

УДК 578.891:575.22

DOI: 10.22141/2312-413x.7.2.2019.161150

Зайцев І.А., Новак І.Н., Зайцева О.Е., Кириєнко В.Т.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Значение генотипов вируса гепатита В в клинической практике

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(2):63-70. doi: 10.22141/2312-413x.7.2.2019.161150

Резюме. Інфекція, викликана вірусом гепатита В (HBV), по-прежнему остается глобальной проблемой здравоохранения и характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности. В процессе репликации вируса накапливаются многочисленные мутации, которые в ходе филогенеза приводят к появлению генотипов и субгенотипов HBV. На сегодняшний день насчитывается 10 различных генотипов HBV (A-J). Они имеют различное географическое распространение с достаточно выраженным преобладанием тех или иных генотипов в зависимости от региона. В Украине, как и в других европейских странах, отмечается преобладание генотипов А и D. Большое число исследований указывает на то, что генотип HBV влияет на естественное течение заболевания, склонность к хронизации, вероятность сероконверсии HBeAg и ответ на терапию пегилированным интерфероном альфа. В данном литературном обзоре обобщены результаты научных исследований, посвященных изучению влияния генотипов HBV на естественное течение заболевания. Приводятся данные о географическом распространении генотипов HBV в Украине и мире, аргументируется значимость определения генотипов HBV с точки зрения их влияния на течение и исходы HBV-инфекции.

Ключевые слова: HBV-инфекция; генотип HBV; естественное течение HBV-инфекции; цирроз печени; гепатоцеллюлярная карцинома; пути передачи гепатита В; хронический гепатит В

Открытие вируса гепатита В (HBV) традиционно связывают с обнаружением Blumberg с соавт. в середине 1960-х годов австралийского антигена, известного в настоящее время как поверхностный антиген вируса (HBsAg), у пациента с лейкемией, гепатитом и синдромом Дауна [1]. Связь между HBsAg и гепатитом В была доказана Prince с соавт. [2]. Уже через 2 года был идентифицирован вирион и к 1981 году уточнена его антигенная структура и особенности генома [3, 4].

Геном HBV содержит 4 открытых для чтения фрейма (рис. 1). Зона генома пре-S—S кодирует три поверхностных вирусных антигена. Самым распространенным протеином является S-протеин весом 24 kD (известный как HbsAg) [5].

Зона пре-C—C кодирует сердцевинный, или кор-антиген, и е-антиген гепатита В (HBcAg и HBeAg). Р-кодирующий регион специфичен для вирусной полимеразы. Открытый фрейм Х кодирует вирусный Х-протеин (HBx), который необходим для репликации и распространения вируса *in vivo*.

В 1988 году Okamoto с соавт. впервые сравнили полную нуклеотидную последовательность 18 штаммов HBV и обнаружили несоответствие, которое позволило отнести исследуемые вирусы к одному из 4 кластеров, названных впоследствии генотипами А, В, С и D [6]. С тех пор принято считать, что если различия в нуклеотидных последовательностях генома превышают 8 %, то это указывает на принадлежность вируса к различ-

ным генотипам; если они составляют 4–8 % — к различным субгенотипам HBV [7–10]. Чаще всего генотипы HBV определяют методом ПЦР-амплификации и секвенирования всего генома с последующим филогенетическим анализом [11, 12].

В настоящее время идентифицированы 10 генотипов HBV (обозначаются буквами от А до J). Генотипы А-D, F, H и I делят на 35 субгенотипов (для остальных генотипов субтипы не установлены) [10]. Генотипы отличаются длиной генома, размером открытого для чтения региона и трансляцией белка, а также развивающимися под влиянием терапии мутациями [7, 13]. Большинство генотипов имеют геном размером 3215 нуклеотидов, в то время как генотипы А, D, Е и G имеют геном 3221, 3182, 3212 и 3248 нуклеотидов соответственно вследствие их инсерции (чаще) или делеции (реже) [14].

Изначально, до открытия генотипов, HBV классифицировали, используя гетерогенность HbsAg [15]. На основании исследования основной а- и двух дополнительных взаимоисключающих антигенных детерми-

нант HBsAg (d- или у-, w- или г-) выделяли 9 субтипов вируса: ayw1; ayw2; ayw3; ayw4; ayг; adw2; adw4; adwq; adr и adrq [7]. В настоящее время известно, что между серологическими субтипами и генотипами существует строгое соответствие: adw встречается при генотипах А, В, F, G и H, adr — при генотипе С, ayw — при генотипах D и Е [16]. Однако существует и большое число исключений (рис. 2).

Распространение генотипов HBV на земном шаре неоднородное (рис. 3). Возможно, это связано с преобладающими путями передачи различных генотипов вируса. Например, генотипы В и С более распространены в регионах, где лидирует перинатальный, или вертикальный, путь передачи. Другие генотипы встречаются прежде всего в регионах, где преобладает горизонтальный путь передачи инфекции [18–21].

Поскольку большая часть инфицированной HBV популяции проживает в странах Юго-Восточной Азии, Китае и Африке, доминирующими генотипами в мире являются А, В, С, D и Е (табл. 1). К наиболее редким следует отнести генотипы G и J. Генотип G практически всегда выявляется у лиц ко-инфицированных другими генотипами HBV, наиболее часто — генотипом А, за исключением одного случая, связанного с гемотрансфузией [22, 23]. Генотип J был выделен всего от одного индивида и является рекомбинантом генотипа С и HBV обезьян (гиббона) в S-регионе генома [24, 25].

