

УДК 578.891:575.22 + 615.281.8

DOI: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178879

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

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

Генотипи HBV і противовірусна терапія гепатита В

For citation: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(4):189-195. doi: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178879

Резюме. По меншій мері 600 тисяч чоловік, інфікованих вірусом гепатиту В (HBV), щорічно умирає в усьому світі внаслідок циррозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. В наші часи ефективність противовірусної терапії HBV-інфекції обмежена, тому основною метою лікування є запобігання прогресуванню захворювання печінки, а не повна ерадикація HBV. При цьому особливу увагу приділяють не тільки дослідженню нових препаратів, але й оптимізації існуючих та пошуку нових стратегій лікування хронічного гепатиту В (ХГВ). В зв'язі з цим багато наукових досліджень присвячено взаємозв'язку між генотипами HBV, прогресуванням ХГВ та ефективністю лікування. Відомо про існування 10 генотипів HBV (А-І), які по-різному впливають на природне перебіг захворювання, відповідь на противовірусну терапію та розвиток медикаментозної резистентності. Індивідуалізований підхід до лікування HBV-інфекції з визначенням генотипу HBV може дозволити краще прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати стратегію лікування. В даному літературному огляді наведено результати наукових досліджень, присвячених вивченню впливу генотипів HBV на противовірусну терапію хронічного вірусного гепатиту В пегілюваним інтерфероном та нуклеозид(тид)ними аналогами.

Ключові слова: HBV-інфекція; генотип HBV; противовірусна терапія HBV; хронічний гепатит В

В 1988 році Okamoto з соавт. вперше порівняли повну нуклеотидну послідовність 18 штамів вірусу гепатиту В (HBV) та виявили невідповідність, яку дозволило віднести досліджувані віруси до одного з 4 кластерів, названих внаслідок генотипами А, В, С та D [1]. В наступному були відкриті ще 6 генотипів HBV (позначаються буквами від А до І). Генотипи відрізняються довжиною геному, розміром відкритого для читання регіону та трансляційної білки, а також розвиваються під впливом терапії мутаціями [2, 3]. Деякі генотипи поділяються на

субтипи (всього виявлено 35 субгенотипів вірусу) [4]. Розповсюдження генотипів HBV на земній кулі неоднорідне [5, 6]. Генотип А широко поширений в країнах Африки на південь від Сахари, Західній Африці та Північній Європі; генотипи В та С звичайно зустрічаються в Азії; генотип С в першу чергу зустрічається в Південно-Східній Азії; генотип D домінує в Африці, Європі, середземноморських країнах та Індії; генотип G виявлено в Франції, Німеччині та Сполучених Штатах; і генотип H — в Центральній та Південній Америці. Генотип I був виявлений у В'єтнамі

© «Актуальна інфектологія» / «Актуальная инфектология» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologiâ»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Зайцев Ігорь Анатольєвич, доктор медичних наук, професор, кафедра терапії, інфекційних захворювань та дерматовенерології післядипломної освіти, Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, г. Київ, 02000, Україна; e-mail: igor.zaytsev@mail.ru

For correspondence: I.A. Zaytsev, MD, PhD, Professor, Department of therapy, infectious diseases and dermatovenerology of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: igor.zaytsev@mail.ru

и Лаосе, а генотип J — на островах Рюкю в Японии. В Украине среди больных острым гепатитом преобладает генотип D (обнаружен у 84,5 % больных) [7]. Генотип A выявлен у 8,4 %. У больных с хронической инфекцией генотипы A и D встречаются приблизительно одинаково часто (41,8 и 39,2 %). Похожие данные были обнаружены в другом исследовании на меньшей выборке больных [8].

Известно, что генотип HBV оказывает решающее влияние на естественное течение HBV-инфекции (табл. 1). Распространенным в Украине генотипам A и D свойственен в основном горизонтальный путь передачи, хотя, безусловно, вертикальный также имеет место. Риск развития хронических форм заболевания у инфицированных генотипом A выше, чем у лиц с генотипом D [9, 10]. Этим отчасти можно объяснить различия в распространенности генотипов A и D в популяции больных острым и хроническим гепатитом B в Украине [7]. В целом риск развития ЦП и ГЦК выше у пациентов, инфицированных генотипом D вируса.

