

«ДОРОЖНАЯ КАРТА» БИОМАРКЕРОВ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ HBV-ИНФЕКЦИИ



¹Н. Д. Коломиец, ²О. Н. Романова, ³В. М. Цыркунов, ⁴В. С. Высоцкая, ⁵Е. В. Гапеенко

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

⁴Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

⁵Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, аг. Лесной, Минский район, Беларусь

Введение. Вирус гепатита В (HBV) вызывает как острую, так и хроническую инфекцию, которая может протекать бессимптомно, в легкой форме или в виде тяжелого или молниеносного гепатита. Тестирование на маркеры HBV и установление диагноза гепатита В (ГВ) – ключевой компонент эффективного влияния на течение эпидемического процесса и открывает возможность лицам с хроническим гепатитом В (ХГВ) получить эффективную помощь, чтобы предотвратить или затормозить прогрессирующее поражение печени.

Цель исследования – представить диагностическую «дорожную карту» биомаркеров HBV для врачей разных специальностей, занимающихся вопросами диагностики, лечения, диспансеризации и профилактики HBV-инфекции.

Материал и методы. Осуществлен электронный поиск в PubMed, UpToDate, Scopus, Web of Science, eLibrary, CDC, ECDC, WHO/ВОЗ с использованием ключевых слов. В соответствии с заданными критериями поиска и целью исследования, изучены названия, аннотация и полный текст научных статей, что в полном объеме отражено в списке литературных источников.

Результаты. Дана характеристика естественного течения ХГВ, на фоне которого рассматриваются известные диагностические маркеры и новые серологические возможности мониторинга лечения, такие как ядерный антиген (HBcrAg), прегеномная РНК (pgRNA), количественное определение антител – qAnti-HBc. Диагностическая и прогностическая эффективность «классических» и «новых» биомаркеров при их совместном применении открывает новые возможности для решения эпидемиологических или клинических задач.

Выводы. Труднодоступность новых тестов в виде коммерческих диагностических наборов осложняет применение части из них, по крайней мере – HBcrAg, pgRNA, qAnti-HBc, находящихся в «листе ожидания» для внедрения.

Ключевые слова: гепатит В, биомаркеры вируса В, дорожная карта.

«ROAD MAP» OF BIOMARKERS IN THE NATURAL HISTORY OF HBV INFECTION

¹N. Kolomiets, ²O. Romanova, ³V. Tsyrukunov, ⁴V. Vysotskaya, ⁵E. Gapeenko

¹Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

⁴Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

⁵N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk District, Belarus

Background. Hepatitis B virus (HBV) causes both acute and chronic infection that can be asymptomatic or mild, occur as severe or fulminant hepatitis. Testing for HBV markers and establishing a diagnosis of hepatitis B are a key component affecting the epidemic process and allowing people with CHB to receive effective care to prevent or slow down progressive liver damage.

Objective. To present a diagnostic «road map» of HBV biomarkers for doctors of various specialties involved in the diagnosis, treatment, screening and prevention of HBV infection.

Material and methods. An electronic search was carried out on PubMed, UpToDate, Scopus, Web of Science, eLibrary, CDC, ECDC, WHO/WHO using key words. In accordance with the specified search criteria and the purpose of the study; the titles, abstracts and full texts of scientific articles were studied, that is fully reflected in the list of references.

Results. There have been provided a description of CHB natural history, its well-known diagnostic markers and new serological opportunities for medical monitoring, such as nuclear antigen (HBcrAg), pregenomic RNA (pgRNA) as well as quantitative determination of antibodies - qAnti-HBc. The diagnostic and prognostic effectiveness of "classical" and "new" biomarkers when used together opens up new opportunities for solving epidemiological or clinical problems.

Conclusions. The unavailability of new tests in the form of commercial diagnostic kits complicates the use of some of them, at least that of HBcrAg, pgRNA, qAnti-HBc, which are on the "waiting list" for implementation.

Keywords: hepatitis B, biomarkers of the B virus, road map.