Генотип А широко распространен в странах Африки к югу от Сахары, Западной Африки и Северной Европы; генотипы В и С обычно встречаются в Азии; генотип С в первую очередь встречается в Юго-Восточной Азии; генотип D доминирует в Африке, Европе, средиземноморских странах и Индии; генотип G выявляется во Франции, Германии и Соединенных Штатах; и генотип H — в Центральной и Южной Америке. Относительно недавно генотип I был выявлен во Вьетнаме и Лаосе, а генотип J — на островах Рюкю в Японии.

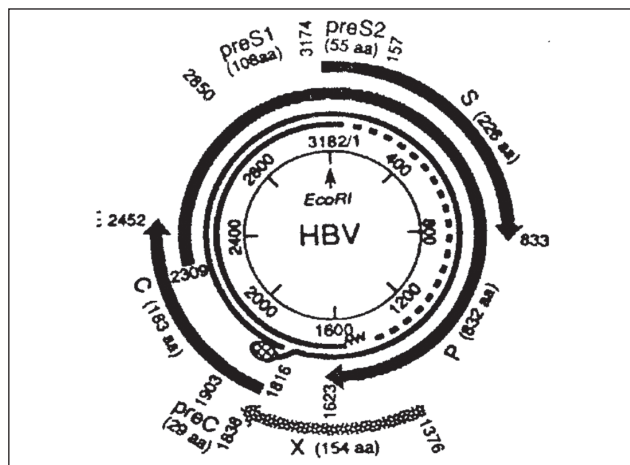


Рисунок 1. Структура генома вируса гепатита В [5]

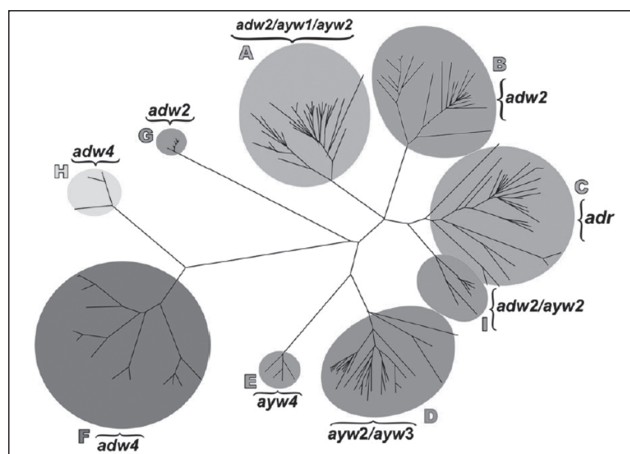


Рисунок 2. Филогенетическое дерево, полученное путем полного секвенирования генома вируса гепатита В: 9 основных генотипов, полученных путем объединения «по соседству». Буквами обозначены соответствующие генотипы, объединяющие различное число субтипов (обозначены буквенно-цифровыми последовательностями согласно гетерогенности HbsAg) [17]

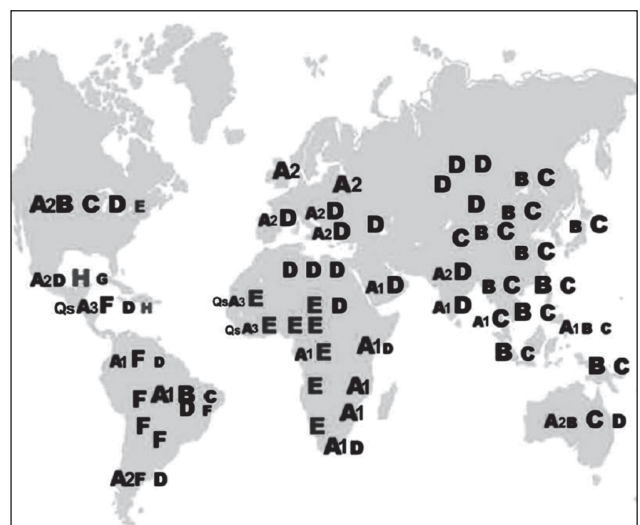


Рисунок 3. Географическое распределение генотипов вируса гепатита В и субгенотипов А (A1, A2, QsA3: квазисубгенотип А3) [55]. Размер букв отражает преобладание соответствующих генотипов/субтипов вируса в регионе [17]

Один и тот же индивид может быть одновременно инфицирован несколькими генотипами HBV [26]. Следствием коинфекции может быть появление нового субгенотипа и даже генотипа вируса. Происходит это, как правило, под влиянием новых факторов отбора (например, противовирусных препаратов) или колебаний силы иммунного прессинга [27, 28]. Так, например, структура генома генотипа H схожа с генотипом F и, скорее всего, является его эволюционным развитием.

Исходя из изложенных особенностей распространения генотипов вируса на земном шаре, очевидно, что генотипирование HBV является мощным инструментом эпидемиолога, позволяя отслеживать изменение популяции больных гепатитом В, связанное с миграцией населения [29]. Как было отмечено выше, это может влиять на появление новых субтипов и даже генотипов HBV, а также изменять сложившиеся со временем представления о естественном течении заболевания и путях передачи вируса в том или ином регионе. Таким образом, очевидно, что говорить о естественном течении заболевания, вероятности развития мутаций, ответе на лечение противовирусными препаратами в отрыве от генотипа вируса по меньшей мере некорректно. В связи с этим данные о распространенности генотипов HBV в Украине представляли для нас особый интерес.

