

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ HBV-ИНФЕКЦИИ

*Е.Н.Прийма, **Ю.В.Останкова, *М.Ю.Буцкая, **А.В.Семёнов

CURRENT ASPECTS OF SPECIFIC LABORATORY DIAGNOSIS OF HBV INFECTION

*E.N.Priyma, **Yu.V.Ostankova, *M.Yu.Butskaya, **A.V.Semenov

**Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, **Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, priima-e@rambler.ru*

Целью работы явилось обоснование необходимости использования современных молекулярно-биологических / генетических методов диагностики при острой и хронической HBV-инфекции. Пациенты и методы. Генотипирован вирус у 85 пациентов с острым (n=40) и хроническим (n=45) гепатитом В. Проведён сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов А (16,8%) и D (81,2%) и pre-core/core мутаций, а также и их влияние на клиническое течение. Результаты. У анализируемых пациентов чаще определялся генотип D (81,2%) и достоверно реже — генотип А (16,8%). Установлено статистически значимое преобладание генотипа А у пациентов с хроническим течением заболевания: 24,4% и 12,5% ($p \leq 0,05$). Значимых различий в показателях биохимического анализов крови и ВН в зависимости от генотипа вируса выявлено не было. Мутации в положении РС кодон 28 и BCP (a1762 / g1764) достоверно чаще возникают при А генотипе вируса гепатита В (79,5%). При ХГВ преобладает развитие двойных мутаций BCP a1762 / g1764, встречающихся в 80,0% случаев. У пациентов, инфицированных ВГВ с мутацией участка BCP, определены более выраженные гипербилирубинемия и снижение белково-синтетической функции печени, что повышает риск развития неблагоприятных исходов и осложнений. Заключение. На основании результатов молекулярно-генетической диагностики ВГВ можно прогнозировать вероятность развития тяжёлого течения заболевания, возникновения осложнений и хронизации процесса, что позволит оптимизировать этиотропную терапию и тем самым предупредить неблагоприятные исходы при ХГВ.

Ключевые слова: острый гепатит В, хронический гепатит В, генотип вируса, мутации вируса гепатита В, молекулярно-генетические методы диагностики

Summary. Purpose. The aim of the work was to substantiate the need for the use of modern molecular-biological / genetic diagnostic methods for acute and chronic HBV infection. Patients and methods. The virus was genotyped in 85 patients with acute (n=40) and chronic (n=45) hepatitis B. A comparative analysis was made of the frequency of occurrence of genotypes A (16.8%) and D (81.2%) and pre-core / core mutations, as well as their effect on the clinical course in acute and chronic hepatitis B. Results. In the analyzed patients, genotype D dominates (81.2%) and significantly less frequently genotype A (16.8%). A statistically significant predominance of genotype A was found in patients with a chronic course of the disease: 24.4% and 12.5% ($p \leq 0.05$). Significant differences in the indicators of biochemical blood tests and VL depending on the genotype of the virus were not detected. Mutations at position PC codon 28 and BCP (a1762 / g1764) are significantly more likely to occur with the A genotype of hepatitis B virus (79.5%). In chronic hepatitis B, the development of double mutations BCP a1762 / g1764 prevails, found in 80.0% of cases. In patients infected with HBV with a mutation in the BCP site, more pronounced hyperbilirubinemia and a decrease in the protein-synthetic function of the liver were identified, which increases the risk of adverse outcomes and complications. Conclusion. Based on the results of the molecular genetic diagnosis of HBV, it is possible to predict the likelihood of developing a severe course of the disease, the occurrence of complications and a chronic process, which will optimize etiotropic therapy and thereby prevent adverse outcomes in HBV.