В связи с изложенным становится понятно, что говорить сегодня о естественном течении заболевания, вероятности развития мутаций, ответе на лечение противовирусными препаратами в отрыве от генотипа вируса по меньшей мере некорректно. В настоящем обзоре мы остановимся преимущественно на значимости определения генотипа вируса в выборе тактики противовирусной терапии гепатита B и ее мониторинге.

В настоящее время для лечения гепатита B применяют пегилированный интерферон (Пег-ИФН) или нуклеозид(тид)ные аналоги (НА), такие как ламивудин (LAM), телбивудин (LdT), адефовир (ADV), энтекавир (ETV) и тенофовир (TDF) (первые три исключены из последнего Руководства по лечению гепатита B Европейской ассоциации по изучению печени) [12].

Прежде чем обсуждать влияние генотипа на эффективность противовирусной терапии (ПВТ) гепатита B Пег-ИФН, следует заметить, что последняя

также зависит от активности гепатита, выраженности фиброза и вирусной нагрузки. Данные предикторы также должны учитываться при назначении Пег-ИФН.

В нескольких больших многоцентровых исследованиях было установлено, что у пациентов, получавших Пег-ИФН α -2b, была статистически значимая связь между генотипом вируса и исчезновением HBeAg. Наибольшая частота клиренса HBeAg в конце периода наблюдения была у пациентов, инфицированных генотипом A (47 %), за ним следовали генотипы B (44 %), C (28 %) и D (25 %). Последующий анализ той же выборки показал, что клиренс HBeAg также был тесно связан с генотипом, будучи самым высоким при генотипе A (14 %) по сравнению с B (9 %), C (3 %) и D (2 %) [13]. Повторная оценка данных, проведенная приблизительно через 3 года, показала, что 96 % пациентов с генотипом A, у которых HBeAg исчез в результате лечения, были все еще HBeAg-отрицательными, а 58 % — HBeAg-отрицательными. Те же конечные точки были достигнуты у 86 и 14 % пациентов с генотипом B, у 67 и 0 % пациентов с генотипом C и у 76 и 6 % пациентов с генотипом D соответственно [14]. Таким образом, приведенные данные указывают на то, что лечение Пег-ИФН наиболее эффективно у пациентов, инфицированных генотипами A и B (A > B), и менее эффективно в случае генотипов C и D (C > D) [13]. Данный вывод подтверждается результатами других исследований, в том числе метаанализа и объединенного анализа более 1200 случаев [15–18]. Аналогичные результаты были получены и экспериментальным путем [19].

Если принять во внимание, что эффективность ПВТ Пег-ИФН зависит от уровня трансаминаз и вирусной нагрузки, то у HBeAg-положительных пациентов, инфицированных генотипом A, с вирусной нагрузкой менее 9 log копий/мл и АЛТ выше двух верхних границ показателя в норме эффективность

Таблица 1. Сравнение клинических и вирусологических характеристик разных генотипов HBV (цит. по [11], с изм.)

Характеристики	Генотипы				
	B	C	A	D	E-J
Путь передачи	Перинатальный/вертикальный	Перинатальный/вертикальный	Горизонтальный	Горизонтальный	Горизонтальный
Склонность к хронизации	Ниже	Выше	Выше	Ниже	Нет данных
Частота HBeAg-положительного ХГВ	Ниже	Выше	Выше	Ниже	Нет данных
HBe-серо-конверсия	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

будет наиболее высокой (57 %), в то время как у таких же пациентов, но с генотипом D вероятность устойчивого вирусологического ответа (УВО) составит только около 17 % (рис. 1).

Таким образом, вероятность стойкого ответа на лечение Пег-ИФН есть не только у пациентов, инфицированных генотипом A, но и B и C, если вирусная нагрузка невысокая, а уровень трансаминаз повышен. В случае генотипа D ответ на лечение низкий независимо от уровней ДНК HBV и АЛТ, поэтому терапию ИФН для этой группы пациентов рекомендовать не следует [20, 21].

