



КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОМА ВИРУСА ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В

Прийма Е.Н.¹, Новак К.Е.¹, Захаров К.А.¹, Останкова Ю.В.², Буцкая М.Ю.^{1,2}, Эсауленко Е.В.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

✓ Резюме

Цель. Обосновать необходимость использования молекулярно-генетических методов диагностики гепатита В для прогноза течения заболевания и выбора терапевтической тактики.

Материалы и методы. Проведено секвенирование вируса гепатита В с определением генотипа и pre-core/core мутаций в образцах крови, полученных у пациентов с острым (n=40) и хроническим (n=102) гепатитом. Методом статистического анализа устанавливали зависимость формы клинического течения заболевания и эффективности этиотропной терапии с использованием нуклеотидных аналогов от молекулярно-генетической характеристики вируса.

Результаты. Установлено двукратное статистически значимое преобладание генотипа А у пациентов с ХГВ в сравнении с ОГВ (24,4% и 12,5% соответственно). У всех пациентов, независимо от формы течения гепатита В и инфицирования «мутантным» или «диким» штаммом вируса на фоне этиотропной терапии достигнуто снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. При остром гепатите В – ДНК ВГВ не определялась в 100% случаев на 24 неделе терапии, при сероконверсии по HBsAg на 36 неделе; при хроническом гепатите В – на 36 неделе без сероконверсии по HBsAg.

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, молекулярно-генетические методы диагностики, генотип вируса, мутации вируса

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MOLECULAR GENETIC STUDY OF THE VIRUS GENOME IN ACUTE AND CHRONIC HEPATITIS B

Priyma E.N.¹, Novak K.E.¹, Zakharov K.A.¹, Ostankova Yu.V.², Butskaya M.A.^{1,2}, Esaulenko E.V.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg,

²Federal budgetary institution of science "St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare

✓ Resume

Target. To substantiate the need to use molecular genetic methods for diagnosing HB for predicting the course of the disease and choosing therapeutic tactics.

Materials and methods. Hepatitis B virus sequencing was performed to determine the genotype and pre-core/core mutations in blood samples obtained from patients with acute (n=40) and chronic (n=102) hepatitis. The dependence of the form of the clinical course of the disease and the

effectiveness of etiotropic therapy using nucleotide analogues on the molecular genetic characteristics of the virus was established by the method of statistical analysis.

Results. A twofold statistically significant predominance of genotype A was established in patients with CHB compared with OGV (24.4% and 12.5%, respectively). In all patients, regardless of the form of hepatitis B and infection with a "mutant" or "wild" strain of the virus, a decrease in viral load to an undetectable level was achieved against the background of etiotropic therapy. In acute hepatitis B, HBV DNA was not detected in 100% of cases at week 24 of therapy, with HBsAg seroconversion at week 36; in chronic hepatitis B - at 36 weeks without HBsAg seroconversion.

Conclusion. Based on the results of 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 chronicity of the process, which will optimize etiotropic therapy and thereby prevent adverse outcomes in chronic hepatitis B.

Keywords: acute hepatitis B, chronic hepatitis B, molecular genetic diagnostic methods, virus genotype, virus mutations

ЎТКИР ВА СУРУНКАЛИ В ГЕПАТИТДА ВИРУС ГЕНОМИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЎРГАНИШНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ

Прийма Е.Н.¹, Новак К.Е.¹, Захаров К.А.¹, Останкова Ю.В.², Буцкая М.Ю.^{1,2}, Есауленко Е.В.^{1,2}

¹ Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт университети

² Санкт-Петербург Пастер эпидемиология ва микробиология илмий-тадқиқот институти

✓ Резюме

Мақсад. Касалликнинг кечишини башорат қилиш ва терапевтик тактикани танлаш учун гепатит В диагностикаси учун молекуляр генетик усуллардан фойдаланиш зарурлигини асослаш.