Keywords: acute hepatitis B, virus genotype, mutations of hepatitis B virus, molecular and genetic methods of diagnostics

Ежегодно от заболеваний печени, вызванных вирусом гепатита В (ВГВ) в мире, умирает порядка 680 000 человек [1, 2]. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала глобальную стратегию по ликвидации вирусного гепатита В (ГВ) как основной угрозы здоровью населения к 2030 г. [3]. В настоящее время основными методами, используемыми для достижения элиминации ВГВ, являются иммунопрофилактика, современные подходы к терапии, а также диагностики и острой (ОГВ) и хронической (ХГВ) HBV-инфекции [4-6].

В настоящее время для диагностики HBV-инфекции в клинической практике используются преимущественно серологические методы [7-9]. Они применяются для выявления специфических маркё-

ров ВГВ — антигенов и антител, сочетание которых позволяет подтвердить диагноз острой или хронической HBV-инфекции [8, 9]. HBsAg — основной серологический маркер ВГВ, снижение его титров, эрадикация и / или сероконверсия (HBsAg—HbsAb) подтверждает диагноз, выздоровление и эффективность этиотропной терапии [6, 10-12]. Специфическим и наиболее достоверным маркёром, указывающим на острое течение инфекции, является HBcorAbIgM, который появляется в конце инкубационного периода и сохраняется в течение всего периода клинических проявлений. Сероконверсия с заменой на HBcorAbIgG указывает на окончание репликации вируса и выздоровление пациента [12, 13]. Наряду с HBsAg, до появления признаков синдрома цитолиза в

Таблица 1

Сравнительная характеристика серологических и биохимических показателей при ОГВ и ХГВ ($M \pm \sigma$)

Показатель	Течение гепатита В		p
	острое (n = 40)	хроническое (n = 45)	
HBsAg (+), %	100	100	1
HB core IgM (+), %	100	0	$\leq 0,05$
HB core IgG (+), %	0	100	$\leq 0,05$
HBeAg (+), %	98,8	0	$\leq 0,05$
АлАТ, МЕ/л	2511,1 $\pm$ 1044,0	69,3 $\pm$ 30,3	$\leq 0,05$
АсАТ, МЕ/л	1011,7 $\pm$ 798,0	20,0 $\pm$ 9,1	$\leq 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л	241,8 $\pm$ 38,6	21,3 $\pm$ 7,8	$\leq 0,05$
ПТИ(%)	56,4 $\pm$ 11,3	91,0 $\pm$ 6,7	$\leq 0,05$

сыворотке крови, определяется HBeAg. Наличие обоих антигенов отражает продолжающуюся репликативную фазу острой HBV-инфекции, а его циркуляция в сыворотке крови более 2—3 месяцев свидетельствует о возможной хронизации инфекционного процесса [12, 13]. В Российской Федерации (РФ), согласно регламентирующим документам, наличие в крови HBsAb в сочетании HBsAg и при отсутствии HBsAg расценивается как завершение острой HBV-инфекции [7].

Кроме серологических, разработаны и широко применяются молекулярно-биологические методы при остром и хроническом течении HBV-инфекции. Полимеразно-цепная реакция (ПЦР) позволяет определить ДНК ВГВ в плазме крови (качественный метод) и ее количество — уровень вирусной нагрузки (ВН), что необходимо при решении тактики ведения пациентов [10, 13]. Известно, что уровень ВН и генотип / субтип ВГВ коррелируют с эффективностью этиотропных лекарственных препаратов и влияют на их выбор [14–17]. В последнее время стали доступны современные молекулярно-генетические методы, позволяющие определить изменения, произошедшие в геноме ВГВ (заменой нуклеотидных последовательностей), то есть появление мутаций [18, 19]. В настоящее время единое мнение специалистов о необходимости использования данных методов в реальной клинической практике отсутствует. Поэтому необходимы дополнительные исследования по обоснованию клинической значимости молекулярно-биологических и молекулярно-генетических методов и внедрение их в практическое здравоохранение, что расширит стандарты специфической лабораторной диагностики.

Цель исследования. Обосновать необходимость использования современных молекулярно-биологических / генетических методов диагностики при острой и хронической HBV-инфекции.

