

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ПРИЙМА**

Екатерина Николаевна

**ВЛИЯНИЕ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ  
ГЕТЕРОГЕННОСТИ ВИРУСА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО  
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук профессор  
Эсауленко Елена Владимировна

Санкт-Петербург – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1 КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В В УСЛОВИЯХ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ВИРУСА И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	10
1.1 Современная эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика острого вирусного гепатита В.....	12
1.2 Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита В и её клиническая значимость.....	15
1.3 Современные возможности этиотропной терапии HBV-инфекции.....	24
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	32
2.1 Общая характеристика пациентов.....	32
2.2 Клинико-лабораторное и инструментальное обследование.....	33
2.3 Молекулярно-биологическое и молекулярно-генетическое исследование вируса гепатита В.....	38
2.4 Терапия острого вирусного гепатита В.....	38
2.5 Статистическая обработка данных.....	40
<b>ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С УЧЁТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВИРУСА</b> .....	42
3.1 Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика.....	42
3.2 Оценка рисков развития тяжелых форм острого вирусного гепатита В на основании анализа результатов клинико-лабораторного обследования.....	51
3.3 Молекулярная гетерогенность вирусного гепатита В и её влияние на течение заболевания.....	56

<b>ГЛАВА 4 ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИРУСА.....</b>	<b>63</b>
4.1 Оценка эффективности этиотропной терапии в период пребывания пациентов в стационаре.....	63
4.2 Оценка эффективности этиотропной терапии с учётом молекулярно-генетической характеристики вируса гепатита В.....	69
4.3 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжёлым течением острого вирусного гепатита В, получавших этиотропную терапию в условиях дневного стационара.....	74
<b>ГЛАВА 5 ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В, ПОЛУЧАВШИХ ЭТИОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ.....</b>	<b>78</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>84</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>93</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>94</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>95</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>96</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>98</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Острый вирусный гепатит В (ОВГВ) относится к инфекциям, управляемым способами специфической профилактики, что играет решающую роль в предотвращении распространения инфекции и дает возможность ее элиминации в глобальном масштабе [2,8].

В Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации (РФ) вакцинация против гепатита В включена в 1996 году [27]. Благодаря проводимой иммунопрофилактике заболеваемость ОВГВ снизилась и к 2018 году составила 0,9 на 100 тысяч населения. Тем не менее, заболевание до сих пор продолжает регистрироваться повсеместно, зачастую протекает крайне тяжело с развитием массивного некроза печени, печёночной комы и может привести к летальному исходу [11,38,145].

В терапии ОВГВ, включая тяжелые формы заболевания, средства этиотропной терапии используются недостаточно. В настоящее время появились отдельные публикации, указывающие на возможность использования препаратов из группы нуклеоз(т)идных аналогов (НА) для лечения пациентов с тяжёлым течением заболевания [84,130]. Их применение может значительно снизить летальные исходы и переход заболевания в хроническую форму. Однако, эффективность этиотропной терапии ОВГВ, осложненного острой печеночной недостаточностью (ОПН), остается спорной [45,84,97].

Молекулярно-биологические исследования позволили выявить гетерогенность вируса гепатита В (ВГВ), а именно различные генотипы, субтипы и мутации, которые могут способствовать как более тяжёлому течению заболевания, с развитием осложнений, так и лекарственной устойчивости [9,10,15,93].

В связи с этим, проблема ОВГВ и его терапии не до конца изучена и до настоящего времени остаётся актуальной.

## **Степень разработанности темы исследования**

Исследования, посвящённые терапии ОВГВ единичны [84,97,130]. В основном отечественные и зарубежные исследования посвящены хроническому вирусному гепатиту В (ХВГВ). Проведение противовирусной терапии (ПВТ) с использованием интерферонов ограничено генотипом вируса, низкой эффективностью, наличием противопоказаний, парентеральным введением и развитием нежелательных явлений. В отличие от препаратов интерферона, НА принимаются перорально, хорошо переносятся, практически не вызывают нежелательных явлений [3,6,12].

В настоящее время появились публикации о генетической вариабельности ВГВ и её влиянии, как на течение заболевания, так и на эффективность терапии. Известно, что при ХВГВ отдельные генотипы вируса способны вызывать тяжелое течение заболевания, а мутации приводить к резистентности к противовирусным препаратам. Генотипы и «мутантные» штаммы ВГВ способны вызывать тяжелое течение заболевания и резистентность к препаратам, применяемым в терапии ХВГВ [15,23].

Сведений о влиянии генотипов и мутантных штаммов вируса на клиническое течение заболевания, эффективность терапии и исход ОВГВ недостаточно, что и предопределило проведение настоящего исследования [9,10].

## **Цель исследования**

Оптимизировать тактику терапии острого вирусного гепатита В при тяжелом течении заболевания с учетом молекулярной гетерогенности вируса.

### **Задачи исследования**

1. На основании эпидемиологических и клинико-лабораторных данных оценить степень тяжести клинического течения ОВГВ у госпитализированных пациентов в период 2009 – 2017гг. и установить долю тяжелых форм заболевания.
2. Определить генетические варианты ВГВ, выделенного у пациентов с ОВГВ с тяжелым течением заболевания и установить их клиническую значимость.
3. Обосновать необходимость этиотропной терапии ОВГВ при тяжелом течении заболевания с использованием НА и определить влияние молекулярно-генетических характеристик вируса на эффективность.
4. Провести анализ результатов отдаленного обследования пациентов, перенесших ОВГВ в тяжелой форме, получивших этиотропную терапию и установить исход заболевания.

### **Научная новизна**

1. Впервые получены данные о молекулярно-генетической вариабельности ВГВ, циркулирующего на территории Санкт-Петербурга у пациентов с ОВГВ при тяжелом течении заболевания в период 2009 – 2017гг. и определена её клиническая значимость.
2. Получены новые данные, обосновывающие необходимость использования этиотропных средств в терапии ОВГВ при тяжелом течении заболевания, а также определена эффективность и безопасность их применения.
3. Впервые на основании сведений, полученных при отдаленном комплексном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании пациентов, перенесших ОВГВ в тяжелой форме и получивших этиотропную терапию, проведена оценка исхода заболевания с подтверждением их выздоровления.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенных исследований позволили получить объективную оценку клинической значимости генотипа/субтипа ВГВ и мутаций pre-core/core областях генома вируса при тяжёлом течении ОВГВ и эффективности этиотропной терапии.

Результаты исследования обосновывают необходимость оптимизации существующего терапевтического алгоритма ОВГВ при тяжелом течении, с включением препаратов из группы НА, для предотвращения развития осложнений и хронизации инфекционного процесса.

Полученные данные позволили ввести в Национальные клинические рекомендации «Острый вирусный гепатит В у взрослых» препараты из группы НА, обладающие противовирусной активностью.

## **Методология и методы исследования**

В работе применена методология специального научного познания с использованием системного подхода, основанного на методах доказательной медицины. Продуктивно применены клинические, инструментальные, лабораторные методы оценки состояния пациента.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов, госпитализированных в Санкт-Петербурге в период 2009–2017гг., ОВГВ в большинстве случаев протекал в лёгкой (30,3%), средней (25,4%) формах тяжести, доля тяжёлых форм составила 44,3%.

2. В Санкт-Петербурге 80,5% больных ОВГВ с тяжелым течением заболевания инфицированы ВГВ субтипа D2 и 30,0% – «мутантным» штаммом, оказывающим влияние на клиническое течение и эффективность терапии.

3. Использование средств этиотропной терапии при тяжёлом течении ОВГВ способствовало уменьшению длительности основных синдромов и осложнений заболевания, определяющих его тяжесть, длительность виремии и сроки достижения сероконверсии по HBsAg.

4. В ходе длительного диспансерного наблюдения пациентов после окончания этиотропной терапии подтверждено их полное выздоровление с отсутствием фибротических изменений в печени, отсутствием HBsAg и ДНК ВГВ в плазме крови.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его дизайна критериям доказательной медицины, анализом репрезентативных выборок обследованных пациентов, достаточным объемом выполненных наблюдений с использованием современных методов исследования. Использованные статистические методы соответствуют поставленным задачам, а определённые положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и вытекают из анализа полученных данных.

Основные положения и результаты исследования используются в практической работе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 107», а также в педагогическом процессе кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, а также внесены в Национальные клинические рекомендации «Острый вирусный гепатит В у взрослых» (2019 год).

Результаты диссертационного исследования доложены на Конкурсе молодых учёных V ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням 2013 года, г. Москва; Конференции врачей Мариинской больницы 2013 года, г. Санкт-Петербург; Конференции молодых учёных «Перспективы развития медицинской науки и практики» 2014 года, Санкт-Петербург; Конкурсе молодых



учёных VII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням 2015 года г. Москва; XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина человек и его здоровье» 2016 года, Санкт-Петербург.

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор, совместно с научным руководителем, определила тему научного исследования, сформулировала цель и задачи. Диссертантом проведён подбор, клиническое обследование и наблюдение пациентов, формирование групп исследования, ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного. Автор самостоятельно подготовила обзор литературы, провела статистическую, графическую обработку полученных данных.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного набора, состоит из введения, 5 глав (обзора литературы, описания материалов и методов, трёх глав результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 42 отечественных и 119 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 16 рисунками

## **ГЛАВА 1 КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В В УСЛОВИЯХ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ВИРУСА И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В настоящее время ОВГВ регистрируется повсеместно. В зависимости от распределения в мире, принято выделять территории с высокой заболеваемостью ОВГВ ( $> 8\%$ ), умеренной (2–7%) и низкой ( $< 2\%$ ). В развивающихся странах, где зачастую отсутствует объективная статистика, данный показатель значительно превышает уровень “высокой” распространённости [2,3,8,114,146].

Наиболее высокие показатели регистрации случаев ОВГВ характерны для стран Восточной Азии и Африке к югу от Сахары. К регионам с более низким уровнем регистрации относятся территории Северной Америки, Западной и Северной Европы, Австралии и часть Южной Америки [5,8,162].

Большинство инфицированных пациентов не обследуются и не знают о наличии у них поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) [30,35,150].

Особенностью современного эпидемического процесса гепатита В является ежегодная регистрация новых случаев заболевания хроническим гепатитом на фоне снижения острых [7,8].

Вирусный гепатит В может протекать в различных формах клинического течения заболевания: от острого до хронического, с развитием цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [6,13,21,23].

У 1–2% пациентов с ОВГВ развивается ОПН, у 1% - фульминантная форма. В 1–4% случаев тяжёлое течение ОВГВ заканчивается летально [40].

Ежегодно в мире от осложнений вирусного гепатита В умирает 130 000 человек, в РФ и странах Содружества Независимых Государств (СНГ) – 5 000 человек, что сопоставимо с численностью смертей от туберкулеза и превышает летальность от ВИЧ-инфекции [7,24,35,69].

В связи с выше сказанным, Всемирная ассамблея здравоохранения в 2010 году признала вирусный гепатит В, наряду с другими вирусными гепатитами, глобальной проблемой общественного здравоохранения [113].

Ряд исследователей, из США отмечают, что на фоне общего снижения регистрации случаев ОВГВ, у жителей городов заболеваемость значительно выше, чем у лиц, проживающих в сельской местности [75]. Принято считать, что ВГВ одинаково поражает лиц мужского и женского пола, кроме того, болеют люди всех возрастных групп [3,67,107,108].

В РФ с 1996 по 2001 гг. обязательному вакцинированию подлежали только лица из групп риска: медицинский персонал, проживающие с больным ХВГВ, а также дети, родившиеся от матерей, инфицированных ВГВ [27,29].

Включение вакцинации против гепатита В в «Национальные календари профилактических прививок» большинства стран – членов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) было начато в 1992 году. К окончанию 2014 года иммунизация детей с введением вакцины впервые сутки жизни, включена в национальные календари профилактических прививок уже в 184 странах мира [27,28,29,38,46,127,149].

В настоящее время против гепатита В вакцинировано 82% населения Европы. В Австралии, Вьетнаме, Камбодже, Китае, Корее и Филиппинах охват вакцинацией достиг 92% [8,145].

Несмотря на принятые меры профилактики, круг лиц, не охваченных вакцинацией, остаётся достаточно большим. Например, в Китае проживает большое количество мигрантов около 40% которых не только не вакцинируются, но и не обследуются на гепатит В, соответственно инфицированные не лечатся, что составляет существенную проблему [92].

ВОЗ опубликовала сведения, что в 2017 году охват вакцинацией в РФ превысил этот показатель в странах Евросоюза и составил 84% (охват третьей дозой вакцины) что способствовало минимизации распространения вируса на территории страны [8].

В результате проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, по данным государственного статистического наблюдения заболеваемость ОВГВ в РФ за последние пятнадцать лет резко снизилась, а именно с 35,3 на 100 тыс., населения в 2001г., до менее 1,0 в 2018г. [11].

Несмотря на проводимые меры профилактики, гепатит В по-прежнему включён в перечень социально-значимых заболеваний РФ [34]. Случаи ОВГВ продолжают регистрироваться в стране повсеместно, включая Северо-Западный федеральный округ и его административный центр Санкт-Петербург [41].

### **1.1 Современная эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика острого вирусного гепатита В**

Механизм передачи ВГВ гематогенный, реализуемый, как правило, парентеральным и вертикальным путями [3,6,19,122,156].

К наиболее высоким рискам инфицирования относят проведение различных косметических процедур, связанных с нарушением целостности кожи и слизистых оболочек [19,25,30,36,112,99].

Заболевание может протекать различно, в соответствии со степенью тяжести, которая определяется в зависимости от интенсивности синдрома интоксикации и синдрома желтухи [3,23,96,125,149].

Для оценки тяжести течения ОВГВ используют общепринятые критерии:

- при легком течении ОВГВ явления интоксикации выражены слабо или полностью отсутствуют. Гипербилирубинемия до 100,0 мкмоль/л.
- при среднетяжёлом течении ОВГВ умеренно выражены: слабость, адинамия, геморрагический синдром. Уровень билирубина достигает 200,0–250,0 мкмоль/л.
- при тяжёлом течении ОВГВ отчётливо выражена слабость, адинамия, геморрагический синдром и гипербилирубинемия свыше 250,0 мкмоль/л, [37].

При лабораторном исследовании крови пациентов с тяжёлым течением заболевания определяется HBsAg, а также десятикратное от верхней границы нормы увеличение активности трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) [37,80].

Манифестный ОВГВ имеет выраженное клиническое течение [30,31,32]. Пациенты отмечают потемнение мочи, желтушность кожных покровов.

Предъявляют жалобы на: тяжесть в подреберье справа, слабость, тошноту, недомогание, потерю аппетита [3,6,80].

Вирусная нагрузка (ВН) показывает активность вируса. Выделяют несколько степеней ВН. Низкая – когда числовой показатель менее  $10^3$ , умеренная –  $10^4$ – $10^5$  и высокая  $10^5$  и выше [58,125].

В исследованиях, проведенных в Китае у большинства пациентов (95,5%) ОВГВ протекал с синдромом желтухи. Как правило, при поступлении пациенты жаловались на: усталость (70%), плохой аппетит, тошноту и рвоту, которые купировались примерно на 14 день болезни. Клинически у больных определялись: потемнение мочи (68%), гриппоподобные симптомы, включая лихорадку (8%). Боли при перкуссии печени определялись в 73% случаев. Спленомегалия определялась в 17,4% случаев, а гепатомегалия у 13%. Медиана ВН в среднем составила  $7,5 \times 10^3$  Ме/мл. АЛАТ как правило, повышалась более чем в 35 раз выше верхней границы нормы. Средние показатели общего билирубина в 50% случаев превышали 111,4 Мкмоль\л. У половины пациентов на фоне приема препаратов из группы НА биохимические показатели нормализовались в течение 5–6 недель [62,72].

Ряд исследователей предложили оценивать снижение аппетита и слабость, возникающие у пациентов с ОВГВ, по следующим критериям:

- 1) мягкая – определяется как снижение суточного приема пищи менее одной трети от обычно потребляемой нормы;
- 2) средняя – определяется, как снижение суточного потребления пищи между одной третью и половиной от обычно потребляемой нормы;
- 3) тяжелая – определяется, как снижение суточного потребления пищи более чем на одну половину нормы, сопровождаемая анорексией или рвотой.

Слабость классифицируется на три категории:

- легкая, не оказывающая влияния на повседневную работу;
- средняя – усталость, влияющая на повседневную работу;

– тяжелая – слабость настолько сильная, что пациент не может осуществлять свою повседневную деятельность и практически все время лежит [72].

Исследования показали, что женщины, как молодые, так и зрелого возраста, более подвержены развитию тяжелого течения ОВГВ, в том числе и его фульминантных форм, в отличие от мужчин, но влияющие на это факторы изучены недостаточно [58,108].

Ряд авторов указывает на то, что зачастую у пациентов с тяжелым течением ОВГВ и его фульминантными формами отягощён преморбидный фон, например, сахарный диабет в анамнезе или онкологические заболевания, особенно в сочетании с химиотерапией [44,63,86,91,116,119,126].

В литературе описаны случаи «скрытого» гепатита, когда при серологическом обследовании маркёры ВГВ отрицательные, но при этом отмечаются признаки наличия репликации в печени, дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) ВГВ «+» [1,14,33,57].

Одним из исходов ХВГВ приблизительно в 30% случаев является развитие цирроза печени. Приблизительно у  $\frac{1}{4}$  пациентов с циррозом в течение пяти лет развивается декомпенсация функций печени. Цирроз печени также существенно увеличивает риск развития ГЦК. Поскольку ХВГВ – инфекция может повышать риск развития ГЦК даже при отсутствии цирротических изменений в тканях, для предотвращения её развития, требуется подбор качественной и эффективной терапии [49,53,59]. Рядом авторов предложено использовать препараты из группы НА [20,39,49,59].

## **1.2 Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита В и её клиническая значимость**

Таксономически ВГВ отнесен к семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus* [56,137]. Он является двухцепочечным круговым ДНК-вирусом, состоящим из внутреннего ядерного антигена (HBcoreAg) ядерный антиген, содержащим

круглую молекулу ДНК примерно 3,2 КБ длиной, и внешней оболочки, содержащей HBsAg. Одна из двух ДНК цепей является неполной и связывается с ДНК-полимеразой, способной завершить эту цепь (нить) [48,56,157].

Более длинная цепь ДНК ВГВ (L нить) образует полный круг, в то время как вторая комплементарная цепь значительно короче (минус нить). Минус нить ДНК является шаблоном для синтеза вирусных транскриптаз М-рибонуклеиновой кислоты (РНК). ДНК ВГВ имеет компактную организацию кодирования с четырьмя частично перекрывающимися открытыми рамками считывания. Эти рамки преобразуются в семь белков: полимеразный белок (ген Pol); HBsAg и HBeAg (оба из гена С); большой, средний и малый HBsAg (ген S); и X регуляторный белок (генX) [56,73,142].

Перекрытие рамок считывания по всей видимости, не ограничивает изменчивость вируса, поскольку все гены ВГВ имеют варианты [56].

Первым шагом в жизненном цикле ВГВ является его прикрепление к гепатоциту путём взаимодействия белков оболочки (область pre-S1) с рецепторами клеток-хозяев. Затем он проникает в гепатоцит и вирусный геном, после чего попадает в ядро и превращается в ковалентно-замкнутую кольцевую ДНК, которая в свою очередь действует как шаблон для транскрипции четырех М-РНК областей: pre-core (pre-C) и прогеномной рибонуклеиновой кислоты (РНК), большой поверхностной М-РНК, средней и малой поверхностной М-РНК. Прогеномная РНК служит в качестве шаблона для обратной транскриптазы и после транспортировки в цитоплазму кодирует вирусный белок капсид и вирусную полимеразу, таким образом, играя важную роль в усилении и репликации вирусного генома [48,73,86]. Последними транскрибируются в продукты гена вирусной РНК: поверхностный белок HBV, структурный белок ядра, неструктурный белок ядра (секретируемый HBeAg), X белок и вирусная полимераза [68,85]. После этого этапа происходит сборка вируса (инкапсидирование core белком с образованием вирусного нуклеокапсида) с последующей секрецией вириона или рециркуляцией вновь образованного

нуклеокапсида в ядро для превращения в ковалентно-замкнутую кольцевую ДНК [18]. Структура вируса гепатита В показана на рисунке 1.

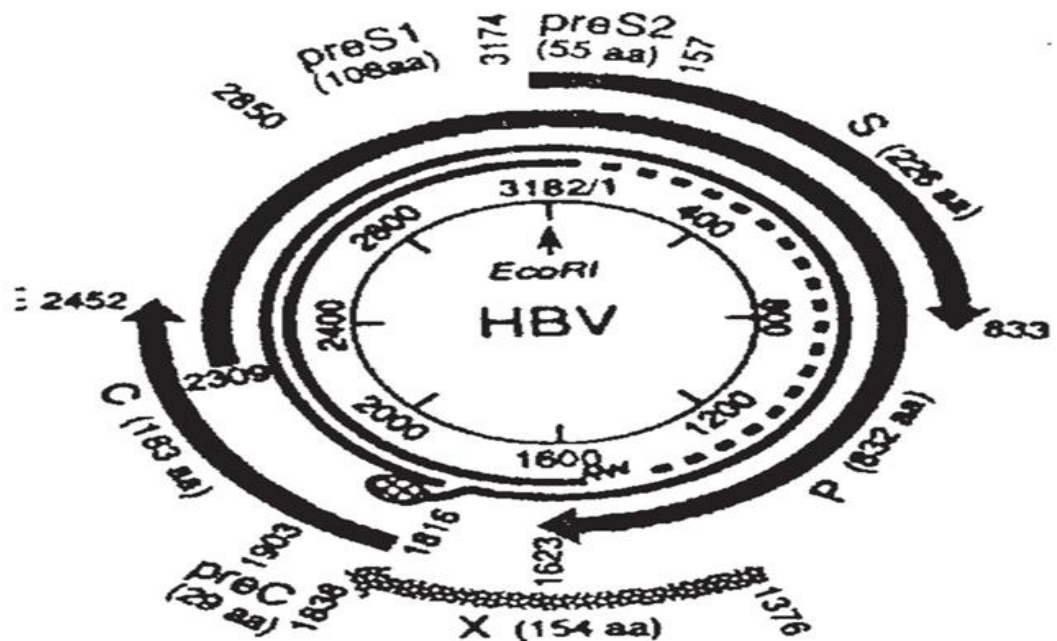


Рисунок 1– Структура вируса гепатита В [18]

Постоянство ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК в ядре гепатоцитов является основным фактором персистенции вируса, поскольку позволяет возобновить репликацию вируса, либо вовремя ПВТ (резистентность), либо после её прекращения (реактивация) [18].

Генотипы являются вариантами вируса, отличающимися друг от друга структурой генома не менее чем на 8% [4,10].

Достижения современной молекулярной вирусологии свидетельствуют, что филогенетический анализ с использованием последовательностей цепей геномов позволил выделить десять генетических групп, обозначенных латинскими буквами от А до J [10]. Дальнейшее таксономическое дробление предусматривает деление генотипов на субтипы, которые имеют более 4, но менее 8% различий в структуре генома. Например, вирус генотипа А имеет два подтипа: Аа (А1) преимущественно в Африке и Азии и Ае (А2) в Европе и Северной Америке. Генотипы Е, G, H, I, J субгенотипов не имеют [10,50].



Исследования показали различное географическое распространение генотипов ВГВ, которое может меняться в связи с активной миграцией населения [10,42,88]. Изучение субтипов вируса, показало, что они также имеют чёткое географическое распределение, механизмы передачи и свои вирусологические особенности. Ярким примером таких различий являются субтипы A1 и A2. Вирус субтипа A1 встречается в Африке и Южной Азии, а субтип A2 в Европе и Северной Америке. Субтипы D1, D2, D3, D4, D5 и D7 описываются как широко распространённые в мире, значительно выделяясь в восточной Европе, Средиземноморском бассейне, России, Ближнем Востоке, Индии [10,50,59,89]. Субтип D3 циркулирует в Азии, в Южной Африке, Европе. В Китае, в провинции Юньань, циркулирует несколько субтипов – B1, B2, B4, C1, C2, C3, C4, C8 и C17. Отсутствие субтипов у генотипов E, G, H, связывают с их недавним открытием и недостаточной изученностью [10].

На примере ХВГВ, в субъектах Северо-Западного федерального округа циркулируют вирусы генотипов A и D, с преобладанием генотипа D [42]. Предполагаемые основные пути распространения генотипов A и D с помощью филогеографического анализа показаны на рисунках 2 и 3.

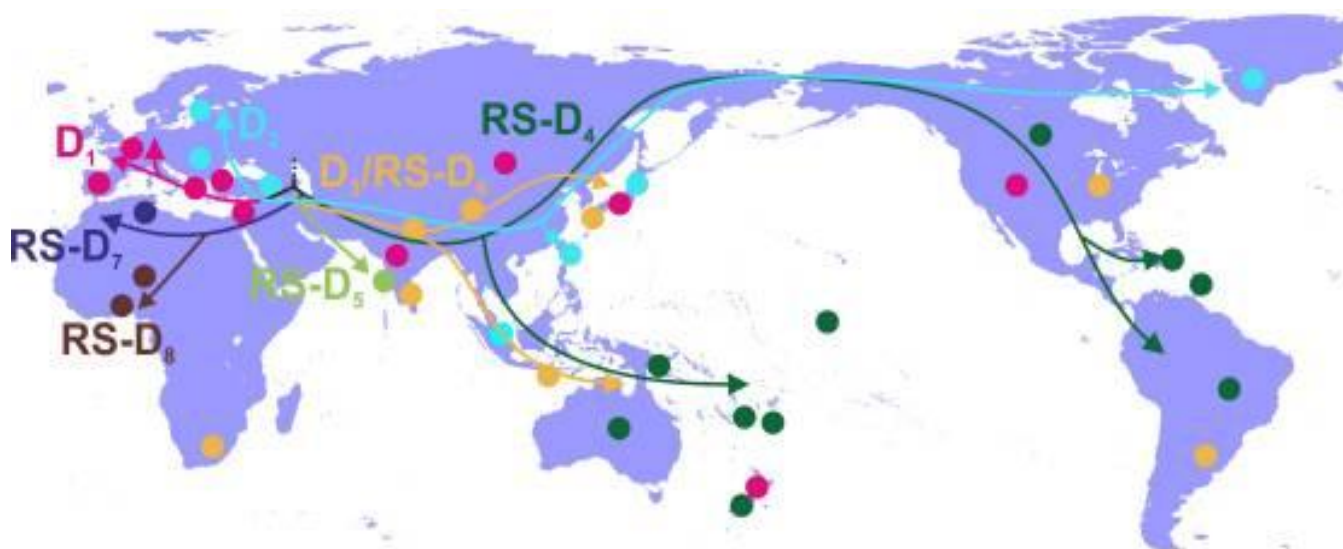


Рисунок 2 – Предполагаемые основные пути распространения генотипа D с помощью филогеографического анализа [88]

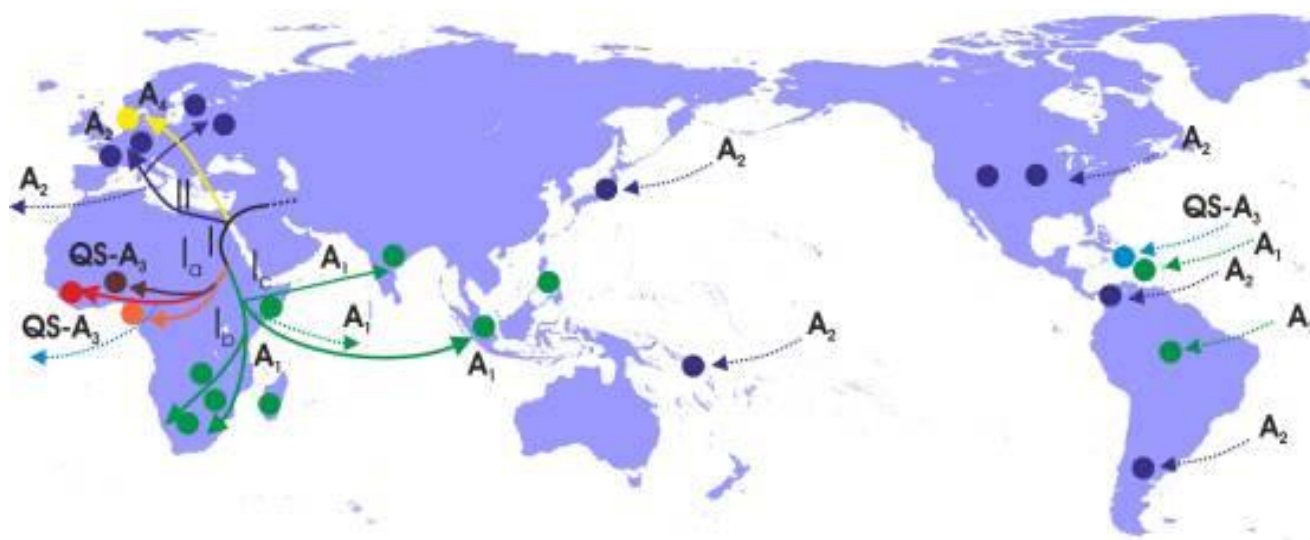


Рисунок 3 – Предполагаемые основные пути распространения генотипа А с помощью филогеографического анализа [88]

Кроме того, учёные прослеживают чёткую связь между генотипами вируса и способами их передачи. Дальнейшие исследования генотипов ВГВ показали, что регион проживания и возможно, этническое распределение также оказывают влияние на клиническое течение заболевания [9,16,42,89,118,129].