Материаллар ва усуллар. Ўтқир (n=40) ва сурункали (n=102) гепатитли беморлардан олинган қон намуналарида генотип ва олдинги ядро/ядро мутацияларини аниқлаш учун гепатит В вируси кетма-кетлиги ўтказилди. Касалликнинг клиник кечиши шакли ва нуклеотид аналоглари ёрдамида этиотроп терапия самарадорлиги вируснинг молекуляр генетик хусусиятларига боғлиқлиги статистик таҳлил усули билан аниқланди.

Натижалар. ОГВ билан солиштирганда СВГ билан озриган беморларда А генотипининг статистик жиҳатдан икки баравар устунлиги аниқланди (мос равишда 24,4% ва 12,5%). Барча беморларда, гепатит В шакли ва "мутант" ёки "ёввойи" билан инфекциясидан қатъи назар. "Вируснинг штамми, этиотропик терапия фонида вирус юкининг аниқланмайдиган даражага пасайишига эришилди. Ўтқир гепатит В да, терапиянинг 24-ҳафтасида СВГ ДНКси 100% ҳолларда аниқланмади, HBsAg сероконверсияси 36-ҳафтада; сурункали гепатит В да - HBsAg сероконверсиясиз 36 ҳафтада.

Хулоса. СВГ нинг молекуляр генетик диагностикаси натижаларига кўра, касалликнинг оғир курсини ривожланиш еҳтимолини, асоратларнинг пайдо бўлиши ва жараённинг сурункалилигини тахмин қилиш мумкин, бу этиотропик терапияни оптималлаштиради ва шу билан СВГ да салбий оқибатларнинг олдини олади.

Калит сўзлар: ўтқир гепатит В, сурункали гепатит В, молекуляр генетик диагностика усуллари, вирус генотипи, вирус мутациялари

Актуальность

К настоящему времени вакцинопрофилактика позволила существенно снизить заболеваемость гепатитом В (ГВ) в мире, однако случаи как острой, так хронической инфекции продолжают регистрироваться повсеместно вне зависимости от возраста [1]. Согласно данным, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2021г., около 296 млн. людей инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ), что составляет примерно 3,8% населения Земного шара [2,3]. Прогрессирование фиброзирования при хроническом гепатите В (ХГВ) приводит к циррозу печени как у детей, так и взрослых (8,8% случаев - дети до 14 лет) с возможной последующей малигнизацией [4,5,6]. Ежегодно от HBV-инфекции умирает порядка 750 000 человек [2,5]. В 2016г. ВОЗ опубликовала глобальную стратегию по элиминации вирусных гепатитов, включая ГВ, как основной угрозы здоровью населения, к 2030 г. [7].

Основными методами, используемыми для достижения элиминации ВГВ являются иммунопрофилактика, расширение охвата тестированием и доступа к современным лекарственным средствам [3,7,8].

Традиционно в реальной клинической практике для диагностики ГВ применяются серологические и молекулярно-биологические (PCR) методы, позволяющие подтвердить диагноз и оценить эффективность проводимой противовирусной терапии [9,10,11]. Однако, в ряде случаев, использование вышеуказанных методов недостаточно, так как они не позволяют охарактеризовать молекулярно-генетическую составляющую ВГВ [8,9,12]. Исследования последнего десятилетия доказали клиническое значение генотипа вируса и мутантных форм, а именно использование их как прогностических факторов исходов ОГВ и ХГВ, а также для определения вероятности ответа на этиотропную терапию [14]. Ряд исследований посвящено влиянию генотипа ВГВ на результаты интерферонотерапии. Авторами доказано, что пегилированный интерферон-альфа эффективен преимущественно в отношении ВГВ генотипа А [15,16,17]. Считается, что альтернативный вариант терапии - Нуклеот(з)идные аналоги (НА), являются высокоэффективными вне зависимости от генотипа вируса [18,19]. Тем не менее результаты исследований, посвященных влиянию гетерогенности ВГВ на лечение НА противоречивы и требуют дальнейшего изучения [17, 19]. В настоящее время недостаточно работ об эффективности терапии у пациентов, инфицированных мутантными вариантами вируса.