Материалы и методы. Исследование выполнено на кафедре инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Молекулярно-генетическое исследование ВГВ проведено на базе ФБУН НИИ микробиологии и эпидемиологии имени Л.Пастера.

В исследование включено 85 пациентов: 45 с ХГВ и 40 — с ОГВ. У всех пациентов методом иммуноферментного анализа (ИФА) подтверждено моноинфицирование. Всем пациентам проведены серологическая и ПЦР-диагностика HBV-инфекции, а также традиционный комплекс биохимических показателей крови. Секвенирование ВГВ проводилось на генетическом анализаторе ABI-PRISM 3100 (“Applied Biosystems” (США)) с определением генотипа / субтипа ВГВ в изолятах. Полученные фрагменты первичного сравнительного анализа определяли с помощью программы NCBI Blast. Мутации pre-core/core областей генома ВГВ: BCP A 1762/ G 1764 и T1762/A1724 и PCcodon 28 определены с использованием коммерческой тест-системы INNO-LIPA HBV PreCore (США) согласно прилагаемой аннотации.

Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2007 и SPSS Statistica 17.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Для сравнения двух выборок использовался U тест Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение. При сборе анамнеза заболевания установлено, что средний возраст пациентов с ОГВ и ХГВ статистически не различался и составил $37,1 \pm 11,5$ лет и с ХГВ — $47,9 \pm 14,3$ года ($p \geq 0,05$).

Острое течение ВГВ подтверждалось определением в сыворотке крови у пациентов HBsAg в сочетании с анти-HBcore IgM, а также увеличением активности АлАТ до 1000 и более МЕ/л (средний показатель АлАТ составил $2511,1 \pm 1044,0$ МЕ/л).

При ХГВ активность АлАТ превышала нормальные показатели 10,7% пациентов, среднее значение — $69,3 \pm 30,3$ МЕ/л. Сравнительная характеристика маркеров ВГВ и основных биохимических показателей в зависимости от формы заболевания представлена в табл. 1.

У пациентов с ОГВ было установлено тяжёлое течение заболевания, поскольку средний показатель билирубина составил $241,8 \pm 38,6$ Мкмоль/л. При проведении молекулярно-биологической диагностики медиана ВН у пациентов с ОГВ составила $4,67 \times 10^5$ ($2,01 \times 10^5 / 3,78 \times 10^6$) и с ХГВ $2,2 \times 10^5$ ($1,95 \times 10^3 / 5,07 \times 10^7$), что явилось показанием для назначения ПБТ. Изменения ВН в зависимости от недели ПБТ приведены в табл. 2.

Таблица 2
Изменение уровня ВН на фоне ПБТ, при ОГВ и ХГВ (МЕ (25/75))

Неделя ПБТ	Уровень ВН, МЕ/мл (МЕ (25/75))		p
	ОГВ	ХГВ	
W0	$4,67 \times 10^5 (2,01 \times 10^5 / 3,78 \times 10^6)$	$2,2 \times 10^5 (1,95 \times 10^3 / 5,07 \times 10^7)$	$\geq 0,05$
W4	$3,27 \times 10^4 (1,25 \times 10^3 / 5,83 \times 10^5)$	$6,2 \times 10^4 (1,15 \times 10^2 / 8,67 \times 10^6)$	$\geq 0,05$
W12	$1,23 \times 10^3 (1,12 \times 10^2 / 2,73 \times 10^3)$	$9,5 \times 10^2 (1,04 \times 10^2 / 1,15 \times 10^3)$	$\geq 0,05$
W24	неопределяемый	$3,4 \times 10^2 (1,1 \times 10^2 / 5,8 \times 10^2)$	$\leq 0,05$

Примечание: W — неделя терапии

Через 12 недель терапии у 15% ($n = 6$) пациентов с ОГВ уровень ВН достиг неопределяемого. У пациентов с ХГВ ВН достигла неопределяемого уровня к 52 неделе терапии только у 93,3% ($n=42$) пациентов, у 6,7% пациентов ($n=3$) произошёл вирусологический прорыв, что требовало замены препарата. Вышесказанное является подтверждением значи-

мости молекулярно-биологической диагностики на всех этапах проведения ПБТ.