В Индии, у пациентов, инфицированных ВГВ генотипа D, заболевание протекает более тяжело, чем при генотипе А. В Азии, где наиболее распространены генотипы В и С основным путём передачи ВГВ является вертикальный, а для других генотипов преобладающим является парентеральный путь [10,66]. Для ВГВ субтипа А1 характерен перинатальный путь передачи, в то время, как субтип А2 главным образом передаётся парентеральным или половым путями [50,108].

В отечественной и зарубежной литературе, появляется всё больше данных указывающих на то, что именно генотип ВГВ может влиять на скорость сероконверсии по HBsAg, тяжесть течения заболевания, частоту развития хронизации и вероятность малигнизации [10,104,139,124].

Генотипы представляют клиническую значимость и влияют не только на течение, исход заболевания, но и эффективность этиотропной терапии. Например, как показали зарубежные исследования, в частности проведённые в Италии, ВГВ генотипа С имеет самый высокий уровень репликации ДНК ВГВ

(диапазон  $2,2 \times 10^4$  –  $1,1 \times 10^7$ ), характеризуется более тяжёлым течением инфекции и медленной скоростью ответа на терапию по сравнению с генотипом В, а более лёгкое течение заболевания наблюдаются при генотипе D ВГВ [118].

Исследования, проведенные в странах Африки, где широко распространен ВГВ генотипа А показали, что вызванный им ОВГВ, несмотря на достаточно низкую вирусную нагрузку, протекает тяжело, с ярко выраженными, повреждениями печени (средний показатель фиброза достоверно выше, чем у пациентов с ХВГВ генотипа D) и повышенным риском развития ГЦК [50]. Быстрое прогрессирование заболевания и развитие ГЦК чаще встречается при субтипе А1 ВГВ, таким образом, дифференцирование между субтипами А1 и А2 является важным [50]. Генотип Е имеет самый низкий уровень репликации ДНК ВГВ. Считается, что он оказывает самое минимальное влияние на течение гепатита В. Однако большинство пациентов, имеющих мутации резистентности к терапии были инфицированы ВГВ генотипа Е [139].

По результатам исследования проведённого в Италии, средние значения АлАТ у пациентов с разными генотипами ВГВ достоверно не различались [118].

Изоляты ВГВ, даже с одинаковым генотипом, могут различаться с точки зрения вирусологической и клинической характеристик. При одновременной инфекции, вызванной ВГВ различных генотипов, могут образовываться рекомбинантные генотипы [9,65]. Например, в Белоруссии проводилось исследование по определению циркулирующих генотипов ВГВ и определена циркуляция рекомбинантных генотипов А+С и А+D [9].

Таким образом, изучение генотипов и субтипов является важным, поскольку могут влиять, как тяжесть течения ВГВ, так и риск перехода заболевания в хроническую форму, возможность развития ГЦК, а также на эффективность ПВТ [124].

В последние годы проведено много исследований, свидетельствующих о том, что на течение гепатита В и его терапию влияют не только генотипы, но и точечные мутации. В настоящее время известно более 150 мутаций вируса. Вопрос о влиянии мутаций на течение ОВГВ является не до конца изученным.

Наиболее часто определяются и имеют клиническое значение, мутации pre-core и core гена, а также мутации pre-S и S гена [17,43,47,146], которые приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Разновидности мутаций ВГВ

Участок генома		Коды наиболее часто встречающихся мутаций	Значение
pre-S 1		T105C	способствуют уклонению от иммунного ответа
pre-S 2		S182, M1L, Q2K	специфические мутации у пациентов с оккультным гепатитом В, влияющие на сероконверсию HBeAg.
S		M1L, Q2crt, A181T, SW172 F132Y	способствуют уклонению от иммунного ответа, развитию ГЦК
X		K130M, V131I, I127T	могут привести к снижению или повышению регуляции генов и привести к развитию ГЦК
Pre-core		nts 1814-1900, A1896	подавляют экспрессию HBeAg
Core	Ядерная предшествующая регуляторная последовательность	nts 1613-1849, T1762, A1764	подавляют экспрессию HBeAg и усиливают репликацию генома
	BCP	T1753C, A1762T, G1764A и T1768A K130M, V131I и	Развитие тяжёлого течения ГВ. Способствуют развитию цирроза и ГЦК.
P		A799G, A9876, T155A, RTV173L, L180M, M204V	Мутации устойчивости к НА.

В геноме ВГВ имеются наиболее подверженные мутациям участки, при которых происходят изменения на уровне одного или двух азотистых оснований

[17,47,52]. Это области pre-core (мутация A1896) и core-promoter (мутация T1762/A1764). Отечественные и зарубежные учёные определили, что мутации могут ассоциироваться с тем или иным генотипом вируса [4,45,54,93,101]. Мутации могут возникнуть на любом из участков генома и обнаруживаться как у пациентов с ОБГВ, так и с ХВГВ [17,93].

Мутации pre-core и core гена. Ряд авторов, отметили, что состояние некоторых пациентов с HBeAg(-) ВГВ не становится на фоне терапии стабильным и даже усугубляется. Это явление связывают с мутациями в предядерных (pre-core; nts1814-1900) и основных промоторах (core; nts1613-1849) генома ВГВ [54].

Исследования показали, что двойная мутация nt1762A\nt1764G наиболее часто встречается в области основного базального промотора (BCP) и нередко сопровождается дополнительными мутациями, что может способствовать развитию тяжёлого течения заболевания. Одновременное присутствие мутаций nt1762A/T и nt1764G/A BCP ВГВ в 50–70% случаев приводит к снижению транскрипции РНК и усилению репликации вируса. Мутации T1753V, G1899A и G1862 могут вызывать устойчивость к препаратам этиотропной терапии, поддерживать репликацию вируса и провоцировать развитие ГЦК [17,47,55,77,147].

Исследования, проведённые в Бразилии у пациентов с ХВГВ, показали, что данные мутации чаще встречаются при ВГВ генотипа А и С, чем при D [139]. В настоящее время нет достоверных эпидемиологических данных о влиянии мутаций pre-core и core областей на прогрессирование ОБГВ [47,100].

Мутации pre-S и S гена. Поверхностные белки ВГВ включают три компонента: Pre-S1, Pre-S2 и S, которые кодируются с помощью открытых рамок чтения генома Pre-S1, Pre-S2 и S [18,52]. Мутации данной области способствуют развитию ГЦК [76]. Мутации M1L, Q2K и S182 в области pre-S2 и T105C в регионе pre-S/S были зарегистрированы как специфические мутации у пациентов с оккультным гепатитом В, способные оказывать влияние на сероконверсию HBsAg [90,146]. Однако, исследования, проведённые в Японии, никаких

уникальных мутаций, присущих оккультному течению гепатита В, не подтвердили. Следовательно, вопрос влияния мутаций pre-S и S областей генома остаётся не до конца изученным [76]. Кроме того, эти мутации связаны с антигенным изменением HBsAg и способствуют уклонению от иммунного ответа [146].

Несколько специфических мутаций, включая g119r, C124Y, I126S, Q129R, S136P, C139R, T140I, K141E, D144A, и G145R, снижают секрецию вириона и/или S протеина *in vitro*. Мутанты I126S/T обнаружены только при наличии HBsAg, в связи, с чем было высказано предположение, что его титр в подобных ситуациях через некоторое время под действием этой мутации, может уменьшиться [146].

В Китае провели исследование, в котором определили, что мутации pre-s 2 способствуют развитию рецидива ГЦК после первичной резекции печени, независимо от стадии опухоли [76,155]. Изучение мутаций pre-s/s участков дало возможность определить, что данные мутации обладают мощным онкогенным потенциалом, а мутация rtA181T/sW172 ещё и способствует развитию резистентности к противовирусным препаратам из группы НА. Данные мутации и их влияние на ВГВ и течение ОВГВ продолжают активно изучаться [90].

Мутации гена полимеразы (Р). Полимераза является единственным ферментативно активным белком и участвует во многих этапах цикла репликации вируса, таких как энкапсидация, упаковка, нуклеокапсидная сборка (минус синтез ДНК) и деградация РНК [4,141].

Полимеразу ВГВ можно разделить на четыре раздела:

- терминальный домен белка,
- домен обратной транскриптазы,
- домен Н-подобной РНК-азы,
- домен распорки.

Среди них для полимеразной функции необходимы домены обратной транскриптазы и Н-подобной РНК-азы. Исследования показали, что мутации a799g, A987G и T1055A в области обратной транскриптазы являются прогностическими маркерами возникновения ГЦК [17,93,141]. Мутации гена

полимеразы, находящегося в области обратной транскриптазы генома ВГВ являются важным фактором низкой терапевтической эффективности. Именно благодаря этим мутациям развивается резистентность к препаратам, используемым в терапии ВГВ [93, 152].

Мутации гена полимеразы *rtV173L/L180M/M204V* – мутации резистентности к препаратам, используемым в этиотропной терапии. Эти мутации *rtL180M/M204V* способны обеспечивать сопротивление терапии, связанное со снижением эффективности репликации вируса, а мутация *rtV173L* наоборот способствует усилению репликации вируса [154,159]. Есть предположение, что мутации гена полимиразы, могут оказывать влияние и на терапию другими препаратами группы НА. Из всех препаратов, относящихся к НА, энтекавир обладает самым низким уровнем резистентности, поэтому в настоящее время является препаратом выбора, используемым в терапии ХВГВ [87].

Мутации X гена. Область промотора X инициирует транскрипцию гена X, который создает НВХ белок 154-аминокислоты. Он обладает способностью манипулировать многочисленными внутриклеточными процессами, включая механизмы репарации ДНК, вмешиваться в ключевые клеточные сигнальные пути и индуцировать метастазы опухоли [43,83]. Таким образом, мутации X гена могут приводить к снижению или повышению регуляции генов, способствующих развитию ГЦК [43]. Встречаются мутации X гена с одинаковой частотой во всех генотипах вируса [153]. Китайские ученые указывают на то, что двойная мутация НВХ *k130m+V131I* увеличивает частоту прогрессирования ОВГВ [153]. Мутации в области X гена являются частыми и выявляются у пациентов, болеющих гепатитом В, с осложнениями. Путем сравнения последовательностей области генома X было выявлено несколько точечных и комбинационных мутаций, коррелирующих с тяжестью и прогрессирующими клиническими фазами инфекции, вызванной ВГВ. Изучение этих мутаций может быть использовано для прогнозирования клинического исхода у пациентов, инфицированных ВГВ, а их выявление может являться ранним маркером риска развития ГЦК [83].

Мутации ядра промотера. Роль ядерного промотера гепатоцита в регуляции экспрессии генов и репликации вируса ВГВ недостаточно изучена [47]. Промотор ядра играет ведущую роль в репликации вируса [54]. Мутации Р21 и Р27 участвуют в развитии ГЦК, способствуя бесконтрольному росту опухолевых клеток [47,95].

Таким образом, на сегодняшний день изучение мутаций генома ВГВ остаётся актуальной проблемой.

### **1.3 Современные возможности этиотропной терапии HBV-инфекции**

В настоящее время большинство публикаций посвящено терапии ХВГВ, а исследований по ОВГВ недостаточно [21,31,67,132].

В мире, за последние два десятилетия для лечения больных ХВГВ было одобрено семь препаратов: два препарата интерферона (ИФН): короткого действия (IFN-a2b) и пегилированный (Peg-IFN-a2a), и пять аналогов нуклеози(ти)дов: ламивудин, телбивудин, энтекавир, адефовир и тенофовир [46,47,140,144]. На территории РФ зарегистрированы следующие препараты из группы НА: ламивудин, телбивудин, энтекавир, тенофовир [39,60].

Пегилированный ИФН-альфа(pegIFN- $\alpha$ ) подавляет вирусную репликацию примерно у 25% пациентов, но сопровождается выраженными побочными эффектами и широким спектром противопоказаний [140].

Противовирусные препараты нового поколения из группы НА, обладают, как высокой противовирусной активностью, так и способствуют подавлению репликации вируса [70].

Целью терапии ОВГВ является в первую очередь предотвращение таких нежелательных исходов как летальный или переход в хроническую форму. Выделяют несколько критериев, позволяющих оценить эффективность терапии:

- биохимические (нормализация активности АлАТ)



- вирусологические (снижение ВН до неопределяемого уровня, с использованием чувствительных, в режиме реального времени, анализов ПЦР с чувствительностью 10–20 МЕ/мл)
- серологические (сероконверсия по HBsAg)
- гистологические (отсутствием воспаления печени с уменьшением фиброза или без него) [132].

Известно, что в ряде случаев у больных ОВГВ сероконверсия по HBsAg может произойти спонтанно, поэтому не все пациенты нуждаются в этиотропной терапии. Показания к проведению терапии с использованием препаратов из группы НА зависят от активности ВН и тяжести течения заболевания. При ОВГВ показания к терапии зависят от риска развития ОПН, перехода в хроническое течение и риска развития ГЦК в будущем [70,134]

Американские и Европейские специалисты по изучению печени считают, что показания к проведению терапии ОВГВ и ХВГВ с использованием препаратов группы НА зависят от активности цитолиза и тяжести поражения печени. Для оценки риска развития ГЦК были разработаны критерии, включающие: пол пациента, возраст, маркёры ГВ, уровень ДНК ВГВ, показатели активности АлАТ, числа тромбоцитов, уровня фиброза [64,135].

Комиссия, входящая в состав Американской (AASLD), Азиатско-Тихоокеанской (APASL) и Европейской (EASL) Ассоциаций по изучению заболеваний печени, рекомендует проведение этиотропной терапии, пациентам с декомпенсированным циррозом печени не зависимо от уровня ВН или активности АлАТ, а также пациентам с тяжёлыми обострениями ХВГВ, ОПН и при высоком риске развития летального исхода заболевания [64,115,135,136].

ИФН – отдельное семейство цитокинов, обладающее противовирусным, антипролиферативным, апоптотическим и иммуномодулирующим свойствами. Препараты ИФН были первыми, которые стали использовать в терапии вирусных инфекций и опухолей, а в дальнейшем активно использовать в терапии ХВГВ и ХВГС [32,133]. Специалисты, входящие в состав AASLD, считают, что препараты интерферона эффективны в борьбе с ВГВ и способствуют достижению быстрой

сероконверсии по HBsAg, а также снижению уровня ВН до авиремии. Инъекции препаратов пегилированного ИФН- $\alpha$  вводят один раз в неделю с расчетом индивидуальной дозы в течение 48 недель. Его использование ограничено развитием таких побочных эффектов как гриппоподобные симптомы, дисфункция щитовидной железы, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нейтропения и другие. [64,143].

Препараты ИФН- $\alpha$  противопоказаны пациентам с декомпенсированным циррозом печени, заболеваниями щитовидной железы, иммуносупрессивными болезнями, с расстройствами психики, находящимся на лучевой и химиотерапии, а также беременным. Кроме того, парентеральное введение препарата подходит не всем пациентам [123].

Исходя из вышеперечисленных данных, можно сделать вывод, что препараты ИФН- $\alpha$  могут назначаться молодым людям без сопутствующих соматических или психиатрических заболеваний, готовых к еженедельным подкожным введениям препарата [123,133].

При проведении терапии препаратами пегилированного ИФН- $\alpha$  только у ограниченного числа пациентов происходит достижение устойчивого вирусологического ответа [123,143,158]. Пациентам, имеющим противопоказания к терапии ИФН, назначаются препараты из группы НА [132,138,158].

Ламивудин из-за высокой резистентности в настоящее время не входит в перечень препаратов первой линии [78,132,103]. Имеет низкий «генетический барьер», который определяется минимальным количеством мутаций, одновременно возникающих в геноме ВГВ, достаточных для того, чтобы вирус приобрел устойчивость к данному лекарственному препарату. Наличие всего лишь одной мутации в геноме вируса достаточно для развития резистентности к ламивудину, что и способствует отказу от его использования [102].

В Индии проведено исследование, в которое были включены пациенты с ХВГВ, получавшие на протяжении 24 недель разные препараты из группы НА, такие как ламивудин, аденофовир, энтекавир и телбивудин с целью оценки их сравнительной эффективности. Была доказана недостаточная эффективность

ламивудина и развитие резистентности к нему, особенно при его приёме более года [130]. Несколько лет назад было предложено использовать ламивудин в комбинированной терапии, для повышения противовирусного эффекта. Проведен ряд исследований, посвящённых терапии ХВГВ с использованием сочетания ИФН и препаратов из группы НА, что дало положительный результат. Однако комбинированные методы терапии требуют дальнейших исследований и наблюдений, в то время как уже зарегистрированы препараты из группы НА второго поколения (энтекавир, телбивудин, тенофовир), обладающие высоким генетическим барьером к резистентности и мощным противовирусным действием [71,82,87,106,117,128,143,161].

Проведены исследования у пациентов с ОВГВ, в терапии которых использовали препараты НА и определяли мутации вируса, приводящие к лекарственной резистентности. Анализ результатов исследования показал, что энтекавир по сравнению с другими НА (ламивудин и телбивудин) наиболее эффективен и имеет высокий генетический барьер по развитию мутаций вируса [128,130,131].

Китайские ученые описывают мутации устойчивости вируса, которые вызывают резистентность к препаратам НА. Резистентность может развиваться при терапии ОВГВ, поэтому необходимо тщательно подходить к выбору препаратов, для предотвращения развития перехода в хроническое течение инфекции. Пациентам с тяжёлым течением ОВГВ рекомендовано назначение телбивудина в дозировке 600 мг или энтекавира в дозировке 0,5 мг [49,121,131].

Недавние исследования, проведённые в Японии и Китае, показали, что на терапию ХВГВ с использованием препаратов группы НА второго поколения, генотипы ВГВ не влияют, что нельзя сказать о лечении с использованием интерферонов. Клинические наблюдения показали, что генотипы ВГВ оказывают влияние на терапию интерферонами, зачастую снижая их эффективность, однако неясным остаётся механизм этого воздействия [148].

Американские учёные провели исследование у пациентов с ХВГВ, получавших препараты интерферона и инфицированных ВГВ разными

генотипами. Им удалось определить, что ответ на терапию с использованием интерферонов-а, большее влияние оказывает чувствительность к нему гепатоцитов, чем генотип ВГВ [94].

Вопрос о влиянии на противовирусную терапию субтипов остался не до конца изученным [111]. Исследователи определили, что у пациентов, инфицированных ВГВ субтипа С1, отмечен быстрый вирусологический ответ, а также низкая частота генотипической резистентности, в отличие от пациентов, инфицированных ВГВ субтипа В2 и С2. У пациентов, инфицированных ВГВ субтипа С1, имеющих резистентность к терапии телбивудином, развивается меньшее количество вторичных мутаций [153].

Исследования по поводу терапии у рекомбинантных типов ВГВ были проведены в Китае. Ранее немецкие ученые обратили внимание на то, что в терапии гепатита В, вызванного одним генотипом вируса, в последующем определяется другой. Замена генотипа происходила за столь короткое время, что не могла быть следствием мутации гена или суперинфекции. Это позволило предположить изначальное инфицирование рекомбинантным штаммом вируса [65,119]. Используя метод глубокого секвенирования, китайским учёным удалось подтвердить инфицирование рекомбинантным штаммом ВГВ и выявить, что при терапии с использованием НА, первым уходит более чувствительный к данному препарату генотип. Например, ВГВ генотипа С при лечении аденофовирусом смещался и у пациента начинал определяться генотип D, как менее чувствительный к данному препарату. Объяснить это можно следующим образом: изоляты ВГВ генотипа С имеют более низкую способность к репликации, в отличие от ВГВ генотипа D, следовательно, быстрее реагируют на терапию НА. Такие наблюдения и исследования мало изучены, как и тактика подбора терапии у пациентов с рекомбинантным штаммом ВГВ [65].

Резистентность к противовирусным препаратам является наиболее важным фактором, способствующим отказу от лечения пациентов с использованием препаратов из группы НА, например, ламивудина в терапии ХВГВ. Ряд учёных

продолжают проводить исследования в отношении поиска терапии ХВГВ при наличии мутаций устойчивости вируса к препаратам НА [109].

В Бразилии были разработаны препараты нового поколения, для пациентов с ХВГВ, имеющих резистентность к препаратам из группы НА. Эти препараты устойчивы к лекарственным мутациям вируса. Недавно было установлено, что новый фторированный аналог цитидина ингибирует ВГВ человека *in vitro* и *in vivo*. Это исследование было сконструировано для того чтобы оценить противовирусную работу цитидина против ламивудин-устойчивого ВГВ. Данные исследования существенно помогут в терапии ХВГВ, однако для объективной оценки эффективности терапии с использованием цитидина требует многолетних исследований, в том числе и при лечении тяжёлого течения ОВГВ, перед включением их в активную клиническую практику [51,85].

В Китае и Индии проведены единичные исследования, в которых пациентам с ОВГВ в терапию вводили препарат из группы НА энтекавир, что позволило предотвратить переход ОВГВ в ХВГВ, летальный исход и развитие ГЦК. Пациенты хорошо переносили терапию и уже к шести неделям, отмечалась нормализация биохимических показателей и снижение уровня ВН [130,131].

В настоящий момент вопрос терапии тяжёлого течения ОВГВ остаётся открытым. Исследования, проводимые в РФ и за ее пределами, посвящены преимущественно ХВГВ. Сейчас есть отдельные публикации о результатах терапии, но и они в основном, посвящены ХВГВ [49,110].

В связи с высоким риском развития мутаций устойчивости, в Японии предложили терапию ХВГВ с использованием комбинации ламивудина, тенофавира и пегилированного интерферона, но последствия такой терапии ещё предстоит изучить [105].

Препараты, относящиеся к группе НА ингибируют обратную транскриптазу вируса. Их назначение рекомендовано для улучшения прогноза ХВГВ и тяжёлых форм ОВГВ. В Китае провели исследование, посвящённое эффективности ламивудина у пациентов, инфицированных ВГВ, которым проводилась трансплантация почек. Положительные результаты были достигнуты только в

41,7% случаев. В остальном терапию ламивудином пришлось прекратить и заменить другими препаратами из группы НА, поскольку не произошла элиминация вируса [116].

Недавние исследования показали, что при назначении женщинам с ХВГВ телбивудина во время беременности, помогло добиться снижения у них ВН и предотвратить вертикальный путь инфицирования. При обследовании в крови у 90% новорожденных HBsAg обнаружен не был. Нежелательных побочных явлений и тератогенного влияния препарат не оказал, что подтвердило безопасность применения телбивудина как у беременных женщин, так и у младенцев [79,120].

Влияние беременности на клиническое течение ОВГВ недостаточно изучено. Китайские врачи провели исследование, в котором описывается клиническое течение ОВГВ на фоне беременности. Установлено, что ОВГВ у беременных протекает тяжелее, с высокими показателями общего билирубина и значительным снижением активности АЛАТ в отличие от мужчин и женщин с тем же диагнозом [74]. Авторы не исключают возможность и необходимость включать в терапию беременным с ОВГВ препараты из группы НА, но этот аспект остаётся не до конца изученным [61].

На сегодняшний день тенофовир и энтекавир являются самыми мощными противовирусными препаратами в терапии ХВГВ. Оба препарата эффективны и безопасны в терапии ХВГВ на протяжении пяти лет и более. Лечение монотерапией тенофовиром или энтекавиром в течении трёх лет способствовало достижению устойчивой вирусологической ремиссии у подавляющего большинства пациентов [22,78].

Также установлено, что терапия тенофовиром оказывает положительный эффект у пациентов, имеющих резистентность к предыдущей этиотропной терапии ХВГВ [82].

Таким образом, тенофовир и энтекавир рекомендовано использовать в качестве монотерапии первой линии [136].

Другие противовирусные препараты предпочтительны только в той ситуации, когда тенофовир или энтекавир недоступны или по какой-либо причине не подходят пациенту [87].

Считается, что от момента сероконверсии HBsAg терапию нужно продлить ещё на 12 месяцев. Данная терапевтическая тактика рекомендована для пациентов с циррозом печени независимо от количества HBsAg в плазме крови [136].

Несмотря на то, что беременным с ХВГВ в качестве предотвращения перинатального инфицирования назначали ламивудин, энтекавир и тенофовир, ПВТ ОВГВ во время беременности остается существенной проблемой, поскольку данные по безопасности ограничены [81,82,79]. Существуют различные исследования, которые предполагают использование тенофовира в качестве монотерапии беременным с ХВГВ для предотвращения вертикального пути передачи вируса.

Использование ИФН во время беременности категорически запрещено, в связи с провокацией выкидыша, кроме того, препараты группы интерферона могут вызвать неконтролируемую сильную депрессию или другие расстройства психики [120].

Таким образом, несмотря на принятые меры профилактики, ОВГВ регистрируется повсеместно. Мутации и генотипы вируса могут влиять, как на тяжесть течения, так и на эффективность проводимой терапии. Использование препаратов из группы НА показали высокую эффективность в терапии ХВГВ. На сегодняшний день публикаций по терапии ОВГВ недостаточно, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения этой проблемы.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общая характеристика пациентов

Исследование проведено в 2015–2019 гг. на кафедре инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук профессор Эсауленко Елена Владимировна), клинической базы кафедры – СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» (главный врач – доктор медицинских наук профессор А.А. Яковлев).

