

Получена: 14 сентября 2019 / Принята: 27 октября 2019 / Опубликовано online: 30 декабря 2019

УДК 578.891(574)

ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В И СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Айнур К. Кумарбекова¹, Иmdat М. Эфендиев¹, Лидия А. Муковозова¹

¹ НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Актуальность. Хронический вирусный гепатит В представляет собой глобальную проблему для общественного здравоохранения во всем мире из-за высоких показателей инфицированности (более 250 млн. человек) и смертности (около 2 млн. человек). На прогрессирование и клинические исходы заболевания влияют множество факторов, начиная от биологических свойств вируса до генетических факторов.

Цель. Анализ литературных источников, посвященных изучению распространенности генотипов и их влияния на клиническое течение хронического вирусного гепатита В.

Стратегия поиска. Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Google Academia, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru, CyberLeninka. Критерии включения: глубина поиска составила 15 лет (2004-2019); публикации на казахском, русском и английском языках; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования. Критерии исключения: исследования, проведенные на животных, повторно встречающиеся публикации, исследования, связанные с изучением генотипов при вирусном гепатите С, с ответом на противовирусную терапию, материалы конференций и клинические случаи.

Результаты. Генотип D наиболее часто встречается и имеет повсеместное распространение. Генотипы А, В, С имеют характерное географическое распределение в Европе, странах Африканского континента (генотип А) и Азии, в частности в Китае (генотип В) и Корее (генотип С). С благоприятным прогнозом чаще связан генотип В, в то время как неблагоприятное течение заболевания ассоциируется с С генотипом.

Выводы. Таким образом, генотипы имеют характерное географическое распределение и влияют на клиническое течение и исходы хронического вирусного гепатита В.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, генотипы, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

Abstract

GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION OF HBV GENOTYPES AND ASSOCIATION WITH CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B: REVIEW

Ainur K. Kumarbekova¹, Imdat M. Efendiev¹, Lidia A. Mukovozova¹

¹ «Semey Medical University» NJSC,
Semey city, Republic of Kazakhstan

Relevance. Chronic viral hepatitis B is a global public health problem due to high rates of infection (over 250 million people) and mortality (about 2 million people). The progression and clinical outcomes of the disease are influenced by many factors, starting still the biological properties of virus to genetic factors.

Aim. Analysis of literature devoted to the study of the prevalence of genotypes and their impact on the clinical course of chronic viral hepatitis B.

Search strategy. Search of scientific publications in the search engines Pub Med, Google Scholar, Google Academia, in the electronic scientific library eLibrary.ru, CyberLeninka. Inclusion criteria: search depth was 15 years (2004-2019); publications were in Russian, Kazakh and English; full-textured epidemiological and clinical studies. Exclusion criteria: publications with animal studies, studies related to the study of hepatitis C virus genotypes, with a response to antiviral therapy, recurring publications, conference proceedings, and clinical cases.

Results. Genotype D is most common and ubiquitous. Genotypes A, B, C have a characteristic geographical distribution in Europe, the countries of the African contingent (genotype A) and Asia, in particular in China (genotype B) and Korea (genotype C). Genotype B is more often associated with a favorable prognosis, while an unfavorable course of the disease is associated with the C genotype.

Conclusion. Thus, genotypes have a characteristic geographical distribution and affect the clinical course and outcomes of chronic viral hepatitis B.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, mortality, survival.

Түйіндеме

ГЕПАТИТ В ВИРУСЫ ГЕНОТИПТЕРІНІҢ ГЕОГРАФИЯЛЫҚ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫ ГЕПАТИТ В-НЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІМЕН БАЙЛАНЫСЫ

Айнур Қ. Құмарбекова¹, Имдат М. Эфендиев¹, Лидия А. Муковозова¹

¹ КеАҚ «Семей медициналық университеті»,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілігі. Созылмалы вирусты гепатит В жоғары деңгейдегі жұқпалылығы (250 млн. астам адам) мен өлім көрсеткіштеріне (мөлшері 2 млн) байланысты қоғамдық денсаулық сақтау үшін бүкіл дүние жүзінде жаһандық мәселе болып табылады. Аурудың өршуіне вирустың биологиялық қасиеттерінен бастап генетикалық факторлар сияқты көптеген факторлар әсер етеді.

Іздеу стратегиясы. Ғылыми басылымдарды іздеу Pub Med, Google Scholar, Google Academia, eLibrary.ru, CyberLeninka іздеу системалары арқылы жүргізілді. Қосу критерийлері: іздеу тереңдігі 15 жыл (2004-2019); қазақ, орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар; толық мәтінді эпидемиологиялық және клиникалық зерттеулер. Шығару критерийлері: жануарлар туралы мақалалар, С вирусты гепатитінің генотиптері зерттелген және вирусқа қарсы терапияға жауап туралы мақалалар, қайталанатын жарияланымдар, конференция материалдары, клиникалық жағдайлар.

Нәтижесі. Генотип D – ең жиі кездесетін генотип. А, В, С генотиптерінің таралуы Европа, Африка және Азия елдеріне тән болса (А генотипі), В және С генотиптері Қытай мен Корея елдерінде жиі кездеседі. Қолайлы болжаммен В генотипі, ал олайсыз ағыммен С генотипін байланыстырады.

Қортынды. Сонымен, В вирусты гепатитінің генотиптерінің өздеріне тән географиялық тарауы бар және олар ауру ағымына маңызды әсер етеді.

Негізгі сөздер: созылмалы вирусты гепатит В, генотиптер, бауыр циррозы, гепатоцеллюлярлы карцинома.

Библиографическая ссылка:

Құмарбекова А.К., Эфендиев И.М., Муковозова Л.А. Географическое распределение генотипов вируса гепатита В и связь с клиническими проявлениями хронического вирусного гепатита В: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2019. 6 (Т.21). С. 11-23.

Құмарбекова А.К., Эфендиев И.М., Муковозова Л.А. Geographical distribution of HBV genotypes and association with clinical manifestations of chronic viral hepatitis B: review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 6, pp. 11-23.

Құмарбекова А.К., Эфендиев И.М., Муковозова Л.А. Гепатит В вирусы генотиптерінің географиялық таралуы және созылмалы вирусты гепатит В-ның клиникалық белгілерімен байланысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 6 (Т.21). Б. 11-23.

Актуальность. Вирусный гепатит В – антропонозная вирусная инфекционная болезнь с преимущественно парентеральным механизмом передачи. Вирус гепатита В относится к группе гепаднавирусов и является ДНК-содержащим вирусом. Имеет три антигена HBsAg («поверхностный антиген»), HBeAg, HBcAg («сердцевинный антиген»), против которых вырабатываются антитела. Поверхностный антиген (HBsAg) производится в большом избытке, в крови инфицированных людей. Его нитевидные и сферические частицы обнаруживаются даже в отсутствие нуклеокапсида (HBeAg, HBcAg) [7]. При этом наличие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и его уровень в сыворотке крови являются основными маркерами, используемыми в диагностике и прогнозе хронического вирусного гепатита В, а также в оценке риска развития данного заболевания [20].

Количество инфицированных вирусом гепатита В во всем мире насчитывается около 257 миллионов человек

[39]. По данным некоторых авторов, данная цифра достигает даже 350 миллионов человек [6]. Вирусный гепатит В, в частности хронический вирусный гепатит В, за счет таких высоких показателей инфицированности, представляет собой глобальную проблему для общественного здравоохранения, несмотря на существующие меры профилактики в виде высокоэффективной вакцины от вируса гепатита В [39].

Распространенность вирусного гепатита В является повсеместной и варьирует от 0,01% в североевропейских странах до 22,3% в странах тихоокеанского региона. В Европе средняя распространенность вирусного гепатита В составляет примерно 1,5% в общей популяции, а инфицированных вирусом в этих странах насчитывается около 15 миллионов человек [46].

В нашей стране хронический вирусный гепатит В также является распространенным заболеванием. Так, согласно данным Регистра «Вирусный гепатит», по состоянию на 06.2017 г., на учете с хроническими

вирусными гепатитами в Республике Казахстан состояли 43553 пациента, из них с хроническим гепатитом В – 19183 человек, что составляет почти половину случаев от всех видов гепатитов (44%) [10]. По мнению Дуйсеновой и соавт. [3], количество больных хроническим вирусным гепатитом Вв Республике Казахстан в 2 раза выше по сравнению с количеством больных хроническим вирусным гепатитом С и микст-гепатитами В и С.