На сегодняшний день географическому распределению генотипов вируса посвящено достаточно большое количество публикаций. Известно, что для Северо-Западного федерального округа в целом, в том числе и для Санкт-Петербурга, характерна циркуляция ВГВ трёх генотипов — А, С и D, с преобладанием последнего [20, 21]. Данная информация подтверждается и результатами нашего исследования: генотип D определялся в 81,2% случаев ($n=69$), генотип А — 18,8% ($n=16$). Распределение генотипов в зависимости от формы течения ГВ приведено в табл. 3.

Установлено статистически значимое преобладание генотипа А у пациентов с хроническим течением заболевания в сравнении с острым: 24,4% и 12,5% ($p \leq 0,05$).

При ОГВ не установлено влияния генотипов на уровень вирусной нагрузки (ВН). При ХГВ генотипа D медиана ВН была достоверно больше, чем при генотипе А, данные приведены в табл. 4.

Известно более 150 мутаций ВГВ и их влияние на течение и эффективность терапии при остром и хроническом ГВ. Однако, по литературным данным, определение мутаций вируса во многих странах не проводится из-за трудоёмкости данного исследования [4, 8, 15, 18, 19]. В связи с вышесказанным вопрос о влиянии мутаций генома ВГВ на клиническое течение и эффективность этиотропной терапии изучены недостаточно. В нашем исследовании пациентам были определены наиболее часто встречаемые мутации — pre-core и core областей генома вируса.

Из образцов плазмы крови от пациентов с ОГВ в 30,0% ($n=12$) и в 22,2% ($n=10$) с ХГВ был выделен «мутантный» штамм вируса. Определены pre-core/core мутации, в положении РС кодон 28 и ВСР (a1762/g1764). По мнению отечественных и зарубежных авторов, данные мутации способствует развитию тяжелых форм заболевания при ОГВ и переходу заболевания в хроническое течение. При ХГВ данные мутации повышают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [22, 23]. Исследования показали, что двойная мутация ВСР A1762/G1764 встречается наиболее часто при ХГВ и нередко сопровождается дополнительными «точечными мутациями», что может способствовать более тяжёлому течению заболевания и ухудшению общего самочувствия [18, 19]. В нашей выборке у пациентов с ХГВ мутация ВСР A1762/G1764 встречалась достоверно чаще, чем при ОГВ ($p \leq 0,05$), данные приведены в табл. 5.

У двоих пациентов (20,0%) с ХГВ определены сочетанные мутации РСcodon 28 и ВСР (a1762/g1764).

В литературе встречаются данные, что генотипы ВГВ могут оказывать влияние на развитие мутаций [13, 17]. В нашем исследовании в 79,5% ($n=12$) случаев выделены мутантные штаммы из плазмы крови пациентов, инфицированных ВГВ генотипа А, в то время как у пациентов, инфицированных вирусом генотипа D, мутантные штаммы определены в 14,4% ($n=10$) случаев.

Таблица 3

Структура генотипов ВГВ у пациентов с ОГВ и ХГВ

Генотип ВГВ	Течение гепатита В		p
	острое (<i>n</i> = 40)	хроническое (<i>n</i> = 45)	
	количество пациентов абс. (%)	количество пациентов, абс. (%)	
A	5(12,5%)	11(24,4%)	≤ 0,05
D	35 (87,5%)	34 (75,6%)	≥ 0,05

Таблица 4

Показатель ВН в зависимости от генотипов у пациентов с ОГВ и ХГВ (МЕ (25/75))