Для определения доли тяжёлого течения ОВГВ проведена оценка общего числа зарегистрированных случаев ОВГВ у взрослых в Санкт-Петербурге за период 2009-2017гг. (n=926) приведённого в форме федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

Выполнен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного с диагнозом ОВГВ и проспективный анализ карт стационарного больного пациентов, находящихся на стационарном лечении в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» в период 2015–2019 гг. – всего 185 пациентов.

Для оценки эффективности и безопасности противовирусной терапии проведено проспективное наблюдение 40 пациентов (средний возраст  $39,5 \pm 11,1$  года) с тяжёлым течением ОВГВ (основная группа), в схему терапии, которых были включены противовирусные препараты: энтекавир или телбивудин.

Выполнен ретроспективный анализ 40 медицинских карт стационарных больных госпитализированных в период 2009–2012гг., с тяжёлым течением ОВГВ (средний возраст  $39,5 \pm 12,1$  лет.) сопоставимых по возрасту и полу, которым не проводилась ПВТ (группа сравнения).

Все этапы исследования соответствуют законодательству РФ., международным этическим нормам и нормативным документам



исследовательских организаций, а также одобрены Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 5/7 от 30 мая 2016г.).

## **2.2 Клинико–лабораторное и инструментальное обследование**

При поступлении в стационар у всех пациентов проводился сбор эпидемиологического анамнеза с целью определения предполагаемых сроков инфицирования и вероятных путей заражения.

Анамнез заболевания включал опрос, жалобы, длительность преджелтушного периода (при наличии синдрома желтухи).

Клинический осмотр включал в себя: оценку состояния кожных покровов и слизистых, аускультацию лёгких и сердца, перкуссию, пальпацию печени для оценки гепатомегалии при ее наличии (умеренная до 3см ниже края реберной дуги, выраженная более 3см ниже края реберной дуги). Перкуссия и пальпация селезёнки для оценки спленомегалии при её наличии (умеренная до 1см ниже края реберной дуги; выраженная более 1см ниже края реберной дуги).

Одной из задач исследования была характеристика пациентов с тяжёлым течением ОВГВ, в связи с этим все 185 пациентов были разделены на 3 группы с лёгким, среднетяжёлым и тяжёлым течением.

Тяжесть состояния пациентов с ОВГВ оценивалась с учетом общепринятых критериев (показателя общего билирубина, выраженности желтухи и синдрома интоксикации). Также учитывались изменения уровня протромбинового индекса (ПТИ) и белково-синтетической функции печени (общий белок, альбумины и гамма-глобулины).

Оценивалась выраженность:

- геморрагического синдрома (кровоточивость дёсен, носовые, кожные, внутренние кровотечения);
- холестатического синдрома (выраженность и длительность желтухи, характерное изменение цвета мочи и/или стула, иктеричность склер, желтуха кожных покровов и видимых слизистых – лёгкая, умеренная, яркая).

Критерии оценки тяжести приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Критерии изменений биохимических показателей крови в зависимости от степени тяжести течения ОВГВ

Критерий	Референсные значения	Степень тяжести		
		Легкая	средняя	Тяжелая
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4 – 20,5	100,0	250,0	выше 250,0
ПТИ, %	80 – 100	80 – 100	55 – 60	ниже 55

Оценка развития острой печёночной энцефалопатии (ОПЭ) и её стадия оценивалась с учётом общепринятой классификации 1994 года [26].

Таблица 3 – Стадии ОПЭ в соответствии с классификацией, принятой в 1994 году

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0	Не изменено	Снижение внимания и памяти (при целенаправленном исследовании)	Не изменено	Повышено время выполнения психометрических функций
I	Дезориентация, Нарушение ритма сна и бодрствования	Снижена способность к логическому мышлению, вниманию, счёту	Депрессия, раздражительность, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Сомноленция	Дезориентация во времени, способность к счёту	Апатия/ агрессия, неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве, амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, ригидность
IV	Кома	Отсутствует	отсутствует	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

Сопутствующая патология учитывалась только в случае наличия документального подтверждения специалиста соответствующего профиля.

Для подтверждения диагноза ОВГВ было проведено серологическое исследование методом иммуноферментного анализа (ИФА), с помощью которого определяли вирусные антигены (HBsAg и HBeAg), антитела к ВГВ (HBsAb, HBeAb, HBcorIgM, HBcorIgG). Исследование проведено с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» («ДС-ИФА-HBsAg», «ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg», «ВектоHBeAg-антитела», Россия).

С целью выявления инфицирования другими вирусами гепатитов всем пациентам проведено дополнительное серологическое исследование сыворотки крови методом ИФА с определением серологических маркеров вируса гепатита С (ВГС) HCVAb (тест-система «МилаЛаб-ИФА-АНТИ-HCV», Россия).

Гепатит Е и гепатит А исключался с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» («ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G», «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» и контрольной панели сывороток, содержащих и не содержащих анти-HEV-G, «Вектогеп А Ig M», Россия).

Антитела к вирусу гепатита D определяли с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» методом ИФА («ИФА-АНТИ-HDV» и ИФА-АНТИ-HDV-M»).

Проведено определение антител к ВИЧ всем пациентам методом ИФА с использованием тест-системы Genscreen Ultra HIV Ag/Ab производства Bio-Rad Laboratories (Франция). Все исследованные образцы были отрицательными.

Биохимический анализ крови включал определение уровней общего билирубина, общего белка и его фракций, активностей ферментов: АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), проведен фотометрическим и потенциометрическим методами на автоматическом биохимическом анализаторе Architect с8000 производства фирмы Abbot Laboratories (США).

Референсные значения показателей биохимического анализа крови и коагулограммы представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Референсные значения показателей биохимического анализа крови и коагулограммы

Показатель	Значение	Единицы измерения
Общий билирубин	3,4–20,5	мкмоль/л
Общий белок	66–83	г/л
Альбумины	35–50	г/л
Гамма-глобулины	8,1–17,0	г/л
АсАТ	11–40	МЕ/л
АлАТ	11–40	МЕ/л
Протромбиновый индекс	80–120	%

Для выявления наличия/отсутствия анемии, изменений со стороны красной крови, определения воспалительных изменений, выполнялся развёрнутый клинический анализ на гематологическом анализаторе PCE-90 (фирма "ERMA", Япония). Данные приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Референсные значения показателей клинического анализа крови

Показатель	Значение	Единицы измерения
Гемоглобин	мужчины 130–160 женщины 120–140	г/л
Тромбоциты	180–320	$10^9/л$
Эритроциты	мужчины 4,0–5,0 женщины 3,9–4,7	$10^{12}/л$
Лейкоциты	4,0–9,0	$10^9/л$
Нейтрофилы	2,0–5,8	$10^9/л$

Инструментальное исследование включало фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), которая проводилась с помощью волоконного эндоскопа GIF Q 10 фирмы Olympus (Япония) с целью оценки состояния пищевода и желудка, исключения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости ультразвуковым сканером ALOKA с секторным датчиком 3,5 МГц.

Непрямую эластометрию печени проводили на аппарате FibroScan (Франция) в показательном пределе от 2,5 до 75 кПа. У людей со здоровой печенью этот показатель ниже семи кПа.

### **2.3 Молекулярно-биологическое и молекулярно-генетическое исследования вируса гепатита В**

Молекулярно-биологическое исследование проводили с целью выделения ДНК ВГВ с последующим определением уровня ВН методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-систем «АмплиСенс HBV-FRT» (качественная детекция) и «АмплиСенс HBV-монитор-FRT» (количественная детекция). Обе тест-системы произведены ЦНИИЭ (Россия).

Секвенирование ВГВ проводили на генетическом анализаторе ABI-PRISM 3100 ("Applied Biosystems" США) с определением генотипа/субтипа ВГВ в изолятах. Исследование проведено в соответствии с инструкцией к используемому набору реагентов (ABI PRISM<sup>®</sup> BigDye<sup>®</sup> Terminator v3.1. Applied Biosystems, США). Полученные в ходе секвенирования фрагменты первичного сравнительного анализа определяли с помощью программы NCBI Blast. Для сравнения нуклеотидных последовательностей использовали международную базу данных GenBank. Выравнивание последовательностей проведено при помощи программы MEGA 5, используя алгоритм ClustalW.

Выявляли мутации pre-core/core областей генома ВГВ: BCP A 1762/ G 1764 и T1762/A1724 и PC codon 28. Их определение проведено с использованием коммерческой тест-системы INNO-LIPA HBV PreCore (США) согласно прилагаемой аннотации.

### **2.4 Терапия острого вирусного гепатита В**

Пациентам (n=40), госпитализированным в период с 2012 по 2016 с диагнозом ОВГВ тяжёлое течение проведена этиотропная терапия с использованием препаратов из группы НА (телбивудин и энтекавир) – основная группа:

– энтекавир (бараклюд®), производство Бристол-Майерс Сквибб Компани, США) назначали по 0,5 мг один раз в сутки внутрь натошак;

– телбивудин (себиво®), производство Новартис Фарма АГ, Швейцария) назначали по 600 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи;

Пациентам (n=40), госпитализированным в период с 2009–2011г., с диагнозом ОВГВ тяжёлое течение противовирусная терапия не проводилась – группа сравнения. Отбор пациентов проводился методом исторического контроля. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу.

Для оценки безопасности терапии с использованием НА, оценивалось наличие/отсутствие нежелательных явлений при помощи анализа клинико-лабораторных данных.

Схема терапии включала ежедневный приём препаратов в стандартных дозировках. Длительность терапии – до наступления сероконверсии по HBsAg с последующей консолидирующей терапией в течение 6 месяцев.

Мониторинг результатов клинико-лабораторных показателей проводился перед стартом терапии (BL), далее через неделю (W1), W4, W12, W24, W32 и на момент окончания терапии – W48–W56.

После улучшения клинико-лабораторных показателей, пациенты были выписаны из отделения круглосуточного пребывания, продолжая лечение и наблюдение в условиях дневного стационара. После наступления сероконверсии по HBsAg консолидирующая терапия была продолжена в течении шести месяцев.

Для оценки отдалённых исходов заболевания у пациентов, получивших противовирусную терапию, ежегодно осуществлялось их обследование с последующим анализом клинико-лабораторных и инструментальных показателей на протяжении пяти лет. Анализ клинико-лабораторных показателей проведен в следующие сроки наблюдения после окончания ПВТ: 12–24 недели (визит 1), 36 недель (визит 2), 48 недель (визит 3) и 60 недель (визит 4).

## 2.5 Статистическая обработка данных

Данные из первичной медицинской документации вносились в индивидуальные регистрационные карты пациентов, разработанные перед началом исследования с использованием лицензионной программы Microsoft Office Excel 2007.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионного пакета программ SPSS Statistica 17.0 в два этапа

На первом этапе при помощи теста Колмогорова-Смирнова оценивался вид распределения количественных признаков в выборках, и дальнейший анализ данных проводился с его учетом.

В случае нормального распределения рассчитывали среднее значение и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). В случае распределения, отличающегося от нормального, вычисляли медиану и интерквартильные интервалы ( $Me$ ; 25/75). Значимость различий ( $p$ ) между независимыми выборками оценивали с помощью  $U$ -теста Манна-Уитни, а между зависимыми – теста Уилкоксона.

Для оценки качественных переменных использовали точный критерий Фишера для таблиц 2x2 или критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Доверительный интервал (ДИ) использовался для интервальной оценки статистических параметров при небольшом объёме выборки. Расчёт производили при помощи лицензионной программы *clorper*.

Относительный риск (ОР или RR) оценивали для определения отношения частоты исходов среди исследуемых на которые оказывал влияние, изучаемый фактор к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора. Расчёт ОР производился с использованием следующих формул:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C + D)}{C \cdot (A + B)}$$

где А, В, С, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности. Затем находим значения границ доверительного интервала – 95% ДИ.

Формула расчета верхней границы:



$$e^{\ln(RR)+1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

Формула расчета нижней границы:

$$e^{\ln(RR)-1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

Показатель относительного риска сравнивался с единицей для того, чтобы определить характер связи фактора и исхода:

- если ОР равен 1, можно сделать вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом);
- при значениях более 1 делается вывод о том, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь);
- при значениях менее 1 – о снижении вероятности исхода при воздействии фактора (обратная связь).

Также обязательно оценивались значения границ 95% доверительного интервала. Если доверительный интервал не включал 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ . Если нижняя граница 95% ДИ меньше 1, а верхняя больше, то делается вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя ОР  $p > 0,05$ .

Корреляционная связь рассчитывалась с использованием лицензионного пакета программ SPSS STATISTICA 4.0.

### ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С УЧЁТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВИРУСА

#### 3.1. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика

По данным статистики в период 2009–2017 гг. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 926 случаев ОВГВ у взрослых, из них госпитализировано 185 (20,0%). Пациенты с тяжелым течением заболевания составили 8,8% (n=82) от общего числа зарегистрированных случаев.

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

Течение ОВГВ у госпитализированных пациентов было различным – от легкого до тяжёлого, с развитием ОПЭ у 4,4% пациентов.

Степень тяжести заболевания определяли на основании общепринятых критериев с учетом выраженности синдрома интоксикации и гипербилирубинемии. Доля пациентов с тяжёлым течением заболевания составила 44,3%, среднетяжёлым – 25,4% и лёгким – 30,3%.

Средний возраст у пациентов с лёгким, средним и тяжёлым течением ОВГВ статистически значимо не различался (Таблица 6).

Таблица 6 – Средний возраст пациентов в зависимости от степени тяжести ОВГВ

Показатель	Степень тяжести		
	Лёгкая (n=56)	Средняя (n=47)	Тяжёлая (n=82)
Средний возраст	$33,3 \pm 6,3^*$	$34,7 \pm 10,9^*$	$37,1 \pm 11,5^*$

\*  $p \geq 0,05$

Число мужчин и женщин было сопоставимо – 112 и 73 пациента соответственно ( $p \geq 0,05$ ). Распределение пациентов по возрасту, полу и степени тяжести представлено на рисунке 4.

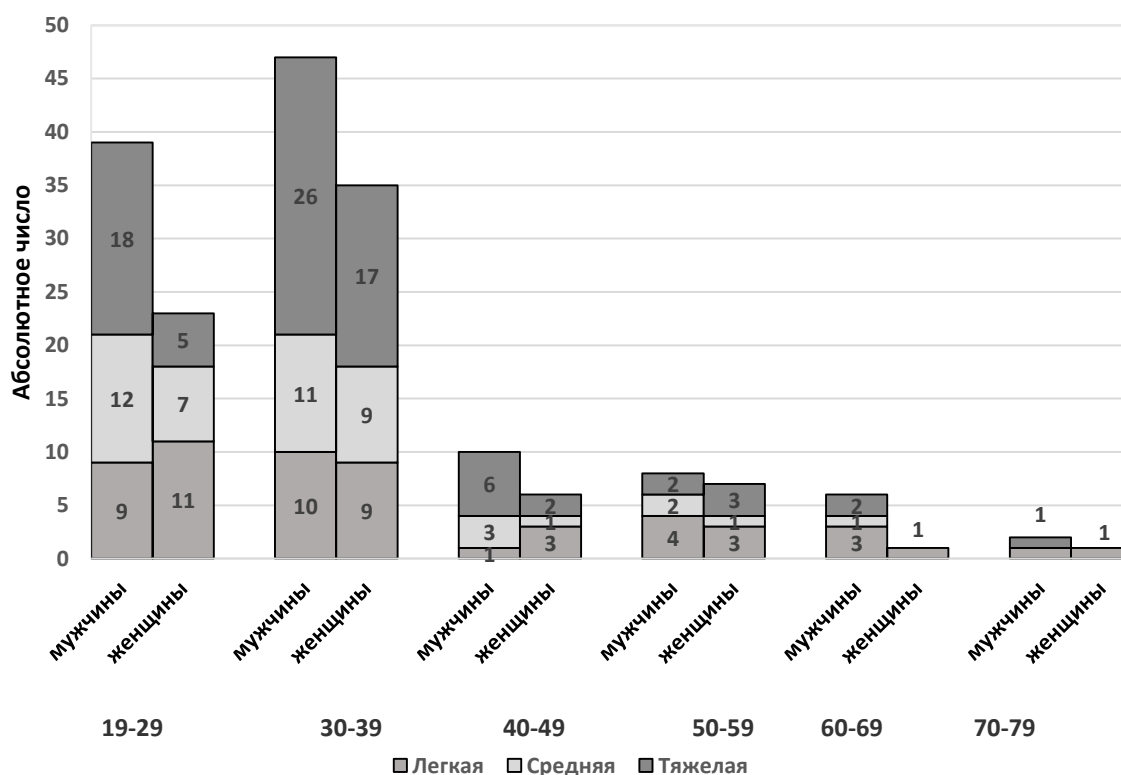


Рисунок 4 – Распределение пациентов по возрасту, полу и степени тяжести

Гендерно-возрастной анализ показал, что чаще ОВГВ заболевают мужчины и женщины в возрасте от 19 до 39 лет (81,9 и 68,7% соответственно). В данной возрастной группе число мужчин достоверно преобладало ( $p=0,0005$ ). Число мужчин и женщин других возрастных групп в зависимости от степени тяжести достоверно не различалось ( $p \geq 0,05$ ). Выявлено, что в возрастной группе 19 – 29 лет, мужчин с тяжёлым течением ОВГВ достоверно больше (в два раза), чем женщин: 46,1% и 21,7% соответственно ( $p=0,02$ ).

Таким образом, установлено, что пол и возраст не влияли на тяжесть течения ОВГВ (ОР  $1,328 \pm 0,181$ , 95% ДИ 0,932–1,891 и ОР  $1,174 \pm 0,216$ , 95% ДИ 0,770 – 1,791 соответственно).

При сборе эпидемиологического анамнеза выявлено, что ни один из госпитализированных пациентов не был вакцинирован от гепатита В. У всех,

ОВГВ выявлен впервые. Данных за ХВГВ или вирусные гепатиты другой этиологии не было. Ранее пациенты по поводу вышеуказанных заболеваний на диспансерном учете не состояли.

Установлено, что из 185 пациентов постоянно на территории Санкт-Петербурга проживает 133 человека (71,9%), 52 (28,1%) – на территории Ленинградской области. Из анамнеза известно, что в период 6 месяцев до начала появления первых симптомов ОВГВ, 19 человек (10,3%) выезжали за пределы домашнего региона, из них шестеро (31,6%) – в Турцию, четверо (21,1%) – в Таджикистан, трое (15,7%) – Узбекистан, остальные (31,6%) единично выезжали в Дагестан, Финляндию, Таиланд, Киргизию, Африку, Европу. Накануне отъезда в другие регионы, никто из вышеуказанных лиц не отмечал ухудшений самочувствия, во время отъезда проявлений тех или иных симптомов заболевания не отмечалось.

Среди пациентов госпитализированных с тяжёлым течением ОВГВ на долю выезжавших за пределы домашнего региона пришлось 18,3%. Показатель относительного риска (ОР 1,966±0,151) свидетельствует о наличии прямой связи между выездом за пределы домашнего региона и тяжестью течения ОВГВ. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует  $p < 0,05$ .

В 54,6% случаев (n=101) пациенты затруднялись указать предположительную причину инфицирования и отрицали промискуитет, обращение в медицинские учреждения, посещение косметологических салонов, употребление наркотических веществ в течение 6 месяцев до появления первых симптомов ОВГВ. В 45,4% случаев (n=84) пациенты могли предположить вероятные пути инфицирования, которые можно было разделить на две основные группы:

- инфицирование ВГВ произошло вероятнее всего в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) – 47 человек (56,0%);
- инфицирование вне медицинских учреждений – 37 человек (44,0%).

Из 47 пациентов первой группы, 23 (48,9%) указывали на проведение им различных хирургических вмешательств, в том числе искусственное прерывание

беременности (n=7; 14,8%), стоматологическую помощь (n=19; 40,4%), переливание крови (n=2; 4,2%).

Из 37 пациентов, у кого инфицирование вероятнее всего произошло вне ЛПУ, 24 человека (64,9%) указало на посещение косметологических салонов, где им проводились различные манипуляции: маникюр (51,4%) педикюр (5,4%), татуаж (35,1%) и пирсинг (8,1%). На парентеральное введение в прошлом психотропных препаратов (наркотических веществ) указало 7 человек (18,1%)

Нами было проведено сравнение предполагаемых путей инфицирования в зависимости от степени тяжести течения ОГВ (Рисунок 5).

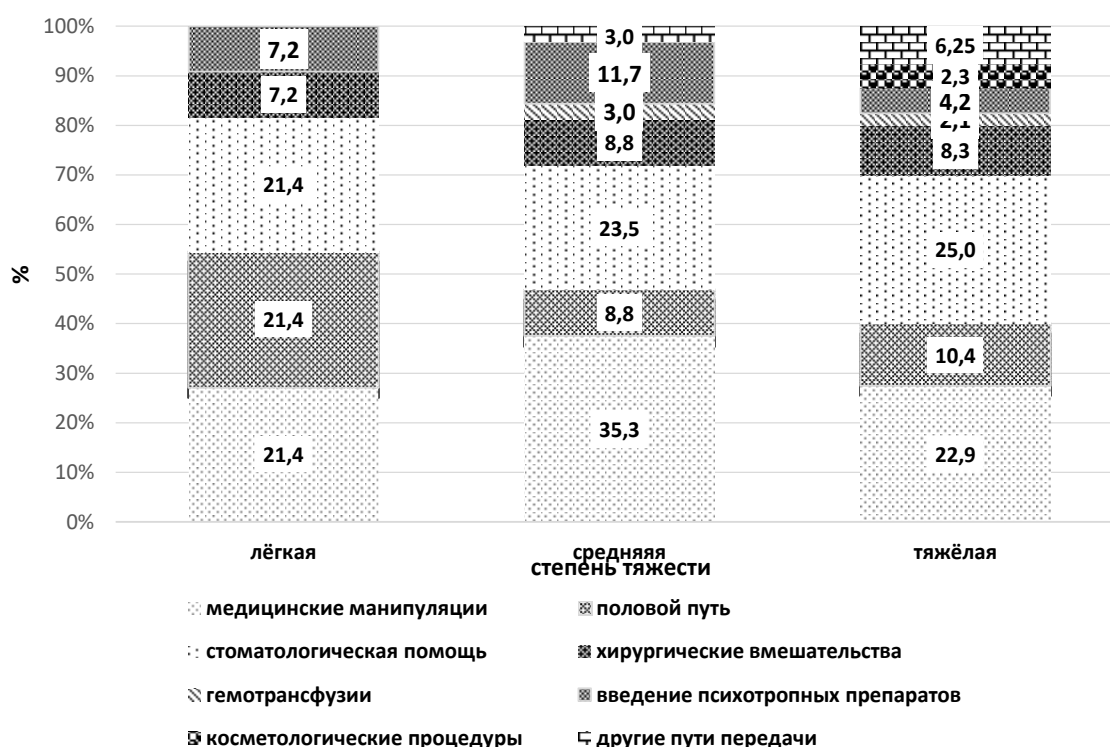


Рисунок 5 – Предполагаемые пути инфицирования в зависимости от степени тяжести течения ОГВ

Установлено, что пациенты с лёгким течением ОГВ чаще всего указывали на выполнение им различных медицинских манипуляций (42,8%) и половой путь (21,4%). Пациенты с течением ОГВ средней тяжести указывали на проведение им различных медицинских манипуляций (58,8%), в том числе и стоматологических (23,5%). Пациенты с тяжёлым течением ОГВ чаще всего

указывали на проведение им различных медицинских манипуляций (47,9%) из них больше половины пришлось на стоматологические (25,0%). Влияния путей инфицирования на тяжесть течения ОВГВ не выявлено.

У 96,7% пациентов заболевание протекало в желтушной форме. Преджелтушный период протекал по смешанному типу (преобладали астеновегетативный, диспептический и артралгический синдромы). Длительность преджелтушного периода у пациентов была различной: минимально 7 суток и максимально 21 сутки (средняя продолжительность 14,3 суток). Установлена зависимость длительности преджелтушного периода от степени тяжести заболевания: Минимальная – при легкой степени и максимальная при тяжелой. Длительность преджелтушного периода при тяжёлом течении ОВГВ в 3 раза выше, чем при лёгком течении. Средняя продолжительность преджелтушного периода в зависимости от тяжести течения ОВГВ приведена на рисунке 6.

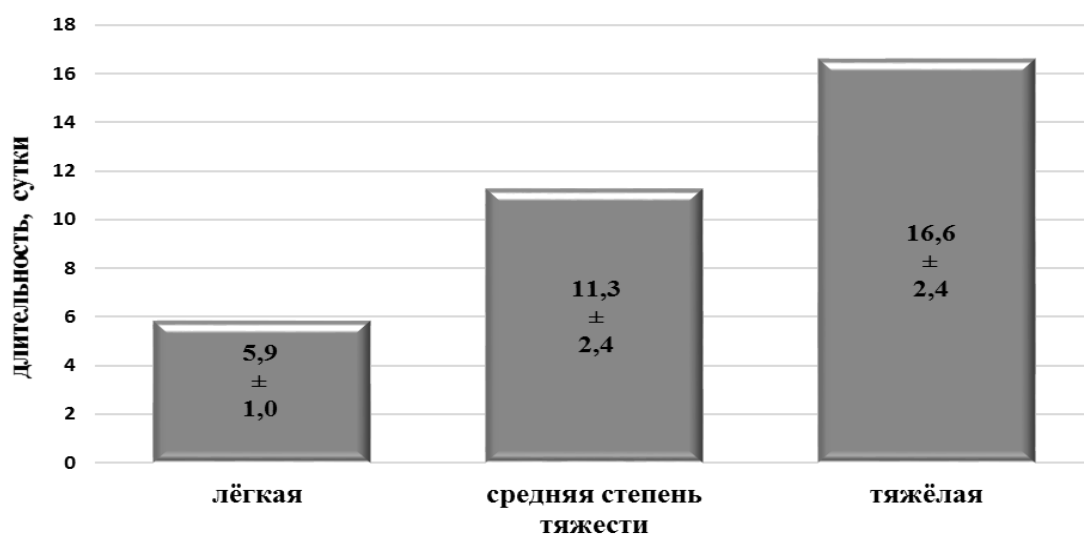


Рисунок 6 – Длительность преджелтушного периода в зависимости от степени тяжести ОВГВ

При сборе анамнеза заболевания преджелтушный период характеризовался общей слабостью, снижением работоспособности и аппетита, диспептическими расстройствами, тяжестью в правом подреберье/эпигастрии, артралгиями и др.

Частота встречаемости различных клинических проявлений в преджелтушном периоде у пациентов в зависимости от степени тяжести показана на рисунке 7.

