

**ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В, СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯДЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ****З. К. Жумаева**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

**Ключевые слова:** вирусный гепатит В, вакцинация по поводу гепатита, HbsAg, HbeAg, Anti-HBs, пег-ИФН-а, ламивудин, адефовирдипивоксил, телбивудин.

**Tayanch soʻzlar:** virusli gepatit B, gepatitga qarshi emlash, HbsAg, HbeAg, Anti-HBs, peg-IFN-a, lamivudin, adefovirdipivoksil, telbivudin.

**Key words:** viral hepatitis B, vaccination for hepatitis, HbsAg, HbeAg, Anti-HBs, peg-IFN-a, lamivudine, adefovirdipivoxil, telbivudine.

Гепатит В — это воспалительное поражение печени (гепатоцитов), этиологическим агентом, который является вирус гепатита В. Болезнь протекает под острым (кратковременным и тяжелым) или хроническим (длительным) виде. Данный гепатит может переходить в хроническую форму с высоким риском летального исхода от цирроза и рака печени. В данной обзорной статье приведены примеры по поводу изучения заболевания который развивается после заражением вирусного гепатита В, что такой сам это вирус, его всемирное распространение, изучение его всех трёх антигенов, тактика лабораторной – серологической, иммуноферментной, молекулярной диагностики, а также тактика введения и медикаментозное лечение больных с данной патологией и главное профилактика вирусного гепатита В путём использования вакцин.

**VIRUSLI GEPATIT B, ZAMONAVIY QARASHLAR, TASHXISLASH VA DAVOLASH****Z. K. Jumayeva**

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, Oʻzbekiston

Gepatit B - jigarning yalligʻlanishli shikastlanishi (gepatotsitlar), etiologik agent sifatida geatiting B virusi sanaladi. Kasallik oʻtkir (qisqa muddatli va ogʻir) yoki surunkali (uzoq muddatli) shaklda kechishi mumkin. Ushbu gepatit siroz va jigar saratonidan oʻlim xavfi yuqori boʻlgan surunkali fazadan keyin paydo boʻlishimumkin. Ushbu maqolada virusli gepatit B bilan kasallanganidan keyin rivojlanadigan kasallikni oʻrganish, virusning oʻzi nima, uning butun dunyo boʻylab tarqalishi, barcha uch antigenini oʻrganish, laboratoriya teshirish taktikasi - serologik, immunofermentiv, molekulyar diagnostikasi, shuningdek, bu patologiya bilan ogʻrigan bemorlarni olib borish va medikamentoz davolash yoʻllari, eng muhimi, vaksinalarni qoʻllash orqali virusli gepatit B ning oldini olish haqida maʼlumotlar keltirilgan.

**VIRAL HEPATITIS B, MODERN VIEWS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT****Z. K. Jumaeva**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

Hepatitis B is an inflammatory lesion of the liver (hepatocytes), the etiological agent being the hepatitis B virus. The disease occurs in an acute (short-term and severe) or chronic (long-term) form. The hepatitis can become chronic with a high risk of death from cirrhosis and liver cancer. This review article provides examples of the study of the disease that develops after infection with viral hepatitis B, what the virus itself is, its worldwide distribution, the study of all three antigens, laboratory tactics - serological, enzyme immunoassay, molecular diagnostics, as well as administration tactics and medication treatment of patients with this pathology and, most importantly, prevention of viral hepatitis B through the use of vaccines.

**Введение.** Несмотря на то, что существуют эффективные вакцины и стратегии лечения против гепатита В (ГВ), он по-прежнему представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире, которая может проявляться в острой, постоянной, тяжелой печеночной недостаточности и формах рака, приводящих к высокой заболеваемости и смертности. Во всем мире 2 миллиарда человек инфицированы ГВ. По оценкам, во всем мире более 292 миллионов человек живут с хроническим гепатитом В (ХГВ). По оценкам, в 2016 году глобальная положительная реакция на поверхностный антиген HB (HBsAg) составила 3,9% [11]. Ежегодно происходит 887 000 смертей из-за ГВ и связанных с ним заболеваний, которые в основном связаны с прогрессирующим фиброзом и циррозом печени. Риск и прогрессирование хронической инфекции зависят от возраста и встречаются главным образом у лиц с ослабленным иммунитетом. Известно, что чем моложе инфицированный человек, тем выше риск развития ХГВ-инфекции. Хотя острая инфекция обычно излечивается у иммунокомпетентных людей, хроническая инфекция развивается примерно у 90% младенцев, 30–50% детей в возрасте пяти лет и 5–10% взрослых [31]. Инфекция ХГВ классифицируется на пять различных клинических стадий в зависимости от HBsAg-положительного результата (I) положительной инфекции по е-антигену гепатита В (HBe Ag); II) HBe Ag-положительный гепатит; III) HBe Ag-отрицательная инфекция; IV) HBe Ag-