Причины различий в вирусологическом ответе на Пег-ИФН в зависимости от генотипа остаются неясными. Анализ генома HBV после 16 недель лечения ИФН показал, что только среди инфицированных генотипом A появляются штаммы (со временем их число увеличивается) с мутациями основного промотора ($P < 0,001$), при этом ген, кодирующий сердцевинный антиген, имеет наименьшее количество вариаций аминокислот по сравнению с генотипами B, C или D [22]. Известно также, что гепатоциты пациентов, инфицированных генотипом B, экспрессировали в ответ на лечение ИФН большее число субъединиц β -рецептора I типа, что было связано с наилучшими результатами лечения [20]. Согласно экспериментальному исследованию Sugiyama с соавт., внутриклеточные уровни ДНК и сердцевинного белка HBV как *in vivo*, так и *in vitro* были выше при инфицировании генотипом D, чем генотипом A, что может быть связано с большей устойчивостью генотипа D к терапии ИФН (табл. 2) [23].

Генотип СС гена IL28В может быть дополнительным предиктором эффективности интерферонотерапии у HBeAg-негативных пациентов с ХГВ, инфицированных генотипом D вируса [25].

Еще одной областью, где определение генотипа HBV строго рекомендовано, является оценка предикторов ответа на противовирусную терапию Пег-ИФН. Для этого используют комбинированную оценку динамики вирусной нагрузки и количественного содержания HBsAg (qHBsAg) в процессе лечения. Необходимость определения генотипа HBV связана с тем, что у пациентов с разными генотипами вируса, отвечающих на противовирусное лечение, динамика снижения qHBsAg различается (рис. 2). Поэтому одно и то же изменение qHBsAg у пациента, инфицированного генотипом D, может рассматриваться как ответ на лечение, в то время как у инфицированного генотипом A — как повод прекратить лечение ввиду его неэффективности.

Согласно последним рекомендациям EASL, у HBeAg-положительных пациентов, инфицированных генотипами B и C, с qHBsAg > 20 000 МЕ/мл или у инфицированных генотипами A и D с отсутствием снижения qHBsAg к 12-й неделе лечения Пег-ИФН шансы на излечение оцениваются как очень низкие и дальнейшее лечение Пег-ИФН не рекомендуется [12]. У HBeAg-положительных пациентов, инфицированных генотипами A и D, с qHBsAg > 20 000 МЕ/мл к 24-й неделе лечения Пег-ИФН терапию этим препаратом также следует прекратить. Наконец, у HBeAg-негативных пациентов с генотипом D и отсутствием снижения qHBsAg в сочетании со снижением вирусной нагрузки менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл к 12-й

Генотип ВГВ	А			В		
	АЛТ	≥ 2 ВГН и < 9 log	< 2 ВГН или ≥ 9 log	< 2 ВГН и ≥ 9 log	≥ 2 ВГН и < 9 log	< 2 ВГН или ≥ 9 log
Средний шанс УВО	57 %	31 %	23 %	30 %	28 %	21 %
Генотип ВГВ	С			D		
	АЛТ	≥ 2 ВГН и < 9 log	< 2 ВГН или ≥ 9 log	< 2 ВГН и ≥ 9 log	≥ 2 ВГН и < 9 log	< 2 ВГН или ≥ 9 log
Средний шанс УВО	36 %	22 %	16 %	17 %	9 %	6 %

Рисунок 1. Факторы, определяющие эффективность лечения HBeAg (+ve) больных ХГВ Пег-ИФН (n = 808) [14]

Таблица 2. Связь между вирусными генотипами и мутациями при терапии ИФН-α [24]

Результат	Взаимосвязь
Мутация ВСР A1762T/G1764A	C > B; D > A
Пре-S-делеция	C > B
Ответ на ИФН-α	A > D (независимо от HBeAg-статуса); B > C (HBeAg-положительный)
Ответ на Пег-ИФН	A > B, C > D (HBeAg-положительный); B > C (HBeAg-положительный (для азиатской этнической группы))

Примечания: ВСР — основной промотор ядра; ИФН — интерферон.

неделе лечения Пег-ИФН шансы на излечение также оцениваются как очень низкие и продолжение лечения Пег-ИФН нецелесообразно.

