	0,003
ДНК ВГВ, МЕ/мл	$5,2 \times 10^4$ ($8,7 \times 10^3$ - $1,2 \times 10^5$)	$2,2 \times 10^5$ (5×10^3 - $4,4 \times 10^7$)	0,31

Таким образом, у пациентов с ХГВ, имеющих генотип D, показатели АлАТ, АсАТ, γ -ГГТ и индексов фиброза значимо выше, чем у лиц с генотипом А.

Проведенный филогенетический анализ участка Р гена ВГВ генотипа D, выделенных от лиц с минимальным и выраженным фиброзом печени, не выявил видимых различий нуклеотидных последовательностей. Большой интерес представляет дальнейшее изучение роли С и Х генов ВГВ в развитии ЦП и ГЦК при хронической ВГВ-инфекции [6].

При определении потребности в ПВТ среди пациентов с генотипами А и D (согласно рекомендациям EASL 2017 г.) учитывались уровень ВН ДНК ВГВ, активность АлАТ и стадия фиброза печени [4]. Показания к проведению ПВТ имели 53 из 89 пациентов (59,6%). Среди пациентов с генотипом D в лечении нуждались 46 из 69 пациентов (66,7%), с генотипом А – 7 из 20 пациентов (35,0%) ($\chi^2=6,45$, $p=0,01$). Пациенты с генотипом А имеют более высокую вероятность ответа на лечение Пег-ИФН- α , преимуществом которого является ограниченный по времени (48-52 недели) курс лечения, отсутствие риска развития устойчивости вируса и возможность индукции долгосрочного иммунологического контроля [16]. Экономический эффект использования Пег-ИФН- α может быть повышен при соблюдении

правил прекращения лечения у пациентов с ХГВ, основанных на мониторинге уровней HBsAg и ДНК ВГВ во время терапии (EASL 2017) [4]. Для пациентов с генотипом D оптимальный выбор – НА. Из общего числа пациентов, нуждающихся в ПВТ, использование Пег-ИФН- α можно рекомендовать 13,2% (95% ДИ 6,2-25,2%). Для 86,8% пациентов, имеющих показания к лечению, в качестве стартовой ПВТ предпочтительно использование НА.

Среди 49 пациентов, которым проводилось исследование на мутации лекарственной резистентности, у 3 проводилось лечение ламивудином ранее, 46 никогда не получали НА. Ни один из обследованных пациентов не имел лекарственной устойчивости. Таким образом, рутинное определение лекарственной устойчивости ВГВ до начала ПВТ нецелесообразно, так как мутации лекарственной резистентности отсутствовали у лиц, которые не получали лечение НА в прошлом.

Выводы

1. Среди пациентов с хронической ВГВ-инфекцией 68,8% имеют уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл и высокий риск прогрессирования заболевания печени.

2. Доминирующий в Гомельской области генотип D вируса (76,7%) у пациентов с ХГВ свя-

зан с более высокими показателями печёночных трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы и индексов фиброза печени, чем у пациентов с генотипом А, независимо от уровня ВН.

3. Доля пациентов, нуждающихся в ПВТ, значимо выше в группе с генотипом D (66,7%), чем с генотипом А (35%), для 86,8% пациентов, имеющих показания к лечению, в качестве стартовой ПВТ предпочтительно использование НА, 13,2%

пациентов с генотипом А можно рекомендовать терапию ПЭГ-ИФН.

4. Лекарственной устойчивости ВГВ не имел ни один из обследованных пациентов.

5. Определение ВН и генотипа ВГВ имеет большое клиническое значение для прогноза тяжести заболевания печени и выбора оптимальной схемы ПВТ.

References

- World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241565455>
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800.
- Rajoriya N, Combet C, Zoulim F, Janssen HLA. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? *J Hepatol*. 2017;67(6):1281-1297. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.011.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology*. 2014;57(3-4):141-50. doi: 10.1159/000360947.
- Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol*. 2016;64(Suppl 1):S4-S16. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.027.
- Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5427-34. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5427.
- Gasich EL, Eremin VF, Nemira AS. Molekuljarnaja jepidemiologija genotipov virusa gepatita B, izolirovannyh v Respublike Belarus [Molecular epidemiology of hepatitis B virus genotypes isolated in Belarus]. *VICH-infekcija i immunosupressii [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]*. 2016;8(4):43-54. (Russian).
- Tanwar S, Dusheiko G. Is there any value to hepatitis B virus genotype analysis? *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(1):37-46. <https://doi.org/10.1007/s11894-011-0233-5>.
- Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(3):249-255. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.010>.
- Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1848-56. doi: 10.1053/gast.2002.37041.
- Chulanov VP, Mamonova NA, Karandashova IV, Pimenov NN, Neverov DA, Komarova SV, Masalev VV, Sagalova OI, Sleptsova SS, Simakova AI, Volchkova EV. Klinicheskoe znachenie geneticheskogo raznoobrazija virusa gepatita B [Clinical significance of genetic diversity of hepatitis B virus]. *Infekcionnye bolezni [Infectious diseases]*. 2016;14(4):18-25. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-4-18-25>. (Russian).
- Kuhnhen L, Jiang B, Kubesch A, Vermehren J, Knop V, Susser S, Dietz J, Carra G, Finkelmeier F, Grammatikos G, Zeuzem S, Sarrazin C, Hildt E, Peiffer KH. Impact of HBV genotype and mutations on HBV DNA and qHBsAg levels in patients with HBeAg-negative chronic HBV infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1523-1535. doi: 10.1111/apt.14636.
- Milosevic I, Delic D, Lazarevic I, Pavlovic IP, Korac M, Bojovic K, Jevtovic D. The significance of hepatitis B virus (HBV) genotypes for the disease and treatment outcome among patients with chronic hepatitis B in Serbia. *J Clin Virol*. 2013;58(1):54-8. doi: 10.1016/j.jcv.2013.06.017.
- Forde KA. Ethnic Disparities in Chronic Hepatitis B Infection: African Americans and Hispanic Americans. *Curr Hepatol Rep*. 2017;16(2):105-112. doi: 10.1007/s11901-017-0348-8.
- Viganò M, Grossi G, Loglio A, Lampertico P. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? *Liver Int*. 2018;38(Suppl 1):79-83. doi: 10.1111/liv.13635.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах

Терешков Дмитрий Валерьевич, «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», email: tereshkovd@tut.by, ORCID: 0000-0003-1974-5355

Мицура Виктор Михайлович, д-р мед. наук, доц., ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», email: mitsura_victor@tut.by, ORCID: 0000-0002-0449-5026

Гасич Елена Леонидовна – д-р биол. наук, доцент, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», email: elena.gasich@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3662-3045

Осипкина Ольга Викторовна, УО «Гомельский государственный медицинский университет», email: olga.osipkina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1931-4224

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

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors

Tserashkou Dzmitry V., Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, email: tereshkovd@tut.by, ORCID: 0000-0003-1974-5355

Mitsura Viktor M., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Republican Research and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, email: mitsura_victor@tut.by, ORCID: 0000-0002-0449-5026

Gasich Elena L., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, email: elena.gasich@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3662-3045

Osipkina Olga V., Gomel State Medical University, email: olga.osipkina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1931-4224

Поступила: 11.04.2022

Принята к печати: 26.04.2022

Received: 11.04.2022

Accepted: 26.04.2022