

УДК 616.36-002.2

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-43-50>

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИРУСА ГЕПАТИТА В И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В

© <sup>1</sup>Д. В. Терешков\*, <sup>2</sup>В. М. Мицура, <sup>3</sup>Е. Л. Гасич<sup>1</sup>Учреждение здравоохранения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», Гомель, Беларусь<sup>2</sup>Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь<sup>3</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить молекулярно-генетические свойства вируса гепатита В (ВГВ) и их взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией.

**Материалы и методы.** В исследование включены 228 пациентов с хронической ВГВ-инфекцией. Определяли общеклинические лабораторные параметры крови, вирусную нагрузку ДНК ВГВ, степень выраженности фиброза печени (F). У 131 пациента проводилось определение генотипа, субтипа ВГВ и мутаций лекарственной резистентности методом секвенирования с последующим филогенетическим анализом.

**Результаты.** Вирусную нагрузку выше 2000 МЕ/мл имели 68,4% пациентов. Преобладали HBeAg-негативные пациенты (87,3%), у которых уровень ДНК ВГВ был значимо ниже, чем у HBeAg-позитивных ( $p < 0,001$ ). Вирусная нагрузка имела прямую корреляционную связь со степенью фиброза печени и активностью печеночных трансаминаз и обратную связь с уровнем тромбоцитов, альбумина и протромбина. Уровень ДНК ВГВ у пациентов с клинически значимым фиброзом печени (F2-F4) выше, чем при степени фиброза F0-F1 ( $p = 0,001$ ). При вирусной нагрузке выше 2000 МЕ/мл более выражены цитолитический, мезенхимально-воспалительный и гепатодепрессивный биохимические синдромы. Филогенетический анализ показал циркуляцию в обследуемой группе генотипов D (74,8%) и A (23,7%), также выявлен генотип C и рекомбинантная форма вируса D/A/D. Пациенты с генотипом D имели более высокую активность печеночных трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы ( $p < 0,05$ ), более выраженный фиброз печени ( $p = 0,04$ ), чем пациенты с генотипом A; по уровню вирусной нагрузки различий не выявлено. В противовирусной терапии нуждается 59,2% пациентов с генотипом D и лишь 38,7% с генотипом A ( $p = 0,046$ ).

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

\*Контакт: Терешков Дмитрий Валерьевич, [tereshkovd@tut.by](mailto:tereshkovd@tut.by)

## MOLECULAR AND GENETIC PROPERTIES OF HEPATITIS B VIRUS AND THEIR CLINICAL ROLE IN CHRONIC HEPATITIS B

© <sup>1</sup>Dmitriy V. Tereshkov\*, <sup>2</sup>Victor M. Mitsura, <sup>3</sup>Elena L. Gasich<sup>1</sup>Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus<sup>3</sup>Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

**Objective.** To study the molecular and genetic properties of hepatitis B virus (HBV) and their relationship with clinical and laboratory parameters in patients with chronic HBV infection.

**Materials and methods.** The study group included 228 patients with chronic HBV-infection. Routine hematological and biochemical tests, serum HBV DNA level, liver fibrosis (F) stage were measured. The determination of HBV genotype, subtype and drug resistance mutations was carried out by sequencing followed by phylogenetic analysis in 131 patients.

**Results.** HBV DNA level above 2000 IU/ml was found in 68,4% of patients. The majority of the patients were HBeAg-negative (87,3%), they had viral load lower as compared with those HBeAg-positive ( $p < 0,001$ ). The viral load had a positive correlation with aminotransferases activity and severity of liver fibrosis, and negative correlation with the platelets count, albumin and prothrombin levels. HBV DNA level in patients with advanced liver fibrosis (F2-F4) was significantly higher vs. those with liver fibrosis stage F0-F1 ( $p = 0,001$ ). In patients with viral load above 2000 IU/ml hepatic necrosis, hypoalbuminemia and dysproteinemia

were more pronounced. Phylogenetic analysis revealed the circulation of HBV genotypes D (74,8%) and A (23,7%), as well as genotype C and recombinant form D/A/D were detected. Patients with genotype D had higher aminotransferases and gamma-glutamyltransferase ( $p < 0,05$ ) levels, and higher proportion of advanced liver fibrosis (F2-F4,  $p = 0,04$ ) vs. those with genotype A; no differences in viral load were found. Antiviral treatment is indicated in 59,2% of patients with genotype D, and only in 38,7% with genotype A ( $p = 0,046$ ).