Таким образом, определение генотипа HBV является важным прогностическим тестом при лечении Пег-ИФН, и все клинические протоколы рекомендуют генотипирование HBV у пациентов, которые рассматриваются как кандидаты для терапии Пег-ИФН [12, 27, 28].

Гораздо сложнее определить значимость генотипирования вируса при лечении НА. Поскольку во многих клинических исследованиях были получены сопоставимые ответы на терапию LAM, LdT, ADV и ETV при разных генотипах HBV [29–32] и этот вывод был подтвержден и в метаанализе [15], принято считать, что *генотип HBV не влияет на результаты лечения НА*. В то же время многие оппоненты отмечают, что упомянутый метаанализ имел недостатки, в частности, включенные в него исследования имели отличающиеся конечные точки терапии и не включали последующее долговременное наблюдение с определением частоты нормализации АЛТ и снижения вирусной нагрузки [33]. В исследовании Marcellin с соавт. было показано, что разница в частоте гистологического ответа на лечение TDF по сравнению с ADV выше при лечении всех генотипов, кроме В [34]. Для последнего она составляла –4,4 %. Для всех остальных наибольшая разница отмечена для генотипа С (8,1 %). Если же за конечную

точку принять отсутствие вируса или же отсутствие вируса в сочетании с гистологическим улучшением, то наименьшая разница между двумя режимами лечения была отмечена при генотипе В. В исследовании GLOBE было продемонстрировано, что частота сероконверсии HBeAg в группе больных, получавших LdT, была выше по сравнению с получавшими LAM, если пациенты имели генотип С. Для других генотипов подобной закономерности выявлено не было ($p = 0,03$) [35].

Интересные наблюдения относительно влияния генотипа на лечение НА были получены в педиатрической практике. Так, клиренс HBsAg при лечении LAM детей младше 7 лет в регионах, где преобладает генотип С, развивался чаще по сравнению со старшими детьми и взрослыми. Среди 49 детей, достигших HBe-сероконверсии, у 13 из 49 (26,5 %) наблюдалась элиминация HBsAg, хотя все они были инфицированы вертикальным путем [36, 37]. Zöllner с соавт. в своем исследовании отметили, что различие в противовирусной активности наблюдалось *in vivo* между генотипами А и D в случае развития резистентности вируса к LAM [38]. Авторы связывают это с влиянием генотипа на стабильность кодона rt204, при том что связанные с резистентностью мутации от rtM204I до rtM204V более распространены у инфицированных генотипом А, чем D. В ретроспективном исследовании сообщалось, что развитие резистентности к LAM в течение первых