Нам удалось отыскать только два исследования, посвященных этому вопросу. По данным В.П. Малого с соавт., обследовавших 208 больных острым гепатитом, преобладающим оказался генотип D, который обнаружен у 84,5 % больных [30]. Генотип А выявлен у 8,4 %. У остальных генотип не был определен. Исследование проводилось параллельно в Харьковской и Закарпатской областях и продемонстрировало в последней несколько большую частоту выявления генотипа А (19,7 против 2,5 %) и, соответственно, меньшую — генотипа D (90,8 и 71,1 %). При обследовании же больных с хронической инфекцией генотип А и D встречался приблизительно одинаково часто (41,8 и 39,2 %). Соответственно, большей была часть пациентов, у которых генотип установить не удалось (19 и 7,1 %). Хотя выборка больных хронической HBV-инфекцией была меньшего объема (79 человек), разница в частоте выявления генотипов у больных острой и хронической инфекцией была статистически значимой ($\chi^2 = 60,13$; $p < 0,01$)¹ [30]. Авторы объясняют это большей частотой трансформации острого гепатита в хронический у больных с генотипом А, что подтверждается другими литературными источниками [31, 32]. Однако в последних речь идет о большей частоте развития хронических форм при инфицировании генотипом А, чем В или С. По всей видимости, такая же закономерность существует и при сопоставлении генотипов А и D, на что указывает Maugerat с соавт [33]. По крайней мере есть работы, в которых указывается, что в Европе большинство пациентов, инфицированных генотипом D, имеют острый гепатит, в то время как инфицированные генотипом А — хронический [34]. Однако в последние

годы среди пациентов с острым гепатитом превалирует генотип А. Похожая ситуация, но с генотипами В (превалирует при остром гепатите) и С (при хроническом), наблюдается и в Японии [35]. Цитируемые источники, однако, не позволяют прояснить вопрос о точной частоте развития хронических форм при разных генотипах, ограничиваясь констатацией факта на уровне качественной характеристики (больше/меньше).

Второе исследование, выполненное в Украине, было совсем небольшим [36]. Среди 21 обследованного пациента генотип А выявлен у 3 (14,2 %), С — у 1 (4,7 %), D — у 11 (52,4 %). У 6 пациентов генотип не установлен (28,7 %).

Безусловно, для окончательного суждения о распространенности генотипов HBV в Украине необходимы более обширные исследования. Однако даже имеющиеся данные, если принять во внимание распространенность генотипов HBV в странах-соседях, говорят о возможной неоднородности этого явления на территории Украины. К примеру, в России на генотип D приходится 84 % случаев хронических форм инфекции (52/63),

Таблица 1. Преобладание различных генотипов и субтипов HBV в мире [17]

Страна	Генотип	Субгенотип
Китай	В, С	B2, C1, C2
Индонезия	С, В	C1, B3, B7, C10, B9 и C8
Тунис	D, F	–
Турция	D	D2, D1, D3
Бразилия	А, F	A1, F2a, A2, F4
Вьетнам	В, С, I	B2–5, C5–16
Тайвань	В	B2, B5
Южная Корея	С	–
Гонконг	С, В	–
Гамбия, Нигерия, Гаити, Конго, Руанда, Камерун	А	A4, A5, A6, A7
Япония	А, С	C1, C2, C3
Филиппины	А, В, С	A1, B5, C5
Индия	А, С, D	–
Канада	С, В, А, D	–
Центральноафриканская Республика	А, D, E	A1, D4
Саудовская Аравия	D, E	D1
Иран	D	D1
Монголия	D	–
Южная Африка	D	D3
Таиланд	С, В	C1–5
Италия	D	–
Марокко	D, А	D1, D7, A2
Аргентина	F	F1, F2, F4
Египет	D	D1
Пакистан	D	–
Австралия	С, D	C4, D4
Испания	А, D, F	–

¹ Статистические расчеты проведены нами, основываясь на исходных данных, представленных в цитируемом источнике.

на генотип А — 14 % (9/63) и генотип С — 2 % (1/63) [37]. В Москве и в Ростове-на-Дону выявлялся исключительно генотип D, в то время как С — только в Республике Саха (Якутия) [38]. В то же время в Санкт-Петербурге из 82 больных хроническим гепатитом В (ХГВ), которым проводилось определение генотипа HBV, у 37 человек (45 %) установлен генотип А, у 45 (55 %) — генотип D. В другой группе пациентов вирусная ДНК выявлена у 323 человек, генотип D — у 238 (80,1 %), А — у 49 (16,5 %), С — у 2 (0,7 %), микст А + D — у 8 (2,7 %) [34]. В Беларуси также преобладает генотип D: в исследовании, проведенном в 2010–2012 гг., он доминировал (82,4 %), генотипы А и С встречались с частотой 15,0 и 2,6 % соответственно [39]. В Гомельской области частота генотипа D была несколько ниже, но он также преобладал (генотип D — 79,4 %, генотип А2 — 20,6 %) [40]. В проведенном в 2008 году в Румынии исследовании на генотип D пришлось 66 % случаев. Интересно, что в 9 % случаев была выявлена микст-инфекция (А + D + F; D + F) [41]. В Польше в 2015 году генотип А был выявлен у 2/3 пациентов [42]. Затем шли генотип D (20 %), H (5 %) и А + D (5 %). В восточных областях распространенность генотипа D была выше, чем в юго-западных (30 и 15 % соответственно). С наибольшей частотой генотип А встречался в центральных областях страны. В обобщающем исследовании за 2008 год приводятся такие данные о распространении генотипов HBV в Европе: генотип А преобладает в Польше (77 %), Чехии (67 %), Венгрии (47 %), Литве (41 %). В Хорватии на его долю приходится 8 %, в Германии — 32 %. В то же время генотип D чаще встречается в Хорватии, Румынии и России (80, 67 и 93 % случаев соответственно) [43].

Данных относительно распространенности субгенотипов HBV в Украине нам найти не удалось. В России же выявляются субтипы D1, D2, D3, D4, A2 и C1 [33]. Впрочем, для Украины отсутствие информации по субтипам имеет меньшее значение, чем для европейских стран с высоким уровнем миграционных процессов, где при помощи субгенотипирования удастся отследить, почему и как со временем меняется этиология HBV-инфекции, и предложить «национально ориентированные» противоэпидемические мероприятия.