**Key words:** hepatitis B virus, chronic hepatitis B, viral load, genotype, mutations, antiviral therapy

\*Contact: Tereshkov Dmitriy Valer'yevich, [tereshkovd@tut.by](mailto:tereshkovd@tut.by)

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Терешков Д.В., Мицура В.М., Гасич Е.Л. Молекулярно-генетические свойства вируса гепатита В и их клиническая роль при хроническом гепатите В // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 43–50, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-43-50>.

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Tereshkov D.V., Mitsura V.M., Gasich E.L. Molecular and genetic properties of hepatitis b virus and their clinical role in chronic hepatitis B // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 43–50, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-43-50>.

**Введение.** Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), остается глобальной социально-экономической и медицинской проблемой. В мире насчитывается более 257 млн человек с хроническим гепатитом В (ХГВ), который ассоциирован с высоким риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР)<sup>1</sup>. В Республике Беларусь при снижении общей заболеваемости всеми формами ВГВ-инфекции, зарегистрирован рост хронических форм с 5,7 (2002 г.) до 10,0 (2017 г.) случаев на 100 тыс. населения, среднегодовой темп прироста составил +3,3% [1].

Тяжесть клинического течения и исходы гепатита В детерминированы как факторами хозяина и условиями окружающей среды, так и свойствами вируса. В настоящее время известно, что при ХГВ вирусная нагрузка, а также генотип ВГВ и наличие адаптивных мутаций в его геноме имеют большое значение для прогноза прогрессирования заболевания печени и эффективности противовирусной терапии (ПВТ) [2, 3]. Уровень вирусной нагрузки ВГВ 2000 МЕ/мл считается пороговым для разграничения неактивной ВГВ-инфекции и ХГВ, а также одним из критериев для назначения ПВТ [4, 5]. Штаммы ВГВ разделены на 10 генотипов (обозначаются буквами от А до J) и около 40 субтипов на основе дивергенции нуклеотидных последовательностей всего генома более 8% и 4% соответственно [6, 7]. Генотипы ВГВ характеризуются устойчивым географическим распределением. Генотип А наиболее распространен в Африке к югу от Сахары, Западной Африке и Северной

Европе, генотипы В и С преобладают в Восточной Азии, а генотип D чаще встречается в Европе, Африке, Индии и странах Средиземноморья [8]. В Республике Беларусь циркулируют генотипы D и А с частотой 80% и 18,7% соответственно, также обнаружены генотипы С, В и рекомбинантные формы вируса А/С и А/D [9]. При остром гепатите В переход в хроническую форму чаще ассоциирован с генотипом А [8, 10], а у пациентов с генотипом D, с которым связана ргесог-мутация А1896, выше риск более тяжелого течения заболевания и развития фульминантных форм [2, 7]. При хронической ВГВ-инфекции у пациентов с генотипом С заболевание протекает тяжелее и с большей частотой развития ЦП и ГЦР, чем у пациентов с генотипом В [11, 12]. Частота биохимической ремиссии, спонтанной элиминации HBsAg, а также вероятность устойчивой ремиссии после сероконверсии по HBeAg значимо выше при генотипе А, чем при генотипе D [13]. По данным российских ученых отмечается связь генотипа D с большей частотой клинически значимого фиброза печени, однако у HBeAg-негативных пациентов вирусная нагрузка более 2000 МЕ/мл встречается чаще при генотипе А [14]. В то же время исследователями из Германии показано, что при HBeAg-негативной хронической ВГВ-инфекции вирусная нагрузка не зависит от генотипа, но ассоциируется с мутациями в ргесог- и сог-областях генома ВГВ [15]. Является актуальным изучение клинической роли генетических факторов ВГВ в различных этнических группах [16]. Существует два