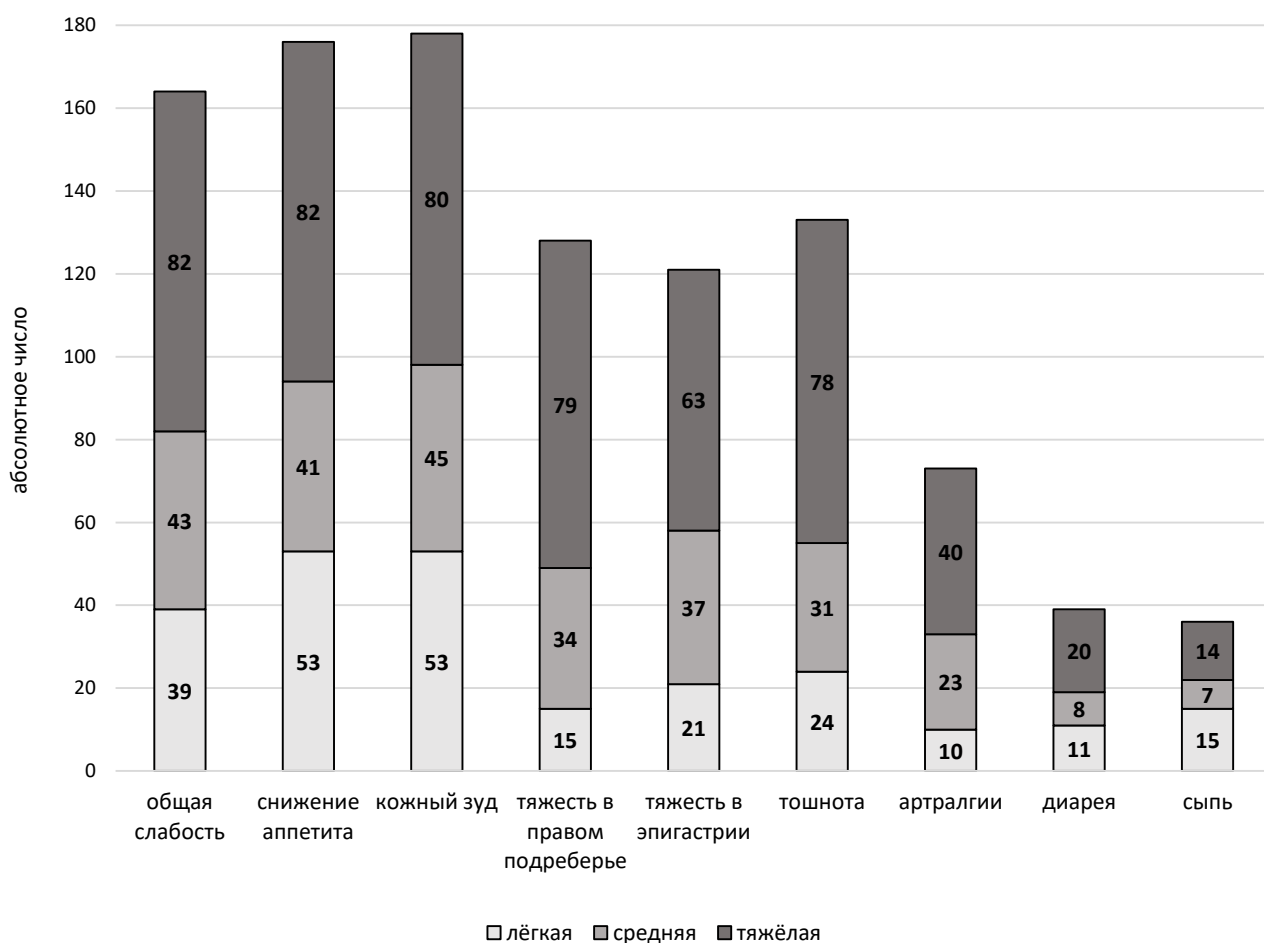


Рисунок 7 – Клинические проявления преджелтушного периода у пациентов с ОВГВ в зависимости от степени тяжести (n=185)

Частота встречаемости клинических проявлений в преджелтушном периоде была сопоставимой вне зависимости от степени тяжести. Доминировали жалобы на общую слабость (при легкой степени тяжести – 69,6%, средняя – 91,5%, тяжелая – 100%), снижение аппетита (легкая – 94,6%, средняя – 87,2%, тяжелая – 100%) и кожный зуд (легкая – 94,6%, средняя – 95,7%, тяжелая – 97,5%).

В период разгара заболевания при объективном осмотре у всех пациентов определялась иктеричность склер, желтушность кожных покровов и видимых слизистых разной степени интенсивности.

Прогрессирование ОВГВ сопровождалось развитием клинических симптомов и синдромов разной степени выраженности (Таблица 7).

Таблица 7 – Выраженность клинических симптомов/синдромов ОВГВ в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатель	Степень тяжести		
	Лёгкая (n=56)	Средняя (n=47)	Тяжёлая (n=82)
Тахикардия	–	++	+++
Одышка	–	+	+++
Периферические отёки	–	–	++
Помрачение сознания	–	–	+++
Адинамия	–	–	+++
Общая слабость	+	+ / ++	+++
Снижение Трудоспособности	++	++ / +++	+++
Диверсия сна	–	–	++
Тошнота	++	+++	+++
Снижение аппетита	+ / ++	++ / +++	+++
Гепатомегалия	+	+	+++
Спленомегалия	–	+	++
Геморрагический синдром	–	+	++ / +++
Желтуха	+	++	+++

Примечание: «–» отсутствует; «+» выражены слабо; «++» умеренно выражены; «+++» ярко выражены

Лабораторные показатели в зависимости от степени тяжести были различными, что представлено в таблице 8



Таблица 8 – Лабораторные показатели у пациентов с ОВГВ в зависимости от степени тяжести ОГВ (M±SD)

Показатель	Степень тяжести		
	Лёгкая (n=56)	Средняя (n=47)	Тяжёлая (n=82)
Общий билирубин, мкмоль/л	89,6±9,6	236,8±22,0 <sup>б</sup>	299,7±40,7 <sup>б</sup>
АлАТ, МЕ/л	1130,0±269,5	1351,8±392,5 <sup>в</sup>	2524,8±1141,3 <sup>а</sup>
АсАТ, МЕ/л	197,6±99,2	988,2±923,2 <sup>а</sup>	1422,5±874,6 <sup>б</sup>
ПТИ, %	85,8±2,2	84,0±12,8 <sup>в</sup>	56,4±18,4 <sup>б</sup>
Общий белок, г/л	70,3±5,4	71,0±5,4 <sup>в</sup>	60,3±4,7 <sup>в</sup>
Альбумины, г/л	34,1±2,8	36,6±9,0 <sup>в</sup>	31,2±5,4 <sup>в</sup>
Гамма-глобулины, %	11,5±4,3	11,8±2,8 <sup>в</sup>	22,0±5,5 <sup>в</sup>

Примечание: <sup>а</sup> p≤0,01; <sup>б</sup> p≤0,05; <sup>в</sup> p≥0,05 при сравнении с легкой степенью тяжести

Лёгкое течение характеризовалось наличием общей слабости, снижением работоспособности, диспептическими расстройствами, проявлявшимися в виде снижения аппетита и тошноты. При объективном осмотре наличие гепатомегалии

выявлено у 48 (85,7%) пациентов из 56, спленомегалия определялась у 24 (42,8%). Показатель уровня общего билирубина в среднем превышал 4N. Средний показатель активности АлАТ был повышен до 28,5N. Нарушение белково-синтетической функции печени было в пределах нормальных значений.

Средняя тяжесть течения ОВГВ, характеризовалась такими жалобами пациентов, как выраженная слабость, усиливающаяся преимущественно во второй половине дня и менее заметная с утра, возникновением одышки при лёгкой физической нагрузке. Диспепсические расстройства проявлялись ярко выраженной тошнотой. При объективном осмотре определялась умеренная тахикардия, желтушность кожных покровов и видимых слизистых. Наличие геморрагического синдрома проявлялось преимущественно гематомами в местах инъекций. Печень увеличена, край выступает из-под рёберной дуги в среднем на  $1,5 \pm 1,3$  см. В сыворотке крови показатель общего билирубина в среднем превысил 11,5N. Показатели белково-синтетической функции печени без выраженных изменений. Выявлен выраженный цитоллиз – средние значения активности АлАТ повышены до 33,7 N, АсАТ до 24,7 N.

Тяжёлое течение характеризовалось развитием ОПЭ в 53,6% случаев, проявляющейся ярко выраженными динамическими расстройствами, слабостью, тошнотой. Все пациенты предъявляли жалобы на нарушение сна и отёки нижних конечностей. У 54 (67,5%) пациентов отмечались носовые и ректальные кровотечения. При объективном осмотре у всех определялась выраженная тахикардия, одышка в состоянии покоя. Выявлены гематомы в местах инъекций, положительная проба жгута. Печень увеличена, выступала из-под рёберной дуги в среднем на  $3,0 \pm 2,5$  см. Определена выраженная цитолитическая активность – АлАТ повышен до 63,1 N и АсАТ до 35,6 N. Средний уровень общего билирубина повышен до 14,6 N. Уровень ПТИ снижен до  $56,4 \pm 3,4\%$ . Выражены нарушения белково-синтетической функции печени, проявляющиеся в снижении общего белка до  $60,3 \pm 4,7$  г/л и повышении гамма-глобулинов в среднем до  $22,0 \pm 5,5\%$ .

Анализ биохимических показателей крови выявил статистически достоверное ( $p \leq 0,05$ ) повышение билирубина и высокую активность синдрома

цитоллиза у пациентов с тяжелым течением ОВГВ по сравнению с течением лёгкой и средней тяжести. Показатели белково-синтетической функции печени статистически значимо не различались ( $p \geq 0,05$ ).

### 3.2 Оценка рисков развития тяжелых форм острого вирусного гепатита В на основании анализа результатов клинико-лабораторного обследования

На момент поступления в стационар у всех пациентов с тяжелым течением ОВГВ была выявлена сопутствующая соматическая патология. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний показана на рисунке 8.

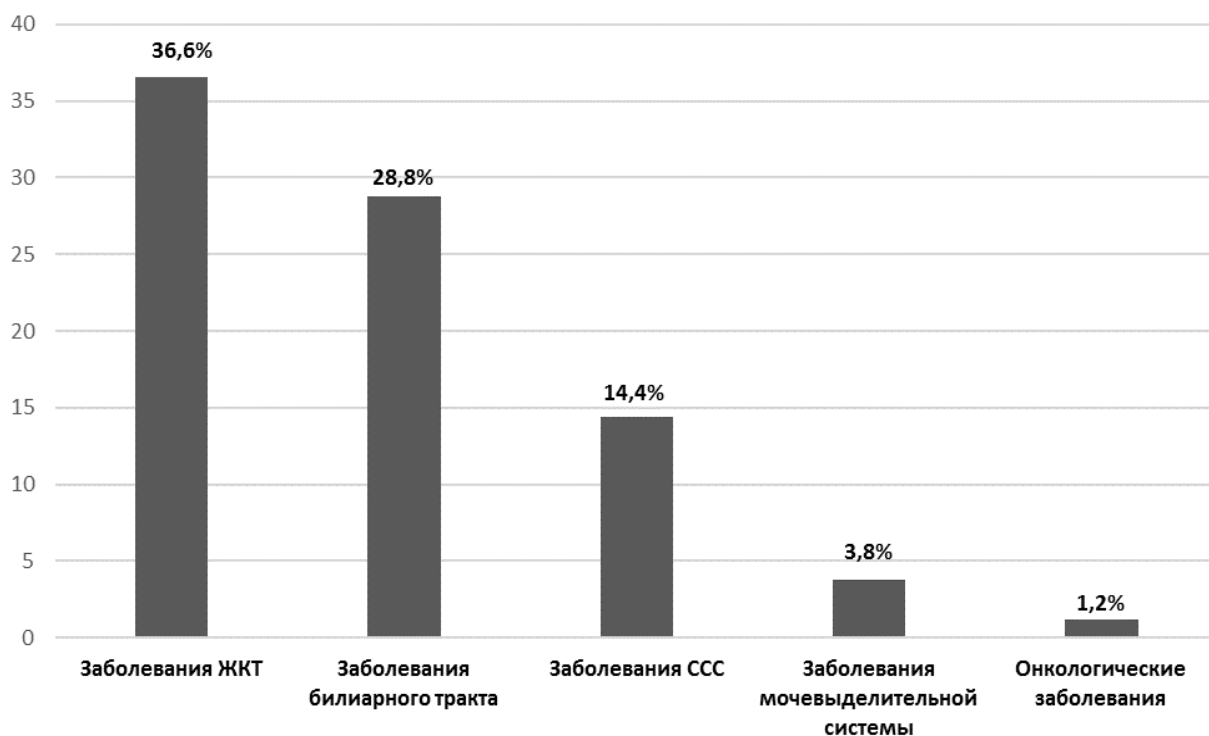


Рисунок 8 – Частота встречаемости сопутствующей соматической патологии у пациентов с тяжёлым течением ОВГВ

У пациентов с тяжёлым течением ОВГВ определялось от одного до трех сопутствующих заболеваний.

При анализе сопутствующей соматической патологии установлено, что чаще всего у пациентов с тяжёлым течением ОВГВ встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 36,6%.

Хронический гастрит диагностировался с одинаковой частотой у мужчин и женщин (32,1% и 29,5% соответственно). Средний возраст пациентов данной группы составил  $35,7 \pm 2,3$  лет.

Язвенная болезнь желудка и острый эрозивный дуоденит достоверно чаще определялись у женщин – соотношение мужчин и женщин составило 13,2% и 24,4% соответственно ( $p=0,0005$ ). Средний возраст этой группы –  $23,2 \pm 4,1$  лет.

Бульбит и язва луковицы двенадцатиперстной кишки достоверно чаще встречались у мужчин (6,8%), чем у женщин (0,5%),  $p=0,001$ . Средний возраст составил  $32,4 \pm 5,9$  лет.

На втором месте у пациентов с тяжёлым течением ОВГВ, определялись заболевания билиарного тракта, из которых чаще всего диагностировалась дискинезия желчевыводящих путей, преобладающая у женщин – 84,8%,  $p=0,03$ . Средний возраст был  $28,7 \pm 5,5$  лет.

Хронический панкреатит, диагностированный у 24,3% женщин и 27,1% мужчин, средний возраст которых составил  $25,6 \pm 4,8$  лет.

Хронический холецистит встречался с одинаковой частотой у мужчин и женщин (19,3% и 16,2% соответственно). Средний возраст составил  $29,8 \pm 2,2$  лет.

Было установлено, что наличие сопутствующих заболеваний может оказывать влияние на тяжесть течения ОВГВ. Показатель относительного риска (ОР  $2,296 \pm 0,406$ ) свидетельствует о наличии прямой связи между патологией билиарного тракта и тяжестью течения ОВГВ. У пациентов с указанными заболеваниями тяжелое течение ОВГВ встречается в 2,3 раза чаще, чем при их отсутствии. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует  $p < 0,05$  (ДИ 1,035–5,090).

Наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ и ССС не оказывало влияния на тяжесть ОВГВ (ДИ 0,532–1,007 и 0,717–1,694 соответственно).

У 44(53,6%) пациентов с тяжёлым течением ОВГВ были определены начальные проявления ОПЭ. В таблице 9 приведены клинические проявления ОПЭ и частота их встречаемости у обследованных пациентов.

Таблица 9 – Частота встречаемости клинических проявлений ОПЭ у пациентов с тяжелым течением ОГВ

Клинические проявления	Число пациентов, абс.ч.(%) n = 44
Снижение концентрации внимания	44 (100,0%)
Нарушение прямого и обратного счёта	43 (97,7%)
Адинамия	43 (97,7%)
Нарушение координации мелких движений	42 (95,5%)
Головокружение	40 (90,9%)
Заторможенность	39 (88,6%)
Отсутствие адекватного восприятия личности	36 (81,8%)
Кошмарные сновидения	34 (77,3%)
Спутанность сознания	28 (63,6%)
Угнетённое состояние, сменяющееся возбуждением	23 (52,3%)
Дезориентация в пространстве и времени	22 (50,0%)
Мелькание мушек перед глазами	8 (18,1%)
Агрессия	6 (13,6%)

У 12 (14,6%) пациентов были выявлены признаки ОПЭ первой стадии, проявляющиеся: угнетённым состоянием, периодически сменяющимся

возбуждением, кошмарными сновидениями, снижением концентрации внимания, головокружениями, мельканием мушек перед глазами, нарушением прямого и обратного счёта, нарушением координации мелких движений.

Проявления ОПЭ второй стадии выявлялось у 32 (39,0%) пациентов и характеризовались спутанностью сознания, дезориентацией в пространстве и времени, отсутствием адекватного восприятия собственной личности, заторможенностью, адинамией, периодически возникающим психомоторным возбуждением, агрессией, хлопающим тремором. Изменения лабораторных показателей у пациентов с разными стадиями ОПЭ приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Лабораторные показатели пациентов с тяжелым течением ОВГВ в зависимости от наличия/отсутствия ОПЭ

Показатель	Тяжёлое течение		
	Без ОПЭ (n=36)	ОПЭ 1 стадии (n=12)	ОПЭ 2 стадии (n=32)
Общий билирубин, мкмоль/л	263,1±14,6	281,4±10,7	292,3±32,5
АлАТ, МЕ/л	2383,5±5,6	2661,3±4,8	2598,4±7,2
АсАТ, МЕ/л	561,7±13,8	935,4±63,2	1423,7±20,3
ПТИ, %	72,1±2,7	63,2±3,5	56,3±5,4

В плазме крови пациентов с тяжелым течением ОВГВ и развитием ОПЭ (53,6%) определялся уровень ПТИ достоверно более низкий, в отличие от выделяемого от пациентов у которых заболевание не было осложнено энцефалопатией (58,4±8,3 и 50,9±4,8 соответственно,  $p=0,04$ ). Показатели активности синдрома цитолиза и общего билирубина достоверно не различались (Таблица 10).

У двоих пациентов ОВГВ протекал в фульминантной форме.

Клинический случай.

Пациент мужского пола 44,5 года, житель Санкт-Петербурга острыми гепатитами ранее не болел. При поступлении в стационар состояние тяжёлое. При сборе эпидемиологического анамнеза сведений о парентеральных вмешательствах за последние полгода не получено, вакцинация против гепатита В не проводилась, алкоголем и его суррогатами не злоупотреблял. Отмечалась повышенная цитолитическая активность: активность АлАТ в среднем достигала  $3452,7 \pm 53,2$  МЕ/л, АсАТ  $2251,8 \pm 45,3$  МЕ/л, имеющая тенденцию к снижению на момент перевода в палату интенсивной терапии.

Состояние при поступлении – тяжелое. Сознание ясное, на момент поступления явлений ОПЭ не было. Гемодинамические показатели определены в пределах нормальных значений. Из анамнеза известно, что заболевание начиналось остро, с появления слабости, недомогания, снижения аппетита, ноющих болей в правом подреберье, повышения температуры тела до  $40^{\circ}\text{C}$ . Прием пищи вызывал многократную рвоту, не приносящую облегчения и на 3–5-й день болезни появились желтушность кожи и склер, потемнение мочи, снижение суточного диуреза до 150 мл в сутки.

При объективном осмотре кожные покровы и видимые слизистые ярко желтушные, без следов расчесов. При пальпации живота определялась умеренная болезненность в области правого подреберья. Печень пальпировалась +2 см ниже реберной дуги, с острым краем. Селезенка не увеличена.

Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. При серологическом исследовании выявлены HBsAg и HBcorAb суммарно при отрицательных маркерах вирусных гепатитов А, С, Е и D. На основании проведенного обследования был выставлен диагноз «ОВГВ, тяжелое течение». К концу 4-го дня болезни появились первые признаки прогрессирования ОПН – сладковатый печеночный запах изо рта, геморрагический синдром (геморрагии в области венепункций, носовое кровотечение) на фоне резкого снижения ПТИ до  $11 \pm 2,3\%$ .

В течение суток наблюдалось нарастание ОПЭ до третьей стадии – сонливость, заторможенность, вялость, апатия, фиксированный взгляд; замедлением речи, её невнятности и монотонности. Несмотря на интенсивные реанимационные мероприятия ОПЭ нарастала: отмечались сопор, амимия и маскообразное выражение лица, снижение реакций на внешние и болевые раздражители. На пятый день болезни была диагностирована кома (ОПЭ IV стадии). При физикальном обследовании определено уменьшение размеров печени в среднем на 3см. Указанные симптомы свидетельствовали о массивном некрозе печени и являлись неблагоприятными прогностическими признаками. На седьмой день болезни констатирована смерть обоих пациентов.

Таким образом, было установлено, что ОВГВ преимущественно заболевают мужчины и женщины в возрасте от 19 до 39 лет.

При тяжёлом течении ОВГВ среди сопутствующей патологии преобладают заболевания билиарного тракта, которые оказывали влияние на тяжесть течения заболевания ОР  $2,296 \pm 0,406$ . У пациентов с указанными заболеваниями тяжелое течение ОВГВ встречалось в 2,3 раза чаще, чем при их отсутствии (95% ДИ 1,035–5,090).

### **3.3 Молекулярная гетерогенность вируса гепатита В и её влияние на течение заболевания**

У пациентов с тяжёлым течением ОВГВ был выделен ВГВ двух генотипов: А и D. Статистически достоверно ( $p=0,001$ ) доминировал ВГВ генотипа D – 87,5% случаев, а ВГВ генотипа А встречался редко – 12,5%.

У пациентов, инфицированных ВГВ генотипа А во всех случаях выявлен субтип А2.

Пациенты, с ВГВ генотипа D: D1 определялся в 5,0% случаев, D2 – в 80,0% и D3 – в 2,5%.

Биохимические показатели крови и ВН в зависимости от генотипа вируса приведены в таблице 11.



Таблица 11 – Лабораторные показатели пациентов с ОВГВ в зависимости от генотипа вируса (Me; 25/75)

Показатель	Генотип		p
	A (n=5)	D (n=35)	
АлАТ, МЕ/л	1837,5 (1232,3/2205,0)	2265,5 (1939,5/3384,0)	$\geq 0,05$
АсАТ, МЕ/л	1200,5 (937,8/2511,0)	1520,0 (942,3/1784,0)	$\geq 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л	287,0 (257,5/337,0)	295,0 (263,0/312,0)	$\geq 0,05$
ПТИ%	56,0 (51,5/64,0)	54,0 (46,3/58,5)	$\geq 0,05$
Вирусная нагрузка	$2,01 \times 10^5$ ( $4,67 \times 10^5 / 3,78 \times 10^6$ )	$1,20 \times 10^5$ ( $7,40 \times 10^4 / 6,80 \times 10^6$ )	$\geq 0,05$

При анализе биохимических показателей не выявлено статистически значимых различий между показателями активности цитолиза и уровня ВН в зависимости от генотипа вируса ( $p \geq 0,05$ ). Показатели уровня билирубина у пациентов с ВГВ генотипа А и D статистически не различались.

Установлено, что инфицирование ВГВ генотипа А не оказывает влияние на тяжесть течения ОВГВ ( $OR=1,363/1,243$ ). Достоверно значимых различий между показателями активности цитолиза и нарушениями белково-синтетической функции печени выявлено не было.

В группе пациентов, инфицированных ВГВ генотипа D, с развитием ОПЭ, определялась достоверно более выраженная цитолитическая активность ( $p \leq 0,05$ ) и более выраженные нарушения белково-синтетической функции печени ( $p \leq 0,05$ ).

Также известно, что мутации ВГВ могут оказывать влияние на клиническое течение ОВГВ. Для определения влияния pre-core/ core мутаций на течение ОВГВ были сформированы две группы:

– первая группа – пациенты, инфицированные «мутантным» штаммом ВГВ (n=12);

– вторая группа – пациенты, инфицированные «диким штаммом» ВГВ (n=28).

Структура жалоб и данные объективного осмотра пациентов с тяжелым ОВГВ в зависимости от наличия мутаций ВГВ представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Клинические проявления у пациентов с ОВГВ в зависимости от наличия pre-core/core мутаций ВГВ

Показатели	1 группа «мутантный» штамм вируса (n=12)		2 группа «дикий штамм» вируса (n=28)		p
	N	%	N	%	
Слабость	11	91,6	18	64,2	0,2
Снижение аппетита	12	100,0	4	14,3	0,001
Тошнота	9	75,0	3	10,7	0,007
Ухудшение сна	10	83,3	8	28,6	0,005
Метеоризм	7	58,3	21	75,0	0,36
Кожный зуд	11	90,9	17	60,7	0,07
Тяжесть в правом подреберье	8	63,6	8	28,6	0,06
Желтуха	11	90,9	27	96,4	0,5
Геморрагический синдром	11	90,9	16	57,1	0,004
Эритематозная сыпь	5	36,4	10	35,7	0,01
Гепатомегалия	11	90,9	28	100	0,2
Спленомегалия	11	90,9	23	82,1	0,4

Анализ встречаемости жалоб на общую слабость, тяжесть в правом подреберье и кожный зуд в желтушный период не выявил достоверных различий между сравниваемыми группами ( $p \geq 0,05$ ). Однако, пациенты, инфицированные «мутантным» штаммом ВГВ достоверно чаще, предъявляли жалобы на

ухудшение сна (81,8%;  $p=0,006$ ), снижение аппетита (100,0%;  $p=0,001$ ) и тошноту (72,7%;  $p=0,02$ ). При объективном осмотре у пациентов, инфицированных «мутантным» штаммом ВГВ достоверно чаще определён геморрагический синдром (90,9%;  $p=0,004$ ) и эритематозная сыпь (36,4%;  $p=0,001$ ). С сопоставимой частотой, у пациентов, инфицированных как «диким», так и «мутантным» штаммами ВГВ, встречались яркая желтуха и гепатоспленомегалия.

Из крови всех пациентов, выделен HBeAg, что свидетельствует об отсутствии влияния на его подавление pre-core/core мутаций ВГВ.

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с тяжёлым течением ОБГВ при поступлении в стационар, в зависимости от наличия или отсутствия pre-core/ core мутаций вируса приведен в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительный анализ лабораторных показателей в зависимости от наличия pre-core/core мутаций вируса ВГВ, Me (25/75)

Показатель	1 группа мутантный штамм ВГВ (n=12)	2 группа дикий штамм ВГВ (n=28)	p
АЛАТ, МЕ/л	2020,0 (1664,5/3571,8)	2220,0 (1920,0/3041,0)	$\geq 0,05$
АсАТ, МЕ/л	1484,5 (1145,3/2076,3)	1532,0 (907,0/1778,0)	$\geq 0,05$
Общий билирубин мкмоль/л	328,7 (307,0/334,0)	263,0 (260,0/278,0)	0,04
Альбумины, г/л	26,5 (24,5/28,0)	30,0 (28,5/31,5)	0,01
Гамма-глобулины, %	27,5 (27,5/29,3)	26,0 (24,5/27,5)	$\geq 0,05$
Общий белок, г/л	58,0 (54,0/59,2)	61,0 (59,0/63,0)	0,03
ПТИ, %	56,5 (47,3/59,5)	64,0 (58,0/68,5)	0,04
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	$5,42 \times 10^5$ ( $8,45 \times 10^4 / 3,78 \times 10^6$ )	$5,72 \times 10^5$ ( $7,4 \times 10^4 / 6,7 \times 10^5$ )	$\geq 0,05$

Достоверных различий между выраженностью активности синдрома цитолиза и уровня ВН в зависимости от наличия/отсутствия pre-core/core мутаций ВГВ, выявлено не было.