негативный гепатит и V) HBsAg-негативные стадии, которые отражают взаимодействие между репликацией HBV и иммунной системой. Скрытая инфекция гепатита В (СГВ) — это еще одна подкатегория, которая характеризуется обнаруживаемой ДНК HBV с неопределяемым антигеном HBs или серологическими маркерами предыдущего воздействия вируса в плазме [2]. СГВ связан с тяжелым повреждением печени и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и представляет риск для отдельных лиц, особенно при гемотрансфузионной инфекции, реактивации ВГВ, хроническом заболевании печени и ГЦК [1]. ВГВ передается от матери к ребенку после контакта с инфицированной кровью или биологическими жидкостями или полового контакта. Кроме того, HBV может выживать и оставаться инфекционным в течение нескольких недель на влажных поверхностях при комнатной температуре [5]. Несмотря на вертикальную передачу от инфицированной матери к ребенку, полового акта с инфицированным партнером, контакта с инфицированной иглой или травм острыми предметами, ВГВ не передается при грудном вскармливании, объятиях, поцелуях, кашле и чихании, а также при совместном использовании еды и питья [21].

Вакцинация против гепатита В является основной и самой безопасной мерой предосторожности от заражения вирусом 17. Вакцина против гепатита В применяется с 1982 года и приводит к резкому снижению заболеваемости вирусом гепатита В во всем мире [30]. Вакцина против ВГВ доступна, ее можно вводить от рождения до старшего возраста. ENGERIX-B®, RECOMBIVAX HB®, HEPLISAV-TM — это три вакцины с одним антигеном, а PEDIARIX®, TWINRIX® — это две комбинированные вакцины, которые лицензированы для использования в США (CDC 2020c). Рекомендуемые графики вакцинации против гепатита В следующие: трехдозовая вакцинация в возрасте 0, 1–2 и 6–18 месяцев моновалентной вакциной против гепатита В (Heplisav-B) для младенцев; трехдозовая вакцинация в возрасте 0, 1–2 и 6 месяцев для непривитых лиц и альтернативная вакцинация двумя дозами Рекомбивакса HB в возрасте 11–15 лет; две дозы вакцины против гепатита В в 18 лет и три дозы вакцины Твинрикс. Твинрикс представляет собой комбинацию вакцин против гепатита А и гепатита В, которую следует вводить лицам старше 18 лет [13]. Чтобы уменьшить распространение инфекции, Европейский регион Всемирной организации здравоохранения рекомендует программы универсальной вакцинации против гепатита В для младенцев, рожденных от HBsAg-положительных матерей, всех младенцев в течение первых 24 часов после рождения, детей до 18 лет и взрослые из групп высокого риска заражения ВГВ, т.е. люди с инфицированными половыми партнерами, мужчины-гомосексуалисты, пациенты, находящиеся на гемодиализе, потребители инъекционных наркотиков и работники здравоохранения [9]. В мае 2016 г. ВОЗ представила первую Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг., призванную положить конец новым инфекциям ХГВ на 90% и снизить уровень смертности на 65% к 2030 г. [32].