Автор, ответственный за переписку:

Коломиец Наталья Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», e-mail: ndkolomiets@mail.ru

Для цитирования: "Дорожная карта" биомаркеров при естественном течении HBV-инфекции / Н. Д. Коломиец, О. Н. Романова, В. М. Цыркунов, В. С. Высоцкая, Е. В. Гапеев // Гепатология и гастроэнтерология. 2024. Т. 8, № 1. С. 4-10. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-1-4-10>.

Corresponding author:

Kolomiyets Natalya D., PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, e-mail: ndkolomiets@mail.ru

For citation: Kolomiets N, Romanova O, Tsyrcunov V, Vysotskaya V, Gapeenko E. "Road map" of biomarkers in the natural course of HBV infection. *Hepatology and Gastroenterology*. 2024;8(1):4-10. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-1-4-10>.

Введение

Вирус гепатита В (HBV) вызывает как острую, так и хроническую инфекцию, которая может протекать бессимптомно, в легкой форме или в виде тяжелого или молниеносного гепатита.

Острый гепатит В (ОГВ) проявляется острым воспалением печени и гепатоцеллюлярным некрозом с уровнем летальности 0,5-1%, но, как правило, завершающееся спонтанным выздоровлением без лечения [1].

Хронический гепатит В (ХГВ) имеет широкий спектр расстройств и определяется по критерию устойчивой HBV-инфекции (присутствие обнаруживаемого HBsAg в крови или сыворотке крови в течение свыше 6 месяцев) с наличием или отсутствием активной репликации вируса и с признаками воспалительного поражения клеток печени. Ключевой фактор риска хронической инфекции – возраст. Хроническое течение наиболее часто наблюдается в исходе острой инфекции у новорожденных (90% новорожденных от матерей, положительных на HBeAg), а также у детей до 5 лет (20-60%), реже у взрослых [1].

Гепатит В (ГВ) имеет глобальный ареал распространения и, по данным ВОЗ, в мире более 2 млрд человек инфицированы HBV, в том числе около 257 млн, преимущественно взрослых, родившихся до введения вакцинопрофилактики, имеют хроническую форму инфекции [1, 2]. В странах Европы более 15 млн людей страдают хронической инфекцией, вызванной HBV, при прогрессировании которой у 20-30% пациентов может возникнуть цирроз печени и/или гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [3]. Несмотря на успехи, достигнутые вакцинацией, ежегодно продолжает выявляться около 1,5 млн новых случаев инфицирования, а это означает, что многие инфицированные HBV лица не знают своего статуса и не только не получают необходимого лечения, но и становятся источником инфекции для других лиц. Таким образом, тестирование на маркеры HBV и установление диагноза ГВ – ключевой компонент эффективного влияния на

течение эпидемического процесса, открывает возможность лицам с ХГВ получить эффективную помощь, чтобы предотвратить или затормозить прогрессирующее поражение печени [4].

Цель исследования – представить диагностическую «дорожную карту» биомаркеров HBV для врачей разных специальностей, занимающихся вопросами диагностики, лечения, диспансеризации и профилактики HBV-инфекции.

Материал и методы

При подготовке работы осуществлен электронный поиск в PubMed, UpToDate, Scopus, Web of Science, elibrary, CDC, ECDC, WHO/ВОЗ с использованием ключевых слов – ВГС, ХГВ, биомаркеры ВГВ, HBsAg, HBeAg, HBcrAg антитела к ВГВ, pgRNA, qAnti-HBc, качественное и количественное определение, вирусологические и серологические маркеры – в период с 1 декабря 2023 г. до 20 апреля 2024 г. Изучены название, аннотация и полный текст научных статей, соответствие с заданными критериями поиска и целью исследования, что в полном объеме отражено в списке литературных источников.