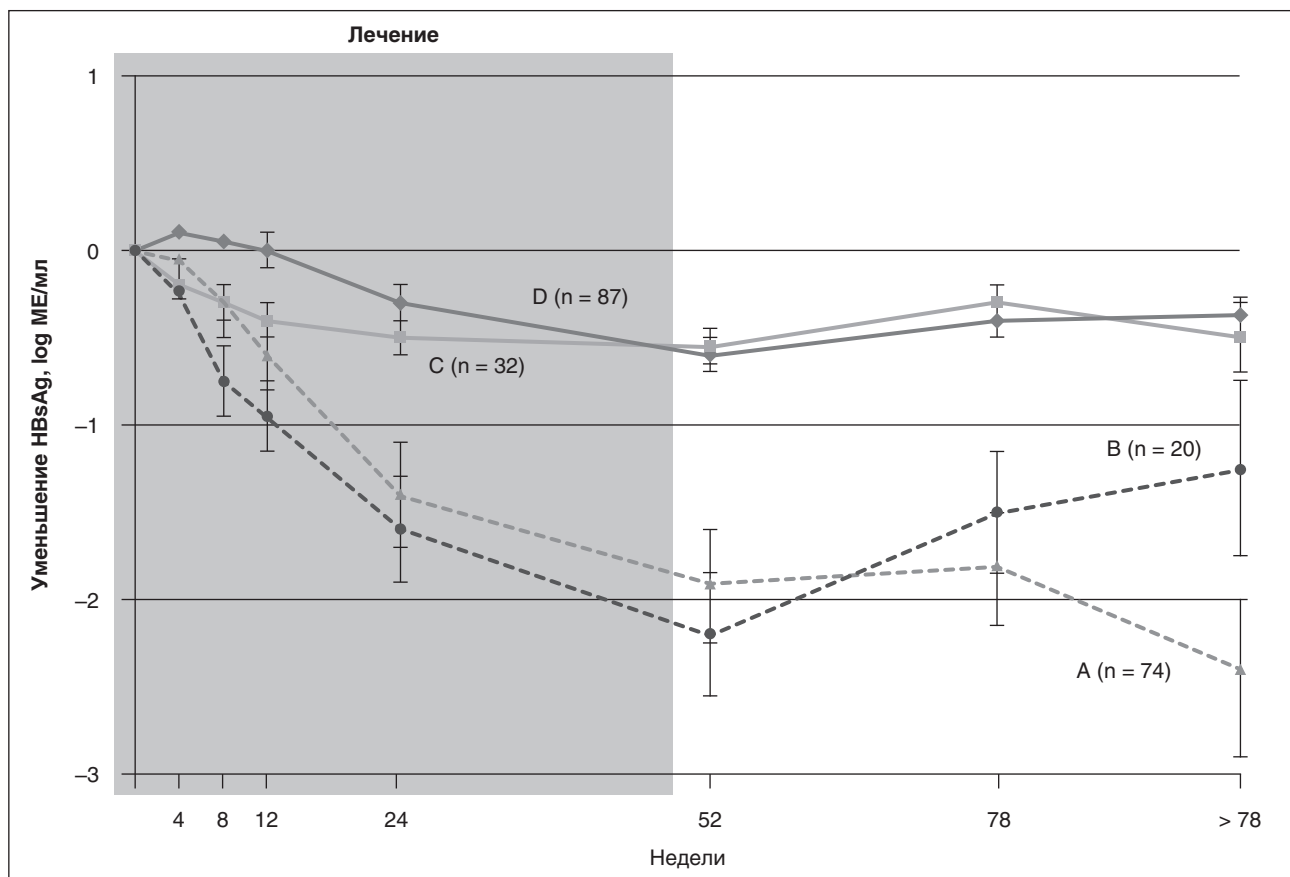


Рисунок 2. Динамика qHBsAg во время лечения Пег-ИФН в зависимости от генотипа HBV [26]

Таблица 3. Связь между вирусными генотипами и мутациями при терапии НА [24]

Результат	Взаимосвязь
Ламивудин	
• Элиминация HBsAg	C (< 6 лет)
• Резистентность на 48-й неделе	B > C
• Частота мутации rtM204I → rtM204V	A > D
Энтекавир: элиминация HBsAg на 48-й неделе	A, D > B, C; европейская этническая группа > азиатской
Тенофовир: элиминация HBsAg на 48-й или 144-й неделе	A, D > B, C

48 недель терапии, связанное с развитием мутации rtM204I, чаще развивалось при генотипе В (67 %), чем С [39].

Связь между генотипом HBV и ответом на терапию ADV была изучена у 694 пациентов, участвовавших в исследованиях III фазы [40]. Снижение уровня ДНК HBV и сероконверсия HBeAg происходили в сходных пропорциях у пациентов с генотипами от А до D к концу 48-й недели лечения. Тем не менее это исследование объединяло как HBeAg-положительных, так и HBeAg-отрицательных пациентов и не предполагало оценки длительности ответа на лечение. Кроме того, число пациентов с сероконверсией HBeAg было слишком маленьким для окончательного заключения о связи между генотипом HBV и лечением ADV. В другом исследовании развитие устойчивости к адефовиру было связано с генотипом D [41].

При лечении ETV риск развития резистентности маловероятен, однако различия в эффективности противовирусной терапии в зависимости от генотипа становятся очевидными, если принять во внимание этническую принадлежность пациентов. В частности, пациенты европеоидной расы и пациенты с генотипами А или D имели большие шансы элиминации HBsAg, чем пациенты азиатской этнической группы [42]. Исследование, проведенное в Саудовской Аравии, продемонстрировало возможность элиминации HBeAg и сероконверсии у 37,5 % детей, инфицированных генотипом D (средний возраст 4,8 года; диапазон 2,6–15 лет) [43].