Одной из наиболее тяжелых форм гепатита является гепатит дельта, также известный как гепатит D. Инфекция может развиваться у людей, инфицированных ВГВ (Gilman et al. 2019). Во всем мире около 5% случаев ВГВ являются также инфицированы вирусом гепатита D (HDV) [33]. Лица с HBsAg-положительным диагнозом, повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и неопределяемой ДНК ВГВ должны быть проверены на антитела к HDV и РНК HDV (Gilman et al. 2019). Коинфекция HBV-HDV является тяжелой, и риск прогрессирования заболевания печени, рака печени, раннего декомпенсированного цирроза печени и печеночной недостаточности выше (ВОЗ, 2020). Хотя эффективной вакцины против HDV не существует, вакцинация против HBV также играет значительную роль в защите от дельта-инфекции.

HBV представляет собой частично двухцепочечный ДНК-вирус длиной 3,2 тыс. оснований, который в течение своего жизненного цикла трансформируется из прегеномной рибонуклеиновой кислоты (РНК) в ДНК путем обратной транскрипции. Геном состоит из внешней липидной оболочки и внутреннего ядра нуклеокапсида, кодируемого четырьмя перекрывающимися открытыми рамками считывания, названными С, Х, Р и S [4]. Хотя он известен как вирус с высокой способностью к репликации, из-за отсутствия корректирующего фермента обратной транскриптазы естественные мутации могут возникать в различных областях генома. Эти области могут кодировать полимеразу, поверхностный антиген, промотор core/prescore и содержать гены Х, которые существенно влияют на экспрессию

HBsAg и прогрессирование ГЦК [3]. Кроме того, из-за полного перекрытия генов *pol* и *S* мутации устойчивости к лекарствам и нуклео(т)идам, возникающие в гене *pol*, могут привести к изменениям в его продукте HBsAg [7].

Мутации в гене *S*, который кодирует преконовые и коровые белки, значимо коррелируют с прогрессированием заболевания печени у пациентов с ХГВ (Al-Qahtani et al. 2018). Обычно выявляются изменения аминокислотных последовательностей: W28\*, G29D, G1896A, G1899A, G1862T в преконовых белках, влияющих на HBeAg, и F24Y, E64D, E77Q, A80I/T/V, L116I, E180A в коровых белках. и связано с клинической тяжестью [25].

Глобальное распределение генотипов HBV различается в разных географических регионах и регионах мира (Rajotiya et al. 2017). Согласно филогенетическому анализу, HBV на сегодняшний день классифицируется на десять генотипов (A–J) и 40 субгенотипов [19]. Генотип A преобладает в Северо-Западной Европе, Северной Америке и Африке; генотипы B и C преобладают в странах Восточной Азии и Дальнего Востока, тогда как генотип D широко распространен во всем мире [29]. Генотип E встречается только в Западной Африке (Ambachew et al. 2018). Генотип F был обнаружен в Центральной и Южной Америке, а генотип G — в Турции, Франции, Канаде, Вьетнаме, Германии и Америки. Генотипы H и I были выделены в Центральной Америке, Мексике, Вьетнаме и Лаосе; недавно идентифицированный генотип J был обнаружен только в Японии [8]. В зависимости от HBsAg-положительности распространенность инфекции HBV классифицируется на низкую (<2), низко-среднюю (2–4,9%), высокую промежуточную (5–7,9%) и высокую ( $\geq 8$ ) [6]. HBsAg вызывает наибольшую озабоченность, особенно в регионах западной части Тихого океана с серопозитивностью 6,25. Глобальная распространенность инфекции ХГВ в регионе Восточного Средиземноморья, Юго-Восточной Азии и Европейском регионе оценивается в 3,3%, 2,0% и 1,6% соответственно. Сообщается, что генотипы и субгенотипы HBV эффективно влияют на передачу, прогрессирование и результаты лечения заболевания [22]. Таким образом, выявление мутаций и генотипов HBV имеет важное значение как для проявления заболевания, так и для выявления лиц, подверженных риску прогрессирования инфекции.

В этом обзоре описаны вирусологические анализы, включая серологические и молекулярные методы диагностики инфекции HBV, а также обновленная информация о наиболее эффективных стратегиях лечения вируса для предотвращения прогрессирования печени и цирроза печени у хронических носителей HBV.