Что же касается заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, то по данным некоторых авторов, в Казахстане ежегодно 30-50 тыс. человек заболевают вирусными гепатитами. При этом, на долю хронического вирусного гепатита В приходится не менее 25% случаев инфицированности [19, 30].

Изучение распространенности в отдельных городах Республики Казахстан, в частности городе Алматы, выявило, что в январе 2013 года на Д-учете состояло 2177 больных хроническими вирусными гепатитами. Однако, по сравнению с данными по всей Республике, в Алматы больных хроническим вирусным гепатитом В меньше, чем больных хроническим вирусным гепатитом С (625 (29%) и 1522 (71%), соответственно). Возможно, это связано с тем, что не у всех инфицированных вирусом гепатита В при проведении иммуноферментного анализа выявляется в сыворотке крови HBsAg (лишь в 56-70% случаев) [3].

Все же, имеется очень мало сведений на сегодняшний день по изучению эпидемиологии хронического вирусного гепатита В в отдельных городах Казахстана. Имеющиеся сведения по распространенности хронических вирусных гепатитов в нашей стране, чаще относятся к вирусному гепатиту С. Следует подчеркнуть, что в масштабном исследовании MOSAIC (Международное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по оценке эпидемиологии, лечению хронического вирусного гепатита С) приняли участие больные хроническим вирусным гепатитом С из Нур-Султана, Алматы, Тараза, Оскемена [10].

Также актуальность вирусного гепатита В для здравоохранения, помимо высокой инфицированности, обусловлена высокой смертностью от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Известно, что иммунный ответ против инфицированных гепатоцитов приводит к воспалительным и некротическим изменениям в печени. Вследствие длительного процесса некровоспаления поврежденные клетки замещаются соединительной тканью. Фиброз в конечном итоге может привести к компенсированному и, возможно, декомпенсированному циррозу [15]. По данным некоторых авторов, трансформация хронического вирусного гепатита В в цирроз происходит в 20-30% случаев. В дальнейшем после цирроза печени от 1 до 6% случаев развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [3]. Также гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) может возникнуть непосредственно в результате активации клеточного онкогена или инактивирования генов, ответственных за онкосупрессию, вирусом гепатита В (в 0,2% случаев). Декомпенсированный

цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), как правило, заканчиваются летальным исходом [7, 15, 65].

Так, ежегодно от разных форм вирусного гепатита В во всем мире погибает около 2 млн. человек: 100 тыс. – от фульминантного гепатита, 500 тыс. – от острого вирусного гепатита В и его осложнений, 700 тыс. – от цирроза печени, 300 тыс. – от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [6, 30, 14, 45].

По мнению Fattovich G. и соавт. [27], 15-40% носителей вирусного гепатита В имеют риск развития цирроза, печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

На прогрессирование и клинические исходы заболевания влияют множество факторов, начиная от биологических свойств вируса до генетических факторов [11]. К таким генетическим факторам можно отнести различные виды мутаций, происходящих в геноме вируса гепатита В [35, 59].

Кольцевой геном вируса гепатита В представлен ДНК размером около 3200 н. На основании различий в последовательностях геномных ДНК вирусных изолятов, в настоящее время выделяют 10 генотипов (А – J) [21, 49, 9, 2]. Генотипы отличаются друг от друга по составу нуклеотидных последовательностей более чем на 8%. Все генотипы подразделяются в дальнейшем на субгенотипы. По данным литературных источников, существуют 34 субтипа генотипов [2, 48]. Генотипы E, G и H не имеют субгенотипов [1].

Несмотря на то, что на сегодняшний день в литературе имеется значительное количество исследований, в которых были исследованы распределение генотипов в разных географических зонах, а также связь генотипов вируса гепатита В с клиническими проявлениями и исходами вирусного гепатита В, мнения авторов все же противоречивы.

Целью данного обзора является анализ литературных источников, посвященных изучению распространенности генотипов и их влияния на клиническое течение хронического вирусного гепатита В.

Стратегия поиска

В данный литературный обзор были включены исследования, целью которых являлось изучение генотипов вирусного гепатита В, их распространенности и связи с клиническими проявлениями хронического вирусного гепатита В, проведенные за последние 15 лет. Поиск англоязычных и русскоязычных литературных источников производился в реферативной базе данных Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), GoogleScholar (<https://scholar.google.ru>), в электронной научной библиотеке eLibrary.ru (<https://elibrary.ru>), CyberLeninka (<https://cyberleninka.ru>).

Нами использовались следующие ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, генотип, клинические проявления, исходы. Ключевыми словами, которые применялись при поиске литературных источников в англоязычных поисковых системах, являлись: HBV genotypes and clinical outcomes; hepatitis B virus, genotypes, distribution; hepatitis B virus, genotypes, mutations, clinical implications.

Критерии включения: глубина поиска составила 15 лет (2004-2019); публикации на казахском, русском и английском языках; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования.

Критерии исключения: публикации с исследованиями, проведенными на животных, публикации, в названиях которых звучали соматические, аутоиммунные, онкологические, другие инфекционные заболевания, вирусный гепатит В у детей, повторно встречающиеся публикации, исследования, связанные с изучением генотипов при вирусном гепатите С, с ответом на противовирусную терапию, материалы конференций и клинические случаи.

Результаты исследования

В результате поиска нами было идентифицировано всего 760 публикаций. Из них в данный обзор были включены 40 публикаций с учетом критериев включения и исключения.

Географическое распределение генотипов

Генотип А

Согласно литературным данным, генотип А наиболее широко распространен в странах Европы и Африки [2]. Исследования, проведенные в Италии, выявили, что генотип встречается в 44% случаев [28]. В странах Африканского континента преобладают 3 субтипа генотипа А: А1, А2, А3 [2, 29]. Известно, что генотип А далее делится на подтипы А1-А4 [46]. Распространение субтипа А2 также наблюдается в Северной и Центральной Европе [46, 2]. Некоторые авторы утверждают, что генотип А широко распространен в Африке, Европе, Индии и Соединенных Штатах Америки [46, 62]. Изучение распределения генотипов в России выявило, что генотип А, хоть и редко, но встречается в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (у 17,2% пациентов) и Карелии (8,7%) [6]. Имеющиеся единичные сообщения по изучению распределения генотипов в Республике Казахстан, свидетельствуют о том, что на территории нашей Республики встречается субтип А1, нехарактерный для данного региона [11].

Генотип В

Что же касается распространенности генотипа В в мире, то данные литературных источников несколько противоречивы. Так, исследования одних авторов свидетельствуют о том, что генотип В является преобладающим генотипом в Китае и встречается в 67, 12% случаев, в то время, как другие исследователи считают, что он намного реже встречается в Китае, чем генотип С. [39, 63]. Согласно данным этих же авторов, генотип В широко распространен на Тайване и во Вьетнаме [38]. Все же, в целом, распределение генотипа В вируса гепатита В чаще связано с населением азиатских стран [46]. Считается, что наиболее часто встречающимся генотипом в Японии является генотип В у больных хроническим вирусным гепатитом В [63]. Генотип В имеет семь подтипов. В частности, широкое распространение генотипа В1 выявлено в Японии, тогда как в странах Восточной Азии преобладают 5 субтипов генотипа В: В2, В3, В4, В5, В7. Субгенотип В6 встречается среди коренных народов,

проживающих в арктических регионах, в том числе на Аляске, севере Канады и в Гренландии [46, 2].

Генотип С

Существуют пять подтипов генотипа С (С1, С2, С3, С4, С5), очень часто встречающихся в Восточной и Юго-Восточной Азии [2]. Исследования по изучению географического распределения генотипа С вируса гепатита В показали аналогичные с распределением генотипа В результаты. Так, генотип С по частоте встречаемости в Китае находится на втором месте — С, уступая лишь генотипу В (32,19% и 67,12%, соответственно) [39]. Однако, некоторые авторы считают, что в Китае распространенность генотипа С выше по сравнению с генотипами В и D. [38]. Преобладание генотипа С также характерно и для Японии. Особо следует отметить тот факт, что почти все больные хроническим гепатитом В в Корее инфицированы генотипом С [29].