Показатель	Генотип		p
	A Ме (25/75)	D Ме (25/75)	
ВНпри ОГВ (МЕ/мл)	2,01×10 ⁵ (4,67×10 ⁵ /3,78×10 ⁶)	1,20×10 ⁵ (7,40×10 ⁴ /6,80×10 ⁶)	≥ 0,05
ВН при ХГВ (МЕ/мл)	2,2 x 10 ³ (1,95 x 10 ³ / 5,07 x 10 ³)	4,6 x 10 ⁵ (2,07 x 10 ³ / 7,17 x 10 ⁷)	≤ 0,05

Таблица 5

Частота встречаемости мутаций генома при остром и хроническом гепатите В (%)

Разновидность мутации	Течение гепатита В		p
	острое (<i>n</i> =12)	хроническое (<i>n</i> =10)	
	частота встречаемости (%)	частота встречаемости (%)	
РС codon 28	75,0% (<i>n</i> =9)	40,0% (<i>n</i> =4)	≥ 0,05
BCP (a1762/g1764)	25,0% (<i>n</i> =3)	80,0% (<i>n</i> =8)	≤ 0,05

Для выявления влияния pre-core/ core мутаций на течение ГВ, были сформированы две группы:

— группа 1: пациенты с наличием мутации РСcodon 28 (*n*=11).

— группа 2: пациенты с наличием двойной мутации BCP a1762/g1764 (*n*=6).

Двое пациентов с сочетанными мутациями в исследование не включались.

У всех пациентов с ХГВ отсутствовали фибротические изменения в печени (F0 по шкале METAVIR).

Течение ГВ у пациентов с наличием двойной мутации BCP a1762/g1764, по сравнению с пациентами, инфицированными ВГВ с мутацией РСcodon 28, характеризовалось более выраженной гипербилирубинемией: 231,3±42,1 Мкмоль/л и 127,0±92,0 Мкмоль/л (*p*=0,04). При инфицировании штаммом ВГВ с мутацией BCP определена достоверно выраженная недостаточность белково-синтетической функции печени, которая проявлялась гипопротеинемией 52,0±1,2 г/л и 61,9± 3,3 г/л (*p*≤ 0,05) и гипопальбуминемией 26,5 ± 1,4 г/л и 30,0±2,8 г/л (*p*=0,04), а также статистически значимо низким уровнем ПТИ

57,6 ±4,9% и 68,0 ±3,0% (*p*≤ 0,05). Статистически значимых различий между цитолитической активностью ферментов и ВН в обеих группах не установлено (табл. 6).

Вышеперечисленные клинико-лабораторные характеристики свидетельствуют о более тяжелом течении ОГВ при наличии двойной BCP a1762/g1764 мутации вируса, что повышает риск развития неблагоприятных исходов и осложнений, таких как переход в хроническое течение при ОГВ, развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при ХГВ. По описанию разных авторов, двойные BCP (A1762/G1764) мутации утяжеляют течение ГВ и способствуют развитию острой печеночной недостаточности [18, 19]. Без своевременно начатой терапии ОГВ с мутантным штаммом вируса, сопровождающимся развитием ОПЭ, повышается риск летального исхода [18].

Заключение. Серологические методы остаются основными и не теряют своей актуальности в диагностике ГВ. Молекулярно-биологическая диагностика ВГВ является основным критерием для назначения и оценки эффективности ПВТ. Проведение мо-

Таблица 6

Данные лабораторного обследования пациентов с ГВ в зависимости от разновидности pre-core/ core мутации вируса ($M \pm \sigma$; ME 25/75)

Показатель	Группа 1 ($n=11$)	Группа 2 ($n=6$)	p
АлАТ, МЕ/л	1551,4 $\pm$ 571,8	1920,0 $\pm$ 341,5	$\geq 0,05$
АсАТ, МЕ/л	984,5 $\pm$ 453,2	1132,0 $\pm$ 78,0	$\geq 0,05$
Общий билирубин Мкмоль/л	127,0 $\pm$ 92,0	231,3 $\pm$ 42,1	0,04
Албумины, г/л	30,0 $\pm$ 2,8	23,5 $\pm$ 1,4	0,04
Гамма-глобулины, %	27,5 $\pm$ 9,8	26,0 $\pm$ 7,5	$\geq 0,05$
Общий белок, г/л	61,9 $\pm$ 3,3	52,0 $\pm$ 1,2	0,03
ПТИ, %	56,5 (47,3/59,5)	64,0 (58,0/68,5)	0,04
Вирусная нагрузка, Ме (25/75)	5,42x10 ⁵ (8,45x10 ⁵ /3,78x10 ⁶)	5,72x10 ⁵ (7,4x10 ⁴ /6,7x10 ⁵)	$\geq 0,05$