Цель исследования. Обосновать необходимость использования молекулярно-генетических методов диагностики ГВ для прогноза течения заболевания и при выборе терапевтической тактики.

Материалы и методы

Исследование проведено на кафедре инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Молекулярно-генетическое исследование ВГВ проведено в лаборатории Вирусных гепатитов Санкт-Петербургского НИИ микробиологии и эпидемиологии имени Пастера.

В исследование включено 146 пациентов: 102 с ХГВ (HBeAg -отрицательный) и 40 — с ОГВ (тяжёлое течение). В исследование не включались пациенты с наличием вирусов гепатита С и D, ВИЧ-инфекции, а также лица, у которых основным этиологическим фактором поражения печени было злоупотребление алкоголем. Моноинфицирование подтверждено методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск, Россия). Определение генотипа ВГВ проводилось с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HBV-генотип-FL», предназначенного для выявления наиболее распространенных в мире и России генотипов ВГВ: А, В, С и D. Секвенирование фрагментов выполнено на генетическом анализаторе ABI-PRISM 3100 («AppliedBiosystems» США). Мутации генома ВГВ определяли с использованием коммерческой тест-системы INNO-LiPA HBV Pre-core B (США) методом транскрипционной амплификации.

Оценка стадии фиброза печени была проведена 203 пациентам методом ультразвуковой эластометрии на аппарате «Фиброскан» (Echosens, Франция). Стадию фиброза выражали в баллах по шкале METAVIR.

Этиотропная терапия проводилась препаратами: энтекавир в 40,6% (n=43) при ХГВ и в 30,0% (n=12) при ОГВ, телбивудин 59,4% (n=63) пациентов с ХГВ и 70,0% (n=28) с ОГВ. Дозы и режим приема препаратов соответствовали инструкции фирмы-производителя. Эффективность терапии оценивали по активности АлАТ и количеству ДНК ВГВ в плазме крови в динамике терапии в сравнении с показателями перед началом терапии. Статистическая обработка данных осуществлялась в программах Microsoft Excel 2007 и SPSS Statistica 17.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста в когорте пациентов с ОГВ составляла 37 лет (интерквартильный интервал 26–48), а с ХГВ – 47 лет (интерквартильный интервал 34–62), разница статистически не достоверна ($p \geq 0,05$). Острое течение заболевания подтверждено наличием в сыворотке крови HBsAg и анти-HBcore IgM, а также значимым повышением активности трансаминаз (АлАТ $2524,8 \pm 1141,3$ Ед/л и АсАТ $1422,5 \pm 874,6$ Ед/л). О тяжести заболевания и высоком

риске развития осложнений свидетельствовали гипербилирубинемия ($299,7 \pm 40,7$ мкмоль/л) и выраженные нарушения белково-синтетической функции печени (альбумины $31,2 \text{ г/л} \pm 5,4 \text{ г/л}$; гамма-глобулины - $22,0\% \pm 5,5\%$).

Диагноз ХГВ подтвержден данными эпидемиологического анамнеза (длительность заболевания более 6 месяцев), наличием фибротических изменений в ткани печени, выявлением в сыворотке крови HBsAg и HBcoreAb при отсутствии HBeAg. Синдром цитолиза был достоверно менее активен, чем у пациентов с ОГВ: АлАТ $109,8 \pm 102,4$ Ед/л и АсАТ $30,9 \pm 10,1$ Ед/л ($p \leq 0,05$).

При проведении молекулярно-генетического анализа установлено, что пациенты с ОГВ и ХГВ были инфицированы ВГВ генотипа D (87,5% и 75,6%) и A (12,5% и 24,5%). Все изоляты вируса генотипа A принадлежали к субгенотипу A2, пропорции субгенотипов D1, D2 и D3 были различны и представлены в таблице 1.