Генотип D

Анализ литературных данных показал, что генотип D имеет повсеместное распространение. Генотип D является преобладающим среди пациентов с гепатитом В в различных регионах Турции [22]. Преобладание генотипа D среди инфицированных вирусом гепатита В также наблюдается в Италии (53%). [28] Некоторые авторы указывают на широкое распространение данного генотипа в Европе и в Соединенных Штатах Америки [36]. Среди больных хроническим вирусным гепатитом В в Китае, хоть и в незначительном количестве, но все же встречается генотип D (у 0,68% больных) [47].

На сегодняшний день известны девять подтипов генотипа D. Результаты изучения распределения подтипов в мире выявило, что первый подтип D1 преобладает на Ближнем Востоке и в Северной Африке, в то время как подтип D2 был обнаружен в Албании, Турции, Бразилии, западной Индии, Ливане и Сербии. Изучение эпидемиологических особенностей третьего подтипа выявило, что данный вид генотипа D (D3) характерен для употребляющих инъекционные наркотики больных хроническим вирусным гепатитом В в Сербии, западной Индии и Индонезии [51].

Считается, что подтип D4 является наименее распространенным. Все же имеются сведения о распространении его в Гаити, России, странах Балтии, Бразилии, Кении, Марокко и Руанде. Подтип D5 встречается в восточной Индии, а подтип D6 - в Индонезии, Кении, России и Балтийском регионе [51].

Результаты исследований подтипов D7, D8 и D9 показали, что носители данных генотипов вируса гепатита В чаще встречаются в Западной и Северной Африке, в частности, в Марокко, Тунисе, Нигере [23, 51].

По данным литературных источников, характерными для России среди больных хроническим вирусным гепатитом В является носительство трех видов генотипов вируса гепатита В: D, А, С. Однако, на долю генотипа D приходится 88% случаев. Данные по распространенности D генотипа на территориальном уровне также указывают на преобладание его среди всех генотипов. В Северо-Западном регионе России (Санкт-Петербурге, Ленинградской области и Республике Карелия) генотип D встречается у 81,0%

больных вирусным гепатитом В [38, 6]. У коренных народностей Сибири, по данным Кочневой Г.В. и соавт., генотип D встречается у 98% населения, а у остальных 2% жителей - генотипы А и С [21, 8].

Анализ литературных источников показал, что в Республике Казахстан также преобладает D генотип. В частности, для нашей Республики, по результатам исследования Останковой Ю. В. и соавт., проведенного в городе Нур-Султан, характерно преобладание субтипа D1. Авторами также установлено, что впервые на территории Казахстана обнаружены субтипы D2 и D3, имеющие высокое сходство нуклеотидных последовательностей с вирусом гепатита В в Российской Федерации, что свидетельствует о случаях завоза вируса из других стран [11].

Генотип Е

Чаще генотип Е обнаруживается в странах Африканского континента, Центральной и Южной Америки [2]. Несмотря на то, что многие авторы считают, что распространенность Е генотипа ограничивается Западной Африкой, по результатам исследований Ferraro D. и соавт., в Италии у 3% инфицированных вирусом гепатита В выявлено носительство генотипа Е [28].

Генотип F

Незначительное количество исследований по изучению географического распределения генотипа F показали, что данный генотип, также как и Е генотип, встречается в странах Африканского континента и Америки. Все четыре подтипа генотипа (F1–F4) распространены в Центральной и Южной Америке [2, 44].

Генотипы G, H, I, J

Поиск литературных источников по изучению генотипов G, H, I, J показал, что имеется незначительное количество исследований. Установлено, что генотип G распространен повсеместно. Так, высока распространенность его в Северной и Южной Америке, особенно среди населения Мексики [55], во Франции, Германии, Соединенных Штатах Америки. Следует отметить, что впервые обнаружен генотип G во Франции [2, 39].

Что же касается генотипа H, то имеются сведения о выявлении данного генотипа в Центральной Америке [52].

Исследования по изучению распространенности генотипа I выявили его встречаемость среди больных хроническим вирусным гепатитом В во Вьетнаме и Лаосе [33, 53].

Единичные сообщения имеются по распространенности относительно нового вида генотипа, свидетельствующие о том, что генотип J был идентифицирован в Японии [60].

Связь клинических проявлений хронического вирусного гепатита В с генотипами.

Генотип А

Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований по изучению влияния генотипа А на клинические проявления и исходы хронического вирусного гепатита В весьма противоречивы. Так, исследования, проведенные в Республике Таджикистан

выявили, что у больных, инфицированных А генотипом, наблюдалось более агрессивное течение хронического вирусного гепатита В с более ранними сроками формирования цирроза печени (в 33% случаев) по сравнению с генотипом D. Авторами также выявлено, что при генотипе А чаще встречался HBeAg-негативный вариант хронического вирусного гепатита В, чем при генотипе D (75% и 25%, соответственно) [1]. В то же время, Sánchez-Tapias JM и соавт. отмечают, что спонтанная сероконверсия HbsAg и биохимическая ремиссия чаще отмечались у лиц, инфицированных генотипом А, чем у носителей генотипа D [57]. Следует отметить, что данное исследование было проведено в Испании. Аналогичные выводы были сделаны исследователями из Индии. По их мнению клиническое течение хронического вирусного гепатита В при генотипе А было более легким, чем при генотипе D [61]. Хотя, по данным некоторых авторов, наряду с генотипом на наступление исхода также влияет наличие HbsAg. Согласно данным, при HbsAg-негативном варианте А генотипа у 21% больных диагностирован цирроз печени, а при HbsAg-позитивном варианте цирроз печени не диагностирован ни у одного больного ($p < 0,05$) [4].

Также некоторыми исследователями проводились наблюдения до наступления хронизации вирусного гепатита В в зависимости от генотипов. Установлено, что носительство генотипов А и D вируса гепатита В приводит к более высокой частоте хронизации, чем носительство генотипов В и С [6].

Генотип В

Обзор литературных источников по изучению генотипа В вируса гепатита В выявил, что с носительством данного генотипа чаще ассоциируется благоприятное течение заболевания. Исследования, проведенные в Азии, показывают, что частота спонтанной сероконверсии HBeAg выше у лиц, инфицированных генотипом В, по сравнению с лицами, инфицированными генотипом С [72]. Наименьшая вероятность декомпенсации печени выявлена у пациентов хроническим вирусным гепатитом В с генотипом В по сравнению с пациентами с генотипами А, С и D [50]. С генотипом В, по данным исследований Wu J. С. и соавт. [68], связан уровень вирусной нагрузки. У пациентов с генотипом В по сравнению с генотипом С вирусная нагрузка была меньше (37,6% и 52,3%, соответственно). Кроме того, авторы выявили, что у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой активность воспаления печени статистически значимо была меньше у пациентов с генотипом В, чем у пациентов с генотипом С вируса гепатита В ($P = 0,023$)

Известно, что более ранняя сероконверсия HBeAg с низкой вирусной нагрузкой (2000 ME / мл) обычно приводит к благоприятному клиническому исходу [43], в то время как поздняя или отсутствующая сероконверсия HBeAg может ускорить прогрессирование хронического гепатита и приводит к циррозу [17]. Некоторые исследования в результате сравнения генотипов между собой выявили, что у пациентов с генотипами С и D, по сравнению с пациентами с генотипами А и В, наблюдается поздняя или отсутствующая сероконверсия HBeAg [16]. Принимая во внимание этот

факт, а также вышеуказанные данные [72], можно предположить, что носительство генотипа В приводит к более благоприятному клиническому исходу.

Однако, в литературных источниках все же встречаются данные, свидетельствующие о негативном влиянии генотипа В. По мнению некоторых авторов,

НВеАg-негативность была более распространена у больных с генотипами В и D по сравнению с генотипом А [20]. В частности, НВеАg-негативность была связана с генотипом В. Также следует отметить, что риск развития гепатоцеллюлярной карциномы для носителей генотипа В, по данным литературы, все же существует. Yin J. и соавт. [71] считают, что генотип В связан с развитием гепатоцеллюлярной карциномы в молодом возрасте.