Установлено, что при поступлении у пациентов, инфицированных «мутантным» штаммом, отмечалась более выраженная гипербилирубинемия и недостаточность белково-синтетической функции печени, которая проявлялась снижением уровня ПТИ до 56,5 (47,3/59,5) %, гипопроотеинемией 58,0 (54,0/59,2) г/л и гипоальбуминемией 26,5 (24,5/28,0) г/л (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ лабораторных показателей в зависимости от наличия мутаций вируса у пациентов с осложнённым и неосложнённым ОПЭ течением ОВГВ Me (25/75)

Показатель	Тяжелое течение без ОПЭ n=16		Тяжелое течение с ОПЭ n=24	
	мутантный штамм (n=5)	дикий штамм (n=11)	мутантный штамм (n=7)	дикий штамм (n=17)
АлАТ, МЕ/л	1664,5±365,1	1920,1±365,1	2020,1±1551,8**	2220,0±829,1*
АсАТ, МЕ/л	1145,3±213,4	1532,0±380,4	2076,3±145,1**	1778,0±502,2*
Общий билирубин, мкмоль/л	307,0±21,7	260,0±3,2	334,0±26,9*	278,0±15,1**
ПТИ%	59,5±3,6	64,3±1,8	47,3±12,2**	58,0±6,3*

Примечание: \*  $p \geq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,05$

У пациентов, инфицированных «мутантным» штаммом ВГВ, имеющих ОПЭ заболевание протекало достоверно тяжелее, по сравнению с пациентами, инфицированными «мутантным штаммом» ВГВ у которых ОПЭ не развивалась – показатель общего билирубина составил  $334,0 \pm 26,9$  и  $307,0 \pm 21,7$  соответственно,  $p \leq 0,05$  (OR=0,265/1,253).

Таким образом, при оценке тяжести течения ОВГВ установлено, что в 44,3% случаев у госпитализированных пациентов, заболевание протекает в тяжелой форме, с выраженной интоксикацией, желтухой (уровень общего билирубина  $299,7 \pm 40,7$  мкмоль/л) и нарушением белково-синтетической функции печени (снижение общего белка до  $60,3 \pm 4,7$  г/л, ПТИ до  $56,4 \pm 3,4\%$ ).

Характерен выраженный цитолиз – активность АлАТ повышена до 33,7 N, АсАТ до 24,7 N.

У 53,6% пациентов с тяжёлым течением ОВГВ были выявлены субъективные и объективные симптомы ОПЭ из них 1 стадии – 31,2% и 2 стадии 21,3%.

У пациентов с тяжёлым течением ОВГВ из плазмы крови был выделен ВГВ двух генотипов: А (12,5%) и D (87,5%). Субтипы не оказывали клинической значимости на течение заболевания.

Риск развития тяжелой формы у пациентов в зависимости от генотипа вируса не различался. Тяжёлое течение ОВГВ, осложнённое ОПЭ развилось у 45,1% пациентов, инфицированных ВГВ генотипа А и у 49,4% инфицированных ВГВ генотипа D.

«Мутантным штаммом» ВГВ были инфицированы 30,0% пациентов.

«Мутантный» штамм вируса способствовал более тяжёлому течению ОВГВ (OR=0,265/1,253), медиана общего билирубина у пациентов, инфицированных «мутантным штаммом» составила  $328,7(307,0/334,0)$ . Тяжёлое течение ОВГВ осложнённое ОПЭ у пациентов с «мутантным штаммом» составило 58,3%, а у пациентов, инфицированных «диким штаммом» осложнение ОВГВ ОПЭ – 60,7%.

с целью предотвращения летального исхода и предупреждения хронизации патологического процесса в печени была сформирована группа пациентов с тяжелой формой ОБГВ, нуждающихся в проведении противовирусной терапии.

## ГЛАВА 4 ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИРУСА

### 4.1 Оценка эффективности этиотропной терапии в период пребывания пациентов в стационаре

Для оценки влияния этиотропной терапии на клиническое течение ОВГВ отобрано 80 пациентов с тяжелым течением ОВГВ, которые в дальнейшем были распределены в две группы, представленные в таблица 15.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика пациентов 1 и 2 групп

Параметр		Исследуемые группы		p
		Основная группа	Группа Сравнения	
Общее число пациентов, n		40	40	$\geq 0,05$
Средний возраст, лет		34,5±11,1	39,5±12,1	$\geq 0,05$
Гендерный Состав	Мужчины n (%)	8 (20,0%)	12 (30,0%)	$\geq 0,05$
	женщины n (%)	32 (60,0%)	28 (70,0%)	$\geq 0,05$
Гемоглобин, г/л		115,3±3,4	117,1±5,6	$\geq 0,05$
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л		11,0±3,1	13,8±3,3	$\geq 0,05$
АлАТ, МЕ\л		2302,8±1189,0	1988,0±995,7	$\geq 0,05$
АсАТ, МЕ\л		1011,7±798,0	1133,2±682,0	$\geq 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л		301,8±38,6	289,6±39,4	$\geq 0,05$
ПТИ, %		56,4±11,3	54,3±10,7	$\geq 0,05$

Таким образом, пациенты сравниваемых групп на момент включения в исследование, были сопоставимы по гендерным и клинико-лабораторным данным.

Установлено, что из пациентов основной группы у 27 течение ОВГВ сопровождалось развитием ОПЭ, а в группе сравнения только у 17 (Таблица 16).

Таблица 16 – Продолжительность клинических симптомов ОПЭ у пациентов с тяжелым течением ОВГВ (M±SD)

Клинические симптомы ОПЭ	Длительность, сутки		p
	Основная группа, n=27 (получавшие НА)	Группа контроля, n=17 (не получавшие НА)	
Снижение внимания	5,28±2,2	12,05±4,6	≤0,0001
Нарушение счёта	3,48±2,3	11,42±5,4	≤0,0001
Адинамия	3,41±1,3	6,84±2,1	≤0,0001
Нарушение координации	4,72±1,9	8,84±3,9	≤0,0001
Спутанность сознания	5,61±3,5	7,63±5,5	≤0,0001
Головокружение	2,72±1,2	3,11±1,4	≤0,25

Анализ лабораторных данных проводился на момент включения в терапию и повторно на седьмой день лечения (W1), результаты приведены в таблице 17.



Таблица 17 – Динамика изменения лабораторных показателей у пациентов на фоне проводимого лечения (M±SD)

Показатель	На момент включения в исследование		На W1	
	пациенты получавшие НА (n=27)	пациенты не получавшие НА (n=17)	пациенты получавшие НА (n=27)	пациенты не получавшие НА (n=17)
АлАТ, МЕ/л	2302,8±1189,0	1988,0±995,7	1176,1±716,1 <sup>a</sup>	1719,1±1045,1 <sup>б</sup>
АсАТ, МЕ/л	1011,7±798,0	1133,2±682,0	608,7±275,3 <sup>б</sup>	703,1±613,4 <sup>б</sup>
Общий билирубин, мкмоль/л	301,8±38,6	289,6±39,4	241,9±29,4 <sup>a</sup>	271,3±48,3 <sup>б</sup>
ПТИ, %	53,2±16,9	54,5±14,9	72,2±14,6 <sup>б</sup>	70,0±18,0 <sup>б</sup>

Примечание: <sup>a</sup>  $p \leq 0,05$ ; <sup>б</sup>  $p \geq 0,05$  при сравнении с исходным значением показателя в группе

В течение первой недели противовирусной терапии у пациентов основной группы на фоне приёма НА активность АлАТ снизилась вдвое – с 2302,8±1189,0 МЕ/л до 1176,1±716,1МЕ/л ( $p \leq 0,05$ ). У пациентов группы сравнения за тот же временной промежуток определялось незначительное снижение активности АлАТ– 1988,0±995,7 МЕ/л до 1719,1±1045,1 МЕ/л ( $p \geq 0,05$ ).

Статистически значимого снижения активности АсАТ в обеих группах не определено ( $p \geq 0,05$ ).

В основной группе пациентов на W1 уровень общего билирубина достоверно снизился, в отличие от его значений у пациентов контрольной группы.

Введение в стандартную схему терапии препаратов НА способствовало улучшению не только общего самочувствия, но и лабораторных показателей в отличии от группы сравнения в 2 раза ( $5,6 \pm 2,6$  и  $10,1 \pm 3,1$  суток соответственно;  $p = 0,05$ ).

В таблице 18 представлена длительность основных клинических проявлений у пациентов с тяжелым течением ОБГВ.

Таблица 18 – Длительность основных клинических проявлений у пациентов с тяжёлым течением ОБГВ (M±SD)

Клинические симптомы	Длительность, сутки		p
	Основная группа, n=40 получавшие НА	Группа сравнения n=40 не получавшие НА	
Слабость	5,2±2,2	12,05±4,7	0,005
Снижение аппетита	3,5±2,3	11,4±5,4	0,005
Тошнота	5,0±3,4	6,8±2,1	0,005
Кожный зуд	4,7±1,9	8,8±3,9	0,005
Артралгии	5,6±3,5	8,1±5,1	0,03

При анализе длительности клинических проявлений у пациентов основной и контрольной групп, установлено, что на фоне проведения ПВТ у пациентов быстрее купировались жалобы на слабость, диспептические расстройства, кожный зуд и артралгии ( $p \leq 0,05$ ).

Мониторинг показателей на W1 показал в биохимическом анализе крови у пациентов основной группы клинически значимое снижение уровня общего билирубина – показатель уменьшился в полтора раза: с  $301,8 \pm 38,6$  мкмоль/л до  $195,9 \pm 115,1$  мкмоль/л ( $p = 0,05$ ), тогда как в группе сравнения подобная динамика отсутствовала ( $285,1 \pm 21,8$  мкмоль/л и  $235,3 \pm 34,1$  мкмоль/л соответственно;  $p = 0,1$ ).

Вместе с тем, к W4 разница в показателях между группами не была статистически достоверной ( $p=0,09$ ).

В основной группе активность АЛАТ снижалась быстрее – показатель статистически достоверно уменьшился в 1,7 раза с  $2511,1 \pm 1044,0$  МЕ/л до  $1476,1 \pm 716,1$  МЕ/л. В группе сравнения изменения активности АЛАТ были менее выражены и статистически не достоверны ( $2055,1 \pm 1110,1$  МЕ/л и  $1719,1 \pm 1045,1$  МЕ/л соответственно;  $p \leq 0,05$ ).

После трех недель лечения (W3) в основной группе уровень общего билирубина в крови стал достоверно ниже, чем в группе сравнения:  $38,0 \pm 15,0$  мкмоль/л и  $130,3 \pm 105,1$  мкмоль/л соответственно,  $p=0,04$ .

На старте терапии медиана ВН составила  $5,82 \times 10^6$  МЕ/мл ( $7,76 \times 10^4 / 9,06 \times 10^5$  МЕ/мл). На W4 определялось статистически достоверное ( $p=0,001$ ) снижение ВН до  $3,66 \times 10^5$  МЕ/мл ( $5,65 \times 10^3 / 4,99 \times 10^5$  МЕ/мл) в 10 раз.

У пациентов, основной группы уровень общего билирубина достиг референсного значения, в отличие от пациентов из группы сравнения, у которых данный показатель составил 5,9 N (Рисунок 9).

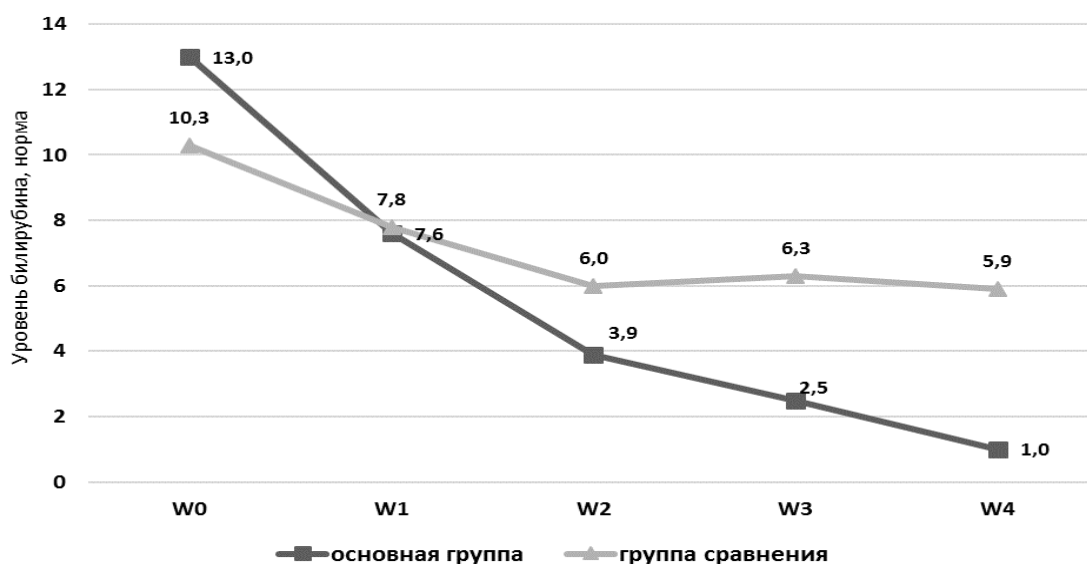


Рисунок 9 – Показатели общего билирубина в зависимости от недели терапии

На W4 уровень АлАТ в основной группе снизился практически до нормальных значений в отличие от группы сравнения, где превышение референсных значений составило 5,6 N ( $43,6 \pm 18,7$  МЕ/л и  $224,6 \pm 102,3$  МЕ/л соответственно,  $p \leq 0,01$ ). На рисунке 10 показана динамика снижения активности цитолиза в зависимости от недели терапии.

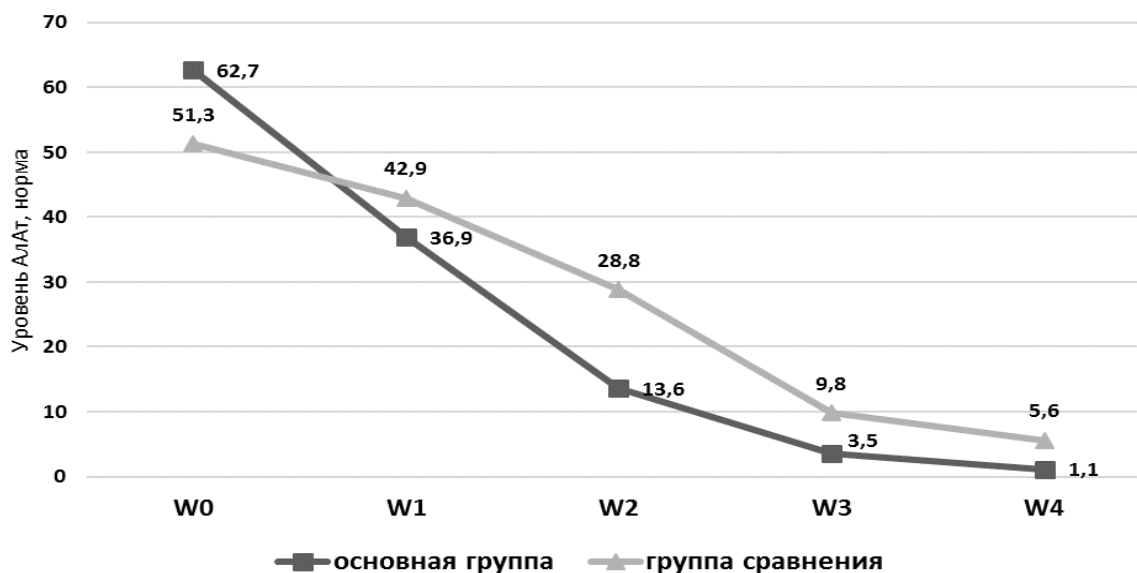


Рисунок 10 – Изменение АлАТ в течение месяца терапии, в нормах

При поступлении активность АсАТ в основной группе и в группе сравнения статистически не различались ( $1551,1 \pm 562,1$  МЕ/л и  $1212,1 \pm 897,3$  МЕ/л соответственно,  $p \geq 0,05$ ). Также, как и активность АлАТ, к концу первого месяца терапии в основной группе активность АсАТ была достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $75,5 \pm 30,7$  МЕ/л и  $166,1 \pm 130,1$  МЕ/л соответственно,  $p \leq 0,05$ ).

Уровень ПТИ на 28 день терапии у пациентов сравниваемых групп статистически не различался ( $86,0 \pm 10,2\%$  и  $75,5 \pm 12,3\%$ , соответственно;  $p \geq 0,05$ ).

С целью определения эффективности терапии, у пациентов, получавших лечение препаратами НА, оценивали уровень ВН на старте терапии и на W4.

## 4.2 Оценка эффективности этиотропной терапии с учетом молекулярно-генетической характеристики вируса гепатита В

Для оценки влияния генотипа ВГВ на эффективность терапии препаратами НА был проведён анализ динамики изменения лабораторных показателей в зависимости от выделенных генотипов: А (1 группа n= 5) и D (2 группа n=35), результаты приведены в таблице 19.

Таблица 19 – Изменение лабораторных показателей в зависимости от генотипа вируса Me (25/75)

Показатель	Старт терапии		W4	
	группа 1 генотип А n=5	группа 2 генотип D n=35	группа 1 генотип А n=5	группа 2 генотип D n=35
АлАТ МЕ/л	1837,5 (1232,3/2205,0)	2265,5 (1939,5/3384,0) <sup>б</sup>	21,0 (11,5/34,5)	22,0 (17,7/31,2)
АсАТ, МЕ/л	1200,5 (937,8/2511,0)	1520,0 (942,3/1784,0) <sup>б</sup>	24,0 (24,0/57,0)	39,0 (31,7/51,2)
Общий билирубин, мкмоль/л	271,0 (239,0/ 414,0)	257,5 (218,8/323,4) <sup>б</sup>	33,0 (23,5/35,0)	18,0 (16,0/19,0) <sup>а</sup>
ПТИ, %	56,0 (51,5/64,0)	54,0 (46,3/58,5) <sup>б</sup>	78,0 (76,0/87,5)	85,0 (79,7/89,2)

Примечание: <sup>а</sup> p≤0,05; <sup>б</sup> p≥0,05.

Не выявлено различий в динамике изменения цитолитической активности в зависимости от генотипа вируса. Исключение составил показатель общего

билирубина, который достоверно медленнее снижался и к W4 был статистически значимо выше у пациентов, инфицированных ВГВ генотипа А ( $p=0,0005$ ) (Рисунок 11).

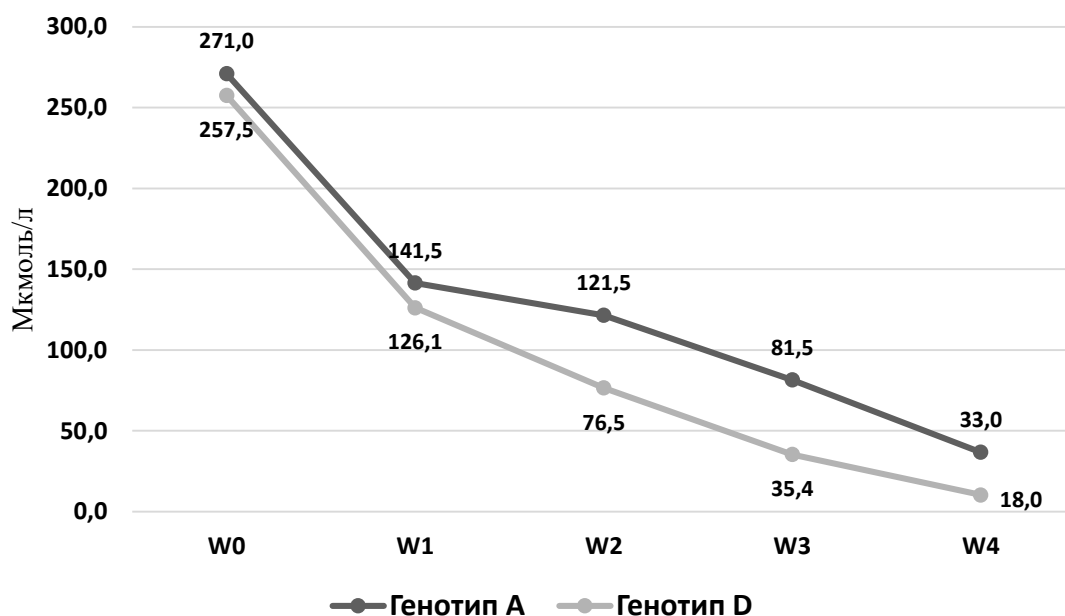


Рисунок 11 – Средние значения общего билирубина на фоне этиотропной терапии в зависимости от генотипа ВГВ

Изменения уровня ВН в течении месяца терапии показано на рисунке 12.

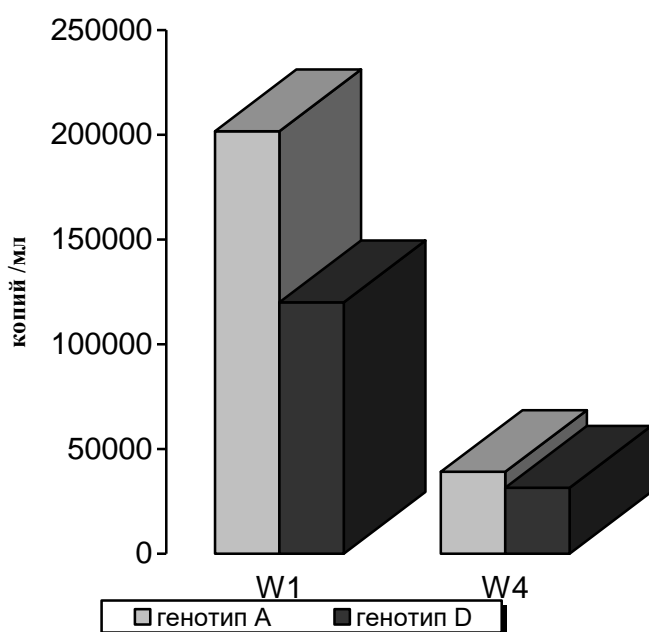


Рисунок 12 – Динамика изменения ВН в течении месяца терапии

Уровень ВН на момент старта ПВТ у пациентов, инфицированных ВГВ генотипа А на достоверно не различались с вирусом генотипа D:  $2,01 \times 10^5$  ( $4,67 \times 10^5/3,78 \times 10^6$ ) и  $5,72 \times 10^5$  ( $7,4 \times 10^4/6,7 \times 10^6$ ) соответственно,  $p \leq 0,05$ . Через месяц терапии ВН у пациентов, инфицированных ВГВ генотипа А уровень достоверно снизился до  $3,91 \times 10^4$  ( $9,37 \times 10^3/5,32 \times 10^5$ ), а при вирусе генотипа D до  $3,15 \times 10^4$  ( $9,37 \times 10^3/5,32 \times 10^5$ ), статистически достоверной разницы между уровнем ВН в зависимости от генотипа вируса к W4 выявлено не было ( $p \geq 0,05$ ).

Для оценки влияния pre-core/core мутаций ВГВ на эффективность терапии препаратами НА анализируемые пациенты были разделены на две группы:

- первая группа с наличием pre-core/core мутаций ВГВ (n=12)
- вторая группа – без мутаций ВГВ (n=28)

Динамика изменения лабораторных показателей в зависимости от наличия/отсутствия мутаций вируса приведена в таблице 20.

Таблица 20 – Влияние мутаций вируса на эффективность первого месяца этиотропной терапии

Показатели	Старт терапии		W4	
	мутантный штамм ВГВ (n=12)	дикий штамм ВГВ (n=28)	мутантный штамм ВГВ (n=12)	дикий штамм ВГВ (n=28)
Общий билирубин, мкмоль/л	328,6±6*	263,1±15,2	20,4±16,3	18,3±9,8*
АлАТ, МЕ/л	2020,0±1551,8	2220,0±821,0	43,2±10,1	39,2±9,7*
АсАТ, МЕ/л	1484,5±591,5	1532,0±246,0	34,4±5,2	32,6±3,9*
ПТИ, %	64,0±4,3*	66,0±3,2	82,0±1,2	83,0±2,1
Альбумин, г/л	24,5±3,5*	30,0±1,5	28,5±4,2	35,6±1,9
Гамма-глобулины, %	27,5±1,8	24,5±3,0	18,5±2,3	19,1±1,8
Общий белок, г/л	54,0±5,2*	59,0±4,0	61,2±3,4	67,3±2,8

Примечание: \*  $p \leq 0,05$

На старте терапии показатель билирубина превышал 16 норм в первой группе и на 13 норм во второй, разница являлась достоверной ( $p=0,04$ ).

В обеих группах уровень общего билирубина статистически достоверно ( $p\leq 0,05$ ) снизился до нормальных значений к четвертой неделе терапии: до одной нормы в первой группе и менее одной нормы во второй, статистически достоверных различий между снижением уровня билирубина в зависимости от наличия или отсутствия мутации ВГВ не было ( $p\geq 0,05$ ).

На старте терапии активность АлАТ у пациентов первой и второй групп была сопоставимой и превышала 50 норм ( $p\geq 0,05$ ).

На W2 у пациентов как с мутантным, так и с диким штаммом вируса отмечалось достоверное снижение цитолитической активности АлАТ до 38,5 норм в первой группе и до 35 норм во второй. Статистически достоверных различий между снижением активности АлАТ в зависимости от наличия или отсутствия мутации ВГВ не было ( $p\geq 0,05$ ).

К W4 показатели активности АлАТ были в пределах нормальных значений в обеих группах.

Активность АсАТ на старте терапии в первой группе и во второй группе превышала 38 норм. К концу месяца терапии наблюдалось достоверное снижение АсАТ в обеих группах до референсных значений, статистически достоверных различий между снижением активности АсАТ в зависимости от наличия или отсутствия мутации ВГВ также выявлено не было ( $p\geq 0,05$ ).

На старте терапии у пациентов с диким штаммом ВГВ медиана ВН составила  $5,72 \times 10^5$  МЕ/мл ( $7,40 \times 10^4 / 6,70 \times 10^5$  МЕ/мл) и у пациентов с мутантным штаммом ВГВ медиана составила  $5,41 \times 10^5$  МЕ/мл ( $8,45 \times 10^4 / 3,81 \times 10^6$  МЕ/мл). Через месяц терапии отмечено более медленное снижение ВН у пациентов с мутантным штаммом ВГВ. У пациентов, инфицированных «диким» штаммом ВГВ в первой группе  $4,13 \times 10^5$  МЕ/мл ( $5,99 \times 10^4 / 1,18 \times 10^6$  МЕ/мл) и  $3,22 \times 10^4$  МЕ/мл ( $6,45 \times 10^3 / 4,78 \times 10^5$  МЕ/мл) во второй группе, соответственно  $p < 0,005$ . Динамика изменения ВН показана на рисунке 13.