Поскольку в Украине преобладают генотипы А и D, далее мы остановимся на особенностях естественного течения HBV-инфекции, вызванной преимущественно этими генотипами вируса.

Как уже упоминалось выше, генотип HBV оказывает решающее влияние на естественное течение HBV-инфекции. Тонкие механизмы этого явления изучены недостаточно, однако результаты клинических наблюдений не позволяют в этом усомниться (табл. 2).

Превалирующим в Азии и Африке генотипам HBV свойственен преимущественно перинатальный, или вертикальный, путь инфицирования (который особенно часто встречается в Юго-Восточной Азии и Океании, менее часто — в Африке) [44, 45]. Сегодня мы понимаем, что это связано с различным распределением генотипов среди этнических групп и в географических регионах. В Юго-Восточной Азии преобладают генотипы В и С, а сероконверсия в 90 % случаев при этих генотипах встречается в возрасте 30–35 лет [46, 47]. Поэтому в гестационном возрасте эти женщины чаще всего еще HBeAg-позитивны и имеют высокую вирусную нагрузку, что способствует вертикальной передаче инфекции. Напротив, в Африке, где преобладают генотипы А1, D и E, сероконверсия наступает раньше среднего гестационного возраста. В связи с этим трансмиссия от матери ребенку встречается не так часто (менее чем в 10 % случаев), но также связана с высокой вирусной нагрузкой [48]. Как следствие перинатального инфицирования — высокая частота развития хронических форм инфекции и длительная персистенция иммунотолерантной фазы болезни (в настоящее время используется термин «HBeAg-позитивная HBV-инфекция»). Таким пациентам свойственна высокая виремия (обычно более 10⁷ МЕ/мл), наличие HBeAg при полном отсутствии или минимально выраженной гистологической активности заболевания и фиброза. Вирусная ДНК у таких больных интегрирована в геном, и высокий уровень клональной пролиферации инфицированных гепатоцитов указывает на высокий риск гепатоканцерогенеза [49]. Кроме того, эти пациенты чрезвычайно заразны. Риск инфицирования от HBeAg-положительного пациента почти вдвое выше, чем от HBeAg-отрицательного (49 и 23,4 % соответственно) [50].

Генотипам А и D свойственен преимущественно горизонтальный путь инфицирования. Среди инфицированных ими пациентов больше по сравнению с генотипами В и С больных с HBeAg-негативными формами заболевания: HBeAg-негативной HBV-инфекцией (ранее носительство вируса) или HBeAg-негативным гепатитом В. У них ниже вирусная нагрузка, соответ-

Таблица 2. Сравнение клинических и вирусологических характеристик разных генотипов HBV (цит. по [17], с изм.)

Характеристики	Генотипы				
	В	С	А	Д	Е-Ј
Путь передачи	Перинатальный/вертикальный	Перинатальный/вертикальный	Горизонтальный	Горизонтальный	Горизонтальный
Склонность к хронизации	Ниже	Выше	Выше	Ниже	Нет данных
Частота HBeAg-позитивного ХГВ	Ниже	Выше	Выше	Ниже	Нет данных
HBe-сероконверсия	Раньше	Позже	Раньше	Позже	Нет данных
Элиминация HBsAg	Больше	Меньше	Больше	Меньше	Нет данных
Гистологическая активность	Ниже	Выше	Ниже	Выше	Нет данных
Исходы (ЦП, ГЦК)	Лучше	Хуже	Лучше	Хуже	Хуже при F

ственно, риск передачи заболевания, в том числе и вертикальной. Кроме того, в ряде стран и регионов с превалированием генотипов А и D (Европа, Россия, Турция, США) распространенность HBV-инфекции низкая как следствие противоэпидемического надзора и обязательной вакцинации от этого заболевания, что также влияет на частоту вертикальной передачи инфекции.

При остром гепатите риск развития фульминантных форм также может быть связан с генотипом. Считается, что генотип D является причиной более тяжелого течения заболевания, т.к. связанная с этим генотипом прекор-мутация стоп-кодона A1896 часто выявляется у больных с фульминантным гепатитом [31]. Аналогично генотип В чаще сопровождается развитием молниеносных форм болезни, чем С, что связывают со специфической мутацией X-гена [51]. В данном случае прослеживается достаточно четкая закономерность: генотипы вируса, связанные с развитием хронических форм инфекции, редко становятся причиной фульминантного гепатита и наоборот. Это подтверждает тот факт, что иммунная толерантность играет ведущую роль в развитии хронических форм инфекции, в то время как для развития фульминантного гепатита необходима иммунная агрессия [52].

Риск развития хронических форм заболевания у инфицированных генотипом А выше, чем у инфицированных генотипом D [53, 54]. Этим отчасти можно объяснить различия в распространенности генотипов А и D в популяции больных острым и хроническим гепатитом В в Украине [26]. Также весьма вероятно, что частота развития хронических форм инфекции выше при генотипе С по сравнению с В. На это указывают исследования, проведенные в Китае. Там генотип С2 был независимым предиктором перехода заболевания в хроническую форму [55]. А вот данные, касающиеся большей вероятности хронической инфекции у больных, инфицированных генотипами А и D, по сравнению с В и С, нуждаются в проверке, т.к. получены на ограниченной выборке пациентов [56, 57]. Следует иметь в виду, что на риск развития хронического гепатита, помимо генотипа, влияют возраст на момент инфицирования, иммунный статус организма-хозяина, путь инфицирования и количество вирусного инокулята [58]. В эксперименте было показано, что для инфици-

рования генотипом С 50 % обезьян достаточно 3 копии генома, в то время как для инфицирования генотипами D и А необходимо 78 и 169 копий генома [59]. Риск развития хронической формы болезни максимален при перинатальном инфицировании. Проникая через плаценту, HBeAg вызывает развитие иммунной толерантности у развивающегося плода и подавляет некоторые сигнальные пути врожденного иммунного ответа [60, 61]. Хотя острая инфекция у новорожденных может развиваться и в том случае, если мать инфицирована HBeAg-негативным HBV, отсутствие экспрессии HBeAg предотвращает возникновение персистирующей инфекции. Сходным образом генотип G не способен экспрессировать HBeAg из-за двойной мутации в С-С регионе генома, что может частично объяснить, почему хроническая инфекция, вызванная генотипом G, развивается только у больных, коинфицированных другими генотипами HBV [22, 62].