Генотип С

Анализ литературных источников выявил, что с генотипом С по сравнению с остальными генотипами связаны более высокая вирусная нагрузка и неблагоприятный исход заболевания. Так, результаты исследований Wu J. С. и соавт. [68] показали, что пациенты с генотипом С имели более высокую вирусную нагрузку (0,106 копий / мл) чем пациенты с генотипом В (52,3% и 37,6%, соответственно).

Высокая вирусная нагрузка при генотипе С, по мнению некоторых авторов, может быть следствием того, что у носителей генотипа С мутации в базальном промоторе гена вируса гепатита В BCP A1762T / G1764A происходят чаще, чем у носителей остальных видов генотипов [4]. Следует подчеркнуть, что мутации в основном промоторе BCP A1762T / G1764A подавляют синтез НВеАg, что впоследствии приводит к не распознаванию вируса организмом и персистенции вируса [24, 69]. Однако, Liu et al. в своих исследованиях установили, что секреция НВеАg в генотипе В была ниже, чем в генотипе С [42].

Влияние генотипа С на неблагоприятное течение заболевания, по данным авторов, опосредовано также выработкой иммунных клеток (anti-НВе) организмом или сероконверсией. Считается, что пациенты с генотипами С и D, в отличие от больных с генотипами А и В, имеют более низкие показатели спонтанной сероконверсии [46].

Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном среди популяции Аляски, в котором по сравнению с генотипами А, В, D и F сероконверсия была достигнута реже у инфицированных С генотипом вируса гепатита В [44].

Поздняя или отсутствующая сероконверсия, наблюдающаяся у пациентов с С и D генотипами, может ускорить прогрессирование хронического вирусного гепатита В и привести к ухудшению прогноза заболевания [57, 50].

Плохой прогноз хронического вирусного гепатита В в виде развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы чаще выявляется у носителей генотипа С. Так, проведенное на Тайване исследование выявило, что генотип С вируса гепатита В был связан с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с генотипом В (скорректированный коэффициент риска (HR) = 2,35 (95% ДИ: 1,68–3,30; P = 0,001) [70].

Результаты мета-анализа, выполненного Wong и соавт, также показали, что по сравнению с другими генотипами вируса гепатита В развитие гепатоцеллюлярной карциномы наиболее часто встречается у лиц, инфицированных генотипом С [67].

По мнению некоторых авторов, генотип С связан с развитием гепатоцеллюлярной карциномы в более старшем возрасте [71].

Развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, по данным ряда исследований, также ассоциировано с такими мутациями, происходящими в гене вируса, как делеция в pre-S зоне [17, 25, 39]. Известно, что стресс эндоплазматического ретикулума, связанный с накоплением pre-S мутаций, вызывает окислительное повреждение ДНК, которое приводит, в свою очередь, к мутагенезу генома хозяина, тем самым способствуя гепатокарциногенезу [32]. По данным Lin C.L. [39], частота мутаций в pre-S зоне выше у пациентов с генотипом С. Также авторы в результате своего исследования делают выводы, что наличие делеции в pre-S зоне является независимым фактором риска, связанным с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ: 3,72; 95% ДИ: 1,44–9,65; P ≤ 0,007).

Генотип D

Результаты исследований по изучению влияния генотипа D на клиническое течение хронического вирусного гепатита В имеют аналогичные данные с исследованиями генотипа С вируса гепатита В и свидетельствуют о неблагоприятном влиянии данного генотипа на течение и исход заболевания. Однако, некоторыми авторами не выявлены негативные влияния генотипа D

Дустов А. и соавт. [4] в результате своих исследований установили, что у больных хроническим вирусным гепатитом В, инфицированных генотипом D, заболевание имеет более мягкое течение по сравнению с генотипом А.

В то время как, Thakur Vi соавт., делают выводы о том, что клиническое течение инфекции с генотипом D является более тяжелым по сравнению с генотипом А среди Индийской популяции [61]. Известно, что для у больных хроническим вирусным гепатитом В, инфицированных генотипом D наблюдается поздняя или отсутствующая сероконверсия. [50, 57].

Также результаты некоторых исследований выявили, что при генотипе D чаще наблюдаются НВеАg-негативность по сравнению с другими генотипами [31] и тенденция к более высокой нагрузке [40].

В исследованиях, проведенных в Якутии, также выявлено, что рак печени чаще развивается у больных хроническим вирусным гепатитом В, вызванной генотипом D [12].

Еще одно исследование было проведено в Индии, в котором более прогрессирующее течение хронического вирусного гепатита В наблюдалось у носителей генотипа D. Авторы связывают это с тем, что у инфицированных генотипом D распространенность вариантов BCP A1762T / G1764A была выше, чем у пациентов с генотипом А [58]. Аналогично вышеуказанным данным Liu C. J. и соавт. в результате

своего исследования выявили, что мутации в промоторе гена вируса гепатита В ВСР А1762Т / G1764А были в значительной степени связаны с цитоплазматической локализацией внутриклеточного НВсАg, который был тесно связан с активным некровоспалением гепатоцитов [41].

Генотипы F и H

Что же касается ассоциаций остальных генотипов с клиническим течением гепатита В, то в литературных источниках встречаются единичные сообщения по изучению генотипов F и H.

Так, некоторые авторы предполагают, что гепатоцеллюлярная карцинома чаще встречается у пациентов с генотипом F, чем у носителей генотипа А [44, 61].

Характерная преобладающая распространенность генотипа H в Мексике является причиной, по мнению Roman S. и соавт., низких показателей заболеваемости циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой в этой стране [56]. Стало также известно, что генотип H преобладает у больных с оккультным вирусным гепатитом В в Мексике [52].

Выводы и обсуждение

Таким образом, анализ литературных источников выявил, что генотип D наиболее часто встречается и имеет повсеместное распространение. Генотипы А, В, С имеют характерное географическое распределение в Европе, странах Африканского континента (генотип А) и Азии, в частности в Китае (генотип В) и Корее (генотип С).

Обзор литературных источников также показал, что по сравнению с остальными генотипами вируса гепатита В с благоприятным течением заболевания чаще связан генотип В. Благоприятное клиническое течение в первую очередь связано со спонтанной или ранней сероконверсией у носителей В генотипа. Известно, что сероконверсия сопровождается подавлением ДНК вируса гепатита В, нормализацией уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и клинической ремиссией, сопровождающейся уменьшением некровоспалительной активности в печени [27, 54, 13]. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени у носителей генотипа В также меньше. [42]. Также клинически важное значение сероконверсия имеет для лечения хронического вирусного гепатита В [13].

С плохим прогнозом и неблагоприятным клиническим течением, по данным литературы, чаще связаны генотипы С и D. Однако, по поводу влияния генотипа D на течение хронического вирусного гепатита В мнения исследователей несколько противоречивы. Если одни авторы считают, что у носителей генотипа D наблюдается более прогрессирующее течение заболевания [58] и чаще развивается рак печени [12], то другие авторы установили, что у больных хроническим вирусным гепатитом В, инфицированных генотипом D, заболевание имеет более мягкое течение по сравнению с генотипом А [1]. Возможно, данные различия связаны с тем, что исследования были проведены в разных странах, среди различных этнических групп.

Что же касается неблагоприятного влияния генотипа С на течение и прогноз хронического вирусного гепатита В, то, по мнению авторов, это связано с частыми мутациями, происходящими у носителей генотипа С. Так, при генотипе С частота мутаций в базальном промоторе гена ВСРА1762Т / G1764А выше [70], которые приводят к экспрессии белка внутриклеточного ядра, а также при носительстве генотипа С чаще происходят делеции в пре- S зоне [39]. Эти мутации, как известно, являются независимыми факторами риска, связанными с развитием гепатоцеллюлярной карциномы. [34, 64].

Предполагают, что к гепатоцеллюлярной карциноме могут приводить также изменения в гене Х. Однако, подобные мутации не были связаны с определенным видом генотипа. Выявлено, что мутации в основном промоторе ВСР А1762Т / G1764А могут выделять аминокислотные изменения в белке Х, которые увеличивают фиброгенную активность и способствуют гепатокарциногенезу, независимо от генотипов вируса гепатита В [66].