Таблица 1. Встречаемость генотипов и субтипов ВГВ у пациентов с Острым и хроническим гепатитом В

Субтип вируса	число пациентов (%)		P
	ОГВ (n= 40)	ХГВ (n=102)	
A2	12,5	24,5	$\leq 0,05$
D1	8,1	5,6	$\geq 0,05$
D2	76,5	68,3	$\geq 0,05$
D3	2,9	1,7	$\geq 0,05$

Одним из активно обсуждаемых в современной литературе вопросов является влияние генотипа вируса на частоту перехода ОГВ в хроническую форму. В работах ряда авторов указывается на большую вероятность хронизации в исходе острой инфекции у инфицированных вирусом генотипа A, чем у пациентов, инфицированных другими субтипами [19,20]. По результатам нашего исследования установлено статистически значимое преобладание ВГВ генотипа A у пациентов с ХГВ в сравнении с ОГВ 24,4% и 12,5% ($p \leq 0,05$).

Далее нами был проведен анализ влияния генотипов ВГВ на развитие фиброза печени у пациентов с хроническим течением заболевания. Полученные данные распределения пациентов с ХГВ по стадиям фиброза в группах с генотипами A (n=25) и D (n=77) представлены на рисунке 1.

[Рисунок 1. Распределение пациентов хроническим гепатитом В в зависимости стадиям фиброза печени и генотипа ВГВ]

Доля пациентов с клинически значимым фиброзом (F2–F4) была достоверно выше в группе пациентов, инфицированных ВГВ генотипа D по сравнению с генотипом A: 27,4% и 2,5% ($p < 0,05$). Полученные результаты, согласуются с данными других авторов, показавших, что для ХГВ, вызванного вирусом данного генотипа, характерно агрессивное течение с более ранним формированием неблагоприятных исходов по сравнению с ГВ, вызванным вирусом генотипа A [13]. Обращает внимание и более молодой возраст пациентов, инфицированных ВГВ генотипа A (средний возраст $37,5 \pm 7,5$ лет, при генотипе D $57,1 \pm 10,4$, $p \geq 0,05$)

В литературе также встречаются данные о корреляции генотипа ВГВ и мутаций [8, 21]. Из плазмы крови пациентов, инфицированных вирусом генотипа A, мутантные штаммы выделены в 79,5% (n=12) случаев, в то время как у пациентов, инфицированных вирусом генотипа D - 14,4% (n=11). В настоящее время известно более 150 мутаций ВГВ, способных оказывать влияние как на тяжесть течения ГВ, так и на эффективность противовирусной терапии [20,22,23]. В данном исследовании определялись наиболее часто встречаемые мутации — pre-core и core областей генома вируса, в положении PC кодон 28 и BCP (a1762/g1764). По мнению отечественных и зарубежных авторов, данные мутации способствует развитию тяжелых форм заболевания при ОГВ, а также переходу заболевания в хроническое течение. При ХГВ данные мутации повышают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [20,24]. Анализ полученных данных показал, что при ОГВ «мутантный» штамм выделен в 30,0% случаев и в 22,5% - при ХГВ. Установлено, что у пациентов с ХГВ мутация BCP A1762/G1764 встречалась достоверно чаще, чем при ОГВ ($p \leq 0,05$), данные приведены в таблице 2.

Таблица 2. Встречаемость мутаций генома при остром и хроническом течении заболевания (%)

При проведении молекулярно-биологической диагностики медиана вирусной нагрузки (ВН)

Разновидность мутации	Течение гепатита В		p
	Острое (n=12)	Хроническое (n=23)	
	число пациентов (% абс.)		
РС codon 28	75,0 (n=9)	43,4 (n=10)	≥0,05
ВСР (a1762/g1764)	25,0 (n=3)	56,5 (13)	≤ 0,05