### ***Лабораторная диагностика вирусного гепатита В***

Первоначальная оценка инфекции HBV начинается с сбора анамнеза пациента, физического осмотра, оценки активности заболевания печени и интерпретации различных маркеров гепатита и/или их комбинаций, таких как HBsAg, коровый антиген HB (HBcAg), HBeAg, поверхностные антитела HB (анти-HBs)/HBsAb, коровое антитело HB (анти-HBc), анти-HBc IgM, антитело HB e (анти-HBe) и сосредоточиться на обнаружении антигенов и антител (ВОЗ 2017b). Фонд гепатита В (HBF) рекомендует проверять всех взрослых на наличие гепатита В с помощью панели тройных серологических маркеров, включающей HBsAg, антиBs и общее количество анти-HBc (HBF 2018b). Для классификации фаз инфекции у пациентов, инфицированных ВГВ, необходимо провести следующее: I) анализы на HBsAg, HBeAg/анти-HBe, ДНК HBV; II) анализы крови печени, включая аспартатамино-трансферазу (АСТ), аланин-трансферазу (АЛТ), и III) транзитную эластографию (фиброскан) в качестве неинвазивного теста или игольчатую биопсию печени в качестве инвазивного метода выявления цирроза печени [23].

### **Серологические маркеры ВГВ**

Различные серологические анализы позволяют обнаружить вирусспецифические антигены и антитела, которые появляются во время и после заражения ВГВ. Эти тесты используются для определения того, восприимчив ли пациент к инфекции или имеет иммунитет из-за перенесенной инфекции или вакцинации против ВГВ [9]. В настоящее время используются различные серологические диагностические тесты, в том числе экспресс-диагностические тесты и лабораторные иммуноанализы, такие как иммуноферментный анализ (ИФА), хемилюминесцентный иммуноанализ (ХЛИА), электрохемилюминесцентный иммуноанализ (ЭКЛ) [17]. Эти тесты могут проводиться с использованием образцов сыворотки, плазмы и/или капиллярной/венозной цельной крови и ротовой жидкости для выявления

ния присутствия антигенов или антител против вируса с высокой аналитической чувствительностью, специфичностью и точностью (ВОЗ 2017b). Лабораторные отчеты предоставляются качественно или количественно в международных единицах (МЕ) или значениях сигнала на пороговое значение [18].

**HbsAg.** HBsAg представляет собой белок оболочки, который экспрессируется на поверхности инфекционного вириона, называемого частицами Дейна. Обнаружение HBsAg в сыворотке указывает на текущую инфекцию HBV. Положительный результат на HBsAg можно оценить с помощью второго теста на поверхностный антиген перед дальнейшей оценкой ДНК HBV в регионах с распространенностью HBsAg < 0,4 (ВОЗ 2017b). Инкубационный период гепатита составляет 90 дней (60–150 дней) после заражения HBV, а HBsAg появляется в крови примерно в течение шести недель (1–10 недель) после первого контакта с вирусом. В период иммунологического окна HBsAg может быстро исчезнуть без появления поверхностных антител HB, и антитела IgM являются единственным свидетельством инфекции в этот период [27]. Если положительный результат HBsAg сохраняется через шесть месяцев, это указывает на прогрессирование хронической инфекции. Количественный иммунохемилюминесцентный анализ проводится для оценки уровней HBsAg у пациентов с ХГВ и является полезным маркером для пациентов с ХГВ, получавших интерферон альфа (ИФН- $\alpha$ ), с отрицательным HBeAg (EASL 2017).

**Anti-HBc.** Обнаружение антигенов анти-HBc подтверждает контакт с ВГВ и указывает на острую, хроническую или разрешившуюся инфекцию, но не на иммунитет, вызванный вакциной (Terrault et al. 2018). Наличие антител IgM вместе с положительным результатом HBsAg обычно указывает на острую инфекцию, которая обычно сохраняется положительной в течение не более шести месяцев (Jackson et al. 2018). Лица с положительным результатом на коровые антитела и отрицательные на поверхностные антитела к HB являются хроническими инфицированными и имеют пониженный риск реактивации HBV. Также нет клинической пользы от вакцинации для группы лиц, у которых положительный результат только на основные антитела из-за воздействия HBV, или для людей, которые положительны на анти-HBc и анти-HBs в результате иммунного контроля [10].