К сожалению, в результате поиска нами не выявлены исследования, связанные с изучением влияния генотипов на клиническое течение и прогноз хронического вирусного гепатита В в Республике Казахстан. Имеющиеся единичные сообщения по генотипам вируса гепатита В касаются распространенности генотипов вируса гепатита В в нашей стране. Однако, будет не правомочно экстраполировать эти данные на всю популяцию Республики Казахстан так как исследование было проведено лишь среди населения города Нур-Султан. Изучение распределения генотипов вирусов гепатита на Республиканском уровне проводилось при хроническом вирусном гепатите С. Больные хроническим вирусным гепатитом С из пяти городов Казахстана даже приняли участие в одном из масштабных проектов международного уровня MOSAIC. Результаты исследований выявили, что в Казахстане среди пациентов с ХГС 55% инфицированы 1 генотипом, 2 и 3 генотипы представлены в 10% и 35% соответственно [6].

В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования по изучению распределения генотипов вируса гепатита В в отдельных регионах Республики Казахстан и по изучению влияния их на клиническое течение заболевания.

Вклад авторов:

Кумарбекова А.К.- поиск литературы, написание манускрипта, работа с редакцией.

Эфендиев И.М., Муковозова Л.А.- научное консультирование.

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

При проведении данной работы не было финансирования каким-либо сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Литература:

1. Азимова С.М., Дустанов А. Особенности клинического течения хронического вирусного гепатита

в Таджикистане // Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 414-419.

2. Герасимова В. В., Левакова И. А., Бичурина М. А., Максимова Н. Р. Молекулярно-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В // Инфекция и иммунитет. 2015. № 4. С. 297-302.

3. Дуйсенова А. К., Курманова Г. М., Жусупова Р. Т., Байхожаева Р. Ж., Балгазин Б. Н. Профилактика неблагоприятных исходов вирусных гепатитов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2013. № 4 (2). С. 276-281.

4. Дустов А. Особенности клинического течения хронического вирусного гепатита В в зависимости от его генотипов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011. № 2-3. С. 414-419.

5. Еппаева Е.А., Порецкова Е.А., Писарева М.А., Ковеленов А.Ю., Аликан И.С., Гольбрайх Р.Б., Грудинин М.П., Эсауленко Е.В. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2009. № 15. С. 55-58.

6. Еппаева Е. А., Писарева М. М., Никитина О. Е., Кижло С. Н., Грудинин М. П., Дуданова О. П. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В. // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2014. № 6 (143). С. 41-46.

7. Курманова Г.М., Масимова Э.А., Мухтарова З.Р., Алпарова А.Т., Молдаханова М.Д., Турениязова Н.А. Серологическая диагностика вирусных гепатитов В, С и D // Медицина. 2013. № 6. С. 18-27.

8. Кочнева Г.В., Мануйлов В.А., Нетесова И.Г., Чуб Е.В., Баяндин Р.Б., Сиволобова Г.Ф., Гражданцева А.А., Нетесов С.В. Генотипы и субтипилозоляты вируса гепатита В на территории Сибири // Проблемы особо опасных инфекций. 2011. № 3 (109). С. 31-35.

9. Мануйлов В.А., Осипова Л.П., Нетесова И.Г., Чуб Е.В., Безуглова Л.В., Нетесов С.В. Распространенность различных генотипов и субтипов HBs-антигена вируса гепатита В в группах коренного населения Сибири // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2015. № 1. С. 28-35.

10. Нерсесов А.В. Обзор исследований 2015-2017 годов по клинико-эпидемиологической характеристике болезней печени в Казахстане // Medicine. 2017. № 9 (183). С. 4-8.

11. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Буркитбаев Ж.К., Савчук Т.Н., Топоян А.А. Генетические варианты вируса гепатита В у первичных доноров в г. Астана, Казахстан // Инфекция и иммунитет. 2016. № 4. С. 359-366.

12. Слепцова С.С., Семенов С.И., Борисова Н.В., Петрова П.Г., Гоголев Н.М., Кылбанова Е.С. Основные факторы риска прогрессирования хронических вирусных гепатитов в Якутии // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. 2017. № 4 (9). С. 89-95.

13. Bae S.K., Yatsubashi H., Hashimoto S., Motoyoshi Y., Ozawa E., Nagaoka S., Ito M.. Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver // Medical science monitor:

international medical journal of experimental and clinical research. 2012. Vol. 18(12). P. 698-705.

14. Bekku D., Arai M., Imazeki F., Yonemitsu Y., Kanda T., Fujiwara K., Yokosuka O. Long-term follow-up of patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B // Journal of gastroenterology and hepatology. 2011. Vol. 26(1). P. 122-128.

15. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update // Hepatology. 2011. Vol. 53. (3). P. 1020-1022.

16. Chan H.L., Hui A.Y., Wong M.L., Tse A.M., Hung L.C., Wong V.W., Sung J.J. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma // Gut. 2004. Vol. 53(10). P. 1494-1498.

17. Chen C.H., Hung C.H., Lee C.M., Hu T.H., Wang J.H., Wang J.C., Changchien C.S. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients // Gastroenterology. 2007. Vol. 133(5). P. 1466-1474.

18. Chevaliez S., Rodriguez C., Pawlotsky J.M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C // Gastroenterology. 2012. Vol. 142. (6). P. 1303-1313.

19. Chien-Jen Chen; Hwai-I Yang. Natural History of Chronic Hepatitis B // J Gastroenterology Hepatol. 2011. Vol. 26 (4). P. 628-638

20. Chu C.J., Keeffe E.B., Han S.H., Perrillo R.P., Min A.D., Soldevila-Pico C., Lok A.S. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study // Gastroenterology. 2004. Vol. 125(2). P. 444-451.

21. Depamede S.N., Wahyono A., Nagashima S., Takahashi M., Okamoto H. Analysis of the full-length genomes of novel hepatitis B virus subgenotypes C11 and C12 in Papua, Indonesia // Journal of medical virology. 2011. Vol. 83(1). P.54-64.

22. Emekdaş G., Tezcan S., Aslan G., Serin M.S., Sezgin O., Ucbilek E., Döğen A. Determination of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B patients in Mersin province, Turkey // Mikrobiyolijobulteni. 2012. Vol. 46(3). P. 432-445.

23. Ezzikouri S., Pineau P., Benjelloun S. Hepatitis B virus in the Maghreb region: from epidemiology to prospective research // Liver International. 2013. Vol. 33. Vol. 6. P.811-819.

24. Fang Z.L., Sabin C.A., Dong B.Q., Wei S.C., Chen Q.Y., Fang K.X., Harrison T.J. The association of HBV core promoter double mutations (A1762T and G1764A) with viral load differs between HBeAg positive and anti-HBe positive individuals: a longitudinal analysis // Journal of hepatology. 2009. Vol. 50(2). P.273-280.

25. Fang Z.L., Sabin C.A., Dong B.Q., Wei S.C., Chen Q.Y., Fang K.X., Harrison T.J. Hepatitis B virus pre-S deletion mutations are a risk factor for hepatocellular carcinoma: a matched nested case-control study // The Journal of general virology. 2008. Vol. 89(11). P. 2882-2890.

26. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors // Journal of hepatology. 2008. Vol. 48. (2). P. 335-352.