Результаты и обсуждение

Естественное течение ХГВ определяется сложным взаимодействием факторов вируса (генотип, мутации, концентрация DNA HBV в крови), хозяина (пол, возраст, время инфицирования, семейный анамнез), экзогенное воздействие (афлатоксины, ко-инфекция HDV, HCV, HIV, шистосомоз, алкоголь и другие) [5]. Заболевание прогрессирует нелинейно, проходя ряд четко очерченных фаз: HBeAg-положительный ХГВ (фаза иммунной толерантности, статус хронического носительства HBV), HBeAg-положительный ХГВ (фаза иммунного клиренса, статус иммунной активной фазы), HBeAg-негативный ХГВ (фаза иммунного контроля, статус неактивного носителя HBsAg) и HBeAg-негативный ХГВ (фаза реактивации) (таблица) [6, 7].

Таблица – Фазы и основные маркеры ХГВ [5, 6]**Table** – Phases and main markers of CHB [5, 6]

| Фазы ХГВ/ маркеры | (+) HBeAg, фаза иммунной толерантности, статус хронич. носительства HBV | (+) HBeAg, фаза иммунного кли- ренса, статус иммун- ной активной фазы | (-) HBeAg, фаза иммунного кон- троля, статус неактив- ного носителя HBsAg | (-) HBeAg-негативный ХГВ (фаза реактивации) |
|-----------------------|---|--|--|--|
| HBsAg ME/мл) | >10 ⁴ | + | <10 ³ | + |
| DNA HBV (ME/мл) | >10 ⁷ | 10 ⁵ -10 ⁷ | <10 ³ | 10 ³ -10 ⁵ |
| anti-HBe | - | - | + | + |
| АлАТ | Менее верхней грани- цы нормы | Повышенный (постоянно или периодически) | Менее верхней границы нормы | Повышенный (постоянно или периодически) |
| Печень, гистология | нет/ минимальное некро- воспаление и фиброз | Выраженное некровос- паление и/или фиброз | Минимальное/ среднее воспаление, но разные стадии фиброза | Выраженное некровос- паление и/или фиброз |

Следует отметить, что определение фаз HBV-инфекции с использованием вирусологических, биохимических и гистологических маркеров все еще затруднено. Кроме того, не все пациенты с HBV-инфекцией последовательно переживают вышеперечисленные фазы. Более того, продолжительность разных фаз разная, переход от одной фазы к другой может быть настолько быстрым, что отдельные фазы нередко остаются не распознаны в клинической практике. У большинства подростков и взрослых, минув «фазу иммунной толерантности», сразу развивается «фаза иммунного клиренса». В целом фазы ХГВ не вполне соответствуют клиническому диагнозу и показаниям к началу противовирусной терапии [5, 7].

Обычно ежегодно 2-15% HBeAg-положительных пациентов с ХГВ имеют сероконверсию и затем у 0,5-1,0% пациентов наступает клиренс HBsAg. У пациентов в возрасте до 40 лет с повышенным уровнем АЛТ, генотипом А сероконверсия HBeAg происходит чаще [6]. Однако есть данные, что даже через 10 лет после клиренса HBsAg примерно у 17,8% пациентов тест на ДНК HBV в сыворотке положительный, а у пациентов старше 50 лет или у пациентов с циррозом печени, ко-инфекцией HDV, гепатитом С имеется высокий риск развития ГЦК [7, 8].

«Дорожная карта» биомаркеров HBV. Для диагностики инфекции, скрининга и оценки статуса пациента достаточно долго использовали набор вирусных биомаркеров, основные из которых по праву сегодня могут быть отнесены к классическим, тем не менее, расширение возможностей некоторых тестов в сторону количественного определения и появление принципиально новых биомаркеров значительно расширило возможности трактования естественного течения

ГВ и открыли новые возможности для мониторинга, скрининга и лечения хронических форм инфекции.

ДНК ВГВ (DNA HBV) представляет собой примечательный вирусологический маркер инфицирования организма человека. Анализ DNA HBV может осуществляться как качественно, так и количественно, что дает возможность глубокого понимания динамики инфекции. Качественный анализ позволяет выявить наличие ВГВ в организме и оценить степень его активности, хотя пациенты с неопределяемой ДНК могут быть все еще заразными. В свою очередь количественное определение вирусной нагрузки (ВН) позволяет идентифицировать интенсивность репликации, оценить эффективность терапии или даже предсказать возникновение резистентности к антивирусным препаратам. Снижение концентрации DNA HBV в крови в течение 3-6 месяцев после начала терапии служит индикатором эффективности противовирусного лечения. В случае отсутствия такого снижения или увеличения ВН на фоне терапии требуется пересмотр схемы лечения. Имеется прямая связь между концентрацией DNA HBV в крови и исходом ОГВ. При низком уровне виремии вероятность перехода инфекции в хроническую форму невысокая, а при высокой ВН хронизация возникает достаточно часто, делая пациента потенциальным источником инфекции.