**HBeAg and anti-HBe.** Наличие HBeAg, коррелирующее с активной репликацией вируса, свидетельствует о заразности пациента. Тогда как появление анти-HBe указывает на низкий уровень репликации вируса и является убедительным доказательством разрешения инфекции. Эти тесты часто используются для определения фазы инфекции ХГВ.

**Anti-HBs или HBsAb.** Наличие анти-HBs указывает на выздоровление и иммунизацию против инфекции HB либо с помощью вакцины HB, либо предшествующей инфекции. Людям, чьи родственники первой линии или половые партнеры являются хроническими носителями, рекомендуется пройти вакцинацию, если их тройные серологические скрининговые тесты отрицательны. Титр анти-HBs должен быть  $\geq 10$  мМЕ/мл, чтобы обеспечить защитный эффект [15].

### Молекулярные анализы

Методы молекулярной диагностики используются для количественного определения ДНК ВГВ, генотипирования, выявления мутаций, устойчивых к лекарственным препаратам, а также анализа предядерных/основных мутаций (Villar et al., 2015). В настоящее время используются ПЦР-анализ UltraQual HBV, тест COBAS AmpliScreen HBV, анализ Procleix Ultrio, Procleix Ultrio. Plus Assay и COBAS TaqScreen MPX Test — это одобренные FDA тесты амплификации нуклеиновых кислот (НАТ), используемые для диагностики инфекции HB.

**Количественное определение ДНК HBV.** Количественное определение ДНК HBV. ДНК HBV с помощью НАТ используется для определения инфекционности отдельных лиц и инфекционности HBsAg-положительных беременных женщин с целью предотвращения риска передачи инфекции от матери ребенку и принятия решения о необходимости лечения заболевания. Измерение ДНК ВГВ с помощью молекулярных технологий позволяет на ранней стадии выявить людей из группы риска до появления HBsAg и исключить СГБ [28]. Тестирование ДНК ВГВ также используется для мониторинга ответа на лечение у пациентов с ХГВ (ВОЗ, 2017b). Вирусная нагрузка HBV обычно измеряется либо в МЕ/мл, либо в копиях/мл с помощью ультрафиолетовой (УФ) спектрофотометрии, ПЦР в реальном времени (от -ПЦР), цифровой ПЦР, петлевой изотермической амплификации, транскрипционно-

опосредованной амплификации. (ТОА), амплификация на основе последовательностей нуклеиновых кислот, амплификация по катящемуся кругу, а также электрохимические, кварцевые микровесы, микроантилеверы и биосенсоры поверхностного плазмонного резонанса [27].

**Генотипирование ДНК HBV, лекарственная устойчивость, мутации preC/core.** На сегодняшний день идентифицировано десять генотипов HBV, от А до J, и более 40 субгенотипов, которые различаются более чем 8% и 4–8% нуклеотидной дивергенцией в геноме соответственно [16]. Различные генотипы и субгенотипы имеют различное географическое распространение и коррелируют с персистенцией вирусной нагрузки, риском развития цирроза печени, сероклиренсом HBsAg, ответом на противовирусную терапию и прогнозом из-за наличия мутаций [30]. Известно, что у пациентов, инфицированных генотипом А ВГВ, вероятность развития ХГВ-инфекции выше, чем у пациентов, инфицированных генотипом В, связанным с развитием противовирусной резистентности, или генотипом С, связанным с острым гепатитом. Генотипирование HBV для первоначального диагноза не требуется; однако секвенирование генома для оценки генотипов HBV и мутаций лекарственной устойчивости является полезным параметром для пациентов с риском развития ГЦК, чтобы контролировать эффективность терапии [27].

Существует множество систем генотипирования, включая обратную гибридизацию, полиморфизм рестриционных фрагментов (RFLP), мультиплексную вложенную ПЦР или ПЦР в реальном времени, микрочипы олигонуклеотидов, обратный дот-блоттинг, массовый полиморфизм рестриционных фрагментов (RFMP) и анализ захватчиков. Молекулярную идентификацию генотипов ВГВ также можно провести путем секвенирования всего генома ВГВ с последующим филогенетическим анализом [22].