27. Fattovich G., Rugge M., Brollo L., Pontisso P., Noventa F., Guido M., Realdi P. G. Clinical, virologic and

- histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B // *Hepatology*. 1986. Vol. 6(2). P.167-171.
28. Ferraro D., Urone N., Pizzillo P., Gussio M., Magliocco S., Cacopardo B., Di Stefano R. Phylogenetic analysis of isolates from new cases of HBV infection in Southern Italy // *Infection, Genetics and Evolution*. 2012. Vol. 12(8). P. 1591-1596.
29. Forbi J.C., Ben-Ayed Y., Xia G.L., Vaughan G., Drobeniuc J., Switzer W.M., Khudyakov Y.E. Disparate distribution of hepatitis B virus genotypes in four sub-Saharan African countries // *Journal of Clinical Virology*. 2013. Vol. 58(1). P. 59-66.
30. Grebely J., Dore G. J. What is killing people with hepatitis C virus infection? // *Seminars in liver disease*. 2011. Vol. 31. Vol. 04. P. 331-339.
31. Hadziyannis S. J. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries // *Journal of Hepatology*. 2011. Vol. 55. (1). P. 183-191.
32. Hsieh Y.H., Su I.J., Wang H.C., Chang W.W., Lei H.Y., Lai M.D., Huang, W. Pre-S mutant surface antigens in chronic hepatitis B virus infection induce oxidative stress and DNA damage // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25(10). P. 2023-2032.
33. Huy T.T., Ngoc T.T., Abe K.T. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam // *Journal of virology*. 2008. Vol. 82. (11). P. 5657-5663.
34. Kao J.H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus // *The Korean journal of internal medicine*. 2011. Vol. 26. (3). P. 255.
35. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus // *Intervirology*. 2014. Vol. 57(3-4). P. 141-150.
36. Kurbanov F., Tanaka Y., Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus // *Hepatology Research*. 2010. Vol. 40. (1). P. 14-30.
37. Lin C.L., Kao J.H. Hepatitis B virus genotypes and variants // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015. Vol. 5. (5). P. 1-20.
38. Lin C.L., Kao J.H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011. Vol. 26. P. 123-130.
39. Lin C.L., Liu C.H., Chen W., Huang W.L., Chen P.J., Lai M.Y., Kao J.H. Association of pre-S deletion mutant of hepatitis B virus with risk of hepatocellular carcinoma // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007. Vol. 22(7). P.1098-1103.
40. Lindh M., Horal P., Dhillon A. P., Norkrans G. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B // *Journal of viral hepatitis*. 2004. Vol. 7(4). P. 258-267.
41. Liu C.J., Jeng Y.M., Chen C.L., Cheng H.R., Chen P.J., Chen T.C., Kao J.H. Hepatitis B virus basal core promoter mutation and DNA load correlate with expression of hepatitis B core antigen in patients with chronic hepatitis B // *The Journal of infectious diseases*. Vol. 199(5). P. 742-749.
42. Liu J., Lee M.H., Batrla-Utermann R., Jen C.L., Illoeje U.H., Lu S.N., Chen C.J. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection // *Journal of hepatology*. 2013. 58(5). P. 853-860.
43. Liu J., Yang H. I., Lee M.H., Lu S.N., Jen C.L., Batrla-Utermann R., Chen C.J. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma // *Gut*. 2014. Vol. 63(10). P. 1648-1657.
44. Livingston S.E., Simonetti J.P., Bulkow L.R., Homan C.E., Snowball M.M., Cagle H.H., McMahon B. J. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133(5). P.1452-1457.
45. Loomba R., Rivera M. M., Mc Burney R., Park Y., Haynes-Williams V., Rehermann B., Heller T. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011. Vol. 33(5). P. 559-565.
46. Lunaček N.K., Poljak M., Matičič M. Distribution of hepatitis B virus genotypes in Europe and clinical implications: a review // *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonicaet Adriatica*. 2018. Vol. 27(3).P. 141-146.
47. Ma M., He M., Liao L., Guo Y., Yu D., Xiong Z., Liao P. Molecular epidemiology and population dynamics of hepatitis B virus in Dianjiang County, Chongqing, China // *Archives of virology*. Vol. 159(1). P. 117-124.
48. Mc Mahon B.J. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B // *Hepatology international*. 2009. Vol. 3. (2). P. 334-342.
49. Olinger C.M., Venard V., Njaye M., Oyefolu A.O. B., Maïga I., Kemp A.J., Muller C.P. Phylogenetic analysis of the precore/core gene of hepatitis B virus genotypes E and A in West Africa: new subtypes, mixed infections and recombinations // *Journal of general virology*. 2006. Vol.87(5). P. 1163-1173.
50. Orito E., Mizokami M., Sakugawa H., Michitaka K., Ishikawa K., Ichida T. Japan HBV Genotype Research Group. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C // *Hepatology*. 2004. Vol.33(1). P. 218-223.
51. Ozaras R, Balkan Il, Yemisen M, Tabak F. Epidemiology of HBV sub-genotypes D // *Clinical researches hepatology gastroenterology*. 2015. Vol.39. P. 28-37.
52. Panduro A., Maldonado-Gonzalez M., Fierro N. A., Roman S. Distribution of HBV genotypes F and H in Mexico and Central America // *Antiviral therapy*. 2013. Vol. 18(3). P. 475-84.
53. Phung T.B., Alestig E., Nguyen T.L., Hannoun C., Lindh M. Genotype X/C recombinant (putative genotype I) of hepatitis B virus is rare in Hanoi, Vietnam—genotypes B4 and C1 predominate // *Journal of medical virology*. 2010. Vol. 82(8). P. 1327-1333.
54. Realdi G., Alberti A., Rugge M., Bortolotti F., Rigoli A. M., Tremolada F., Ruol A. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection // *Gastroenterology*. 1980. Vol. 79(2). P. 195-199.
55. Roman S., Panduro A. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G // *World journal of gastroenterology*. 2013. Vol. 19 (33). P. 5446-5453.

56. Roman S., Panduro A., Aguilar-Gutierrez Y., Maldonado M., Vazquez-VanDyck M., Martinez-Lopez E., Hernandez-Nazara Z. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review // *Hepatology international*. 2009. Vol. 3(2). P. 343-355.

57. Sánchez-Tapias J. M., 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*. 2004. Vol. 123(6). P. 1848-1856.

58. Sharma S., Sharma B., Singla B., Chawla Y. K., Chakraborti A., Saini N., Dhiman R. K. Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related chronic liver disease patients in North India // *Digestive diseases and sciences*. 2010. Vol. 55(3). P. 794-802.

59. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance // *World journal of gastroenterology*. 2014. Vol. 20 (18). P. 5427-5434.

60. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J // *Journal of virology*. 2009. Vol. 83(20). P. 10538-10547.

61. Thakur V., Gupta R. C., Kazim S. N., Malhotra V., Sarin S. K. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004. Vol. 17(2). P. 165-170.

62. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability // *Journal of hepatology*. 2016. Vol. 64 (1). P. 4-16.

63. Uchida Y., Kouyama J. I., Naiki K., Sugawara K., Inao M., Nakayama N., Mochida S. Novel hepatitis B virus strain developing due to recombination between genotypes H and B strains isolated from a Japanese patient // *Hepatology Research*. 2014. Vol. 44(11). P. 1130-1141.

64. Vutien P., Trinh H.N., Nguyen K., Garcia R.T., Nguyen H.A., Levitt B.S., Garcia G. Precore and basal core promoter mutations in Asian American patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013. Vol. 37(4). P. 464-472.

65. Walter S.R., Thein H.H., Gidding H.F., Amin J., Law M.G., George J., Dore G.J. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a cohort infected with hepatitis B or C // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011. Vol. 26 (12). P. 1757-1764.

66. Wang Y., Lau S.H., Sham J. S. T., Wu M.C., Wang T., Guan X. Y. Characterization of HBV integrants in 14 hepatocellular carcinomas: association of truncated X gene and hepatocellular carcinogenesis // *Oncogene*. 2004. Vol. 23(1). P. 142-148.

67. Wong G.H., Chan H.Y., Yiu K.L., Lai J.Y., Chan V.K., Cheung K.C., Wong V.S. Meta-analysis: the association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013. Vol. 37(5). P. 517-526.

68. Wu J.C., Huang Y.H., Chau G.Y., Su C.W., Lai C.R., Lee P.C., Lui W.Y. Risk factors for early and late

recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma // *Journal of hepatology*. 2009. Vol. 51(5). P. 890-897.

69. Yan L., Zhang H., Ma H., Liu D., Li W., Kang Y., Wang H. Deep sequencing of hepatitis B virus basal core promoter and precore mutants in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients // *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 1-9.

70. Yang H.I., Yeh S.H., Chen P.J., Iloeje U.H., Jen C.L., Su J., Liaw Y.F. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma // *Journal of the National Cancer Institute*. 2008. Vol. 100(16). P. 1134-1143.

71. Yin J., Zhang H., Li C., Gao C., He Y., Zhai Y., Cheng S. Role of hepatitis B virus genotype mixture, subgenotypes C2 and B2 on hepatocellular carcinoma: compared with chronic hepatitis B and asymptomatic carrier state in the same area // *Carcinogenesis*. 2008. Vol. 29(9). P. 1685-1691.

72. Yuen M. F., Sablon E., Yuan H.J., Wong D. K.H., Hui C.K., Wong B.C. Y., Lai C.L. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2004. Vol. 37(3). P. 562-567.