<sup>1</sup> Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>

основных варианта лечения пациентов с ХГВ: терапия с применением нуклеоз(т)идных аналогов (НА) и пегилированного интерферона альфа (Пег-ИФН- $\alpha$ ). Препаратами выбора являются НА с высоким порогом лекарственной резистентности (тенофовир, энтекавир), однако их назначение сопряжено с неопределенно длительным курсом лечения. ПВТ с применением Пег-ИФН- $\alpha$  является альтернативной и может быть назначена при необходимости проведения короткого курса лечения [3–5]. Лечение Пег-ИФН- $\alpha$  наиболее эффективно у пациентов, инфицированных генотипами А и В, и менее успешно при генотипах С и D. Считается, что генотип ВГВ не влияет на вирусологический ответ при лечении НА [2, 11]. Основную роль в формировании устойчивости ВГВ к НА играют аминокислотные замены в области обратной транскриптазы полимеразного белка, некоторые из них связаны с повышенным риском развития ГЦР. Мутация rtM204V/I способствует лекарственной устойчивости к ламивудину, но при этом снижает репликативный потенциал ВГВ, что может компенсироваться другими мутациями, например, rtL180M, rtV173L, rtL80I/V [7, 17]. Определение лекарственной устойчивости ВГВ к противовирусным препаратам 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 [3].

Таким образом, приведенные данные отражают клиническую значимость молекулярно-генетических свойств ВГВ и подчеркивают актуальность их исследования среди пациентов с хронической ВГВ-инфекцией в Республике Беларусь.

**Цель исследования.** Изучить молекулярно-генетические свойства вируса гепатита В и их взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией.

**Материалы и методы.** В исследование включены 228 пациентов с различными формами хронической ВГВ-инфекции, которые проходили лечение в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2014–2020 гг. Характеристика пациентов: 167 мужчин (73,2%) и 61 женщина (26,8%) от 18 до 87 лет, средний возраст ( $M \pm SD$ )  $40,9 \pm 13,9$  года. Ко-инфицирование вирусом гепатита С, вирусом гепатита D и ВИЧ являлось критерием исключения. Все участники исследования предоставили информированное письменное согласие на участие в исследовании. На момент включения в исследование пациенты не получали ПВТ. У 13

пациентов ПВТ проводилась ранее (ламивудином — 8 человек, Пег-ИФН- $\alpha$  — 3 человека, в разные периоды Пег-ИФН- $\alpha$  и ламивудином — 1 человек, стандартным ИФН- $\alpha$ , Пег-ИФН- $\alpha$ , ламивудином и энтекавиром — 1 человек).

У всех пациентов общепринятыми методами определяли показатели биохимического анализа крови — аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), билирубин, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ), холестерин (ХС), щелочную фосфатазу (ЩФ), альбумин, тимоловую пробу; гемограммы — тромбоциты (Тр); параметры коагулограммы — протромбин (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО). Рассчитывались основанные на непрямых маркерах фиброза индексы:  $APRI = (АСТ / \text{верхняя граница нормы (ВГН)} АСТ) \times 100 / \text{Тр}$ ;  $GUCI = (АСТ / \text{ВГН} АСТ) \times \text{МНО} \times 100 / \text{Тр}$ .

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), а также 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 37 пациентов проводили с помощью молекулярно-генетического анализа на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» (заведующая Осипкина О.В.). Определение генотипа, субтипа и мутаций лекарственной резистентности ВГВ методом секвенирования с последующим филогенетическим анализом в 94 образцах выполнено в лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» (заведующая д.б.н. Гасич Е.Л.).

Степень выраженности фиброза по классификации METAVIR от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (ЦП) оценивали на основании фиброэластографии либо биопсии печени у 166 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  $\chi^2$  или точный критерий Фишера). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В исследуемой группе преобладали HBeAg-негативные пациенты — 87,3%. По степени фиброза печени пациенты распределились следующим образом: F0 — 60 человек (36,1%), F1 — 40 человек (24,1%), F2 — 23 человека (13,9%), F3 — 10 человек (6,0%), F4 — 33 человека (19,9%).