Помимо генотипирования HBV, мутации лекарственной устойчивости HBV также проверяются с помощью анализов на основе последовательностей. Было разработано несколько анализов на основе последовательностей, таких как анализ с линейным зондом; однако из-за своей точности секвенирование по Сэнгеру ПЦР-ампликона из области обратной транскриптазы HBV принято в качестве «золотого стандарта». ПЦР в реальном времени снижает риск заражения благодаря своей применимости и скорости. Поэтому его широко используют для выявления мутаций, устойчивых к лекарствам [28].

#### ***Лечение вирусного гепатита В***

Основная цель лечения — спасти жизни за счет снижения смертности от рака печени, трансплантации печени, замедления или обращения вспять прогрессирования заболевания печени и инфекционности (Terrault et al. 2018). В настоящее время существует семь одобренных препаратов: две формы стандарта IFN и пегилированного интерферона (Peg IFN) и пять нуклеотидных аналогов (NUC): ламивудин (LAM), телбивудин, энтекавир (ETV), адефовир (ADV) и тенофовир. (TDF) [7]. Рекомендации предлагают либо стандартные, либо пег-ИФН- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) иммуномодуляторы, такие как стандартный или пег-ИФН- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ), или NUC, такие как LAM адефовирдипивоксил, ETV, TDF или телбивудин, в качестве альтернативы лечения пациентов с ХГВ [18].

ИФН- $\alpha$  представляет собой защиту хозяина от инфекций HBV с помощью интерферон-стимулируемых генов (ISG), которые выполняют аморальные противовирусные функции против различных вирусов (Liang et al. 2015). Некоторые исследования показали, что у 76–94% людей ответ на лечение является продолжительным и связан с более подтвержденными клиническими результатами с точки зрения осложнений, связанных с печенью, и выживаемости [24].

IFN- $\alpha$ -2a/b был первым сертифицированным препаратом для лечения ХГВ-инфекции и заменил стандартный IFN- $\alpha$ -2b из-за фармакокинетических свойств. Пегилирование используется для увеличения периода полураспада интерферона (Lok and McMahon 2009). В исследовании сообщалось, что процент достижения результатов лечения Пегасисом составляет 24% по сравнению с 12% стандартным интерфероном (Cooksley et al. 2003). LAM представляет собой цитидин NUC, который предотвращает активность фермента обратной транскриптазы HBV; однако уровень резистентности из-за мутаций в локусе полимеразы HBV высок [13]. Hepsera — торговое название адефовирдипивоксила, а ADV — NUC. Hepsera имеет некоторые побочные эффекты, включая сыпь, отек горла, губ, языка, лица, затруд-

ненное дыхание и дисфункцию проксимальных канальцев почек (Ho et al. 2015). Несмотря на побочные эффекты, уровень резистентности к ADV ниже, чем к LAM. Бараклюд или ETV является мощным ингибитором фермента ДНК-полимеразы HBV, и резистентность к нему наблюдается редко [27].

NUC нового поколения действуют путем ингибирования репликации ДНК HBV путем нормализации уровня АЛТ. К сожалению, использование NUC основано на долгосрочной терапии и вызывает мутантную инфекцию, связанную с препаратом. NUC редко полностью устраняют хроническую инфекцию HBV и репликацию HBV (Jeng et al., 2010). В последние годы исследовались монотерапия или комбинированная терапия NUC или ИНФ при лечении ХГВ с целью минимизации терапии. Поскольку комбинация NUC и ИФН может ингибировать более чем один этап жизненного цикла HBV, помимо воздействия на этап обратной транскриптазы посредством монотерапии NUC [25].

Химическое название TAF — L-аланин, 1-метилэтиловый эфир, (2E)-2-бутендиоат [16]. Фармакокинетика TAF является линейной и дозозависимой. По данным 28-дневного исследования фазы 1b, в котором оценивалась противовирусная активность, безопасность и фармакокинетика у пациентов с ХГВ, было обнаружено, что TAF хорошо переносимо и безопасно. Однако сообщалось также о некоторых побочных эффектах, включая головную боль, тошноту, усталость, кашель и запор. Противовирусный эффект TAF в течение 4 недель был продемонстрирован изменениями уровней ДНК HBV в сыворотке групп пациентов, получавших лечение в том же исследовании [3].