лекулярно-генетических исследований ВГВ, имеет большое значение для прогнозирования течения и развития осложнений при острой и хронической HBV-инфекции.

В настоящее время в Санкт-Петербурге циркулирует два генотипа вируса: А и D с доминированием последнего (93,3%). Несмотря на то, что по данным нашего исследования влияния генотипов на течение острой и хронической HBV-инфекции не установлено, из плазмы крови пациентов, инфицированных ВГВ генотипа А, чаще выделяют мутантные штаммы вируса (75,0%), которые способствуют более тяжёлому течению острой и хронической HBV-инфекции.

Pre-core/core мутации ВГВ определяются в 52,2% случаев. При ХГВ преобладает развитие двойных мутаций ВSPa1762/g1764, встречающихся в 80,0% случаев. На основании результатов молекулярно-генетической диагностики ВГВ можно прогнозировать вероятность развития тяжёлого течения заболевания, возникновения осложнений и хронизации процесса, что позволит оптимизировать этиотропную терапию и тем самым предупредить неблагоприятные исходы при ХГВ.

1. Harper McNaughton A.L. [et al]. Insights from Deep Sequencing of the HBV Genome-Unique, Tiny, and Misunderstood // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156. № 2. P. 384-399.
2. Easterbrook P.J. [et al]. Diagnosis of Viral Hepatitis. Diagnosis of viral hepatitis // *OpinHIV/AIDS*. 2017. Vol. 12. № 3. P. 302-314.
3. Михайлов М.И. [и др.]. Вирусные гепатиты — проблема общественного здоровья в Российской Федерации // *Вестник ВШОУЗ*. 2018. № 2. С. 20-29.
4. Lin C.L., Kao J.H. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants // *J. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017. Vol. 31. № 3. P. 249-255.
5. Streinu-Cercel A. [et al]. Treatment with lamivudine and entecavir in severe acute hepatitis B // *Send to Indian J Med Microbiol*. 2016. Vol. 34(2). P. 166-172.
6. Эсауленко Е.В. [и др.]. Эффективность применения противовирусной терапии при лечении тяжёлых форм остро-

го гепатита В // *Журнал инфектологии*. 2015. Т. 7. № 4. С. 51-56.