Риск развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) также определяется многими взаимосвязанными факторами. Не последнюю роль играет продолжительность заболевания (со временем увеличивается риск прогрессирования заболевания в цирроз) и возраст инфицирования (длительный период персистенции вируса, как правило, высокая вирусемия). В качестве примера можно привести тот факт, что субгенотипом А2 в европейской и североамериканской популяциях больных чаще заражаются взрослые и заболевание редко ведет к развитию ГЦК. Напротив, в Африке и Индии генотипом А1 чаще инфицируются дети в раннем возрасте, следствием чего является быстрое развитие ГЦК при отсутствии каких-либо проявлений цирроза печени [44, 63]. У подростков, инфицированных субгенотипом А1, риск развития ГЦК выше в 4,5 раза по сравнению с зараженными другими генотипами вируса, встречающимися в Африке [64].

Важное значение для прогрессирования заболевания играет время от его начала до сероконверсии HBeAg в анти-HBe. Так как сероконверсия предполагает более мягкое течение заболевания и, соответственно, меньший риск развития терминальных стадий болезни печени и ГЦК, возраст, в котором происходит сероконверсия, оказывается важным с точки зрения прогнозирования развития цирроза печени в последующем. На частоту сероконверсии оказывает влияние

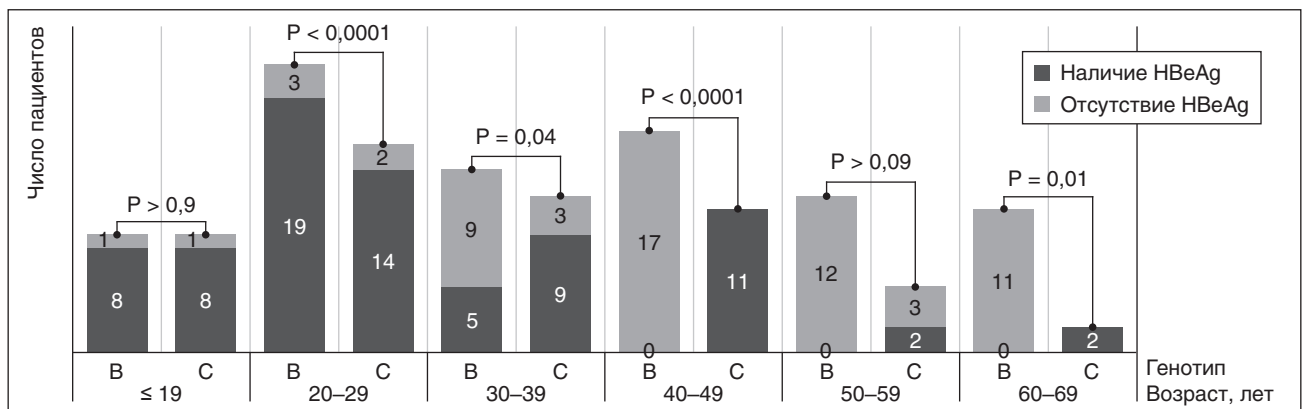


Рисунок 4. Частота сероконверсии HBeAg в зависимости от генотипа и возраста больных [67]

генотип: при генотипах В и D она выше по сравнению с С и А соответственно. У коренных жителей Аляски, инфицированных субгенотипом А2, генотипами В, D, F, HBeAg исчезает в основном в возрасте до 20 лет, в то время как среди инфицированных генотипом С — в возрасте 40 лет и старше [65]. Относительно ранняя сероконверсия встречается у пациентов с субгенотипом А1 в сравнении с субгенотипом А2 и генотипом D [66].

В исследовании Т. Maeshiro с соавт. в группе японских пациентов старше 30 лет генотип С был наиболее значимым предиктором прогрессирования заболевания в ЦП (рис. 4): 8 из 12 пациентов с прогрессированием в ЦП на момент первичного установления диагноза были в возрасте 30–49 лет, из них 7 были HBeAg-позитивными [67]. При генотипе В 4 из 8 пациентов с развившимся ЦП были старше 50 лет и все были HBeAg-отрицательными. Связано это с тем, что у больных старшего возраста сероконверсия при генотипе В происходит быстрее, в результате чего среди инфицированных генотипом В старше 40 лет HBeAg-положительных пациентов практически нет [67].

Связанные с прогрессированием заболевания высокие уровни ДНК HBV, АЛТ и общего билирубина у пациентов с генотипом С могут быть связаны с меньшим количеством Tfh-клеток периферической крови и, как следствие, более низким уровнем ИЛ-21 и специфичных для HBV цитотоксических Т-лимфоцитов, по сравнению с генотипом В [68]. В когорте из 1176 коренных жителей Аляски, находившихся под наблюдением исследователей в течение 20 лет в связи с хронической HBV-инфекцией, ГЦК чаще развивалась у инфицированных генотипом F1 или C2, нежели А2, В6 или D [69].