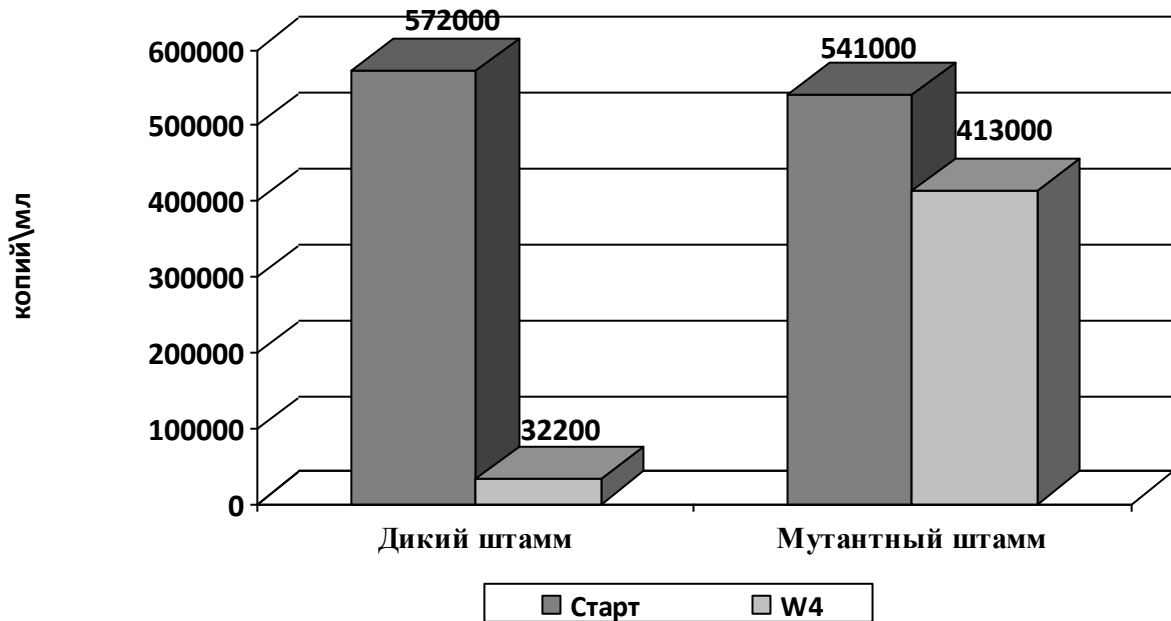


Рисунок 13 – Изменение ВН в зависимости от наличия/отсутствия мутаций вируса

Статистически значимых различий в динамике лабораторных показателей, на фоне приёма НА у пациентов с наличием и/или отсутствием мутации ВГВ в течение месяца терапии препаратами НА, не было ( $p \geq 0,05$ ). Следовательно, на эффективность терапии энтекавиром или телбивудином наличие мутаций ВГВ не повлияло.

Все пациенты хорошо переносили этиотропную терапию, не было выявлено ни одного нежелательного явления при приеме препаратов.

После нормализации клинико-лабораторных показателей пациенты, которым назначались препараты из группы НА продолжали наблюдаться и лечиться в условиях дневного стационара СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина».

### **4.3 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОВГВ тяжелое течение, получавших этиотропную терапию в условиях дневного стационара**

Для оценки эффективности проводимой терапии – определения наличия или отсутствия раннего вирусологического ответа (РВО) – мониторинг лабораторных данных производился на 12 неделе терапии. Биохимические показатели крови на W12 были в пределах нормальных значений. Уровень общего билирубина составил  $17,8 \pm 3,1$  мкмоль/л. Активность цитолиза была в пределах нормы: АлАТ  $33,2 \pm 10,1$  МЕ/л и АсАТ  $34,4 \pm 5,2$  МЕ/л, ПТИ  $95,1 \pm 1,7\%$ .

На данном сроке ПВТ отмечалось достоверное ( $p=0,04$ ) снижение медианы вирусной нагрузки с  $3,66 \times 10^5$  МЕ/мл ( $5,65 \times 10^3 / 4,99 \times 10^5$  МЕ/мл) до  $1,23 \times 10^3$  МЕ/мл ( $1,12 \times 10^2 / 2,73 \times 10^3$  МЕ/мл), что составило 100 кратное снижение.

У всех пациентов на W12 определялся HBsAg.

При проведении непрямой эластометрии печени на W12 у всех пациентов показатель фиброза по шкале METAVIR был равен 0, что доказывало отсутствие патологических изменений.

Следующей точкой анализа лабораторных показателей был срок W24: ВН у всех пациентов достигла неопределяемого уровня. У 28 пациентов (70,0%) произошла сероконверсия по HBsAg. Биохимические показатели крови сохранялись в пределах референсных значений: общий билирубин  $16,3 \pm 2,4$  мкмоль/л, АлАТ  $32,3 \pm 7,4$  МЕ/мл, АсАТ  $28,7 \pm 3,8$  МЕ/мл.

На W32 сероконверсия по HBsAg произошла у оставшихся 12 пациентов (30,0%).

На рисунке 14 показано изменение ВН и HBsAg в зависимости от сроков терапии.

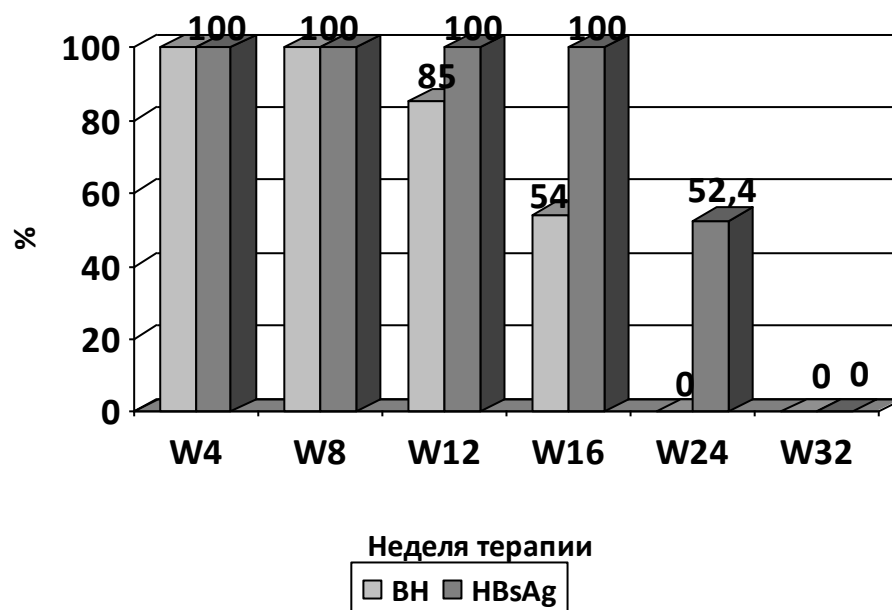


Рисунок 14 – Удельный вес пациентов с наличием ДНК ВГВ и HBsAg в зависимости от недели терапии

После достижения неопределяемого уровня ВН и сероконверсии по HBsAg консолидирующая терапия продолжалась в течение 6 месяцев.

При оценке влияния молекулярной гетерогенности вируса на изменение ВН и сероконверсию по HBsAg установлено, что в период с 8 по 48 неделю терапии генотипы вируса не оказывали влияния на снижение ВН и скорость сероконверсии по HBsAg (Таблица 21).

Таблица 21 – Изменение ВН и HBsAg в зависимости от генотипа вируса

Показатель	Генотип				p
	A (n=5)		D (n=35)		
	недели терапии				
	W24	W32	W24	W32	
ВН Me(25/75)	0	0	0	0	$\geq 0,05$
HBsAg «+» (%)	40,0	0	28,6	0	$\geq 0,05$

Установлено, что у пациентов, инфицированных «мутантным» штаммом вируса, сероконверсия по HBsAg происходила достоверно медленнее, чем при диком штамме (Рисунок 15).

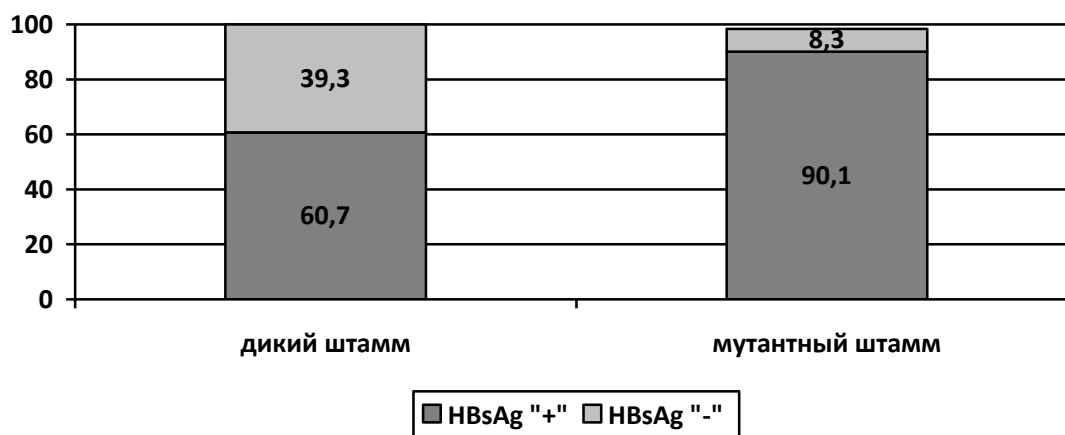


Рисунок 15 – Влияние мутаций ВГВ на сероконверсию по HBsAg на W24 ПВТ

Лабораторное обследование через 36 и 48 недель ПВТ у всех пациентов выявило сохраняющуюся сероконверсию по HBsAg и ДНК ВГВ «←».

Таким образом, общая длительность ПВТ составила от 48 до 56 недель (Таблица 22).

Таблица 22 – Изменения лабораторных показателей с 12 по 56 недели терапии

Показатель	Недели терапии			
	W12	W24	W32	W48–W56
Общий билирубин, мкмоль/л	17,8±3,1	16,3±2,4	15,7±3,5	15,4±6,3
АлАТ, МЕ/мл	33,2±10,1	32,3±7,4	30,4±2,8	29,7±4,6
АсАТ, МЕ/мл	34,4±5,2	28,7±3,8	27,4±1,6	15,3±1,4
ПТИ, %	95,1±1,7	97,5±1,4	96,8±1,3	93,5±1,7

Таким образом, в 53,6% случаев, ОВГВ протекал тяжело, с нарастанием симптомов интоксикации и ОПЭ. При оценке жалоб у пациентов, получавших

препараты НА. Длительность клинических проявлений ОПЭ была достоверно меньше, чем у пациентов не получавших этиотропную терапию ( $4,0 \pm 1,1$  и  $8,3 \pm 3,2$  суток соответственно,  $p=0,02$ ). Введение в стандартную схему терапии пациентам препаратов НА способствовало более быстрому улучшению клинико-лабораторных показателей, что приводило к сокращению их пребывания в палате интенсивной терапии по сравнению с пациентами из группы контроля в 2 раза ( $5,6 \pm 2,6$  и  $10,1 \pm 3,1$  суток соответственно;  $p=0,05$ ).

На фоне приема препаратов из группы НА к W12 отмечалось достоверное ( $p=0,04$ ) снижение медианы ВН с  $3,66 \times 10^5$  МЕ/мл ( $5,65 \times 10^3 / 4,99 \times 10^5$  МЕ/мл) до  $1,23 \times 10^3$  МЕ/мл ( $1,12 \times 10^2 / 2,73 \times 10^3$  МЕ/мл), а к W24 показатели достигали неопределяемого уровня. К W24 70,0% пациентов произошла сероконверсия по HBsAg, а к W32 сероконверсия достигла 100%. Консолидирующая терапия продолжалась в течение 6 месяцев после отмены терапии, а общая продолжительность терапии составила от 48–56 недель. Все пациенты хорошо переносили терапию, без проявления нежелательных явлений.

## ГЛАВА 5 ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В, ПОЛУЧАВШИХ ЭТИОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ

Для оценки отдаленных исходов ОВГВ в условиях дневного стационара СПб ГБУЗ «КИБ имени С.П. Боткина» проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 29 пациентов, госпитализированных в 2012–2016 гг. с диагнозом ОВГВ тяжёлое течение получавших, терапию с использованием препаратов группы НА.

Длительность наблюдения составила от одного-двух до пяти лет, данные приведены на рисунке 16.

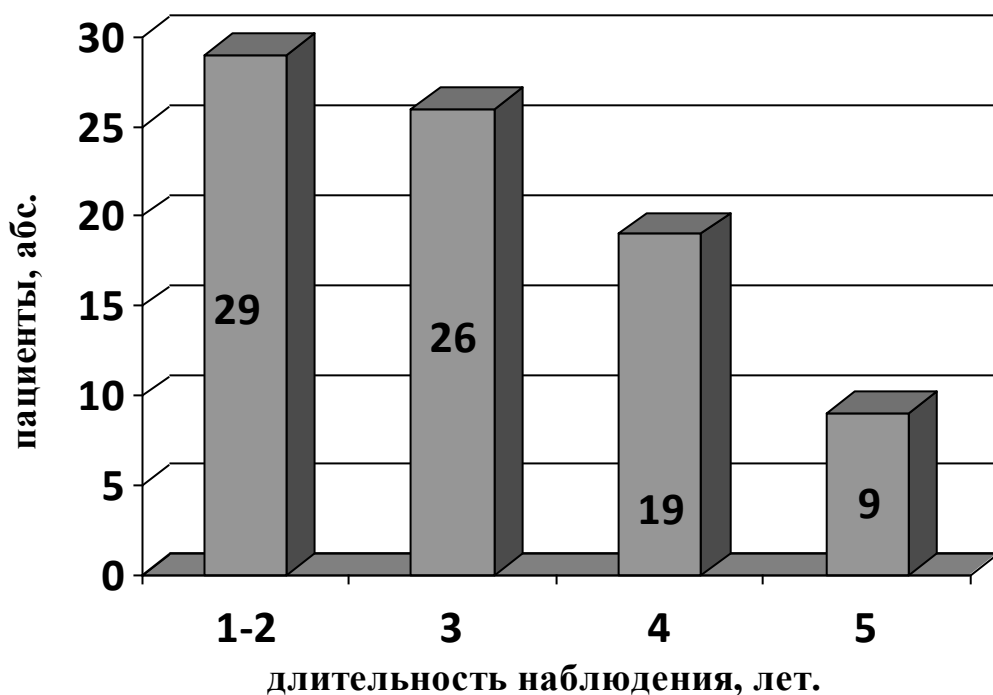


Рисунок 16 – Число пациентов, обследованных после окончания терапии

Ежегодно, пациентам, перенёвшим тяжёлое течение ОВГВ и получившим этиотропную терапию, проводился осмотр по органам и системам, оценивались лабораторные показатели крови, проводилось инструментальное обследование органов брюшной полости.

При объективном осмотре, проводимом ежегодно, у всех пациентов отмечалось удовлетворительное состояние. Кожные покровы и видимые слизистые на протяжении всего срока наблюдения, сохраняли обычную окраску. Ни у одного пациента, получившего терапию препаратами НА, не выявлено увеличения печени и селезёнки, не зафиксировано проявлений геморрагического синдрома на всех сроках наблюдения.

Клинический анализ крови оценивался ежегодно с целью выявления изменений показателей характерных для ХВГВ, чтобы исключить латентное течение заболевания.

Показатели клинического анализа крови у пациентов обеих групп приведены в таблице 23.

Таблица 23 – Средние показатели клинического анализа крови, у пациентов с ОВГВ тяжёлое течение получавших терапию НА

Показатель	Сроки наблюдения, лет				r	p
	2 n=29	3 n=26	4 n=19	5 n=9		
Гемоглобин, г/л	112,7±2,0	122,7±4,3	129,7±3,2	154,9±2,1	0,958	0,042
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,7±1,0	3,9±2,1	4,2±2,5	4,6±1,0	0,949	0,005
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	185,4±12,2	205,1±15,6	236,7±11,3	256,3±36,5	0,996	0,004
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,2±1,5	6,3±1,4	6,9±1,2	7,3±1,3	0,944	0,056
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	3,8±0,5	3,4±0,2	3,3±0,4	3,2±1,1	0,775	0,225

У всех пациентов, в течение пяти лет наблюдения, показатели клинического анализа крови оставались в пределах нормальных значений.

При детальном анализе определено, что у всех пациентов получавших этиотропную терапию, уровень гемоглобина был незначительно снижен, минимальный показатель составил 110 г/л и определялся только у одного пациента. В дальнейшем на протяжении пяти лет наблюдения у всех пациентов гемоглобин был в пределах нормы: минимальный показатель составил 155,1 г/л. Корреляционный анализ показал сильную связь между изменениями показателей гемоглобина и сроками наблюдения, которая являлась достоверной:  $r=0,958$  ( $p=0,040$ ).

При детальном анализе изменений эритроцитов у двоих пациентов в первые два года наблюдения обнаружено снижение эритроцитов ниже нормальных значений ( $2,4 \times 10^{12}/л$  и  $3,1 \times 10^{12}/л$ ). На сроках наблюдения от трёх до пяти лет у всех пациентов уровень эритроцитов не выходит за пределы нормальных значений, прослеживается достоверно сильная корреляционная связь между улучшением показателя и сроками наблюдения:  $r=0,949$  ( $p=0,050$ ).

Существенного снижения лейкоцитов за все года наблюдения не определялось, нижний показатель составил  $6,1 \times 10^9/л$ . Выявлена сильная корреляционная связь между изменением лейкоцитов и длительностью наблюдения, но она не является статистически значимой:  $r=0,945$  ( $p=0,06$ ).

При анализе изменения уровня тромбоцитов, на первых двух годах наблюдения у пациентов отмечается тромбоцитопения, минимальный уровень тромбоцитов составил  $197,6 \times 10^9/л$ . При наблюдении от трёх до пяти лет у всех пациентов показатель тромбоцитов колебался в пределах нормальных значений. Определяется сильная корреляционная связь между изменением протромбина и длительностью наблюдения:  $r=0,996$ . Связь является статистически значимой ( $p=0,04$ ).

Изменения уровня нейтрофилов показало среднюю корреляционную связь между изменениями показателя и сроками наблюдения, эта связь не является статистически значимой:  $r=0,775$  ( $p=0,22$ ).

Всем пациентам проведён биохимический анализ крови с целью определения наличия/отсутствия изменения цитолитической активности,



нарушения белково-синтетической функции печени и гипербилирубинемии. Показатели биохимического анализа крови приведены в таблице 24

Таблица 24 – Сравнительный анализ биохимических показателей у пациентов, переболевших ОВГВ

Показатель	Сроки наблюдения, лет				r	p
	1–2 n=29	3 n=26	4 n=19	5 n=9		
АлАТ, МЕ/л	43,3±1,9	38,1±2,3	31,2±4,2	24,5±5,4	0,979	0,021
АсАТ, МЕ/л	39,7±1,6	32,9±2,1	24,2±2,5	15,3±4,2	0,986	0,014
Об. Билирубин мкмоль/л	15,5±9,0	12,5±5,6	8,7±1,3	6,2±1,8	0,993	0,007
Альбумины, г/л	51,7±5,1	52,3±1,4	54,9±1,2	56,3±1,2	0,990	0,010
Гамма- глобулины, %	14,4±7,3	13,9±0,2	13,3±1,4	11,2±3,8	0,923	0,077
Общий белок, г/л	70,2±10,4	74,8±2,5	79,6±5,6	86,4±2,8	0,992	0,008
ПТИ, %	87,0±1,6	85,4±2,8	94,4±4,9	98,1±1,3	0,955	0,045

Уровень ДНК ВГВ в плазме крови пациентов не определялся на протяжении пяти лет наблюдения.

Детальный анализ биохимических показателей выявил незначительное повышение активности АлАТ у троих пациентов, максимальное значение составило 45,2 МЕ/л. В сроки от трёх до пяти лет наблюдения у всех пациентов показатель АлАТ не выходил за пределы референсных значений. Выявлена высокая корреляционная зависимость изменений показателя АлАТ и длительностью наблюдения, которая составила  $r=0,979$ . Данная связь является статистически значимой:  $p=0,02$ .

Активность АсАТ составила  $39,7 \pm 1,6$  МЕ/л у пациентов на втором году наблюдения, а к пятому году –  $15,3 \pm 4,2$  МЕ/л, выявлена сильная, статистически значимая корреляционная связь между изменением АсАТ и сроками наблюдения  $r=0,986$  ( $p=0,01$ ).

Альбумины в течение пяти лет наблюдения у всех находились в пределах референсных значений, детальный анализ альбуминов у пациентов, получавших НА, показал, что у 8 (32,0%) человек, на первых двух годах наблюдения показатель находился на нижней границе нормы  $38,8 \pm 10$  г/л, в последующие годы наблюдения показатель находился в пределах референсных значений. Выявлена сильная корреляционная связь между изменением показателей альбумина и сроками наблюдения, является статистически значимой  $r=0,990$  ( $p=0,01$ ).

ПТИ в течение пяти лет наблюдения сохранялся в пределах нормальных значений. Определяется статистически значимая сильная корреляционная связь между изменением ПТИ и длительностью наблюдения  $r = 0,955$  ( $p=0,04$ ).

Показатель ВН в течении пяти лет наблюдения сохранялся на неопределяемом уровне.

Для определения наличия/отсутствия инфицирования ВГВ пациентам ежегодно проводили диагностику маркёров ВГВ, данные приведены в таблице 25.

Таблица 25 – Диагностические маркёры вируса гепатита В. доля пациентов с определяемыми маркёрами гепатита В, на различных сроках наблюдения (%)

Маркёр	Сроки наблюдения, лет.			
	1–2 n=29	3 n=26	4 n=19	5 n=9
ДНК ВГВ	0	0	0	0
HBsAg	0	0	0	0
анти-HBs	100	100	100	100
HBcor Ig G	100	100	100	100

По заключению УЗИ органов брюшной полости у 82,7% пациентов определялась деформация желчного пузыря на протяжении всего срока наблюдения. Гепатоспленомегалия не выявлена в течение пяти лет наблюдения ни у одного пациента

При ФГДС определялось наличие/отсутствие патологии со стороны верхних отделов ЖКТ, а также наличие или отсутствие варикозно-расширенных вен пищевода. По результатам ФГДС у 3,4% пациентов выявлен поверхностный гастрит на фоне дуоденогастрального рефлюкса в течение всего периода наблюдения. Очаговый поверхностный гастрит определялся на всех сроках наблюдения у 62,1% пациентов. У 17,2% выявлена недостаточность кардии, у 13,7% катаральный бульбит и у 3,4% установлен дуодено-гастральный рефлюкс. Других патологий при выполнении ФГДС у пациентов на протяжении всего срока наблюдения не определено.

При проведении эластометрии печени фибротические изменения в печени отсутствовали в 100% случаев (F0 по шкале METAVIR).

Таким образом, у пациентов, получивших терапию препаратами НА при отдалённом обследовании (от года до пяти лет после окончания терапии) в крови HBsAg был отрицательным, ДНК ВГВ сохранялась на неопределённом уровне в течение всего срока наблюдения. Выявлена высокая, статистически значимая положительная корреляционная зависимость между изменениями лабораторных показателей и длительностью наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВГВ – инфекция, являясь одной из приоритетных проблем глобального здравоохранения [3,8], может протекать как острое, так и хроническое заболевание [6,23].

ОВГВ в большинстве случаев протекает в лёгкой и средней степени тяжести. Тяжелые формы встречаются редко, в ряде случаев развивается осложнение – печеночно-клеточная недостаточность с формированием ОПЭ, которая приводит к летальному исходу в 1–4% случаев [113]. ОВГВ может протекать фульминантно, что требует экстренной трансплантации печени, без проведения которой, летальность может достигать 90% [40].

Известно, что ОВГВ свойственна тенденция к хроническому течению инфекционного процесса. Вероятность развития хронической инфекции связывают с возрастом, в котором произошло инфицирование ВГВ. У детей, инфицированных до шести лет показатель достигает 90%. У взрослых, при отсутствии сопутствующих заболеваний, переход в хроническую стадию происходит в 5–7% случаев. Однако, в 20–30% случаев в течение 20–30 лет развивается цирроз печени и/или ГЦК [3,19,107,108]. По данным ВОЗ ХВГВ занимает первое место среди всех причин смерти больных с патологией печени. Большинство летальных исходов обусловлены ХВГВ на стадии цирроза печени (720 тысяч случаев) и ГЦК (470 тысяч случаев) [8].

В связи с выше сказанным, важно снижение не только заболеваемости, но и рисков развития осложнений при ОВГВ, а также профилактика перехода заболевания в хроническую форму.

В настоящее время снижение заболеваемости ОВГВ достигнуто благодаря расширенному доступу к вакцинации. К концу 2017 г. вакцина против гепатита В детям грудного возраста, была введена на общенациональном уровне в 187 странах и глобальный охват тремя дозами вакцины, достиг 84% [8]. По статистическим данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав

потребителей и благополучия человека, в РФ охват вакцинацией детей до года в 2018 г. составил 97,4%, а взрослых – 87,8% [11].

Однако случаи ОВГВ у взрослых продолжают регистрироваться повсеместно и во всех возрастных группах, с одинаковой частотой среди мужчин и женщин [3,107,108].

Разработка средств, направленных на подавление репликации ВГВ и его эрадикации, начата в начале 90-х годов. Первые противовирусные препараты были представлены интерферонами – альфа [140]. В последнее десятилетие используются преимущественно препараты, относящиеся к группе НА, которые обладают высокой противовирусной активностью, безопасны и принимаются перорально. Этиотропная терапия использовалась и используется до настоящего времени в основном при ХВГВ, направлена на профилактику развития цирроза печени и ГЦК, что снижает смертность, но не приводит к выздоровлению [70]. При острых формах заболевания этиотропная терапия не включена в рекомендации ВОЗ и редко применяется в реальной клинической практике.

Среди всех ДНК-содержащих вирусов, ВГВ является наиболее изменчивым, его длительная эволюция привела к развитию различных генотипов, субтипов и «мутантных» штаммов. Известно о влиянии генотипов/субтипов вируса и «мутантных» штаммов, как на течение заболевания, так и на эффективность терапии [10,17,43,47,104,124,146]. Опубликованные данные получены при изучении ХВГВ, тогда как при ОВГВ до настоящего времени работ, посвящённых данной проблеме недостаточно.

Таким образом, использование молекулярно-генетических методов открывает новые перспективы в изучении эпидемического процесса ОВГВ, получить новые сведения о влиянии молекулярной гетерогенности вируса на естественное течение заболевания и эффективность противовирусной терапии, что и определило проведение настоящего исследования.

В соответствии с целью и задачами исследования, проведенного в период 2015–2019гг. на кафедре инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минздрава

России проведен анализ заболеваемости ОВГВ в Санкт-Петербурге и обследовано 185 пациентов, госпитализированных в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина».

По данным формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период 2009–2017 гг. в Санкт-Петербурге общее число зарегистрированных случаев ОВГВ у взрослых составило 926. От общего числа зарегистрированных случаев, доля пациентов с тяжелым течением заболевания составила 8,8% (n=82). За указанный период наблюдения в инфекционный стационар было госпитализировано 20,0% пациентов (n=185), заболевание у которых протекало с различной степенью тяжести: легкой – 30,3% (n=56), средней – 25,4% (n=47) и тяжелой – 44,3% (n=82).

На следующем этапе проведена оценка тяжести течения заболевания у всех пациентов (n=185), госпитализированных с диагнозом ОВГВ (мужчин – 112, женщин – 73) в возрасте от 19 до 79 лет (средний возраст  $39,5 \pm 15,6$ ). Окончательный диагноз ОВГВ установлен при комплексном учете эпидемиологических, клинических, биохимических и серологических данных, а степень тяжести оценивалась в соответствии с общепринятыми в клинической практике критериями [37].

Для определения возможных факторов риска, влияющих, на клиническое течение заболевания проведена оценка возраста и пола пациентов, сопутствующая патология, а также генетические характеристики вируса (генотип/субтип, наличие/отсутствие pre-core/core мутации) и уровень виремии.

Проведённый анализ показал, что пол и возраст не являются факторами риска развития тяжелого течения ОВГВ (ОР  $1,328 \pm 0,181$ , 95% ДИ 0,932 – 1,891 и ОР  $1,174 \pm 0,216$ , 95% ДИ 0,770 – 1,791 соответственно). Тогда как, наличие сопутствующей патологии – заболеваний билиарного тракта – может определять тяжесть ОВГВ. Уровень показателя относительного риска свидетельствовал о наличии прямой связи между хронической патологией билиарного тракта и тяжестью течения заболевания (ОР  $2,296 \pm 0,406$ ).