у пациентов с острым течением заболевания составила $4,67 \times 10^5$ ($2,01 \times 10^5$ / $3,78 \times 10^6$) и с хроническим - $2,2 \times 10^5$ ($1,95 \times 10^3$ / $5,07 \times 10^7$). При ОГВ уровень ВН не зависел от наличия/отсутствия мутаций, составляя $5,42 \times 10^5$ МЕ/мл ($8,45 \times 10^5$ / $3,78 \times 10^6$ МЕ/мл) и $5,72 \times 10^5$ МЕ/мл ($7,4 \times 10^4$ / $6,7 \times 10^5$ МЕ/мл) соответственно ($p \geq 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдалась и при ХГВ: «мутантный» штамм - $2,2 \times 10^5$ МЕ/мл ($1,94 \times 10^3$ / $4,17 \times 10^6$ МЕ/мл) и «дикий» штамм - $3,1 \times 10^5$ МЕ/мл ($2,01 \times 10^3$ / $4,98 \times 10^6$ МЕ/мл) соответственно ($p \geq 0,05$).

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

Таким образом, полученные клинико-лабораторные данные свидетельствуют о более тяжелом течении ОГВ при наличии двойной ВСР a1762/g1764 мутации вируса и высоком риске развития неблагоприятных исходов и осложнений. Полученные результаты подтверждаются и данными других исследований [24,25,26].

Полученные лабораторно-инструментальные данные у обследуемых пациентов соответствовали критериям назначения противовирусной терапии препаратами НА. Согласно клиническим рекомендациям утвержденным Научно-практическим Советом Минздрава РФ в 2019г «Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых» и 2021г «Острый гепатит В у взрослых» показаниями к проведению этиотропной терапии с использованием НА у пациентов при острой форме ГВ напрямую зависит от тяжести заболевания и активности цитолиза, а при хронической - показана всем пациентам с репликативной активностью ВГВ выше 2000 Ед/мл (при наличии цирроза – независимо от уровня вирусной нагрузки) и фиброзом печени F2 и более. [28,29].

Далее нами был проведен анализ влияния гетерогенности ВГВ на эффективность этиотропной терапии препаратами НА при остром и хроническом течении заболевания. При ОГВ к концу первого месяца терапии (W4) установлено десятикратное снижение медианы ВН: с $5,82 \times 10^5$ МЕ/мл ($7,76 \times 10^4$ / $9,06 \times 10^6$ МЕ/мл) до $3,27 \times 10^4$ МЕ/мл ($1,25 \times 10^3$ / $5,83 \times 10^5$ МЕ/мл), $p \leq 0,05$. При ХГВ на W4 медиана ВН снизилась в три с половиной раза и достигла $6,2 \times 10^4$ МЕ/мл ($1,15 \times 10^2$ / $8,67 \times 10^5$ МЕ/мл). Полученные результаты подтверждаются и исследованиями, проводимыми ранее [23,31]. Через полгода терапии (W24) у пациентов с ОГВ ДНК ВГВ в плазме крови не определялась, и в 27,5% (n=12) случаев была достигнута сероконверсия по HBsAg. У пациентов с ХГВ вирусологический ответ был получен в 91,5% случаев, а медиана ВН у оставшихся 8,5% (n=9) пациентов составила $3,4 \times 10^2$ МЕ/мл ($1,1 \times 10^2$ / $5,8 \times 10^2$ МЕ/мл). В ходе дальнейшего анализа результатов лабораторного обследования больных ОГВ на 32 неделе (W32) терапии ДНК ВГВ в плазме крови не определялась ни у одного пациента и в 100% случаев произошла сероконверсия по HBsAg. В настоящее время известно, что сероконверсия HBsAg—HbsAb подтверждает эффективность проводимой этиотропной терапии и выздоровление больного после последующей консолидирующей шестимесячной терапии [26,30]. При хроническом течении заболевания вирусологический ответ был достигнут на 36 неделе терапии в 100% случаев что также является критерием эффективности проводимой этиотропной терапии [11].