Другим фактором, связанным с риском прогрессирования фиброза, является уровень сывороточных трансаминаз, также взаимосвязанный с генотипом вируса через возраст, в котором произошло инфицирование HBV, и временем сероконверсии HBeAg в анти-HBe. Так, инфицированные генотипом Е вируса доноры крови с нормальным уровнем АЛТ имели средний возраст 22 года и были на 10 лет моложе инфицированных генотипом В или С [70]. У инфицированных генотипом D HBeAg-негативных больных уровень трансаминаз был выше, чем у пациентов, инфицированных генотипом А [71]. Интересно, что уровень сывороточных трансаминаз является независимым предиктором спонтанной сероконверсии. К примеру, доля HBeAg-позитивных доноров с генотипом Е и нормальным уровнем АЛТ остается стабильной между 16 и 52 годами, в то время как у доноров с повышенной АЛТ этот показатель снижается [72].

Таким образом, приведенные данные со всей очевидностью свидетельствуют в пользу того, что определение генотипа HBV в настоящее время должно быть неотъемлемой частью обследования пациента с HBV-инфекцией. Полученная информация может быть использована для прогнозирования особенностей естественного течения заболевания у конкретного пациента, а также дальнейшей индивидуализации и оптимизации лечения. С другой стороны, накопление фактически-

го материала расширит наши представления о распространенности генотипов HBV в Украине и может повлиять на выработку национального консенсуса по элиминации данной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, London WT, Suttick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med.* 1967 May;66(5):924-31.
2. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1968 Jul;60(3):814-21.
3. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet.* 1970 Apr 4;1(7649):695-8.
4. Tiollais P, Charnay P, Vyas GN. Biology of hepatitis B virus. *Science.* 1981 Jul;213(4506):406-411. doi: 10.1126/science.6264599.
5. Bruss V, Ganem D. The role of envelope proteins in hepatitis B virus assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 Feb 1;88(3):1059-63.
6. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol.* 1988 Oct;69 (Pt 10):2575-83. doi: 10.1099/0022-1317-69-10-2575.
7. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine.* 2005 Mar 31;23(19):2409-23. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.10.045.
8. Yu H, Yuan Q, Ge SX, et al. Molecular and phylogenetic analyses suggest an additional hepatitis B virus genotype "I". *PLoS One.* 2010 Feb 19;5(2):e9297. doi: 10.1371/journal.pone.0009297.
9. Norder H, Courouce AM, Coursaget P, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology.* 2004;47(6):289-309. doi: 10.1159/000080872.
10. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology.* 2014;57(3-4):141-50. doi: 10.1159/000360947.
11. Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. *Rev Med Virol.* 2004 Jan-Feb;14(1):3-16. doi: 10.1002/rmv.400.
12. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 7;13(1):14-21.
13. Kramvis A, Kew MC. Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2005 Sep;12(5):456-64. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00624.x.
14. Tong S, Revill P. Overview of viral replication and genetic variability. *J Hepatol.* 2016 Apr;64(1 Suppl):S4-S16. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.027.
15. Couroucé-Pauty AM, Plançon A, Soulier JP. Distribution of HBsAg subtypes in the world. *Vox Sang.* 1983;44(4):197-211.
16. Kramvis A, Arakawa K, Yu MC, Nogueira R, Stram DO, Kew MC. Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus. *J Med Virol.* 2008 Jan;80(1):27-46. doi: 10.1002/jmv.21049.
17. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol.* 2014 May 14;20(18):5427-34. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5427.
18. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell.* 1982 Jun;29(2):403-15.
19. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 7;13(1):48-64.