Поверхностный белок HBV – HBsAg. Основным маркером ГВ, указывающим на наличие инфекции, по-прежнему признается HBsAg. Это первый иммунологический маркер инфекции, в большинстве случаев появляется в сыворотке в инкубационном периоде – за несколько недель до начала клинических проявлений (желтухи). При остром течении гепатита HBsAg выяв-

ляется в крови в течение 5-6 (чаще 1-4) месяцев. Обнаружение HBsAg в крови более 6 месяцев после начала болезни указывает на возможную хронизацию процесса. Примерно 5-10% взрослых и 90% новорожденных не могут элиминировать вирус после заболевания и становятся хроническими пожизненными носителями HBsAg (ранее – здоровое носительство HBsAg) [9]. Тест на HBsAg остается положительным, даже когда уровень ВН снижается до неопределяемого уровня.

Концентрация HBsAg варьирует в зависимости от фазы заболевания, имеет более высокий уровень в период активной репликации (+HBeAg), что делает тест на данный маркер важным при мониторинге лечения (указывает на риск рецидива после прекращения приема нуклеоз(т)идов – NUC), для прогнозирования прогрессирования заболевания и риска развития ГЦК. Концентрация HBsAg <1000 МЕ/мл может указывать на функциональное излечение [10, 11]. Важно помнить, что количественное определение HBsAg не заменяет определение DNA HBV и должно интерпретироваться совместно с другими маркерами на разных клинических стадиях инфекции. Следует учитывать, что при скрытой (окультной) инфекции HBsAg не определяется, несмотря на персистенцию сссDNA HBV, что обычно считается следствием подавления репликации вируса и экспрессии генов, вызванного эпигенетическими механизмами и/или иммунным контролем хозяина.

У некоторых пациентов отсутствие HBsAg в сыворотке может быть связано с инфицированием генетическими вариантами HBV, несущими мутации на уровне гена S, что приводит к выработке модифицированного HBsAg, который не обнаруживается даже чувствительными, коммерчески доступными анализами [6, 12]. Временный (обычно до 14 дней) положительный тест на HBsAg может наблюдаться после вакцинации против HBV. Было показано, что пациенты, находящиеся на диализе, представляют собой группу населения, в которой чаще всего возникают положительные результаты HBsAg, вызванные вакцинацией [13].

HBe антиген. Выступает маркером активной репликации HBV в печени и впервые появляется после ДНК HBV и HBsAg. Его присутствие длится в течение 2-3 недель, а затем он становится неопределяемым. Отрицательный результат HBeAg может указывать на раннюю острую инфекцию до пика репликации вируса или выздоровление, когда концентрация HBeAg снижается ниже обнаруживаемого уровня. HBeAg-негативная инфекция имеет благоприятный долгосрочный прогноз с низким риском развития цирроза печени и ГЦК [6]. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) классифицирует ХГВ на основании обнаружения HBeAg [5, 14]. Сероконверсия антиген/антитело HBe (HBeAg/

anti-HBe) маркирует переход от (+) HBeAg фазы ХГВ к (-) HBeAg фазы ХГВ и может быть использована в качестве индикатора вирусологического ответа при лечении пациентов с ХГВ.

Для более детальной характеристики ГВ-инфекции, помимо HBsAg, HBeAg, DNA HBV и anti-HBe, как маркер инфицирования можно рассматривать anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, среди которых наиболее удобен тест anti-HBc Ig total. Хотя положительная реакция на anti-HBc IgM обычно связана с ОГВ, эти антитела могут обнаруживаться в низком титре при обострении ХАГ.