Таким образом, у всех пациентов, независимо от формы течения ГВ, генотипа вируса и инфицирования «мутантным» или «диким» штаммом ВГВ было достигнуто снижение ВН до неопределяемого уровня. Следовательно, наличие pre-core/core- мутаций не влияет на эффективность терапии, что совпадает с данными других исследований, проведенных ранее [14,16,25].

Выводы. 1. На территории Санкт-Петербурга циркулирует два генотипа вируса: А и D с преобладанием генотипа D (85,3%), не оказывающих влияния на течение ОГВ.

2. Доля пациентов с клинически значимым фиброзом печени (F2–F4) была достоверно выше в группе пациентов, инфицированных ВГВ генотипа D по сравнению с генотипом А.

3. Полученные клинико-лабораторные данные свидетельствуют о более тяжелом течении ОГВ при наличии двойной ВСР a1762/g1764 мутации вируса и высоком риске развития неблагоприятных исходов и осложнений при отсутствии влияния на эффективность терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Горячева Л.Г. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы / Л.Г. Горячева, Н. Д. Венцловайте, В. А. Грешнякова // *Детские инфекции*. -2021.- Т.20 № 4 (77).- Стр. 35-41
2. World Health Organization. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ [Electronic resource]. 2020. № July. P. 1—8. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>. (accessed: 19.06.2021)
3. Эсауленко Е.В. Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляции с лабораторно-морфологическими показателями / Е.В. Эсауленко, О.Е. Никитина, Е.А. Порецкова, М.М. Писарева// *Журнал инфектологии*. 2012. - Т. 4. № 2. - С. 67-72.
4. Иногамова Г.З. Информативность терминальных пептидов проколлагена 1 типа у детей с циррозом печени вирусной этиологии / Г.З. Иногамова , Ф.И. Иноятова, Ф.Г. Абдуллаева // *Педиатр*. 2017. Т.8. №s1.- С.142-143.
5. Catanach T.A. Fully automated sequence alignment methods are comparable to, and much faster than, traditional methods in large data sets: an example with hepatitis B virus / T.A. Catanach , A.D. Sweet, N.D. Nguyen et al. // *J.Peer*. - 2019. - Vol.3. - №7. - P.6142. DOI:10.7717.
6. Новак К.Е., Карев В.Е., Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В. Постмортальная морфологическая характеристика печени больных хроническими вирусными гепатитами с клиническими признаками цирроза / К.Е. Новак, В.Е. Карев, Н.В. Дунаева, Е.В. Эсауленко//*Российский медицинский журнал*. - 2011.- № 2. -С. 8-11.
7. Михайлов М.И. [и др.]. Вирусные гепатиты — проблема общественного здоровья в Российской Федерации // *Вестник ВШОУЗ*. 2018. № 2. С. 20-29.
8. 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.
9. Jackson K., Diagnostics of Hepatitis B Virus: Standard of Care and Investigational/ K. Jackson, S. Locarnini, R. Gish // *Clin Liver Disease (Hoboken)*. -2018. -Vol. 12. -№ 1. -P. 5-11.
10. Кюрегян К.К., Лабораторная диагностика вирусных гепатитов / К.К. Кюрегян, А. Дьяррассуба, М.И. Михайлов // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*.- 2015. - № 2(11).- С. 26-36.
11. Сологуб Т.В., Носительство HBsAg: состояние или болезнь?/Т.В. Сологуб, Е.В. Эсауленко, М.Г.Романцов, И.В. Фолитар, В.В. Малеев// *Инфекционные болезни*.- 2008.- Т. 6. № 3.- С. 5-10.
12. Мануйлов В.А., Генетическое разнообразие вируса гепатита В и оценка времени его эволюции в Сибири. / В.А.Мануйлов, И.В. Карандашова, А.А. Карлсен и др.// *Молекулярная диагностика* 2017.-2017.-Стр.40-41
13. Костюшев Д.С. Эпидемиологический и филогенетический анализ генотипов вируса гепатита В в регионах Российской Федерации / Д.С. Костюшев, Н.А. Мамонова, И.В. Карандашова, Е.Б. Лебедева, В.П. Чуланов // *Молекулярная диагностика* 2017.-2017.- Стр.64-65.
14. Чуланов В.П. Клиническое значение генетического разнообразия вируса гепатита В/ В.П. Чуланов, Н.А. Мамонова, И.В. Карандашова, Н.Н. Пименов // *Инфекционные болезни*. - 2016. - Т.14,№4. - Стр.18-25.\