Среди всех 228 пациентов медиана (МЕ) вирусной нагрузки ДНК ВГВ (25–75%) составила 17 250 МЕ/мл ( $953-2,3 \times 10^6$ ). Уровень ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл имели 72 человека (31,6%), 2000–20 000 МЕ/мл — 43 человека (18,8%), выше 20 000 МЕ/мл — 113 человек (49,6%).

Анализ данных показал отсутствие статистически значимого различия уровней ДНК ВГВ у мужчин и женщин ( $p=0,68$ ). У HBeAg-позитивных

сами GUCI ( $rs\ 0,48$ ,  $p<0,001$ ) и APRI ( $rs\ 0,46$ ,  $p<0,001$ ). В то же время с нарастанием вирусной нагрузки ДНК ВГВ снижался уровень Тр ( $rs\ -0,26$ ,  $p<0,001$ ), альбумина ( $rs\ -0,22$ ,  $p<0,001$ ) и ПТИ ( $rs\ -0,20$ ,  $p=0,002$ ). Не выявлено корреляционной связи между уровнями ДНК ВГВ и билирубином, ХС, ЩФ, а также возрастом пациентов ( $p>0,05$ ).

Проведено сравнение некоторых лабораторных показателей, индексов фиброза и возраста пациентов с вирусной нагрузкой ДНК ВГВ ниже и выше 2000 МЕ/мл. Данные в виде Ме, интерквартильный размах (25–75%) представлены в табл. 1.

У пациентов с вирусной нагрузкой более 2000 МЕ/мл статистически значимо выше показатели АЛТ, АСТ, тимоловой пробы и индексов фиброза, а уровень Тр и альбумина — ниже. Также

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели пациентов с вирусной нагрузкой ДНК ВГВ ниже и выше 2000 МЕ/мл

Table 1

Clinical and laboratory parameters 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=156)	
Возраст, годы	39 (32–50,5)	37,5 (31–51)	0,59
Билирубин, мкмоль/л	16,8 (11,8–28,8)	17,1 (12,5–24,6)	0,87
АЛТ, ед./л	35,8 (23,6–61,6)	65,1 (33,2–138,5)	<0,001
АСТ, ед./л	28,2 (22,5–53,4)	44,8 (28,5–87,1)	<0,001
Тимоловая проба, ед.	2,3 (1,6–3,8)	3,9 (2,1–7,5)	<0,001
Щелочная фосфатаза, ед./л	144,0 (89,6–216,0)	166,0 (93,6–228,2)	0,53
ГГТ, ед./л	30,4 (18,1–67,1)	27,4 (19,1–51,4)	0,53
Холестерин, ммоль/л	4,8 (4,2–5,7)	4,6 (4,0–5,4)	0,14
Альбумин, г/л	43,1 (38,3–45,8)	41,2 (37,6–43,6)	0,01
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	212,5 (172–245)	178,5 (146–220)	<0,001
ПТИ	0,89 (0,84–0,94)	0,87 (0,82–0,92)	0,07
МНО	1,17 (1,10–1,29)	1,20 (1,10–1,28)	0,48
Индекс APRI	0,40 (0,30–0,86)	0,72 (0,40–1,60)	<0,001
Индекс GUCI	0,43 (0,29–1,40)	0,84 (0,49–2,29)	<0,001

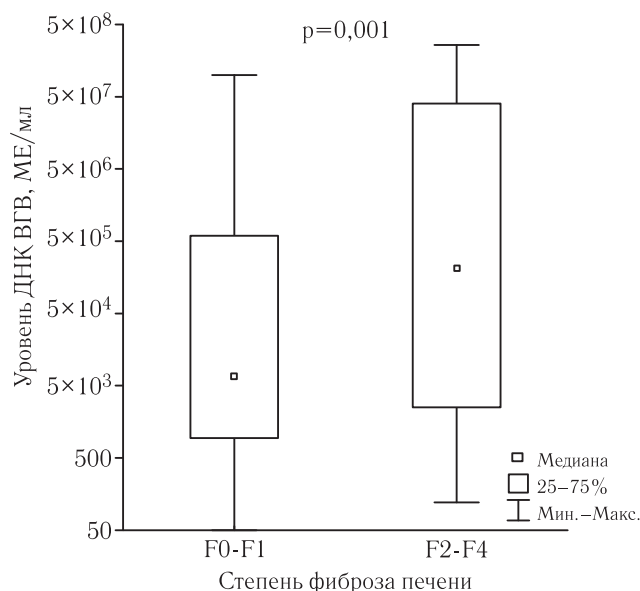
пациентов вирусная нагрузка была значимо выше, чем у HBeAg-негативных ( $p<0,001$ ), что соответствует данным литературы [3, 4].