Поверхностные антитела к HBsAg HBV (anti-HBs). Появление anti-HBs обычно интерпретируется как указание на выздоровление и предполагает, что иммунная система успешно выработала защитные антитела против HBV, которые могут обеспечить долгосрочную защиту от вируса. Однако выявление антител совместно с HBsAg в свою очередь свидетельствует о неблагоприятном течении инфекции. Anti-HBs также секретируются у лиц, которые были успешно вакцинированы против HBV, хотя уровни anti-HBs могут со временем снижаться, при повторном контакте с HBV большинство из вакцинированных все еще имеют иммунитет.

По сочетанию описанных маркеров можно составить профиль тестирования для дифференцирования острой и хронической инфекции, установления стадии заболевания и выявления тех пациентов, которым может быть показано лечение, но для мониторинга прогрессирования заболевания или ответа на противовирусное лечение этой информации недостаточно.

Основная проблема ХГВ связана с тем, что ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (сссDNA), присутствующая в ядрах инфицированных гепатоцитов, не может быть удалена, поэтому важно определить ее количество и активность [10]. Для такого исследования требуется инвазивный тест – биопсия печени. Однако у нее имеется также много недостатков – при биопсии печени берут только небольшой участок печени, а HBV распределяется в печени неравномерно, используемые методы амплификации нуклеиновых кислот для количественного определения сссDNA в биоптате недостаточно точны, к тому же такое исследование труднодоступно [15, 16].

«Идеальные» биомаркеры должны быть прогностическими (видимыми на ранних стадиях и указывать на клинический результат), высокоспецифичными и чувствительными, независимыми от (суб)генотипа HBV, коррелирующими с активностью и тяжестью заболевания, отражающими устойчивый вирусный контроль, воспроизводимыми, неинвазивными и доступными, быстрыми и эффективными [17].

Ядерный антиген HBV (HBcAg – core-related antigen) – один из новых биомаркеров, который играет важную роль при ХГВ, поскольку он

коррелирует с сывороточной ДНК (DNA HBV) и ссcDNA.

HBcAg состоит из трех продуктов гена *preS/S*: HBcAg – внутренний белок вириона, образующий нуклеокапсид, окружающий вирусную ДНК; p22_{cr} – преколовый белок массой 22 кДа, присутствующий в ДНК-отрицательных пустых частицах Дейна.

HBeAg – циркулирующий пептид, полученный из преколового белка путем протеолиза и секретируемый гепатоцитами.

Все три белка имеют идентичную последовательность из 149 аминокислот, которую с помощью серологического тестирования HBcAg p22_{cr} и HBeAg можно определить как HBcAg [18, 19]. Исследования показывают, что уровни HBcAg в сыворотке отражают уровень ссcDNA в гепатоцитах как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных пациентов. HBcAg обнаруживают на всех клинических стадиях ХГВ, но его уровни значительно различаются на разных стадиях инфекции HBV. Даже у пациентов, достигших «функционального излечения» с неопределяемой сывороточной DNA HBV и HBsAg, возможны впоследствии реактивация HBV, развитие цирроза печени и ГЦК. Показано, что в отдельных случаях уже после «функционального излечения» в сыворотке все еще обнаруживаются HBcAg. И хотя прогностическая значимость определения HBcAg требует дополнительного исследования и аргументации, очевидно, что длительный мониторинг за HBcAg-положительными и HBcAg-отрицательными пациентами позволит улучшить прогнозирование и повлиять на исходы ГВ [19, 20].

Прегеномная РНК (pgRNA) представляет собой продукт прямой транскрипции ссcDNA HBV, выступает промежуточным продуктом, играет важную роль в амплификации и репликации вирусного генома. В последние годы было подтверждено, что pgRNA HBV в сыворотке образуется в результате активной транскрипции ссcDNA HBV в инфицированных гепатоцитах [21, 22]. В ходе лечения NUC действуют главным образом на обратную транскриптазу и не мешают синтезу pgRNA, поэтому pgRNA – хороший индикатор активности ссcDNA в печени [23, 24]. Новые сывороточные биомаркеры pgRNA и антиген, ассоциированный с ядром гепатита В (HBcAg), играют роль в количественном определении ссcDNA, поэтому их можно использовать для оценки риска реактивации вируса после прекращения приема NUC [25, 26].