References:

1. Azimova S.M., Dustov A. Osobennosti klinicheskogo techeniya khronicheskogo virusnogo gepatita v Tadzhikestane [Features of the clinical course of chronic viral hepatitis in Tajikistan]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2012. No 8. pp.414-419. [in Russian].

2. Gerasimova V.V., Levakova I.A., Bichurina M.A., Maksimova N.R. Molekulyarno-epidemiologicheskie osobennosti virusnogo gepatita B [Molecular epidemiological features of viral hepatitis B]. *Infektsiya i immunitet* [Infection and immunity]. 2015. No 4. pp.297-302. [in Russian].

3. Dujsenova A.K., Kurmanova G.M., Zhusupova R.T., Bajhozhaeva R.ZH., Balgazin B.N. Profilaktika neblagopriyatnykh iskhodov virusnykh gepatitov [Prevention of adverse outcomes of viral hepatitis]. *Vestnik Kazhskogo Nacional'nogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Kazakh National Medical University]. 2013. No 4. pp. 276-281. [in Russian].

4. Dustov A. Osobennosti klinicheskogo techeniya khronicheskogo virusnogo gepatita B v zavisimosti ot ego genotipov [Features of the clinical course of chronic viral hepatitis B, depending on its genotypes]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga* [Gastroenterology of St. Petersburg]. 2011. No 2-3. pp. 414-419. [in Russian].

5. Elpaeva Ye.A., Poretskova Ye.A., Pisareva M.A., Kovelonov A.Yu., Alikyan I.S., Golbraikh R.B., Grudin M.P., Esaulenco Ye.V. Genotipicheskaya kharakteristika virusa gepatita B u khronicheskikh infitsirovannykh bolnykh [Genotypic characteristic of hepatitis B virus at chronically infected patients]. *Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoy patologii* [Far East Journal of Infectious Pathology]. 2009. No 15. pp. 55- 58. [in Russian].

6. Elpaeva E.A., Pisareva M.M., Nikitina O.E., Kizhlo S.N., Grudin M.P., Dudanova O.P. Rol' mutantnykh form virusa gepatita V v progressiruyushchem techenii khronicheskogo gepatita B [The role of mutant forms of hepatitis B virus in the progressive course of chronic hepatitis B]. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo*

gosudarstvennogo universiteta [Scientific notes of Petrozavodsk State University]. 2014. No 6. pp. 41-46. [in Russian].

7. Kurmanova G.M., Masimova E.A., Muhtarova Z.R., Alparova A.T., Moldahanova M.D., Turenizayova N.A. Serologicheskaya diagnostika virusnykh gepatitov B, C i D [Serological diagnosis of viral hepatitis B, C and D]. *Meditsina* [Medicine]. 2013. No 6. pp.18-27. [in Russian].

8. Kochneva G.V., Manujlov V.A., Netesova I.G., Chub E.V., Bayandin R.B., Sivolobova G.F., Grazhdanceva A.A., Netesov S.V. Genotipy i subtipy izolyatov virusa gepatita B na territorii Sibiri [Genotypes and subtypes of hepatitis B virus isolates in Siberia]. *Problemy osobo opasnykh infektsii* [Particularly dangerous infections]. 2011. No 3 (109). pp. 31-35. [in Russian].

9. Manujlov V.A., Osipova L.P., Netesova I.G., Chub E.V., Bezuglova L.V., Netyosov S.V. Rasprostranennost' razlichnykh genotipov i subtipov HBs-antigena virusa gepatita V v gruppakh koren'nogo naseleniya Sibiri [The prevalence of various genotypes and subtypes of hepatitis B virus HBs-antigen in Siberian indigenous groups] *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]. 2015. No 1. pp. 28-35. [in Russian].

10. Nersesov A.V. Obzor issledovaniy 2015-2017 godov po kliniko-epidemiologicheskoi kharakteristike bolezni pecheni v Kazakhstane [Review of 2015-2017 studies on the clinical and epidemiological characteristics of liver diseases in Kazakhstan]. *Meditsina* [Medicine]. 2017. No 9 (183). pp. 4-8. [in Russian].

11. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Burkitbaev Zh.K., Savchuk T.N., Totolyan A.A. Geneticheskie varianty virusa gepatita B u pervichnykh donorov v g. Astana, Kazakhstan [Genetic variants of hepatitis B virus in primary donors in Astana, Kazakhstan]. *Infektsiya i immunitet* [Infection and immunity]. 2016. No 4. pp. 359-366. [in Russian].

12. Slepčova S.S., Semenov S.I., Borisova N.V., Petrova P.G., Gogolev N.M., Kylbanova E.S. Osnovnye factory riska progressirovaniya khronicheskikh virusnykh gepatitov v Yakutii [The main risk factors for the progression of chronic viral hepatitis in Yakutia]. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova* [Bulletin of the Northeast Federal University. M.K. Ammosova]. 2017. No 4 (9). pp. 89-95. [in Russian].

13. Bae S.K., Yatsuhashi H., Hashimoto S., Motoyoshi Y., Ozawa E., Nagaoka S., Ito M.. Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2012. 18(12). pp. 698-705.

14. Bekku D., Arai M., Imazeki F., Yonemitsu Y., Kanda T., Fujiwara K., Yokosuka O. Long-term follow-up of patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011. 26(1). pp. 122-128.

15. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011. 53. (3).pp. 1020-1022.

16. Chan H.L., Hui A.Y., Wong M.L., Tse A.M., Hung L.C., Wong V.W., Sung J.J. Genotype C hepatitis B virus

infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004. 53(10). pp. 1494-1498.

17. Chen C.H., Hung C.H., Lee C.M., Hu T.H., Wang J.H., Wang J.C., Changchien C.S. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology*. 2007. 133(5). pp. 1466-1474.

18. Chevaliez S., Rodriguez C., Pawlotsky J.M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterology*. 2012. 142. (6).pp. 1303-1313.

19. Chien-Jen Chen; Hwai-I Yang. Natural History of Chronic Hepatitis B. *J Gastroenterology Hepatol*. 2011. 26 (4). pp. 628-638

20. Chu C.J., Keeffe E.B., Han S.H., Perrillo R.P., Min A.D., Soldevila-Pico C., Lok A.S. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology*. 2004. 125(2). pp. 444-451.

21. Depamede S.N., Wahyono A., Nagashima S., Takahashi M., Okamoto H. Analysis of the full-length genomes of novel hepatitis B virus subgenotypes C11 and C12 in Papua, Indonesia. *Journal of medical virology*. 2011. 83(1). pp.54-64.

22. Emekdaş G., Tezcan S., Aslan G., Serin M.S., Sezgin O., Ucbilek E., Döğen A. Determination of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B patients in Mersin province, Turkey. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2012. 46(3). pp. 432-445.

23. Ezzikouri S., Pineau P., Benjelloun S. Hepatitis B virus in the Maghreb region: from epidemiology to prospective research. *Liver International*. 2013. 6. pp. 811-819.

24. Fang Z.L., Sabin C.A., Dong B.Q., Wei S.C., Chen Q.Y., Fang K.X., Harrison T.J. The association of HBV core promoter double mutations (A1762T and G1764A) with viral load differs between HBeAg positive and anti-HBe positive individuals: a longitudinal analysis. *Journal of hepatology*. 2009. 50(2). pp.273-280.

25. Fang Z.L., Sabin C.A., Dong B.Q., Wei S.C., Chen Q.Y., Fang K.X., Harrison T.J. Hepatitis B virus pre-S deletion mutations are a risk factor for hepatocellular carcinoma: a matched nested case-control study. *The Journal of general virology*. 2008. 89 (11). pp. 2882-2890.

26. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of hepatology*. 2008. 48. (2). pp. 335-352.

27. Fattovich G., Rugge M., Brollo L., Pontisso P., Noventa F., Guido M., Realdi P. G. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology*. 1986. 6(2). pp.167-171.

28. Ferraro D., Urone N., Pizzillo P., Gussio M., Magliocco S., Cacopardo B., Di Stefano R. Phylogenetic analysis of isolates from new cases of HBV infection in Southern Italy. *Infection, Genetics and Evolution*. 2012. 12(8). pp. 1591-1596.

29. Forbi J. C., Ben-Ayed Y., Xia G. L., Vaughan G., Drobeniuc J., Switzer W. M., Khudyakov Y. E. Disparate distribution of hepatitis B virus genotypes in four sub-Saharan African countries. *Journal of Clinical Virology*. 2013. 58(1). pp. 59-66.