TDF относится к одним из наиболее эффективных НА с высоким барьером резистентности. В исследовании E.J. Heathcote с соавт. после двух лет противовирусной терапии TDF ни у одного пациента не было выявлено изменений в последовательности аминокислот в геноме вируса [44]. К 144-й неделе наблюдения из 263 HBeAg-положительных пациентов 20 достигли клиренса HBsAg. Среди них было 60 % инфицированных генотипом А (это 20,7 % от общего числа больных с генотипом А), 35 % — генотипом D (8,2 %) и 5 % — генотипом F (12,5 %). Однако авторы склонны к тому, чтобы связывать эффективность терапии не с генотипом, а с соответствующими генотипу более высокими некрвоспалительной активностью и уровнем HBsAg.

Особый интерес представляют данные о зависимости эффективности лечения от генотипа в случае комбинированной терапии Пег-ИФН и НА. Комбинация Пег-ИФН и TDF эффективнее для элиминации HBsAg, особенно у лиц, инфицированных генотипом А. Так, в рандомизированном исследовании (751 пациент, из которых 58 % — HBeAg-положительные), где были представлены все основные генотипы HBV (А — 9 %, В — 28 %, С — 42 % и D — 21 %), больные получали одну из четырех схем лечения: TDF + Пег-ИФН в течение 48 недель; TDF + Пег-ИФН в течение 16 недель, затем TDF в течение 32 недель; монотерапия TDF в течение 120 недель или монотерапия Пег-ИФН в течение 48 недель [45]. Через 72 недели элиминация HBsAg чаще наблюдалась у получавших комбинированную терапию в течение 48 недель по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию TDF или Пег-ИФН. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию, элиминация HBsAg была наиболее вероятна у инфицированных генотипом А (38 и 33 % для HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов соответственно по сравнению с ≤ 11 % для всех остальных). Таким образом, в случае комбинированного лечения Пег-ИФН и НА, как и при монотерапии Пег-ИФН, лучше отвечают на лечение инфицированные генотипом А. Добавление НА не влияет на частоту ответа в зависимости от генотипа.

Таким образом, несмотря на то что в большинстве исследований не было показано связи между лечением НА и ответом на терапию в зависимости от генотипа, известные зависимости эффективности лечения НА от частоты мутаций резистентности, этнической принадлежности пациентов, активности и серологического статуса гепатита (наличие/отсутствие HBeAg) все же существуют (табл. 3).

Таким образом, приведенные в обзоре 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.