15. Прийма Е.Н. Влияние мутаций в pre-core области генома вируса гепатита В на эффективность терапии острого гепатита В./ Е.Н. Прийма, М.В. Алексеева, Н.В. Иванова// В сборнике: Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Материалы V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. -2018. - С. 195-197.
16. Soriano V. / Advances in hepatitis B therapeutics. / V Soriano, P Barreiro, E Cachay, S Kottlilil, J.V. Fernandez-Montero et al. // Ther Adv. Infect. Dis.-2020. – Vol.7. - 2049936120965027. doi: 10.1177/2049936120965027
17. Parth, M./ Hepatitis/ M. Parth, R. R. Kumar// Stat Pearls Publishin. - 2021.- PMID: 3211943 Bookshelf ID: NBK554549
18. Зайцев И.А. Генотипы HBV и противовирусная терапия гепатита В / И.А. Зайцев, И.Н. Новак, О.Е. Зайцева, В.Т. Кириенко // Актуальная инфектология. – 2019. – Т.7.-№9. -С. 189-195.
19. 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.
20. Corrêa A.S.M. / Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted HBV infection before and after the implementation of HBV-NAT in northern Brazil. / A. S. M. Corrêa, L. M. Lamarão, P. C. M. Vieira, R. B. Castro, N. C. Almeida, J. A. Castro, M. S.Lima 1 et al. // PLoS One.- 2018. -Vol. 13. - № 12. PMID: 30566494.
21. Kramvis A. Molecular characteristics and clinical relevance of African genotypes and subgenotypes of hepatitis B virus // South African Medical Journal. 2018. Vol.108. № 8b. P.17-21.
22. 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
23. Прийма, Е.Н. /Клиническая значимость молекулярно-генетического исследования генома вируса при остром вирусном гепатите В/Е.Н.Прийма, К.Е. Новак, Е.В. Эсауленко, Н.В. Иванова, М.В. Алексеева // Вестник Новгородского государственного университета. 2019. № 1 (113). С. 60-65.
24. Yi P., Chen R., Huang Y. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges // J. Clin. Virol. 2016. Vol.77. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.003.
25. Базин И.С. [и др.]. Социально-экономическое бремя гепатоцеллюлярной карциномы в Российской Федерации // Креативная хирургия и онкология. 2011. № 4. С. 22- 25.
26. Wooddell, C.I. / RNA Interference Therapy for Chronic Hepatitis B Predicts the Importance of Addressing Viral Integration When Developing Novel Cure Strategies / C.I. Wooddell, A. J. Gehring, M. F. Yuen, B. D. Given // Viruses. - 2021. – Vol.13№4. – P.581.doi: 10.3390/v13040581.
27. 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.
28. Министерство здравоохранения Российской федерации. Клинические рекомендации. Острый гепатит В у взрослых. -2021.- Москва. - Стр 75
29. Министерство здравоохранения Российской федерации. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) у взрослых - 2019. - Москва. - Стр70.
30. Corrêa A.S.M. / Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted HBV infection before and after the implementation of HBV-NAT in northern Brazil. / A. S. M. Corrêa, L. M. Lamarão, P. C. M. Vieira, R. B. Castro, N. C. Almeida, J. A. Castro, M. S.Lima 1 et al. // PLoS One.- 2018. -Vol. 13. - № 12. PMID: 30566494.

Поступила 09.02.2022