30. Grebely J., Dore G.J. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Liver diseases*. 2011. 31. Vol. 04. pp. 331-339.
31. Hadziyannis S.J. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *Journal of Hepatology*. 2011. 55. (1). pp. 183-191.
32. Hsieh Y.H., Su I.J., Wang H.C., Chang W.W., Lei H.Y., Lai M.D., Huang W. Pre-S mutant surface antigens in chronic hepatitis B virus infection induce oxidative stress and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2004. 25(10). pp. 2023-2032.
33. Huy T.T., Ngoc T.T., Abe K.T. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *Journal of virology*. 2008. 82. (11). pp. 5657-5663.
34. Kao J.H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *The Korean journal of internal medicine*. 2011. 26. (3). pp. 255.
35. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology*. 2014. 57(3-4). pp. 141-150.
36. Kurbanov F., Tanaka Y., Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatology Research*. 2010. 40. (1). pp. 14-30.
37. Lin C.L., Kao J.H. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015. 5. (5). pp. 1-20.
38. Lin C.L., Kao J.H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011. 26. pp. 123-130.
39. Lin C.L., Liu C.H., Chen W., Huang W.L., Chen P.J., Lai M.Y., Kao J.H. Association of pre-S deletion mutant of hepatitis B virus with risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007. 22(7). pp.1098-1103.
40. Lindh M., Horal P., Dhillon A. P., Norkrans G. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2004. 7(4). pp. 258-267.
41. Liu C.J., Jeng Y.M., Chen C.L., Cheng H.R., Chen P.J., Chen T.C., Kao J.H. Hepatitis B virus basal core promoter mutation and DNA load correlate with expression of hepatitis B core antigen in patients with chronic hepatitis B. *The Journal of infectious diseases*. 2009. 199(5). pp. 742-749.
42. Liu J., Lee M.H., Batrla-Utermann R., Jen C.L., Iloeje U.H., Lu S.N., Chen, C.J. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection. *Journal of hepatology*. 2013. 58(5). pp. 853-860.
43. Liu J., Yang H.I., Lee M.H., Lu S.N., Jen C.L., Batrla-Utermann R., Chen C.J. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2014. 63(10). pp. 1648-1657.
44. Livingston S.E., Simonetti J.P., Bulkow L.R., Homan C.E., Snowball M.M., Cagle H.H., McMahon B.J. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology*. 2007. 133(5). pp.1452-1457.
45. Loomba R., Rivera M.M., McBurney R., Park Y., Haynes-Williams V., Rehmann B., Heller T. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011.33(5). pp. 559-565.
46. Lunaček N.K., Poljak M., Matičič M. Distribution of hepatitis B virus genotypes in Europe and clinical implications: a review. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonicaet Adriatica*. 2018. 27(3).pp. 141-146.
47. Ma M., He M., Liao L., Guo Y., Yu D., Xiong Z., Liao P. Molecular epidemiology and population dynamics of hepatitis B virus in Dianjiang County, Chongqing, China. *Archives of virology*. 159(1). pp. 117-124.
48. McMahon B.J. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatology international*. 2009. 3. (2).pp. 334-342.
49. Olinger C. M., Venard V., Njyou M., Oyefolu A.O. B., Maïga I., Kemp A.J., Muller C.P. Phylogenetic analysis of the precore/core gene of hepatitis B virus genotypes E and A in West Africa: new subtypes, mixed infections and recombinations. *Journal of general virology*. 2006. 87(5).pp. 1163-1173.
50. Orito E., Mizokami M., Sakugawa H., Michitaka K., Ishikawa K., Ichida T. Japan HBV Genotype Research Group. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology*.2004. 33(1).pp. 218-223.
51. Ozaras R., Balkan I.I., Yemisen M., Tabak F. Epidemiology of HBV sub-genotypes D. *Clinical researches hepatology gastroenterology*.2015. 39. pp. 28–37.
52. Panduro A., Maldonado-Gonzalez M., Fierro N.A., Roman S. Distribution of HBV genotypes F and H in Mexico and Central America. *Antiviral therapy*.2013. 18(3).pp. 475-84.
53. Phung T.B., Alestig E., Nguyen T.L., Hannoun C., Lindh M. Genotype X/C recombinant (putative genotype I) of hepatitis B virus is rare in Hanoi, Vietnam—genotypes B4 and C1 predominate. *Journal of medical virology*. 2010.82(8). pp. 1327-1333.
54. Realdi G., Alberti A., Rugge M., Bortolotti F., Rigoli A. M., Tremolada F., Ruol A. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1980.79(2). pp. 195-199.
55. Roman S., Panduro A. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G. *World journal of gastroenterology*. 2013.19 (33). pp. 5446-5453.
56. Roman S., Panduro A., Aguilar-Gutierrez Y., Maldonado M., Vazquez-VanDyck M., Martinez-Lopez E., Hernandez-Nazara Z. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review. *Hepatology international*. 2009.3(2). pp. 343-355.
57. Sánchez-Tapias J.M., 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*. 2004.123(6). pp. 1848-1856.
58. Sharma S., Sharma B., Singla B., Chawla Y.K., Chakraborti A., Saini N., Dhiman R.K. Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related chronic liver disease patients in North India. *Digestive diseases and sciences*. 2010.55(3). pp. 794-802.

59. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World journal of gastroenterology*. 2014. 20 (18). pp. 5427-5434.
60. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *Journal of virology*. 2009.83(20). P. 10538-10547.
61. Thakur V., Guptan R. C., Kazim S.N., Malhotra V., Sarin S.K. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004.17(2). pp. 165-170.
62. Tong S., Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *Journal of hepatology*. 2016.64 (1). pp. 4-16.
63. Uchida Y., Kouyama J.I., Naiki K., Sugawara K., Inao M., Nakayama N., Mochida S. Novel hepatitis B virus strain developing due to recombination between genotypes H and B strains isolated from a Japanese patient. *Hepatology Research*. 2014. 44(11). pp. 1130-1141.
64. Vutien P., Trinh H.N., Nguyen K., Garcia R.T., Nguyen H.A., Levitt B.S., Garcia G. Precore and basal core promoter mutations in Asian American patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013.37(4). pp. 464-472.
65. Walter S.R., Thein H.H., Gidding H.F., Amin J., Law M.G., George J., Dore G.J. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a cohort infected with hepatitis B or C. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011. 26 (12). pp. 1757-1764.
66. Wang Y., Lau S.H., Sham J.S.T., Wu M.C., Wang T., Guan X.Y. Characterization of HBV integrants in 14 hepatocellular carcinomas: association of truncated X gene and hepatocellular carcinogenesis. *Oncogene*. 2004.23(1). pp. 142-148.
67. Wong G.H., Chan H.Y., Yiu K.L., Lai J.Y., Chan V.K., Cheung K.C., Wong V.S. Meta-analysis: the association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013.37(5). pp. 517-526.
68. Wu J.C., Huang Y.H., Chau G.Y., Su C.W., Lai C.R., Lee P.C., Lui W.Y. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2009.51(5). pp. 890-897.
69. Yan L., Zhang H., Ma H., Liu D., Li W., Kang Y., Wang H. Deep sequencing of hepatitis B virus basal core promoter and precore mutants in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Scientific reports*. 2015. 5. pp. 1-9.
70. Yang H.I., Yeh S.H., Chen P.J., Iloeje U.H., Jen C.L., Su J., Liaw Y. F. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008.100(16). pp. 1134-1143.
71. Yin J., Zhang H., Li C., Gao C., He Y., Zhai Y., Cheng S. Role of hepatitis B virus genotype mixture, subgenotypes C2 and B2 on hepatocellular carcinoma: compared with chronic hepatitis B and asymptomatic carrier state in the same area. *Carcinogenesis*. 2008. 29(9). pp. 1685-1691.
72. Yuen M.F., Sablon E., Yuan H.J., Wong D.K.H., Hui C.K., Wong B.C.Y., Lai C.L. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004. 37(3). pp. 562-567.

Контактная информация:

Кумарбекова Айнур Кумарбековна – ассистент кафедры детских инфекционных болезней, докторант 2-го года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Ибраева 129, кв.24.

Email: inkara@bk.ru

Телефон: 87772638381