20. Junker-Niepmann M, Bartenschlager R, Schaller H. A short cis-acting sequence is required for hepatitis B virus pregenome encapsidation and sufficient for packaging of foreign RNA. *EMBO J*. 1990 Oct;9(10):3389-96.
21. Kramvis A, Kew MC. Structure and function of the encapsidation signal of hepadnaviridae. *J Viral Hepat*. 1998 Nov;5(6):357-67.
22. Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, et al. Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G. *Hepatology*. 2002 Apr;35(4):922-9. doi: 10.1053/jhep.2002.32096.
23. Chudy M, Schmidt M, Czudai V, et al. Hepatitis B virus genotype G mono-infection and its transmission by blood components. *Hepatology*. 2006 Jul;44(1):99-107. doi: 10.1002/hep.21220.
24. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol*. 2009 Oct;83(20):10538-47. doi: 10.1128/JVI.00462-09.
25. Locarnini S, Littlejohn M, Aziz MN, Yuen L. Possible origins and evolution of the hepatitis B virus (HBV). *Semin Cancer Biol*. 2013 Dec;23(6 Pt B):561-75. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.08.006.
26. Wang Y, Shan X, Liang Z, et al. Deep sequencing analysis of HBV genotype shift and correlation with antiviral efficiency during adefovir dipivoxil therapy. *PLoS One*. 2015 Jun 25;10(6):e0131337. doi: 10.1371/journal.pone.0131337.
27. Shi W, Carr MJ, Dunford L, Zhu C, Hall WW, Higgins DG. Identification of novel inter-genotypic recombinants of human hepatitis B viruses by large-scale phylogenetic analysis. *Virology*. 2012; 427:51-59. *Virology*. 2012 May 25;427(1):51-9. doi: 10.1016/j.virol.2012.01.030.
28. Araujo NM. Hepatitis B virus intergenotypic recombinants worldwide: An overview. *Infect Genet Evol*. 2015 Dec;36:500-510. doi: 10.1016/j.meegid.2015.08.024.
29. Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyae S, Kurbanov F, Van Ranst M, Tacke F. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7152-68. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7152.
30. Maly VP, Lyadova TI, Gololobova OV, Boyko VV. Clinical and diagnostic characteristics of genotyping of obligate-hepatotropic viruses: the effect of virus genotypes on the clinical manifestations and outcomes of the disease. *Aktual'naâ Infektologîâ*. 2013;1(1):37-43. (in Russian).
31. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol*. 2002 Jan;37(1):35-9.
32. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Clinical features of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterol*. 2003;38(7):656-62. doi: 10.1007/s00535-003-1118-7.
33. Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat*. 1999 Jul;6(4):299-304.
34. Kidd-Ljunggren K1, Myhre E, Bläckberg J. Clinical and serological variation between patients infected with different hepatitis B virus genotypes. *J Clin Microbiol*. 2004 Dec;42(12):5837-41. doi: 10.1128/JCM.42.12.5837-5841.2004.
35. Shi Y. Correlation between Hepatitis B Virus Genotypes and Clinical Outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(6):476-82.
36. Yurchenko, Stepchenkova T, Karnets I, et al. The results of a study on the prevalence of HIV, HCV and HBV genotypes in some regions of Ukraine. *Retrovirology*. 2012;9(Suppl 1):P55. doi: 10.1186/1742-4690-9-S1-P55.
37. Velkov S, Ott J, Protzer U, Michler T. The Global Hepatitis B Virus Genotype Distribution Approximated from Available Genotyping Data. *Genes (Basel)*. 2018 Oct 15;9(10). pii: E495. doi: 10.3390/genes9100495.
38. Klushkina V, Kyuregyan K, Kozhanova T, et al. Impact of Universal Hepatitis B Vaccination on Prevalence, Infection-Associated Morbidity and Mortality, and Circulation of Immune Escape Variants in Russia. *PLoS One*. 2016 Jun 9;11(6):e0157161. doi: 10.1371/journal.pone.0157161.
39. Gasich EL, Eremin VF. Genetic diversity of hepatitis c virus in the republic of Belarus. *Zdravookhranenie*. 2016;(10). Available from: <http://www.zdrav.by/infektologiya-i-epidemiologiya/geneticheskoe-raznoobrazie-virusa-gepatita-s-v-respublike-belarus>
40. Mitsura V, Volchenko A, Tserashkou D, Zapolskaya V. The incidence and dynamics of morbidity from different forms of hepatitis B virus infection in the Republic of Belarus. *Clinical infectology and parasitology*. 2018;(3):370-380.
41. Constantinescu I, Nedelcu F, Toader MA, Daniela V. Clinical and Therapeutic Importance of HBV genotyping in Romania. *J Med Life*. 2008 Apr-Jun;1(2):165-73.
42. Świdarska M, Pawłowska M, Mazur W, et al. Distribution of HBV genotypes in Poland. *Clin Exp Hepatol*. 2015 May;1(1):1-4. doi: 10.5114/ceh.2015.51372.
43. Deterding K, Constantinescu I, Nedelcu FD, et al. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe. *J Med Virol*. 2008 Oct;80(10):1707-11. doi: 10.1002/jmv.21294.
44. Kramvis A, Kew MC. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. *Hepatol Res*. 2007 Jul;37(s1):S9-S19. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00098.x.
45. ChangMH. Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatol Int*. 2008 May;2(Supplement 1):28-36. doi: 10.1007/s12072-008-9050-9.
46. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol*. 2005 Sep;43(3):411-7. doi: 10.1016/j.jhep.2005.03.018.
47. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med*. 2004 Jun 15;116(12):829-34. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.040.
48. Candotti D, Danso K, Allain JP. Maternofetal transmission of hepatitis B virus genotype E in Ghana, west Africa. *J Gen Virol*. 2007 Oct;88(Pt 10):2686-95. doi: 10.1099/vir.0.83102-0.
49. Mason W, Jilbert A, Summers J. Clonal expansion of hepatocytes during chronic woodchuck hepatitis virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jan 25;102(4):1139-44. doi: 10.1073/pnas.0409332102.
50. Pournik O, Alavian SM, Ghalichi L, Hajibeigi B, Razavi AR, Eslami S. Lower intrafamilial transmission rate of hepatitis B in patients with hepatitis D coinfection: a data-mining approach. *Hepat Mon*. 2013 May 23;13(5):e7652. doi: 10.5812/hepatmon.7652.
51. Yuasa R, Takahashi K, Dien BV, et al. Properties of hepatitis B virus genome recovered from Vietnamese patients with fulminant hepatitis in comparison with those of acute hepatitis. *J Med Virol*. 2000 May;61(1):23-8.
52. Tong S, Li J, Wands JR, Wen Y. Hepatitis B virus genetic variants: biological properties and clinical implications. *Emerg Microbes Infect*. 2013 Mar;2(3):e10. doi: 10.1038/emi.2013.10.
53. Ogawa M, Hasegawa K, Naritomi T, Torii N, Hayashi N. Clinical features and viral sequences of various genotypes of hepatitis B virus compared among patients with acute hepatitis B. *Hepatol Res*. 2002 Jul;23(3):167-177.
54. Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol*. 2005 May;76(1):33-9. doi: 10.1002/jmv.20320.
55. Zhang HW, Yin JH, Li YT, et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1713-20. doi: 10.1136/gut.2008.157149.
56. Kobayashi M, Suzuki F, Arase Y, et al. Infection with hepatitis B virus genotype A in Tokyo, Japan during 1976 through 2001. *J Gas-*

troenterol. 2004 Sep;39(9):844-50. doi: 10.1007/s00535-004-1400-3.

57. Wai CT, Fontana RJ, Polson J, et al. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States. *J Viral Hepat.* 2005 Mar;12(2):192-8. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00581.x.

58. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;26 Suppl 1:123-30. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x.

59. Hsia CC, Purcell RH, Farshid M, Lachenbruch PA, Yu MY. Quantification of hepatitis B virus genomes and infectivity in human serum samples. *Transfusion.* 2006 Oct;46(10):1829-35. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00974.x.