**Заключение.** В обзоре обобщены серологические, молекулярные методы диагностики и современные стратегии лечения инфекции ВГВ. Первоначальная диагностика с помощью серологических анализов используется для обнаружения HBsAg и других антигенов и антител HBV. Затем проводятся молекулярные анализы для проверки первого этапа диагностики, количественной оценки вирусной нагрузки ВГВ, идентификации генотипов ВГВ и определения мутации лекарственной устойчивости. Хотя молекулярные анализы часто предпочитают из-за их высокой чувствительности, высокая стоимость, необходимость в опытном персонале и многочисленное оборудование для анализа являются основными ограничениями молекулярного анализа. В будущем существует потребность в новых технологиях, таких как биосенсоры, которые обеспечивают более быстрое получение результатов, не только с высокой специфичностью, чувствительностью и низкой стоимостью, но и с низким соотношением ложноположительных/отрицательных результатов, что может сыграть значительную роль в скрининге, диагностике, и ведение инфекции HBV. Дополнительные технологии также могут помочь в разработке новых целей лечения. Для эффективного контроля инфекции ВГВ потребуется сочетание терапии ВГВ и низкомолекулярных препаратов или биологических препаратов.

#### Использованная литература:

1. Abdul Basit S, Dawood A, Ryan J, Gish R. Tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Jul 03;10(7):707–716.
2. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, Flaherty JF, Lawson E, Zhao S, Subramanian GM, et al. Twentyeight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2015 Mar;62(3):533–540.
3. Aghasadeghi MR, Aghakhani A, Mamishi S, Bidari-Zerehpooch F, Hagh Ashtiani MT, Sabeti S, Banifazl M, Karami A, Bavand A, Ramezani A. No evidence of occult HBV infection in population born after mass vaccination. *Wien Med Wochenschr*. 2020 Jun; 170(9–10):218–223.
4. Al-Qahtani AA, Al-Anazi MR, Nazir N, Abdo AA, Sanai FM, Al-Hamoudi WK, Alswat KA, Al-Ashgar HI, Khan MQ, Albenmoussa A, et al. The correlation between hepatitis B virus Precore/core mutations and the progression of severe liver disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 22;8:355.
5. Al-Sadeq DW, Taleb SA, Zaied RE, Fahad SM, Smatti MK, Rizeq BR, Al Thani AA, Yassine HM, Nasrallah GK. Hepatitis B virus molecular epidemiology, host virus interaction, co infection, and laboratory diagnosis in the MENA Region: an Update. *Pathogens*. 2019 May 11;8(2):63.
6. Ambachew H, Zheng M, Pappoe F, Shen J, Xu Y. Genotyping and sero-virological characterization of hepatitis B virus (HBV) in blood donors, Southern Ethiopia. *PLoS One*. 2018 Feb 20;13(2):e0193177.
7. Arikan A, Şanlıdağ T, Süer K, Sayan M, Akçali S, Güler E. [Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Northern Cyprus] (in Turkish). *Mikrobiyol Bul*. 2016 Jan 7;50(1):86–93.
8. Arikan A, Sayan M, Sanlıdağ T, Suer K, Akçali S, Guvenir M. Evaluation of the pol/S gene overlapping mutations