7. Николенко О.Ю. [и др.]. Современные методы лабораторной диагностики вирусных гепатитов // *Актуальные проблемы диагностики инфекционных заболеваний (микробиология, биотехнология, эпидемиология, паразитология)*. Донецк, 2015. С. 113-117.
8. Jackson K., Locamini S., Gish R. Diagnostics of Hepatitis B Virus: Standard of Care and Investigational // *Clin Liver Disease (Hoboken)*. 2018. Vol. 12. № 1. P. 5-11.
9. Кюрегян К.К., Дьярассуба А., Михайлов М.И. Лабораторная диагностика вирусных гепатитов // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2015. № 2(11). С. 26-36.
10. Terrault N.A. [et al]. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B / AASLD 2018 Hepatitis B Guidance // *Hepatology*. 2018. Vol. 67. № 4. P. 1560-1599.
11. Corrêa A.S.M. [et al]. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted HBV infection before and after the implementation of HBV-NAT in northern Brazil // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. № 12. PMID: 30566494.
12. Tonetto P.A., Gonçalves N.S., Fais V.C. Hepatitis B virus: molecular genotypes and HBeAg serological status among HBV-infected patients in the southeast of Brazil // *BMC Infect Dis*. 2009. Vol. 9. P. 149.
13. Coffin C.S., Zhou K., Terrault N.A. New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic HBV Infection // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156. № 2. P. 355-368.
14. Эсауленко Е.В. [и др.]. Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляции с лабораторно-морфологическими показателями // *Журнал инфектологии*. 2012. Т. 4. № 2. С. 67-72.
15. Mina T. [et al]. Genomic Diversity of Hepatitis B Virus Infection Associated with Fulminant Hepatitis B Development // *J. Hepatitis Monthly*. 2015 Jun 23. Vol. 15(6). e29477. doi: 10.5812/hepatmon.29477v2.
16. Boyd A., Moh R., Maylin S. Effect of hepatitis B virus (HBV) surface-gene variability on markers of replication during treated human immunodeficiency virus-HBV infection in Western Africa // *Liver Int*. 2019. Vol. 39(2). P. 280-289.
17. Lin C.L., Kao J.H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances // *J. Gastroenterology. Hepatology*. 2011. Vol. 1. P. 123-130.
18. Прийм Е.Н., Алексеева М.В., Иванова Н.В. Влияние мутаций в pre-core области генома вируса гепатита В на эффективность терапии острого гепатита В // *Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Материалы V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием*. Сочи, 2018. С. 195-197.

19. Xiao-Ling W. [et al]. Mutations in pre-core and basic core promoter regions of hepatitis B virus in chronic hepatitis B patients // *Journal Gastroenterology*. 2016. Vol. 22. № 11. P. 3268-3274.
20. Эсауленко Е.В. [и др.]. Особенности распространения генотипов вируса гепатита В в субъектах Северо-Западного федерального округа // *Инфекция и иммунитет*. 2017. № 5. С. 103.
21. Герасимова В.В. [и др.]. Молекулярно-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В // *Инфекция и иммунитет*. 2015. Т. 5. № 4. С. 297-302.
22. Базин И.С. [и др.]. Социально-экономическое бремя гепатоцеллюлярной карциномы в Российской Федерации // *Креативная хирургия и онкология*. 2011. № 4. С. 22-25.
23. Ивашкин В.Т. [и др.]. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009. Т. 19. № 1. С. 4-15.
11. Corrêa A.S.M. [et al]. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted HBV infection before and after the implementation of HBV-NAT in northern Brazil. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 12, PMID: 30566494.
12. Tonetto P.A., Gonçalves N.S., Fais V.C. Hepatitis B virus: molecular genotypes and HBeAg serological status among HBV-infected patients in the southeast of Brazil. *BMC Infect Dis.*, 2009, vol. 9, p. 149.
13. Coffin C.S., Zhou K., Terrault N.A. New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic HBV Infection. *Gastroenterology*, 2019, vol. 156, no. 2, pp. 355-368.
14. Esaulenko E.V. [et al]. Virusnaya nagruzka pri khronicheskom gepatite V: korrelyatsii s laboratorno-morfologicheskimi pokazatelyami [Viral load in chronic hepatitis B: correlation with laboratory and morphological parameters]. *Zhurnal infektologii*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 67-72.
15. Mina T. [et al]. Genomic Diversity of Hepatitis B Virus Infection Associated with Fulminant Hepatitis B Development. *J. Hepatitis Monthly*, 2015 Jun 23, vol. 15(6), e29477. doi: 10.5812/hepatmon.29477v2.
16. Boyd A., Moh R., Maylin S. Effect of hepatitis B virus (HBV) surface-gene variability on markers of replication during treated human immunodeficiency virus-HBV infection in Western Africa. *Liver Int.*, 2019, vol. 39(2), pp. 280-289.
17. Lin C.L., Kao J.H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J. Gastroenterology. Hepatology*, 2011, vol. 1, pp. 123-130.
18. Priyama E.N., Alekseeva M.V., Ivanova N.V. Vliyanie mutatsiy v pre-core oblasti genoma virusa gepatita V na effektivnost' terapii ostrogo gepatita [Influence of HBV pre-core genomic mutations on efficacy of therapy of acute hepatitis B] *V. Proc. of "Sotsial'no-znachimye i osobo opasnye infektsionnye zabolevaniya-V"*. Sochi, 2018, pp. 195-197.
19. Xiao-Ling W. [et al]. Mutations in pre-core and basic core promoter regions of hepatitis B virus in chronic hepatitis B patients. *Journal Gastroenterology*, 2016, vol. 22, no. 11, pp. 3268-3274.
20. Esaulenko E.V. [et al]. Osobennosti rasprostraneniya genotipov virusa gepatita V v sub"ektakh Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga [Peculiarities of the dissemination of hepatitis virus genotype B in North-Western Federal District (Russia)]. *Infektsiya i immunitet*, 2017, no. 5, p. 103.
21. Gerasimova V.V. [et al]. Molekulyarno-epidemiologicheskie osobennosti virusnogo gepatita V [Molecular and epidemiological features of viral hepatitis B]. *Infektsiya i immunitet*, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 297-302.
22. Bazin I.S. [et al]. Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya gepatotsellyulyarnoy kartsinomy v Rossiyskoy Federatsii [Social and economic burden of hepatocellular carcinoma in the Russian Federation]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*, 2011, no. 4, pp. 22-25.
23. Ivashkin V.T. [et al]. Faktory riska razvitiya gepatotsellyulyarnoy kartsinomy [Risk factors of development of hepatocellular carcinoma]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2009, vol. 19, no. 1, pp. 4-15.