В ходе молекулярно – генетического исследования ВГВ было выявлено инфицирование пациентов вирусом, относящихся к двум генотипам: А и D. ВГВ генотипа D преобладал и был выявлен в 87,5% случаев ( $p=0,001$ ). Доминирование ВГВ генотипа D в генетической структуре характерно для пациентов с ХВГВ на территориях Северо-Западного федерального округа и было описано в литературе ранее [10,42].

Нами установлена циркуляция трех субтипов генотипа D у пациентов ОВГВ с тяжелым течением заболевания: субтип D1 – в 5,0% случаев, субтип D2 – в 80,0% и D3 – в 2,5%. Преобладание в циркуляции ВГВ субтипа D3 у пациентов округа также известно, но исследование проводилось только в популяции пациентов с хронической формой заболевания [7,42].

ВГВ генотипа А встречался значительно реже – 12,5% случаев. Некоторые авторы указывают, что именно данный генотип способствует развитию тяжёлых форм при остром течении заболевания и повышает риск развития хронизации [9,46]. Однако данный вопрос по-прежнему остаётся дискуссионным. В нашем исследовании ВГВ генотипа А во всех случаях был представлен субтипом А2.

Сравнительная оценка ВН у пациентов, инфицированных ВГВ генотипов D и А достоверно не различалась ( $2,01 \times 10^5$  ( $4,67 \times 10^5 / 3,78 \times 10^6$ ) и  $5,72 \times 10^5$  ( $7,4 \times 10^4 / 6,7 \times 10^6$ ) соответственно,  $p \geq 0,05$ ).

Таким образом, тяжелое течение заболевания может развиваться у пациентов при инфицировании ВГВ как генотипа D, так и А.

Установлено, что в 30,0% случаев из образцов плазмы крови пациентов с тяжелым течением заболевания выделен ВГВ с наличием pre-core/core мутации, в положении РС кодон 28 и ВСР (a1762/g1764) – далее «мутантный» штамм. По мнению большинства авторов, данные мутации способствует развитию именно тяжелых форм заболевания при остром течении, и повышают риск развития ГЦК при хроническом [47,54,77,147].

Установлено, что у пациентов, инфицированных «мутантным» штаммом вируса, в два раза чаще развивался геморрагический синдром (90,9% и 46,0% соответственно,  $p=0,004$ ), эритематозная сыпь (36,4% и 15,1% соответственно,

$p=0,001$ ) и гипербилирубинемия ( $334,0\pm 26,9$  мкмоль/л и  $260,0\pm 3,2$  мкмоль/л,  $p=0,004$ ).

Сравнительная оценка маркеров недостаточности белково-синтетической функции печени показала их достоверное снижение при наличии pre-core/core мутаций ВГВ: ПТИ ( $56,5(47,3/59,5)$  и  $64,0(58,0/68,5)$ , соответственно  $p=0,004$ ), гипопроотеинемией ( $58,0(54,0/59,2)$  и  $61,0(59,0/63,0)$ , соответственно  $p=0,03$ ) и гипоальбуминемией ( $26,5(24,5/28,0)$  и  $30,0(28,5/31,5)$ , соответственно  $p=0,01$ ).

У пациентов, инфицированных «диким» штаммом ВГВ медиана ВН составила  $5,72 \times 10^5$  Ме/мл ( $7,40 \times 10^4 / 6,70 \times 10^5$  Ме/мл) и у пациентов с «мутантным» штаммом –  $5,41 \times 10^5$  Ме/мл ( $8,45 \times 10^4 / 3,81 \times 10^6$  Ме/мл). Достоверных различий не получено.

При тяжелом течение ОВГВ в 53,6% случаев заболевание осложнялось ОПЭ: 1 степени – 14,6% и 2 степени – 32,0%. У пациентов, инфицированных, как «мутантным», так и «диким» штаммами вируса встречаемость ОПЭ была сопоставима (58,3% и 60,7%, соответственно  $p \leq 0,05$ ).

Оценка клинико-лабораторных признаков у пациентов, осложненных ОПЭ выявила, что наличие мутаций вируса и гипербилирубинемии могут использоваться в качестве возможных факторов неблагоприятного течения ОВГВ. Данное заключение подтверждено высоким уровнем показателя относительного риска ( $OR=0,265/1,253$ ). Генотип вируса не влиял на развитие ОПЭ, которое встречалось с одинаковой частотой: при ВГВ генотипа D – 49,4%, генотипа A – 45,1%.

На следующем этапе нашего исследования проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности противовирусной терапии при тяжелом течении заболевания. Результаты обследования пациентов основной группы и группы сравнения, проведенного перед началом лечения, показали их сопоставимость.

При анализе клинико-лабораторных показателей, определенных на седьмые сутки (W1) наблюдения, установлено, что на фоне приёма НА активность синдрома цитолиза снизилась вдвое – АлАТ с  $2302,8\pm 1189,0$  МЕ/л до  $1176,1\pm 716,1$  МЕ/л ( $p \leq 0,05$ ). Определено достоверное снижение уровня общего



билирубина с  $301,8 \pm 38,6$  мкмоль/л до  $241,9 \pm 29,4$  мкмоль/л, соответственно  $p \leq 0,05$ . У пациентов группы сравнения за тот же временной промежуток показатели оставались без динамики (АлАТ –  $1988,0 \pm 995,7$  и  $1719,1 \pm 1045,1$  МЕ/л ( $p \geq 0,05$ )) и общего билирубина ( $289,6 \pm 39,4$  и  $271,3 \pm 48,3$  мкмоль/л,  $p \geq 0,05$ ).

Все пациенты хорошо переносили этиотропную терапию, не было выявлено ни одного нежелательного явления при приеме препаратов.

Мониторинг лабораторных показателей через месяц терапии (W4) показал снижение уровня общего билирубина до  $15,3 \pm 4,1$  мкмоль/л у пациентов основной группы и до  $115,6 \pm 3,8$  мкмоль/л в группе сравнения, ( $p = 0,04$ ). Активность АлАТ в основной группе, в отличие от группы сравнения, снизилась практически до референсных значений ( $43,6 \pm 18,7$  МЕ/л и  $224,6 \pm 102,3$  МЕ/л соответственно,  $p \leq 0,01$ ). Активность АсАТ у пациентов основной группы была в два раза ниже, чем в группе сравнения ( $75,5 \pm 30,7$  МЕ/л и  $166,1 \pm 130,1$  МЕ/л соответственно,  $p \leq 0,05$ ).

С целью определения эффективности терапии оценивались изменения показателя ВН в сравнении со стартовыми показателями. На старте терапии медиана ВН составила  $5,82 \times 10^5$  МЕ/мл ( $7,76 \times 10^3 / 9,06 \times 10^5$  МЕ/мл). К концу W4 определялось статистически достоверное ( $p = 0,001$ ) снижение показателя до  $3,66 \times 10^4$  МЕ/мл ( $5,65 \times 10^3 / 4,99 \times 10^5$  МЕ/мл). У пациентов, инфицированных ВГВ генотипа А медиана ВН достоверно снизилась с  $2,01 \times 10^5$  ( $4,67 \times 10^5 / 3,78 \times 10^6$ ) до  $3,91 \times 10^4$  ( $9,37 \times 10^3 / 5,32 \times 10^5$ ), а при генотипе D – с  $5,72 \times 10^5$  ( $7,4 \times 10^4 / 6,7 \times 10^6$ ) до  $3,15 \times 10^4$  ( $9,37 \times 10^3 / 5,32 \times 10^5$ ),  $p \geq 0,05$ . ВН снизилась в 10 раз за наблюдаемый период вне зависимости от генотипа вируса.

Через месяц терапии снижение ВН у пациентов с «мутантным» штаммом не произошло. Уровень вирусной нагрузки при обследовании пациентов на W4 составил  $4,13 \times 10^5$  МЕ/мл ( $5,99 \times 10^4 / 1,18 \times 10^6$  МЕ/мл), на старте терапии  $5,41 \times 10^5$  МЕ/мл ( $8,45 \times 10^4 / 3,81 \times 10^6$  МЕ/мл). При инфицировании «диким» штаммом ВН на W4 у пациентов составила  $3,22 \times 10^4$  МЕ/мл ( $6,45 \times 10^3 / 4,78 \times 10^5$  МЕ/мл), перед стартом терапии  $5,72 \times 10^5$  МЕ/мл ( $7,40 \times 10^4 / 6,70 \times 10^5$  МЕ/мл) соответственно. Снижение ВН составило 10 раз,  $p = 0,005$ .

Темпы снижения активности маркеров цитолиза в первый месяц терапии были одинаковы вне зависимости генотипа ВГВ. Активность АлАТ составила при генотипе А – 21,0 (11,5/34,5) МЕ/л и при генотипе D – 22,0 (17,7/31,2) МЕ/л, ( $p \geq 0,05$ ). Активность АсАТ при генотипе А составила – 24,0 (24,0/57,0) МЕ/л и при генотипе D – 39,0 (31,7/51,2) МЕ/л ( $p \geq 0,05$ ).

К W4 активность АлАТ была в пределах нормальных значений независимо от наличия/отсутствия мутаций ВГВ: с  $2020,0 \pm 1551,8$  МЕ/мл до  $43,2 \pm 10,1$  МЕ/мл при «мутантном штамме» и с  $2220,0 \pm 821,0$  МЕ/мл до  $39,2 \pm 9,7$  МЕ/мл, при «диком», соответственно  $p \geq 0,005$ . Активность АсАТ снизилась при «мутантном» штамме с  $1484,5 \pm 591,5$  МЕ/мл до  $34,4 \pm 5,2$  МЕ/мл и при «диком» штамме с  $1532,0 \pm 246,0$  МЕ/мл до  $32,6 \pm 3,9$  МЕ/мл, соответственно  $p < 0,005$ . Наличие или отсутствие мутаций не влияло на снижение общего билирубина: при «мутантном» штамме с  $328,6 \pm 6$  мкмоль/л до  $20,4 \pm 16,3$  мкмоль/л и при «диком» с  $263,1 \pm 15,2$  мкмоль/л до  $18,3 \pm 9,8$  мкмоль/л, соответственно  $p < 0,005$ .

Таким образом, наличие мутаций ВГВ оказывало влияние на эффективность ПВТ, замедляя темпы снижения ВН.

На фоне проводимой ПВТ к W12 отмечалось достоверное снижение медианы ВН ( $p=0,04$ ) в 100 раз с  $3,66 \times 10^5$  МЕ/мл ( $5,65 \times 10^3/4,99 \times 10^5$  МЕ/мл) до  $1,23 \times 10^3$  МЕ/мл ( $1,12 \times 10^2/2,73 \times 10^3$  МЕ/мл). Уровень общего билирубина ( $17,8 \pm 3,1$  мкмоль/л) и активность АлАТ/АсАТ ( $33,2 \pm 10,1/34,4 \pm 5,2$  МЕ/л) оставались в пределах референсных значений.

На W24 терапии ДНК ВГВ в плазме крови не определялись независимо от генотипа вируса и наличия/отсутствия мутаций. Установлено, что у пациентов, инфицированных «мутантным» штаммом вируса ( $n=12$ ), сероконверсия по НВsAg произошла только у одного пациента (8,3%). У пациентов, инфицированных «диким» штаммом вируса сероконверсия была достигнута у 11 пациентов (39,3%). При анализе биохимических показателей крови, установлено, что уровень билирубина и активность АлАТ/АсАТ сохранялись в пределах референсных значений.

На W32 терапии ДНК ВГВ в плазме крови пациентов не определялась. Сероконверсия по HBsAg произошла в 100% случаев. Анализ биохимических показателей показал референсные значения АлАТ  $30,4 \pm 2,8$  МЕ/мл, АсАТ  $27,4 \pm 1,6$  МЕ/мл и уровня билирубина –  $15,7 \pm 3,5$  мкмоль/л.

После сероконверсии по HBsAg на протяжении шести месяцев пациентам проведена консолидирующая терапия. Длительность терапии составила от 48 до 56 недель, нами был проведён анализ показателей биохимического анализа крови на момент её окончания. У всех пациентов активность цитолиза была в пределах нормальных значений АлАТ  $29,7 \pm 4,6$  МЕ/мл, АсАТ  $15,3 \pm 1,4$  МЕ/мл, уровень общего билирубина  $15,4 \pm 6,3$  мкмоль/л.

После окончания ПВТ пациенты были вызваны для прохождения диспансерного обследования через год и далее ежегодно в течение пяти лет, с проведением клинического осмотра, лабораторного и инструментального исследований.

Диспансерное наблюдение за больными ОВГВ проведено с целью оценки эффективности ПВТ и установления исхода заболевания (выздоровление – эрадикация ВГВ из организма или переход в хроническую форму).

Первое обследование пациентов (визит 1) проведено в период 12–24 месяца после окончания ПВТ. Далее периодичность составила один раз в год в течение четырех лет: визит 2 (36 месяцев), визит 3 (48 месяцев) и визит 4 (60 месяцев).

На всех визитах у пациентов в сыворотке крови при выявлении серологических маркеров ВГВ методом ИФА (HBsAg, HBeAg, анти- HBe) были получены отрицательные результаты. ДНК ВГВ в плазме крови отсутствовала в 100% случаев. Анти-HBs у всех пациентов были положительны.

Активность АлАТ/АсАТ, определяемая на всех визитах, была в пределах референсных значений.

При проведении УЗИ диффузные изменения в печени и увеличения ее размеров у обследованных выявлено не было. Спленомегалия – отсутствовала. При проведении эластометрии (визиты 2–4) у всех пациентов, отсутствовали признаки фибротических изменений в печени (F0 по шкале METAVIR).

Также нам удалось установить наличие прямой корреляционной связи между уровнем альбумина и сроком наблюдения ( $r=0,990$ ,  $p=0,01$ ). Концентрация альбумина, выявленный у пациентов на визите 1 составил  $38,8\pm 10$  г/л – нижняя граница референсного значения, на визите 4 показатель увеличился до  $56,3\pm 1,2$  г/л. Статистически значимая корреляционная связь определена между ПТИ и длительностью наблюдения ( $r=0,955$ ,  $p=0,04$ ). Уровень показателя, определенный на визите 2 составил  $87,0\pm 1,6\%$ , а на визите 5 – повысился до  $98,1\pm 1,3\%$ .

Таким образом, использование препаратов из группы НА способствовало достижению сероконверсии по HBsAg и отсутствию ДНК ВГВ в плазме крови у всех пациентов на протяжении пяти лет наблюдения после ее отмены, что свидетельствовало о их полном выздоровлении.

## ВЫВОДЫ

1. Определено, что у госпитализированных пациентов ОВГВ протекал преимущественно в лёгкой (30,3%) и средней (25,4%) формах, удельный вес тяжёлых составил 44,3%.
2. В Санкт-Петербурге в 2009-2017гг. у пациентов с тяжёлым течением ОВГВ, преимущественно циркулировал ВГВ генотипа D (87,5%), субтипа D2(80,0%) и A (12,5%). В 30,0% случаев в области pre-core/core генома вируса выявлены мутации (BCP A 1762/G1764 и PC codon 28). Молекулярно-генетические характеристики ВГВ не влияли на клиническое течение заболевания.
3. Использование НА в терапии ОВГВ при тяжелом течении приводило к быстрому купированию синдрома цитолиза, восстановлению белково-синтетической функции печени вне зависимости от генотипа вируса (генотип A или D).
4. Эффективность этиотропной терапии ОВГВ, вызванного «мутантным» и «диким» штаммами вируса не различалась и составляла 100%. Однако, мутации в области pre-core/core генома вируса замедляли темпы снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня и сероконверсии по HBsAg на шесть недель.
5. Длительный мониторинг (пять лет наблюдения) клинико-лабораторных и инструментальных показателей у пациентов, перенесших ОВГВ в тяжелой форме и получивших средства этиотропной терапии, не выявил их отклонений от референсных значений и наличия фибротических изменений в печени.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании объема мероприятий по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам с тяжёлым течением ОВГВ рекомендовано проведение ПВТ с целью быстрого купирования синдрома цитолиза и восстановлению белково-синтетической функции печени, что предупредит развитие осложнений заболевания.
2. Дополнительно рекомендовано определение pre-core/core мутаций ВГВ влияющих на эффективность этиотропной терапии.
3. Необходимо учитывать сопутствующую патологию, как фактор риска развития тяжелого течения заболевания.
4. После отмены этиотропной терапии рекомендовано проведение диспансерного наблюдения с периодическими клинико-лабораторными и инструментальными обследованиями с целью своевременного выявления рецидива заболевания и перехода в хроническую форму.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Своевременное проведение этиотропной терапии способствует предотвращению развития осложнений, а также переход ОБГВ в хроническую форму, следовательно, значительно снизит риск развития цирроза печени и ГЦК. Определено, что мутации pre-core/core областей генома ВГВ, влияют на эффективность терапии, увеличивая длительность виремии и замедляя сероконверсию по HBsAg.

Перспективным является изучение влияния генотипов/субтипов и мутаций ВГВ на клиническое течение ОБГВ при лёгкой и средней тяжести. А также проведение анализа отдалённых исходов ОБГВ у пациентов, не получавших ПВТ с оценкой рисков развития тяжёлого течения историческим методом.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АлАТ	–	аланинаминотрансфераза
АсАТ	–	аспартатаминотрансфераза
ВГВ	–	вирус гепатита В
ВН	–	вирусная нагрузка
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГТПП	–	гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	–	гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	–	доверительный интервал
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	–	иммуноферментный анализ
НА	–	нуклеоз(т)идные аналоги
ИФН	–	интерферон
ОВГВ	–	острый вирусный гепатит В
ОПЭ	–	острая печёночная энцефалопатия
ОПН	–	острая печеночная недостаточность
ОР	–	относительный риск
ПВТ	–	противовирусная терапия
ПТИ	–	протромбиновый индекс
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
РФ	–	Российская Федерация
СНГ	–	Содружество Независимых Государств
ССС	–	сердечно-сосудистая система
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФГДС	–	фиброгастроэноскопия
ХВГВ	–	хронический вирусный гепатит В
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
AASLD	–	Американская ассоциация по изучению заболеваний печени



- APASL – Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению заболеваний печени
- BCP – основной базальный промоутер
- EASL – Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени
- F – степень фиброза по шкале METAVIR
- W – неделя противовирусной терапии

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаева, С.Ч. Оккультная инфекция вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом С при лечении противовирусными препаратами прямого действия/ С.Ч. Агаева, А.А. Гидаятов// Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2018. – № 3. – С. 36–39.
2. Амплеева, Н.П. Острый вирусный гепатит В: клинико-лабораторная характеристика/ Н.П. Амплеева, В.Ф. Павелкина, Д.И. Базаркин и др.// Академический журнал Западной Сибири. Рубрика: Инфекции. Иммунология. – 2014. – Т. 10, №1 (50). – С. 26–47.
3. Амплеева, Н.П. Актуальные аспекты вирусного гепатита В/ Н.П. Амплеева, Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина, и др.// Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 59–128.
4. Балмасова, И.П. Молекулярная биология вируса гепатита В и иммунопатогенез хронического вирусного гепатита В/ И.П. Балмасова, Р.И. Сепиашвили, Е.С. Малова// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 119–126.
5. Бобровский, Е.А. Выявление территорий потенциального риска по хроническим гепатитам В и С/ Е.А. Бобровский, А.П. Пашков, О.В. Околелова и др.// Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № S2–1. – С. 15–26.
6. Вирусные гепатиты/ К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. – Санкт-Петербург: Фолиант. – 2011. – 302 с.
7. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 10-й выпуск. Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. – СПб: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2016. – 152 с.
8. Всемирная Организация Здравоохранения. Глобальный доклад по гепатиту 2017 – [Электронный ресурс]. Режим доступа// <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255898/WHO-HIV-2017.06-rus.pdf;jsessionid=51DE4B12DA41D465876DD90A00DE0AF3>

9. Гасич, Е.Л. Генетическое разнообразие вируса гепатита В в Республике Беларусь/ Е.Л. Гасич, В.Ф. Ерёмин, А.С. Немира // Журнал Здоровоохранение. – Минск, 2016. – № 11. – С. 18–22.
10. Герасимова, В. В. Молекулярно-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В / В.В. Герасимова, И.А. Левакова, М.А. Бичурина и др. // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 297–302.
11. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» [Электронный ресурс]// Режим доступа: [https://rono-novoan.edusite.ru/DswMedia/doklad\\_osan-yepidblagopoluchii.pdf](https://rono-novoan.edusite.ru/DswMedia/doklad_osan-yepidblagopoluchii.pdf).
12. Давудова О.А. Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации/ О.А. Давудова, С.К. Уздимаева // Статья в сборнике трудов конференции. – 2018. – С.184–185.
13. Дарьина, М.Г. Гепатиты В и С среди сотрудников стационаров Санкт-Петербурга/М.Г. Дарьина, Ю.С. Светличная, И.Г. Техова// Журнал Вич-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 108–112.
14. Дудина, К.Р. Застыжная HBsAg-емия у пациента с острым гепатитом В/ К.Р. Дудина, О.О. Знойко// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – №28 (5). – С. 126–133.
15. Елпаева, Е.А. Новый метод определения мутации устойчивости вируса гепатита В к аналогам нуклеоз(т)идов m204i/v у пациентов с хроническим гепатитом В/ Е.А. Елпаева, А.Б. Комиссаров, М.М. Писарева и др.// Журнал Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, №3. – 266–272.
16. Елпаева, Е.А. Генетические варианты вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом В/ Е.А. Елпаева, О.Е. Никитина, М.М. Писарева и др. // Журнал Инфектологии. – 2015. – Т. 7, №3. – С. 44–50.
17. Елпаева, Е.А Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В/ Е.А. Елпаева, М.М. Писарева, О.Е. Никитина// Учёные записки Петрозаводского государственного университета. – 2014. – Т. 6. – С. 41–46.

18. Зайцев, И.А. Значение генотипов вируса гепатита В в клинической практике// Актуальная инфектология. – 2019. – Т.7, № 2. – С. 63–70.
19. Илунина, Л.М. Перинатальные вирусные гепатиты В и С у детей/ Л.М. Илунина, С.П. Кокорева, А.В. Макарова// Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 15–19.
20. Исаков, В.А. Роль тенофовира в лечении хронического гепатита В/ В.А. Исаков// Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2014. – № 7 (3). – С. 135–139.
21. Колмогорова Е.Л. Острый вирусный гепатит В (краткий литературный обзор) / Е.Л. Колмогорова, А.В. Красавцева, О.Ю. Мурзина// Сборник трудов конференции. – 2016. – С. 43–55.
22. Мельникова, Л.И. Опыт применения энтекавира у больных вирусным гепатитом В в условиях амбулаторно-поликлинической службы/ Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко// Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 90–100.
23. Мирошник Г.П. Особенности функционального проявления вирусных гепатитов В и С при первичном их выявлении/ Г.П. Мирошник// Журнал: научный результат. Серия: физиология. – 2015. – Т.5, №3. – С. 56–62.
24. Михайлов, М. И. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации/ М. И. Михайлов, Н.Д Ющук, Е.Ю. Малинникова и др.// Вестник ВШОУЗ. – 2018. – № 2. – С. 20–29.
25. Мордосова Н.Н. Эпидемиологическая ситуация по острым вирусным гепатитам «В» и «С» в промышленных районах Республики Саха (Якутия)/ Н.Н. Мордосова// Журнал: Вестник науки. – 2019. – Т. 3, № 6 (15). – С. 510–517.
26. Недогода С.В. Неотложные состояния в гепатологии/ С.В. Недогода, Д.А. Почепцов, Т.Н. Санина, Т.А. Чаляби// Журнал: Лекарственный вестник. – 2011. – Т.6, № 2(42). – С. 4–17.

27. Приказ Минздравмедпрома России и Госкомсанэпиднадзора России от 03.06.96 N 226/79 «о внедрении профилактических прививок против гепатита В» [Электронный ресурс]// <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=5058>
28. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [Электронный ресурс]// Роспотребнадзор. – Режим доступа: [http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiologicalsurveillance/ELEMENT\\_ID=557](http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiologicalsurveillance/ELEMENT_ID=557).
29. Озерецковский Н.А. Вакцинопрофилактика гепатита В / Н.А. Озерецковский, Н.В. Шалунова, Е.М. Петручук и др.// Журнал: эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. –Т.14, №2(81). – С.87–95.
30. Ооржак, Н.Д. Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов (гепатитов В и С) в Республике Тыва/ Н.Д. Ооржак // Журнал инфекция и иммунитет. – 2017. – С. 50–56.
31. Притулина, Ю.Г. Низкоинтенсивная лазеротерапия в лечении больных холестазом при остром вирусном гепатите В/ Ю.Г. Притулина, Г.Г. Саломахин, С.М. Пегусов// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 1–2. – С. 178–179.
32. Рахимжонов, А.А. Измерение уровней сывороточной, спонтанной и индуцированной продукции  $\gamma$ - интерферона у больных хроническими гепатитами В и С/ А.А Рахимжонов, А.А Исмаилова, Т.К. Долимов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2017. – № 4. – С. 100–102.
33. Рахманова, А. Г. Оккультный гепатит В, его роль в распространении инфекции и развитии гепатоцеллюлярной карциномы /А. Г. Рахманова, П. А. Александров, В. В. Шаройко// Медико-биологические и социально психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. – №3. – С. 78–87.

34. Российская Федерация. Постановления. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих от 1 декабря 2004 г. N 715 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.garant.ru/12137881/#friends>.
35. Семенов, С.И. Эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам В в Республике Саха (Якутия)/ С.И. Семенов, Р.Г. Саввин, С.Г. Никитина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 4. С. 53–58.
36. Умнягина, И.А. Восприимчивость к гепатиту "В" лиц опасных профессий в современных условиях. В сборнике: Проблемы гигиенической безопасности и управления факторами риска для здоровья населения/ И.А. Умнягина, Н.Н. Потехина, А.А. Куроптев // Научные труды. – Нижний Новгород, 2015. – С. 80–83.
37. Шувалова, Е.П. Инфекционные болезни: учебник / Е.П. Шувалова. – М.: Медицина, 2005. – 352 с.
38. Шулакова, Н.И. Вакцинация против гепатита В и её влияние на параметры эпидемического процесса гепатита в Москве/ Н.И. Шулакова. – 2016. – Т.2, №18 (281). – С.23–26.
39. Эсауленко, Е.В. Медицинская помощь, стандартное лечение и лечение противовирусными препаратами прямого действия хронического вирусного гепатита в Российской Федерации: труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН/ Е.В. Эсауленко// Медицинская вирусология. – 2016. – Т. 30, № 1. – С. 103–126.
40. Эсауленко, Е.В. Фульминантный гепатит в реальной клинической практике/ Е.В. Эсауленко, М.В. Алексеева, А.А. Сухорук и др.// Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 70–29.
41. Эсауленко, Е.В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации/ Е.В. Эсауленко, Л.В. Лялина, Г.Ф. Трифонова// Аналитический обзор – Санкт-Петербург, 2016. – Том 10, №16–152с.