Проведен корреляционный анализ по Спирмену вирусной нагрузки ДНК ВГВ с лабораторными показателями и индексами, а также возрастом пациентов и степенью фиброза печени (F0–F4). Уровень ДНК ВГВ имел статистически значимую положительную корреляционную связь с АЛТ ( $rs\ 0,46$ ,  $p<0,001$ ), АСТ ( $rs\ 0,45$ ,  $p<0,001$ ), тимоловой пробой ( $rs\ 0,38$ ,  $p<0,001$ ), степенью фиброза печени ( $rs\ 0,29$ ,  $p<0,001$ ), МНО ( $rs\ 0,18$ ,  $p=0,037$ ), ГГТ ( $rs\ 0,15$ ,  $p=0,025$ ), а также индек-

установлено, что вирусная нагрузка у пациентов с минимальным фиброзом печени (F0–F1) значительно ниже по сравнению с теми, кто имеет степень фиброза F2–F4 ( $p=0,001$ , рис. 1).

Таким образом, вирусная нагрузка при хронической ВГВ-инфекции имеет прямую связь со степенью фиброза печени, а у пациентов с уровнем ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл более выражены цитолитический, мезенхимально-воспалительный и гепатодепрессивный биохимические синдромы.

На основании филогенетического анализа 131 образца ДНК ВГВ установлено, что 98 проб (74,8%) относились к генотипу D, 31 (23,7%) —

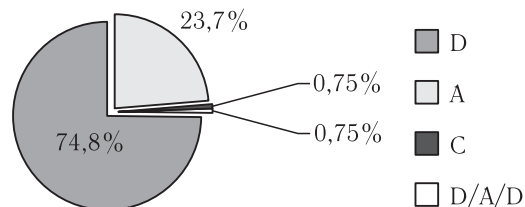


**Рис. 1.** Уровень ДНК ВГВ у пациентов с минимальным (F0-F1) и клинически значимым (F2-F4) фиброзом печени  
**Fig. 1.** HBV DNA level in patients with minimal (F0-F1) and advanced (F2-F4) liver fibrosis

к генотипу А, еще по одной — к генотипу С и рекомбинантной форме вируса D/A/D (рис. 2). Анализ нуклеотидных последовательностей изученных образцов у 94 пациентов показал, что

При сравнении групп пациентов с вирусом генотипа А и D не выявлено как гендерных различий ( $\chi^2=0,09$ ,  $p=0,76$ ), так и значимых различий между HBeAg-положительными и HBeAg-негативными лицами ( $p=0,39$ , точный критерий Фишера).

Был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей, индексов фиброза и возраста пациентов с ВГВ генотипов А и D, данные в виде Me, интерквартильный размах (25–75%) представлены в табл. 2.



**Рис. 2.** Распределение генотипов ВГВ у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией в Республике Беларусь  
**Fig. 2.** Distribution of HBV genotypes in patients with chronic HBV-infection in the Republic of Belarus

У пациентов с генотипом D показатели АЛТ, АСТ, ГГТ, индексов фиброза, а также возраст значительно выше, чем у лиц с генотипом А. Также