References

1. McNaughton A.L. [et al]. Insights from Deep Sequencing of the HBV Genome-Unique, Tiny, and Misunderstood. *Gastroenterology*, 2019, vol. 156, no. 2, pp. 384-399.
2. Easterbrook P.J. [et al]. Diagnosis of Viral Hepatitis. *Diagnosis of viral hepatitis. OpinHIVAIDS*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 302-314.
3. Mikhaylov M.I. [et al]. Virusnye gepatity — problema obshchestvennogo zdorov'ya v Rossiyskoy Federatsii [Viral Hepatitis as a public health issue in the Russian Federation]. *Vestnik VShOUZ*, 2018, no. 2, pp. 20-29.
4. Lin C.L., Kao J.H. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *J. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2017, vol. 31, no. 3, pp. 249-255.
5. Streinu-Cercel A. [et al]. Treatment with lamivudine and entecavir in severe acute hepatitis B. *Send to Indian J Med Microbiol.*, 2016, vol. 34(2), pp. 166-172.
6. Esaulenko E.V. [et al]. Effektivnost' primeneniya protivovirusnoy terapii pri lechenii tyazhelykh form ostrogo gepatita V [Efficiency of anti-viral therapy application in the treatment of severe forms of acute hepatitis B]. *Zhurnal infektologii*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 51-56.
7. Nikolenko O.Yu. [et al]. Sovremennyye metody laboratornoy diagnostiki virusnykh gepatitov [Modern laboratory diagnostic tools for viral hepatitis]. *Proc. of "Aktual'nye problemy diagnostiki infektsionnykh zabolevaniy (mikrobiologiya, biotekhnologiya, epidemiologiya, parazitologiya)"*. Donetsk, 2015, pp. 113-117.
8. Jackson K., Locarnini S., Gish R. *Diagnostics of Hepatitis B Virus: Standard of Care and Investigational*. Clin Liver Disease (Hoboken), 2018, vol. 12, no. 1, pp. 5-11.
9. Kyuregyan K.K., D'yarrassuba A., Mikhaylov M.I. *Laboratornaya diagnostika virusnykh gepatitov* [[Laboratory diagnostics of viral hepatitis]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2015, no. 2(11), pp. 26-36.
10. Terrault N.A. [et al]. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B / AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, 2018, vol. 67, no. 4, pp. 1560-1599.