42. Эсауленко, Е.В. Особенности распространения генотипов вируса гепатита В в субъектах Северо-Западного федерального округа /Е.В. Эсауленко, М.В. Понятишина, М.В. Алексеева и др. // Инфекция и иммунитет. – 2017. – № 5. – С. 73–103.
43. Ahmed, A. Hepatitis B virus (HBV) X gene mutations and their association with liver disease progression in HBV-infected patients/ A. Ahmed, Qahtani-Al, R. Mashaal et. al.// Oncotarget. – 2017. – V. 8 (62). – P. 105115–105125.
44. Almaghrabi, M.M. Severe Acute Hepatitis B in HBV-Vaccinated Partner of a Patient with Multiple Myeloma Treated with Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone and Autologous Stem Cell Transplant/ M.M. Almaghrabi, K.J, Fortinsky, D. Wong// Case Reports Hepatol. – 2017. – P. 2017–2133.
45. Archampong, T.N. HBV genotypes and drug resistance mutations in antiretroviral treatment-naive and treatment-experienced HBV-HIV-coinfected patients/ T.N. Archampong, C.L. Boyce, M. Lartey// Antivir Ther. – 2017. – V. 22, S.1. – P.13–20.
46. Ayatollahi, J. Compliance with hepatitis B vaccination among adult males with sexually transmitted infections/ J. Ayatollahi, A. Ayatollahi, R. Ayatollahi et al.// Jundishapur J Microbiol. – 2014. – 7(8) – P. 90–110.
47. Baqai, S.F. High rate of core promoter and precore mutations in patients with chronic hepatitis B/ S.F Baqai, J. Proudfoot, D.H. Yi, M. Mangahas et al.// Hepatol Int. – 2015. – V.9. – P. 209–217.
48. Block, T.M. A historical perspective on the discovery and elucidation of the hepatitis B virus/T.M. Block, H.J. Alter, W.T. London et al.// J. antiviral. – 2016. – V. 131. – P. 109–1233.
49. Blossoving, I. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection/ I. Blossoving// Printed in France. – 2015. – №9. – P. 9–12.
50. Boyd, A. Effect of hepatitis B virus (HBV) surface-gene variability on markers of replication during treated human immunodeficiency virus-HBV infection in

- Western Africa/A. Boyd, R. Moh, S. Maylin// *Liver Int.* – 2019. – V. 39(2). – P. 280–289.
51. Braz, J. Novel fluoronucleoside analog NCC inhibits lamivudine-resistant hepatitis B virus in a hepatocyte model/ J. Braz, J. Zhang, Y. Wang et. al.// *Infect Dis.* – 2018. – V. 23. – S. 1413 – 8670(18). – P.30497–30495.
  52. Caligiuri, P. Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection/ P. Caligiuri, R. Cerruti, G. Icardi// *World J. Gastroenterol.* – 2016. – V. 22(1). – P.145–154.
  53. Caviglia, G.P. Chronic hepatitis B therapy: available drugs and treatment guidelines/ G.P. Caviglia, M.L. Abate, R. Pellicano et al.// *Minerva Gastroenterol Dietol.* – 2015. – V. 61(2). – P. 61–70.
  54. Chen, C.H. Clinical significance of hepatitis B virus (HBV) genotypes and precore and core promoter mutations affecting HBV e antigen expression in Taiwan/ C.H. Chen, C.M. Lee, SN Lu, CS Changchien, HL Eng, CM Huang, JH Wang, CH Hung, TH Hu// *J Clin Microbiol.* – 2005. – V.43. – P. 60–64.
  55. Chen, L. HBV core promoter mutations and AKT upregulate S-phase kinase-associated protein 2 to promote postoperative hepatocellular carcinoma progression/ L. Chen, L. Gu, Y. Gu// *Sci Rep.* – 2016. – V. 25. – P. 6.
  56. Churin, Y. Hepatitis B virus large surface protein: function and fame/ Y. Churin, M. Roderfeld, E. Roeb// *Hepatobiliary Surg Nutr.* – 2015. – P. 1–10.
  57. Coppola, N. Occult HBV infection in HCC and cirrhotic tissue of HBsAg negative patients: a virological and clinical study/N. Coppola, L. Onorato, V. Iodice et al. // *Oncotarget.* – 2016. – V.7. – P. 62706–62714.
  58. Coppola, N. Clinical and virological characteristics associated with severe acute hepatitis B/ N. Coppola, C. Sagnelli, M. Pisaturo et al.// *Clin Microbiol Infect.* – 2014. – V. 20(12). – P. 991–997.
  59. Croagh, C.M. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance/ C.M. Croagh, P.V. Desmond, S.J Bell// *World J Hepatol.* – 2015. – V.7. – P. 289–303.



60. De Clercq, E. Current treatment of hepatitis B virus infections/ E De Clercq// *Rev Med Virol.* – 2015. – V. 25(6). – P. 354–65.
61. Ding, Y. Clinical characteristics of hepatic flare and efficacy of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection/ Y. Ding, Q.J. Sheng, C. Zhang et al.// *Chinese journal of hepatology.* – 2019. – V. 27, S.2. – P.106–111.
62. Du, W.J. Prodromal fever indicates a high risk of liver failure in acute hepatitis B/ W.J. Du, L. Liu, C. Sun et al.// *J. Infection Disiase.* – 2017. – V. 57. – P. 98–103.
63. Dyson, J.K. Improving testing for hepatitis B before treatment with rituximabEur/ J.K. Dyson, L. Jopson, S. Ng, M. Lowery et al.// *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – V. 28(10). – P. 1172–1178.
64. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. // *J. Hepatol.* – 2017. – V. 67. – P. 370–398.
65. Feng, Y. Genetic diversity of hepatitis B virus in Yunnan, China: identification of novel subgenotype C17, an intergenotypic B/I recombinant, and B/C recombinants/ Y. Feng, J. Ran, et al.// *J. Virol.* – 2018. – P. 74.
66. Gao, S. Clinical relevance of hepatitis B virus variants/S. Gao, Z.P. Duan, C.S. Coffin// *World J. Hepatology.* – 2015. – V.7 S.8. – P. 1086–1096.
67. Gill, U.S. Chronic hepatitis B virus in young adults: the need for new approaches to management/ U.S. Gill, P.T. Kennedy// *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2014. – V. 12(9). – P. 1045–1053.
68. Gish, R.G. Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities/ R.G. Gish R, B.D. Given, C-L Lai et all// *Antiviral Res.* – 2015. – V. 121. – P. 47–58.
69. Global Hepatitis Programme Department of HIV/AIDS 20/ Switzerland [Jelektronnyj resurs]// <http://www.who.int/hepatitis> 17.
70. Grossi G, Hepatitis B virus long-term impact of antiviral therapy nucleot(s)ide analogues (NUCs)/ G. Grossi, M. Viganò, A. Loglio et all// *Liver Int.* – 2017. – V. 37. – S. 1. – P. 45–51.

71. Hagiwara S., Sustained antiviral effects and clearance of hepatitis surface antigen after combination therapy with entecavir and pegylated interferon in chronic hepatitis B/ S. Hagiwara, N. Nishida, T. Watanabe// *Antivir Ther.* – 2018. – V. 23(6). – P. 513–521.
72. Han Y.N., Identification of acute self-limited hepatitis B among patients presenting with hepatitis B virus-related acute hepatitis: a hospital-based epidemiological and clinical study/ Y.N. Han// *J. Int. Med Res.* – 2009. – V. 37. – S. 6. – P. 1952–1960.
73. Hao, R. Inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatocyte nuclear factor 6/ R. Hao, J. He, X. Liu// *J. Virol.* – 2015. – V. 89(8). – P. 4345–4355.
74. Han, Y.T. Clinical features and outcome of acute hepatitis B in pregnancy/ Y.T. Han, C. Sun, C.X. Liu et al.// *BMC Infection Disiase.* – 2014. – V. 3. – S. 14. – P. 368.
75. Harris, A.M. Increases in Acute Hepatitis B Virus Infections – Kentucky, Tennessee, and West Virginia, 2006–2013/ A.M. Harris, K. Iqbal, S. Schillie, et al.// *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2016. –V. 65(3). – P. 47–50.
76. Hatazawa, Y. Quasispecies variant of pre-S/S gene in HBV-related hepatocellular carcinoma with HBs antigen positive and occult infection/ Y. Hatazawa, Y. Yano, R. Okada // *Infect Agent Cancer.* – 2018. – V.2, № 13. – P. 7.
77. Heng, J. Integrated analysis of promoter mutation, methylation and expression of AKT1 gene in Chinese breast cancer patients/J. Heng, X. Guo, W. Wu, et al.// *journal. Pone.* – 2017. – V. 12.
78. Horváth, G. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D/ G. Horváth, Z. Gerlei, J. Gervain, et al.// *National consensus guideline in Hungary from 22 September 2017.* – 2018. – V. 159, (S. 1). – P. 24–37.
79. Hu, Y. Safety and efficacy of telbivudine in late pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A multicenter prospective cohort study/ Y. Hu, C. Xu, B. Xu // *J. Viral Hepat.* – 2018. – V. 25(4). – P. 429–437.

80. Hye, J.C. Clinical features of acute viral hepatitis B in Korea: a multi-center study/ J.C. Hye, Y.K. Soon Y, H.C. Won et al// Korean J Hepatol. – 2011. – V. 17. – S. 4. – P. 307–312.
81. Jackson, V. Lamivudine treatment and outcome in pregnant women with high hepatitis B viral loads/ V. Jackson, W. Ferguson, T. B. Kelleher et al// Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2014. – V. 34. – P. 619–623.
82. Jihyun, An Y-SL. Tenofovir monotherapy in chronic hepatitis B patients with genotypic resistance to previous antiviral therapy – a cohort study/ An Jihyun Y-SL// Hepatology. 2014. – V. 60. – P. 1899–1925.
83. Jin, Y. Hepatitis B virus x protein induces epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by regulating long non-coding RNA/ Y. Jin, D. Wu, W. Yang, M. Weng, Y. Li, X. Wang, X. Zhang, X. Jin, T. Wang// Virol J. – 2017. V. 14. – P. 238.
84. Jindal, A. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B/ A. Jindal, M. Kumar, SK Sarin// 2013. – S.1. – P. 164–175.
85. Jingmin, Z. Novel fluoronucleoside analog NCC inhibits lamivudine-resistant hepatitis B virus in a hepatocyte model/ Z. Jingmin, W. Yafeng, P. Youmei// The Brazilian Journal of Infectious Diseases Available. – 2018. – V. 23. – P. 69.
86. Kang, F.B. Hepatitis B virus infection in an HBsAb-positive lymphoma patient who received chemotherapy: A case report/ F.B. Kang, L. Wang, D.X. Sun et al// Medicine (Baltimore). – 2017. – V. 96(44). – P. 8518.
87. Ke, W. Comparison of the efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis/ W. Ke, L. Liu, C. Zhang et al// PLoS One. – 2014. – V. 9(6). – P. 124.
88. Kostaki, E.G. Unravelling the history of hepatitis B virus genotypes A and D infection using a full-genome phylogenetic and phylogeographic approach/ E. G. Kostaki, T. Karamitros, G. Stefanou// Elife. – 2018. – V. 7. – P. 1–17.
89. Kramvis, A. Molecular characteristics and clinical relevance of African genotypes and subgenotypes of hepatitis B virus/ A. Kramvis// South African Medical Journal. – 2018. – V. 108, № 8b. – P. 17–21.

90. Lai, M.W. Hepatocarcinogenesis in transgenic mice carrying hepatitis B virus pre-S/S gene with the sW172\* mutation/ M.W. Lai, K.H. Liang, W.R. Lin// *Oncogenesis*. – 2016. – V. 5 (12). – P. 273.
91. Law, M.F. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy/ M.F. Law, R. Ho, C.K. Cheung et al.// *World J Gastroenterol*. – 2016. – V. 22(28). – P. 6484–6500.
92. Leng, A. Hepatitis B discrimination in everyday life by rural migrant workers in Beijing/ A. Leng, Y. Li, K.R. Wangen et al.// *Hum Vaccin Immunother*. – 2016. – V. 12(5). – P. 1164–1171.
93. Lin, C. L. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants/ C.L. Lin, J.H. Kao// *J. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2017. – V. 31, № 3. – P. 249–255.
94. Lin, F.C. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy/ F.C. Lin, H.A. Young// *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2014. – V. 25(4). – P. 369–376.
95. Lin, J. Hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  downregulates HBV gene expression and replication by activating the NF- $\kappa$ B signaling pathway/ J. Lin, C. Gu, Z. Shen// *PLoS One*. – 2017. – V. 12(3).
96. Locarnini, S. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs/ S. Locarnini, A. Hatzakis, D.S. Chen et al.// *J. Hepatology*. – 2015. – V. 62(1). – P. 76–86.
97. Mantzoukis, K. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis/ K. Mantzoukis, M. Rodríguez-Perálvarez, E. Buzzetti et al.// *Cochrane Database Syst Rev*. Cornberg 2017. – V. 3.
98. Markus, C. Clinical Virology: Diagnosis and Virologic Monitoring Christoph Höner zu Siederdisen/ C. Markus, P. Michael// *Hepatitis B Virus in Human Diseases*. – P. 205–215.
99. Matthew, E. Outbreak of acute hepatitis B virus infections associated with podiatric care at a psychiatric long-term care facility/ E. Matthew, P.D. Wice // *American Journal of Infection Control* – 2012. – V 40. – P. 214–216.

100. Meier-Stephenson, V. Comprehensive Analysis of Hepatitis B Virus Promoter Region Mutations/ V.Meier-Stephenson, W.T. Bremner, C.S. Dalton// *Viruses*. – 2018. – V. 10(11). – P. 603.
101. Mello, F.M. Hepatitis B virus genotypes and mutations in the basal core promoter and pre-core/ core in chronically infected patients in southern Brazil: a cross-sectional study of HBV genotypes and mutations in chronic carriers/ F.M. Mello, A.S. Kuniyoshi, A.F. Lopes// *Rev Soc Bras Med Trop*. – 2014. – V. 47(6). – P. 701–708.
102. Meng, T. Analysis of the prevalence of drug-resistant hepatitis B virus in patients with antiviral failure in a Chinese tertiary referral liver centre (2010-2014)/ T. Meng, X. Shi, X. Gong// *J. Glob Antimicrob Resist*. – 2017. – V. 8. – P. 74–81.
103. Miao, B. Post-transplant withdrawal of lamivudine results in fatal hepatitis flares in kidney transplant recipients, under immune suppression, with inactive hepatitis B infection/ B. Miao, X.M. Lao, GL Lin// *Afr Health Sci*. – 2016. – V. 16(4). – P. 1094–1100.
104. Mina, T. Genomic Diversity of Hepatitis B Virus Infection Associated with Fulminant Hepatitis B Development/ T. Mina, Babil. Amini, S. Olyae et oll. // *J. Hepatitis Monthly*. – 2015. – V 15. – S. 6. – P. 29477 136.
105. Michitaka, K. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey/ K. Michitaka, S. Nishiguchi, Y. Aoyagi, Y. Hiasa, Y. Tokumoto, M. Onji// *J. of Gastroenterology*. – 2010. – V. 45, № 1. – P. 86–94.
106. Naing, C. Comparative effectiveness of anti-viral drugs with dual activity for treating hepatitis B and HIV co-infected patients: a network meta-analysis/ C. Naing, Y. Poovorawan, K.S. Tong// *BMC Infect Dis*. – 2018. – V. 18(1). – P. 564.
107. Nebba, G. Hepatitis B infection: current concepts and future challenges/ G. Nebba, D. Peppia, M.K. Maini et al.// *J. Med*. – 2012. – V. 105. – P. 1109–1135.
108. Ott, J.J. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age – specific HBsAg seroprevalence and endemicity/ J.J. Ott, G.A. Stevens //

- Groeger *American Journal of Infection Control*. – 2012. – V. 40. – P. 2212 – 2219.
109. Peters M.G. Hepatitis B Virus Infection: What Is Current and New/ M.G. Peters, M.G. Peters// *Send to Top Antivir Med*. – 2019. – V. 26(4). – P.112–116.
110. Price, J. An update on hepatitis B, D, and E viruses/ J. Price// *Top Antivir Med*. – 2014. – V. 21(5). – P. 157–163.
111. Rajoriya, N. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualized approach? / N. Rajoriya, C. Combet, F. Zoulim// *J. Hepatol*. – 2017. – V. 67(6). – P. – 1281–1297.
112. Rempel, S. Outbreak of acute hepatitis B virus infection associated with exposure to acupuncture/ S. Rempel, M. Murti, J.A. Buxton// *American journal of infection control*. – V. 40(1). – P. 16–21.
113. Resolution WHA63.18. Viral hepatitis. In Sixty-third World Health Assembly/ [Jelektronnyj resurs]// Geneva: World Health Organization. – 2010. – URL: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63-REC1/WHA63\\_REC1-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf) (accessed February 06, 2017 21).
114. Rosa, Z. Hepatitis B virus burden in developing countries/ Z. Rosa, B. Adriana, S. Caterina// *World Journal Gastroenterology*. – 2015. – V.21. – P. 11941–11953.
115. Sarin, S.K. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update/ S.K. Sarin, M. Kumar, G.K. Lau, et al.// *Asian Hepatol Int*. – 2016. – V. 10. – P. 1–98.
116. Sayan, M. Genotype/subgenotype distribution of hepatitis B virus among hemodialysis patients with chronic hepatitis B Article in *Annals of hepatology* /M. Sayan, C.Dogan// *Official journal of the Mexican Association of Hepatology*. – V.11 (6). – P. 849–854.
117. Schinazi, R.F. Towards HBV curative therapies/ R.F. Schinazi, M. Ehteshami, L. Bassit et al.// *Liver Int*. – 2018. – V. 38 – S. 1. – P. 102–114.

118. Scotto, G. Epidemiological and Clinical Features of Hepatitis B Virus Genotypes among Immigrants in Southern Italy/ G. Scotto, D. Martinelli, R. Di Tullio et al.// *Hepat Res Treat.* – 2010. – P. 356–878.
119. Seiz, P.L. Studies of nosocomial outbreaks of hepatitis B in nursing homes in Germany suggest a major role of hepatitis B antigenexpression in disease severity and progression/ P.L. Seiz, H. Slanina, J. Ziebuhr et al.// *J Med Microbiol.* – 2015. – V. 305(7). – P. 663–672.
120. Shang, J. Safety and efficacy of telbivudine for chronic hepatitis B during the entire pregnancy: Long-term follow-up/ J. Shang, Q. Wen, C.C. Wang// *J Viral Hepat.* – 2017. – № 24. – S. 1. – P. 43–48.
121. Shan, G. Clinical relevance of hepatitis B virus variants/ G. Shan, Duan Zhong-Ping et al.// *World J Hepatol.* – 2015. – V. 7. – S. 8. – P. 1086–1096.
122. Shao, E.R. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and associated factors among healthcare workers in northern Tanzania/ E.R. Shao, I.B. Mboya, D.W. Gunda, et al.// *BMC Infect Disiase.* – 2018. – V 18(1) – P. 474.
123. Shen, F. Hepatitis B virus sensitivity to interferon- $\alpha$  in hepatocytes is more associated with cellular interferon response than with viral genotype/ F. Shen, Y. Li, Y. Wang et al.// *Hepatology.* – 2018. – V. 67(4). – P. 1237–1252.
124. Shen, S. Effect of hepatitis B virus subgenotype on antiviral response in nucleoside-treated hepatitis B envelope antigen-positive patients/S. Shen, X. Liang, K. Hamed// *Hepatol Res.* – 2018. – V. 48(2). – P. 134–143.
125. Siederdissen, C.H. Diagnosis and Virologic Monitoring. Hepatitis B Virus in Human Diseases/ C.H. Siederdissen, M. Cornberg, M.P. Manns// *Clinical Virology.* – 2016. – P. 205–216.
126. Solomons, H.D. Carbohydrate deficient transferrin and alcoholism/ HD Solomons// *Germs.* – 2012. – V. 2. – P. 75–78.
127. Splawn, L.M. Heplisav-B vaccination for the prevention of hepatitis B virus infection in adults in the United States/ L.M. Splawn, C.A. Bailey, J.P. Medina// *Drugs Today (Barc).* – 2018. – V. – 54(7). – P. 399–405.

128. Srivastava, M. Com-parative evaluation of long-term monotherapies & combination therapies in patients with chronic hepatitis B: A pilot study/ M. Srivastava, N. Singh, V.K. Dixit et al.// *Send to Indian J Med Res.* – 2016. – V. 144(3). – P. 424–432.
129. Stępień, M. Hepatitis B in Poland in 2014/M. Stępień, K. Piwowarow, M.P. Czarkowski// *Przegl Epidemiol.* – 2016. – V. 70(2). P. – 231–241.
130. Streinu-Cercel, A. Treatment with lamivudine and entecavir in severe acute hepatitis B/A. Streinu-Cercel, O. Sandulescu, M. Stefan et al.// *Send to Indian J Med Microbiol.* – 2016. – V.34(2). – P. 166–172.
131. Su, F. Prevalence and types of drug-resistant variants in Chinese patients with acute hepatitis B/F. Su, J. Dai, S. Yang et al.// *J Med Virol.* – 2015. – V.87(9). – P. 1527–1531.
132. Suk-Fong, L. A. Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched *Hepatol Commun/ L. A. Suk-Fong // eCollection* – 2018. –V 15. 3(1). – P. 8–19.
133. Tan, G. When Hepatitis B Virus Meets Interferons/ G. Tan, H. Song, F. Xu et al.// *Front Microbiol.* – 2018 – V. 9. – P. 1611.
134. Tavakolpour, S. Nucleoside/ nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B infection during pregnancy: a systematic review/ S. Tavakolpour, M. Darvishi, H.S. Mirsafaei// *Infect Dis (Lond).* – 2018. – V. 50(2). – P. 95–106.
135. Terrault, N.A. American Association for the Study of Liver Diseases AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B/ N.A. Terrault, N.H. Bzowej, K.M. Chang et. al.// *Hepatology.* – 2016. – V. 63. – P. 261–283.
136. Terrault, N.A. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance/ N.A. Terrault, A.S. Lok, B.J. Mahon et. al.// *Hepatology.* – 2018. – V. 67. – P. 1560–1599.
137. Terry, C. Ancient hepatitis B viruses from the Bronze Age to the Medieval period/ C. Terry, Mühlemann Barbara, Damgaard Jones Peter de Barros, et al.// *Nature.* – 2018. – P. 562.



138. Testoni, B. Novel targets for hepatitis B virus therapy/B. Testoni, D. Durantel, F. Zoulim// *Liver International*. – 2017. V. – 37 (1). – P. 33–39.
139. Tonetto, P.A. Hepatitis B virus: molecular genotypes and HBeAg serological status among HBV-infected patients in the southeast of Brazil/ P.A. Tonetto, N.S. Gonçales, V.C. Fais// *BMC Infect Dis*. – 2009. – V.8, S.9. – P.149.
140. Trepo, C.A Brief history of hepatitis milestones/ C.A. Trepo// *Liver International*. – 2013. – P. 29–37.
141. Unchwaniwala, N. Hepatitis B Virus Polymerase Localizes to the Mitochondria, and Its Terminal Protein Domain Contains the Mitochondrial Targeting Signal/ N. Unchwaniwala, N.M. Sherer, D.D. Loeb// *J. Virol*. – 2016. – V. 90. – P. 8705–8719.
142. Valaydon, Z.S. The virological aspects of hepatitis B/ Z.S. Valaydon, S.A. Locarnini// *Best Pract Res. Clin Gastroenterol*. – 2017. – V. 31(3). – P.257–264.
143. Viganò, M. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon?/ M. Viganò, G. Grossi, A. Loglio, et al.// *Send to Liver Int*. – 2018. – V. 38 –S. 1. – P. 9–83.
144. Vyas, A.K. Immune balance in Hepatitis B Infection: Present and Future Therapies/ A.K. Vyas, A. Jindal, S. Hissar et al.// *Scand J Immunol*. – 2017. – V. 86(1). – P. 4–14.
145. Wang, S. Epidemiological study of hepatitis B and hepatitis C infections in Northeastern China and the beneficial effect of the vaccination strategy for hepatitis B: a cross-sectional study/S. Wang. Y. Tao, Y. Tao et al.// 2018. – 18(1). – P.1088.
146. Wang, T. Sequence analysis of the Pre-S gene in chronic asymptomatic HBV carriers with low-level HBsAg/ T. Wang, Y. Dai, M. Zhang// *Int J Mol Med*. – 2018. – V. 42(5). – P. 2689–2699.
147. Wang, X.L. Mutations in pre-core and basic core promoter regions of hepatitis B virus in chronic hepatitis B patients/ X.L. Wang, J.P. Ren, X.Q. Wang// *World J Gastroenterol*. – 2016. – V.22 (11). – P. 3268–3274.

148. Wang, Y. Deep sequencing analysis of shift and correlation with antiviral efficiency during adefovir dipivoxil therapy/ Y. Wang, X. Shan, Z. Liang// PLoS One. – 2015. – V. 10(6). – P. 131–337.
149. Wilkins, T. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment/ T. Wilkins, R. Sams, M. Carpenter// J. American family Physician. – 2019. – V.5. – P. 314–323.
150. Wong, R.J. Sub-optimal Testing and Awareness of HCV and HBV Among High Risk Individuals at an Underserved Safety-Net Hospital/ R.J. Wong, B. Campbell, B. Liu// J Community Health. – 2018. – V.43 (1). – P. 65–69.
151. Xiaofei, D. Virological and serological features of acute hepatitis B in adults/ D. Xiaofei, L. Yali, M. Lina et al.// Medicine (Baltimore). – 2017. – V. 96, S.7. – P. 60–88.
152. Yamada, N. Resistance mutations of hepatitis B virus in entecavir-refractory patients/ N. Yamada, R. Sugiyama, S. Nitta // Hepatol Commun. – 2017. – V. 1(2). – P. 110–121.
153. Yamani, L.N. Profile of Mutations in the Reverse Transcriptase and Overlapping Surface Genes of Hepatitis B Virus (HBV) in Treatment-Naïve Indonesian HBV Carriers/ L.N. Yamani, Y. Yano, T. Utsumi et al.// Jpn J Infect Dis. – 2017. – V. 70(6). – P. 647–655.
154. Yan, L. May Serve as a Novel Lamivudine-Resistance-Associated Mutation of Hepatitis B Virus/ L. Yan, X. Zhihui, W. Yan// Journal. Pone. – 2014. – V. 9, № 2. – P. 1–6.
155. Yen, C.J. Hepatitis B virus surface pre-S2 mutant as a high-risk serum marker for hepatoma recurrence after curative hepatic resection/ C.J. Yen, Y.L. Ai, H.W. Tsai// Hepatology. – 2018. – V. 19.
156. Yi, P. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges/ P. Yi, R. Chen, Y. Huang// J Clin. Virol. – 2016. – V. 77.

157. Yim, H. J. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005/ *Hepatology*. – 2006. – V. 43, S1. – P. 173–181.
158. Hoofnagle, J. H. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop/ H.J. Yim, A. S. Lok// *Hepatology*. – 2007. – V. 45, № 4. – P. 1056–1075.
159. Yin, F. Mutations in hepatitis B virus polymerase are associated with the postoperative survival of hepatocellular carcinoma patients/ F. Yin, Y. Xie, H. Fan et al.// *Journal PLoS One*. – 2017. – V. 12(12). – P. 730.
160. Zampino, R. Hepatitis B virus burden in developing countries/ R. Zampino, A. Boemio, C. Sagnelli// *World J Gastroenterol*. – 2015. – V. 21, S. 42. – P. 11941–11953.
161. Zoulim, F. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B/ F. Zoulim, D. Durantel// *Cold Spring Harb Perspect Med*. – 2015. – V. 5. – P. 215–251.