Таблица 2

## Клинико-лабораторные показатели пациентов с ВГВ генотипов А и D

Table 2

## Clinical and laboratory parameters of patients with HBV genotypes A and D

Показатель	Генотип А (n=31)	Генотип D (n=98)	p
Возраст, годы	34 (30–37)	38 (31–50)	0,03
Билирубин, мкмоль/л	17,5 (13,7–23,0)	17,3 (12,5–25,4)	0,90
АЛТ, ед./л	45,1 (27,8–91,0)	69,1 (35,8–167,6)	0,043
АСТ, ед./л	27,9 (22,8–48,1)	50,9 (28,8–106,7)	0,001
Тимоловая проба, ед.	2,6 (2,1–4,9)	3,8 (1,9–8,0)	0,21
Щелочная фосфатаза, ед./л	140,2 (66,8–209,5)	144,9 (74,6–224,4)	0,61
ГГТ, ед./л	22,1 (18,1–29,7)	30,6 (19,3–70,6)	0,048
Холестерин, ммоль/л	5,3 (4,0–6,1)	4,5 (4,0–5,3)	0,07
Альбумин, г/л	42,7 (39,6–44,3)	41,1 (37,4–44,0)	0,17
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	186 (157–220)	177,5 (147–220)	0,62
ПТИ	0,88 (0,83–0,91)	0,86 (0,81–0,93)	0,84
МНО	1,23 (1,14–1,23)	1,21 (1,09–1,34)	0,64
Индекс APRI	0,44 (0,34–0,81)	0,76 (0,41–1,96)	0,003
Индекс GUCI	0,47 (0,39–0,92)	0,99 (0,57–4,72)	0,001
ДНК ВГВ, МЕ/мл	$2,9 \times 10^4$ ( $7,1 \times 10^3$ – $1,2 \times 10^5$ )	$3,3 \times 10^5$ ( $4,9 \times 10^3$ – $4,4 \times 10^7$ )	0,18

чаще изоляты D генотипа ВГВ представлены субтипом D2 (38,8%), доля D3 и D1 составила 35,8 и 25,4% соответственно. Генотип А был представлен субтипом А2 и генотип С — субтипом С2.

установлено, что в группе с генотипом D клинически значимый фиброз печени (F2-F4) имели 44,4% пациентов, а с генотипом А — лишь 20% ( $p=0,04$ ).



Проведен филогенетический анализ участка Р гена ВГВ генотипа D, выделенных от лиц с минимальным и выраженным фиброзом печени, который не выявил видимых различий нуклеотидных последовательностей. Однако большой интерес представляет дальнейшее изучение роли С и Х генов ВГВ в прогрессировании заболевания печени и развитии ЦП и ГЦР при хронической ВГВ-инфекции [7, 17].

Определена потребность в ПВТ среди пациентов с генотипами А и D, согласно рекомендациям EASL 2017 года учитывался уровень вирусной нагрузки ДНК ВГВ, уровень АЛТ и стадия фиброза печени [4]. Показания к проведению ПВТ имели 70 из 129 пациентов (54,3%). Среди пациентов с генотипом D в лечении нуждались 58 человек (59,2%), а с генотипом А — лишь 12 человек (38,7%) ( $\chi^2=3,98$ ,  $p=0,046$ ). Пациенты с генотипом А имеют более высокую вероятность ответа на лечение Пег-ИФН- $\alpha$ , преимуществом которого является ограниченный по времени (48–52 недели) курс лечения, а для пациентов с генотипом D оптимальным выбором являются НА. Из общего числа пациентов, нуждающихся в ПВТ, использование Пег-ИФН- $\alpha$  можно рекомендовать 17,1% (95% ДИ 9,9–27,8%).

Среди 94 пациентов, которым проводилось исследование на мутации лекарственной резистентности, 86 ранее не получали НА, у них данные мутации не обнаружены. Среди 8 пациентов, которым проводилось лечение НА в прошлом, мутации лекарственной резистентности выявлены у 5 пациентов. Четверо из них ранее получали только ламивудин. Выявлены аминокислотные замены, обеспечивающие устойчивость высокого уровня к ламивудину, телбивудину и частичную к энтекавиру, в следующих позициях: rtM204V (пациент с субтипом А2), rtM204V+rtL180M (пациент с субтипом D1), rtM204V+rtL180M+rtV173L (пациентка с субтипом D3). Мутацию в позиции rtA181T, вызывающую резистентность к ламивудину, телбивудину и адефовиру, имел пациент с субтипом А2. Данные еще одной пациентки приведены ниже в клиническом наблюдении.