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. 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. 69. 2575-2583.
2. Kramvis A., Kew M., Francois G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine.* 2005. 23. 2409-2423.
3. Kramvis A., Kew M.C. Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy. *Journal of Viral Hepatitis.* 2005. 12. 456-464.
4. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology.* 2014. 57. 141-150.
5. Beck J., Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World Journal of Gastroenterology.* 2007. 13. 48-64.
6. 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 Journal.* 1990. 9. 3389-3396.
7. Малый В.П., Гололобова О.В., Лядова Т.И., Бойко В.В. Клинико-диагностическая характеристика генотипирования облигатно-гепатотропных вирусов. Влияние генотипов вирусов на клинические проявления и исходы болезни. *Актуальная инфектология.* 2013. 1 (1).
8. 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). P. 55.
9. Ogawa M., Hasegawa K., Naritomi T. et al. Clinical features and viral sequences of various genotypes of hepatitis B virus compared among patients with acute hepatitis B. *Hepatol Res.* 2002. 23. 167-177
10. 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. 76. 33-39 [PMID 15779048].
11. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes. Global distribution and clinical importance. *World J. Gastroenterol.* 2014 May 14. 20 (18). 5427-5434.
12. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017 Aug. 67(2). 370-398.
13. Flink H.J., van Zonneveld M., Hansen B.E. et al. Treatment with Peg-interferon a-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B. HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am. J. Gastroenterol.* 2006. 101. 297-303.
14. Buster E.H.C.J., Flink H.J., Cakaloglu Y. et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon a-2b. *Gastroenterology.* 2008. 135. 459-467.
15. Wiegand J., Hasenclever D., Tillmann H.L. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from the explorative analysis of published evidence. *Antivir. Ther.* 2008. 13. 211-220.
16. Erhardt A., Ludwig A.D., Brunetto M. et al. HBV genotypes are the strongest predictors of response to interferon-alfa treatment. multivariate evaluation in 1229 hepatitis B patients [Abstract]. *Hepatology.* 2008. 48 (Suppl.). 700A.
17. Moura I.F., Lopes E.P., Alvarado-Mora M.V. et al. Phylogenetic analysis and subgenotypic distribution of the hepatitis B virus in Recife, Brazil. *Infect. Genet. Evol.* 2013. 14. 195-199
18. Boggione L., D'Avolio A., Cariti G. et al. Sequential therapy with entecavir and PEG-INF in patients affected by chronic hepatitis B and high levels of HBV-DNA with non-D genotypes. *J. Viral. Hepat.* 2013. 20. e11-e19.
19. Zhang Y., Wu Y., Ye S. et al. The response to interferon is influenced by hepatitis B virus genotype in vitro and in vivo. *Virus. Res.* 2013. 171. 65-70.
20. Fan H.B., Guo Y.B., Zhu Y.F. et al. Hepatitis B Virus Genotype B and High Expression of Interferon Alpha Receptor Subunit are Associated With Better Response to Pegylated Interferon Alpha 2a in Chinese Patients With Chronic Hepatitis B Infection. *Hepat. Mon.* 2012. 12. 333-338.
21. Kao J.H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *Korean J. Intern. Med.* 2011. 26. 255-261.
22. Hou J., Schilling R., Janssen H.L.A. et al. Genetic characteristics of hepatitis B virus genotypes as a factor for interferon-induced HBeAg clearance. *J. Med. Virol.* 2007. 79. 1055-1063.
23. Sugiyama M., Tanaka Y., Kato T. et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the intra- and extracellular expression of viral DNA and antigens. *Hepatology.* 2006. 44. 915-924.
24. Cho S.M., Choe B.H. Treatment strategies according to genotype for chronic hepatitis B in children. *Ann. Transl. Med.* 2016. 4 (18). 336.
25. Lampertico P., Viganò M., Cheroni C. et al. IL28B polymorphisms predict interferon-related hepatitis B surface antigen seroclearance in genotype D hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2013. 57. 890-896.
26. Sonneveld M.J., Rijckborst V., Cakaloglu Y. et al. Durable hepatitis B surface antigen decline in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon-a2b. relation to response and HBV genotype. *Antivir. Ther.* 2012. 17 (1). 9-17.
27. Terrault N., Bzowej N., Chang K. et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016. 63. 261-83.
28. Coffin C.S., Fung S., Ma M.M. Management of chronic hepatitis B. Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. *Can. J. Gastroenterol.* 2012. 26. 917-38.
29. Lin C.L., Kao J.H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype. *Recent advances. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. 26 Suppl 1. 123-130 [PMID 21199523. DOI: 10.1111/1440-1746].
30. Liu C.J., Kao J.H., Chen D.S. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver. Int.* 2005. 25. 1097-1107.
31. Kao J.H. Hepatitis B viral genotypes. clinical relevance and molecular characteristics. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002. 17. 643-650.
32. Liu C.J., Kao J.H. Genetic variability of hepatitis B virus and response to antiviral therapy. *Antivir. Ther.* 2008. 13. 613-624.
33. Raimondi S., Maisonneuve P., Bruno S., Mondelli M. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *Journal of Hepatology.* 2010. 52. 441-449.
34. Marcellin P., Heathcote E.J., Buti M. et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 2008. 359. 2442-2455.
35. Liaw Y.F., Gane E., Leung N. et al. GLOBE Study Group. 2-Year GLOBE trial results. telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2009. 136. 486-495.
36. Chan H.L., Chen Y.C., Gane E.J. et al. Randomized clinical trial. efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related decompensated cirrhosis. *J. Viral. Hepat.* 2012. 19. 732-43.