- in chronic hepatitis B patients in Northern Cyprus. *Pol J Microbiol.* 2019 Sep; 68(3):317–322.
9. Arian A, Sayan M. Comparison of Qiagen and Iontek hepatitis B virus DNA polymerase chain reaction quantification kits in chronic hepatitis B patients infected with hepatitis B genotype D. *Viral Hepat J.* 2020 Apr 28;26(1):9–13.
  10. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther.* 2007;12(3): 345–353.
  11. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis GV. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(4):480–490.
  12. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2003 Jul;10(4):298–305.
  13. De Almeida RW, Espirito-Santo MP, Sousa PSF, de Almeida AJ, Lampe E, Lewis-Ximenez LL. Hepatitis B virus DNA stability in plasma samples under short-term storage at 42°C. *Braz J Med Biol Res.* 2015 Jun;48(6):553–556.
  14. Dini G, Toletone A, Barberis I, Debarbieri N, Massa E, Paganino C, Bersi F, Montecucco A, Alicino C, Durando P. Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: A cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Feb;13(2):440–444.
  15. Dynavax. Hepatitis B Recombinant vaccine [Internet]. 2018 [cited 2018 Feb]. Available from <https://investors.dynavax.com/static-files/f93ec0ea-c184-4afb-b2d6-98ebd0030a79>
  16. EASL. HBV 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [Internet]. Geneva (Switzerland): European Association for the Study of the Liver; 2017 [cited 2020 Mar]. Available from <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepB-English-report.pdf>
  17. Fletcher GJ, Eapen CE, Abraham P. Hepatitis B genotyping: the utility for the clinicians. *Indian J Gastroenterol.* 2019 Oct 15;39(4): 315–320. <https://doi.org/10.1007/s12664-019-00995-y>
  18. Ganczak M, Topczewska K, Budnik-Szymoniuk M, Korzeń M. Seroprevalence of anti-HBc, risk factors of occupationally acquired HBV infection and HBV vaccination among hospital staff in Poland: a multicenter study. *BMC Public Health.* 2019 Dec;19(1):298.
  19. Gilead Sciences. Prescribing information: VEMOLIDY® (tenofovir alafenamide) [Internet]. Foster City (USA): Gilead Sciences; 2015 [cited 2020 Sep]. Available from [https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/liver-disease/vemlidy/vemlidy\\_pi.pdf](https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/liver-disease/vemlidy/vemlidy_pi.pdf)
  20. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol.* 2019 Aug 28; 25(32):4580–4597.
  21. HBF. About the Hepatitis B Foundation. Doylestown (USA): Hepatitis B Foundation; 2018a [cited 2020 Sep 3]. Available from <https://www.hepb.org/assets/Uploads/About-the-Hepatitis-B-Foundation-Fact-Sheet-final-8-28-18.pdf>
  22. Ho EY, Yau T, Rousseau F, Heathcote EJ, Lau GKK. Preemptive adefovir versus lamivudine for prevention of hepatitis B reactivation in chronic hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Hepatol Int.* 2015 Apr;9(2):224–230.
  23. Huang D, Lin T, Wang S, Cheng L, Xie L, Lu Y, Chen M, Zhu L, Shi J. The liver fibrosis index is superior to the APRI and FIB-4 for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients in China. *BMC Infect Dis.* 2019 Dec;19(1):878.
  24. Hyun Kim B, Ray Kim W. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018 Jul;12(1): 1–4.
  25. Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, Standring DN, Zahler R, Colonno RJ. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Jul;41(7):1444–1448.
  26. Jackson K, Locarnini S, Gish R. Diagnostics of Hepatitis B virus: standard of care and investigational. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018 Jul;12(1):5–11.
  27. Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World J Clin Cases.* 2018 Nov 6;6(13):589–599.
  28. Jeng WJ, Sheen IS, Liaw YF. Hepatitis B virus DNA level predicts hepatic decompensation in patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;8(6):541–545.
  29. Kim H, Lee SA, Do SY, Kim BJ. Precore/core region mutations of hepatitis B virus related to clinical severity. *World J Gastroenterol.* 2016;22(17):4287–4296.
  30. Kırdar S, Yaşa MH, Sayan M, Aydın N. [HBV pol/S gene mutations in chronic hepatitis B patients receiving nucleoside/nucleotide analogues treatment] (in Turkish). *Mikrobiyol Bul.* 2019;53(2):144–155.
  31. Kmet Lunacek N, Poljak M, Meglic-Volkar J, Rajter M, Prah J, Lesnicar G, Selic Kurincic T, Baklan Z, Remec T, Pal E, et al. Epidemiological, virological and clinical characteristics of hepatitis B virus genotypes in chronically infected persons in Slovenia. *Hepat Mon.* 2017 Mar 04;17(3):e43838.
  32. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, et al.; BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006 Mar 09;354(10):1011–1020.
  33. Liang TJ, Block TM, McMahon BJ, Ghany MG, Urban S, Guo JT, Locarnini S, Zoulim F, Chang KM, Lok AS. Present and future therapies of hepatitis B: from discovery to cure. *Hepatology.* 2015 Dec;62(6):1893–1908.