Пациентка 1993 года рождения с HBeAg-положительным ХГВ в исходе врожденного гепатита до 2000 г. не имела клинико-лабораторных изменений. С апреля 2000 г. получала ПВТ стандартным ИФН- $\alpha$ 2b в течение 8 месяцев, лечение было прекращено в связи с отсутствием вирусологического ответа. С ноября 2001 г. по май 2004 г. получала

ламивудин в дозе 100 мг в сутки. На фоне лечения зафиксировано снижение вирусной нагрузки ВГВ, без полной элиминации вируса. С декабря 2007 г. получала Пег-ИФН- $\alpha$ 2a, через 24 недели лечение было прервано из-за отсутствия вирусологического ответа. В 2009 г. назначен энтекавир в дозе 1 мг в сутки, в ходе терапии отмечено выраженное снижение вирусной нагрузки ДНК ВГВ, но сероконверсия по HBeAg не достигнута. В период с октября 2013 г. по апрель 2014 г. отмечалась авиремия. Определен минимальный фиброз печени F0-F1 по шкале METAVIR. В мае 2014 г., несмотря на настойчивые рекомендации инфекциониста пролонгировать терапию, пациентка самостоятельно прервала лечение. В августе 2014 г. на фоне отмены ПВТ зафиксирован уровень ДНК ВГВ  $2 \times 10^7$  МЕ/мл, было проведено исследование на субтип и мутации лекарственной устойчивости ВГВ. Выявлен субтип D3, а также мутации в позициях rtM204I+rtL80I, определяющие устойчивость к ламивудину и телбивудину, а также частичную резистентность к энтекавиру. С ноября 2014 г. отмечено клинико-лабораторное обострение ХГВ — появилась общая слабость, тяжесть в правом подреберье, повысился уровень АЛТ до 4–5 ВГН, зафиксирован рост вирусной нагрузки более  $10^8$  МЕ/мл. Учитывая схемы предыдущей ПВТ, результаты исследования на мутации резистентности, планируемую пациенткой в перспективе беременность, для возобновления лечения был выбран тенофовир в дозе 300 мг в сутки. Назначенная ПВТ позволила достигнуть снижения вирусной нагрузки более чем на 3  $\log_{10}$  и нормализацию АЛТ на 12-й неделе лечения, к 48-й неделе — снижения уровня ДНК ВГВ  $< 150$  МЕ/мл, а к 72-й неделе — неопределяемого уровня ДНК ВГВ.

**Заключение.** Среди пациентов с хронической ВГВ-инфекцией 68,4% имеют уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл и высокий риск прогрессирования заболевания печени.

Доминирующий в Республике Беларусь генотип D ВГВ (74,8%) у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией связан с более высокой активностью печеночных трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы, а также большей частотой формирования клинически значимого фиброза печени, чем у пациентов с генотипом А (23,7%), независимо от уровня вирусной нагрузки.

Доля пациентов, нуждающихся в противовирусной терапии, значимо выше в группе с генотипом D (59,2%), чем с генотипом А (38,7%), для 82,9%

пациентов, имеющих показания к лечению, в качестве стартовой ПВТ предпочтительно использование нуклеоз(т)идных аналогов.

Рутинное определение лекарственной устойчивости ВГВ до начала противовирусного лечения нецелесообразно, так как мутации лекарственной резистентности выявлялись только у лиц, которые

получали лечение нуклеоз(т)идными аналогами в прошлом.