60. Jegaskanda S, Ahn SH, Skinner N, et al. Downregulation of interleukin-18-mediated cell signaling and interferon gamma expression by the hepatitis B virus e antigen. *J Virol.* 2014 Sep;88(18):10412-20. doi: 10.1128/JVI.00111-14.

61. Visvanathan K, Lang T, Ryan K, et al. Toll-IL1 receptor-mediated innate immune responses vary across HBV genotype and predict treatment response to pegylated-IFN in HBeAg-positive CHB patients. *J Viral Hepat.* 2016 Mar;23(3):170-9. doi: 10.1111/jvh.12477.

62. Tran A, Kremsdorf D, Capel F, et al. Emergence of and takeover by hepatitis B virus (HBV) with rearrangements in the pre-S/S and pre-C/C genes during chronic HBV infection. *J Virol.* 1991 Jul;65(7):3566-74.

63. Gopalakrishnan D, Keyter M, Shenoy KT, et al. Hepatitis B virus subgenotype A1 predominates in liver disease patients from Kerala, India. *World J Gastroenterol.* 2013 Dec 28;19(48):9294-306. doi: 10.3748/wjg.v19.i48.9294.

64. Kramvis A, Kew MC. Molecular characterization of subgenotype A1 (subgroup Aa) of hepatitis B virus. *Hepatol Res.* 2007 Jul;37(s1):S27-32. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00100.x.

65. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology.* 2007 Nov;133(5):1452-7. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.010.

66. Tanaka Y, Hasegawa I, Kato T, et al. A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *Hepatology.* 2004 Sep;40(3):747-55. doi: 10.1002/hep.20365.

67. Maeshiro T, Arakaki S, Watanabe T, et al. Different natural courses of chronic hepatitis B with genotypes B and C after the fourth decade of life. *World J Gastroenterol.* 2007 Sep 14;13(34):4560-5.

68. Xibing G, Xiaojuan Y, Juanhua W, Zhong H. Relationship between HBV genotypes B, C and follicular helper T cells in patients with chronic hepatitis B and its significance. *Hepat Mon.* 2013 Jan 20;13(1):e6221. doi: 10.5812/hepatmon.6221.

69. Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, et al. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis.* 2007 Jan 1;195(1):5-11. doi: 10.1086/509894.

70. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Clinical and virological aspects of blood donors infected with hepatitis B virus genotypes B and C. *J Clin Microbiol.* 2002 Jan;40(1):22-5.

71. Victoria Fda S, Oliveira CM, Victoria MB, Victoria CB, Ferreira LC. Characterization of HBeAg-negative chronic hepatitis B in Western Brazilian Amazonia. Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2008 Feb;12(1):27-37.

72. Candotti D, Opere-Sem O, Rezvan H, Sarkodie F, Allain JP. Molecular and serological characterization of hepatitis B virus in deferred Ghanaian blood donors with and without elevated alanine aminotransferase. *J Viral Hepat.* 2006 Nov;13(11):715-24.

Получено 25.02.2019 ■

Зайцев І.А., Новак І.М., Зайцева О.Є., Кириєнко В.Т.
НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Значення генотипів вірусу гепатиту В у клінічній практиці

Резюме. Інфекція, спричинена вірусом гепатиту В (HBV), як і раніше, залишається глобальною проблемою охорони здоров'я і характеризується високим рівнем захворюваності та смертності. У процесі реплікації вірусу накопичуються численні мутації, які протягом філогенезу призводять до появи генотипів і субгенотипів HBV. На сьогодні налічується 10 різних генотипів HBV (A-J). Вони мають різне географічне поширення з досить вираженим переважанням тих чи інших генотипів залежно від регіону. В Україні, як і в інших європейських країнах, відзначається переважання генотипів А і D. Велика кількість досліджень вказує на те, що генотип HBV впливає на природний перебіг захворю-

вання, схильність до хронізації, ймовірність сероконверсії HBeAg і відповідь на терапію пегільованим інтерфероном альфа. У даному літературному огляді узагальнені результати наукових досліджень, присвячених вивченню впливу генотипів HBV на природний перебіг захворювання. Наводяться дані про географічне поширення генотипів HBV в Україні та світі, аргументується важливість визначення генотипів HBV з точки зору їх впливу на перебіг та наслідки HBV-інфекції.

Ключові слова: HBV-інфекція; генотип HBV; природний перебіг HBV-інфекції; цироз печінки; гепатоцелюлярна карцинома; шляхи передачі гепатиту В; хронічний гепатит В

I.A. Zaitsev, I.M. Novak, O.Ye. Zaitseva, V.T. Kiriienko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Significance of hepatitis B virus genotypes in clinical practice

Abstract. Hepatitis B virus (HBV) infection remains a global public health problem with significant morbidity and mortality. During virus replication, numerous mutations are accumulated, and in the process of phylogenesis it leads to the appearance of HBV genotypes and subgenotypes. HBV has been classified into 10 genotypes (A-J). They have a distinct geographical distribution. In Ukraine, as in other European countries, genotypes A and D prevail. A large number of studies showed a correlation between HBV genotype and the natural progression of the disease, the tendency to chronicity, the rate of HBeAg seroconversion and the

response to pegylated interferon alpha treatment. This literature review summarizes results of the studies on the influence of HBV genotypes on the natural progression of the disease. The data on the geographical distribution of HBV genotypes in Ukraine and in the world are given, the significance of determining specific genotypes in terms of their influence on the course and outcome of HBV infection is argued.

Keywords: HBV infection; HBV genotype; natural progression of HBV infection; liver cirrhosis; hepatocellular carcinoma; hepatitis B transmission routes; chronic hepatitis B