37. Kim J.M., Choe B.H., Chu M.A. et al. Comparison of lamivudine-induced HBsAg loss rate according to age in children with chronic hepatitis B. *Korean J. Hepatol.* 2009. 15. 168-78.
38. Zöllner B., Petersen J., Puchhammer-Stöckl E. et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology.* 2004. 39. 42-50.
39. Hsieh T.H., Tseng T.C., Liu C.J. et al. Hepatitis B virus genotype B has an earlier emergence of lamivudine resistance than genotype C. *Antivir. Ther.* 2009. 14. 1157-63.
40. Westland C., Delaney W. 4th, Yang H. et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology.* 2003. 125 (1). 107.
41. Fung S.K., Chae H.B., Fontana R.J. et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2006. 44. 283.
42. Gish R.G., Chang T.T., Lai C.L. et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat.* 2010. 17. 16-22.
43. Saadah O.I., Sindi H.H., Bin-Talib Y. et al. Entecavir treatment of children 2–16 years of age with chronic hepatitis B infection. *Arab. J. Gastroenterol.* 2012. 13. 41-4.
44. Heathcote E.J., Marcellin P., Buti M. et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2011. 140. 132-43.
45. Marcellin P., Ahn S.H., Ma X. et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology.* 2016. 150. 134.

Получено/Received 06.07.2019

Рецензовано/Revised 20.07.2019

Прийнято в печать/Accepted 27.07.2019 ■

Зайцев І.А., Новак І.М., Зайцева О.Є., Кирієнко В.Т.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Генотипи HBV і противірусна терапія гепатиту В

Резюме. Щонайменше 600 тисяч людей, інфікованих вірусом гепатиту В (HBV), щорічно вмирає в усьому світі внаслідок цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. На сьогоднішній ефективність противірусної терапії HBV-інфекції обмежена, тому основною метою лікування є запобігання прогресуванню хвороби печінки, а не повна ерадикація HBV. При цьому особлива увага приділяється не тільки дослідженню нових препаратів, але також оптимізації існуючих та пошуку нових стратегій лікування хронічного гепатиту В (ХГВ). У зв'язку з цим безліч наукових досліджень присвячені взаємозв'язку між генотипами HBV, прогресуванням ХГВ і ефективністю лікування. Відомо про існування 10 ге-

нотипів HBV (А-Ж), що неоднаково впливають на природний перебіг захворювання, відповідь на противірусну терапію та розвиток медикаментозної резистентності. Індивідуалізований підхід до лікування HBV-інфекції з визначенням генотипу HBV може дозволити краще спрогнозувати розвиток захворювання і оптимізувати стратегію лікування. У цьому літературному огляді узагальнені результати наукових досліджень, присвячених вивченню впливу генотипів HBV на противірусну терапію хронічного вірусного гепатиту В пегільованим інтерфероном і нуклеозид(тид)-ними аналогами. **Ключові слова:** HBV-інфекція; генотип HBV; противірусна терапія HBV; хронічний гепатит В

I.A. Zaitsev, I.M. Novak, O.Ye. Zaitseva, V.T. Kirijenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

HBV genotypes and antiviral therapy of hepatitis B

Abstract. At least 600 thousand individuals infected with hepatitis B virus (HBV) die annually worldwide due to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. To date, efficiency of antiviral therapy for HBV infection is limited, so the main goal of treatment is prevention of liver disease progression and not complete eradication of HBV. At the same time, special attention is paid not only to the study of new drugs, but also to the optimization of existing approaches and to the search for new strategies for treatment of chronic hepatitis B. In this regard, many scientific studies deal with the correlation between HBV genotypes, progression of chronic hepatitis B and response to antiviral therapy. There are 10

known HBV genotypes (A-J) that in different ways affect natural history of disease, response to antiviral therapy and development of drug resistance. An individualized approach to the treatment of HBV infection with determination of HBV genotype may allow to better predict liver disease progression and to optimize treatment strategies. This literature review summarizes results of scientific studies regarding the impact of HBV genotypes on response to antiviral therapy with pegylated interferon and nucleos(t)ide analogs.

Keywords: HBV infection; HBV genotype; HBV antiviral therapy; chronic hepatitis B