Определение вирусной нагрузки, генотипа ВГВ и мутаций лекарственной устойчивости имеет важное клиническое значение для прогноза тяжести заболевания печени и выбора оптимальной схемы противовирусной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мицура В.М., Волченко А.Н., Терешков Д.В., Запольская В.В. Распространенность и динамика заболеваемости различными формами гепатит В вирусной инфекции в Республике Беларусь // *Клин. инфектол. паразитол.* 2018. Т. 7, № 3. P. 370–380. [Mitsura V.M., Volchenko A.N., Tserashkou D.V., Zapolskaya V.V. The incidence and dynamics of morbidity from different forms of hepatitis B virus infection in the Republic of Belarus. *Clin. infectol. parasitol.*, 2018, Vol. 7, No. 3, pp. 370–380 (In Russ.)].
2. Rajoriya N., Combet C., Zoulim F., Janssen H. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67. P. 1281–1297. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.011.
3. Terrault N.A., Lok A.S., McMahon B.J. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance // *Hepatology.* 2018. Vol. 67 (4). P. 1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800.
4. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67. P. 370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
5. Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update // *Hepatol. Int.* 2016. Vol. 10. P. 1–98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4.
6. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus // *Intervirology.* 2014. Vol. 57. P. 141–150. doi: 10.1159/000360947.
7. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. P. 4–16. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.027.
8. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (18). P. 5427–5434. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5427.
9. Гасич Е.Л., Еремин В.Ф., Немира А.С. Молекулярная эпидемиология генотипов вируса гепатита В, изолированных в Республике Беларусь // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2016. Т. 8 (4). С. 43–54. [Gasich E.L., Eremin V.F., Nemira A.S. Molecular epidemiology of hepatitis B virus genotypes isolated in Belarus. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2016, Vol. 8 (4), pp. 43–54 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2016-8-4-43-54.
10. Ito K., Yotsuyanagi H., Yatsunami H. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults // *Hepatology.* 2014. Vol. 59. P. 89–97. doi: 10.1002/hep.26635.
11. Lin C.-L., Kao J.-H. Hepatitis B virus genotypes and variants // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015. Vol. 5. a021436. doi: 10.1101/cshperspect.a021436.
12. Watanabe K., Takahashi T., Takahashi S. Comparative study of genotype B and C hepatitis B virus-induced chronic hepatitis in relation to the basic core promoter and precore mutations // *J. Gastroenterol Hepatol.* 2005. Vol. 20. P. 441–449. doi: 10.1111/j.1440-1746.2004.03572.x.
13. Sánchez-Tapias J.M., Costa J., Mas A. et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 123. P. 1848–1856. doi: 10.1053/gast.2002.37041.
14. Чуланов В.П., Мамонова Н.А., Карандашова И.В. Клиническое значение генетического разнообразия вируса гепатита В // *Инфекционные болезни.* 2016. Т. 14 (4). С. 18–25. [Chulanov V.P., Mamonova N.A., Karandashova I.V. Clinical significance of genetic diversity of hepatitis B virus. *Infectious diseases*, 2016, Vol. 14 (4), pp. 18–25 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2016-4-18-25.
15. Kuhnhen L., Jiang B., Kubesch A. Impact of HBV genotype and mutations on HBV DNA and qHBsAg levels in patients with HBeAg-negative chronic HBV infection // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 47. P. 1523–1535. doi: 10.1111/apt.14636.
16. Harkisoe S., Arends J.E., van Erpecum K.J. et al. Hepatitis B viral load and risk of HBV-related liver disease: from East to West? // *Ann. Hepatol.* 2012. Vol. 11 (2). P. 164–171. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31020-8.
17. Caligiuri P., Cerruti R., Icardi G., Bruzzone B. Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. P. 145–154. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.145.

**Авторство:**

Вклад в концепцию и план исследования — *Д.В.Терешков, В.М.Мицура*. Вклад в сбор данных — *Д.В.Терешков, Е.Л.Гасич*. Вклад в анализ данных и выводы — *Д.В.Терешков, В.М.Мицура, Е.Л.Гасич*. Вклад в подготовку рукописи — *Д.В.Терешков, В.М.Мицура, Е.Л.Гасич*.

**Сведения об авторах:**

*Терешков Дмитрий Валерьевич* — заведующий инфекционным отделением № 4 Учреждения здравоохранения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница»; 246044, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Федюнинского, д. 18; e-mail: tereshkovd@tut.by; ORCID 0000-0003-1974-5355; SPIN 6857-2300;

*Мицура Виктор Михайлович* — доктор медицинских наук, доцент, декан медико-диагностического факультета Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»; 246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5; e-mail: mitsura\_victor@tut.by; ORCID 0000-0002-0449-5026; SPIN 1438-6757;

*Гасич Елена Леонидовна* — доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»; 220114, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Филимонова, д. 23; e-mail: elena.gasich@gmail.com; ORCID 0000-0002-3662-3045; SPIN 1709-2136.