Количественное определение anti-HBc (qAnti-HBc). Эпитопы HBcAg – мощные иммуногены, способные индуцировать клеточный и гуморальный иммунный ответ, проявляющийся в пролиферации Т-клеток и выработке anti-HBc во

время естественной инфекции HBV. Они обнаруживаются в сыворотке крови вскоре после обнаружения HBsAg и могут сохраняться непрерывно в течение 10-20 лет или на протяжении всей жизни. Это единственный маркер, присутствующий на всех стадиях хронической инфекции HBV, он положителен почти у 100% хронически инфицированных пациентов и у 80-99% лиц со скрытой инфекцией. Однако anti-HBc могут постоянно или периодически отсутствовать у HBV-инфицированных лиц с ослабленным иммунитетом [27, 28]. Признано, что количество qAnti-HBc положительно коррелирует со степенью воспаления печени у ранее не получавших лечения пациентов с ХГВ и АлАТ <80 МЕ/л. Кроме того, этот уровень снижается при воспалении печени во время противовирусной терапии и положительно коррелирует со степенью фиброза печени [5, 27, 28]. В некоторых исследованиях изучалось применение qAnti-HBc для дифференциации фаз заболевания, прогнозирования противовирусной эффективности пег-ИФН-а и NUC, прогнозирования рецидива после отмены препарата и прогнозирования клинического прогноза острой и хронической печеночной недостаточности [5, 28, 29].

Точный механизм, помимо прогностической и диагностической ценности уровня qAnti-HBc, все еще требует выяснения. Признано, что уровень qAnti-HBc – суррогатный маркер активности HBV-специфического адаптивного иммунного ответа. Однако активированный иммунный ответ действует как «палка о двух концах», поскольку в попытке избавиться от инфекции он вызывает серьезное повреждение печени. Все это дает qAnti-HBc возможность различать фазы иммунной активации во время хронической инфекции и прогнозировать последующие риски. Кроме того, в HBe-негативных фазах хронической инфекции количественный qAnti-HBc может служить суррогатным маркером внутривнутрипеченочной нагрузки HBcAg и ссcDNA, позволяя понять остаточную вирусную активность. Пока многое все еще остается не ясным и тем более на этот маркер нельзя полагаться как на единый диагностический тест для решения всех вопросов [28, 29].

Выводы

Безусловно, диагностическая и прогностическая эффективность «классических» и «новых» биомаркеров при их совместном применении открывает новые возможности для решения эпидемиологических или клинических задач. Однако их труднодоступность в виде коммерческих диагностических наборов осложняет применение части из них, по крайней мере – HBcAg, pgRNA, qAnti-HBc, находящихся в «листе ожидания» для внедрения.

References

- Paccoud O, Surgers L, Lacombe K. Infection par le virus de l'hépatite B: histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques [Hepatitis B virus infection: Natural history, clinical manifestations and therapeutic approach]. *Rev Med Interne*. 2019;40(9):590-598. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.03.333>. (French).
- World Health Organization. World Hepatitis Day 2023: One life, One liver [Internet]. Available from: <https://www.who.int/campaigns/world-hepatitis-day>
- World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- World Health Organization. Hepatitis B in the WHO European Region. Fact sheet – July 2021 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/factsheet---hepatitis-b-in-the-who-european-region>
- World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017. 204 p. [Internet]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng;jsessionid=D439304AD4C0D72B7899582AE6CDD82D?sequence=1>
- You H, Wang F, Li T, Xu X, Sun Y, Nan Y, Wang G, Hou J, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022). *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(6):1425-1442. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2023.00320>.
- Marín-Zuluaga JI, Toro-Montoya AI. Biomarcadores convencionales y emergentes en hepatitis B [Conventional and emerging biomarkers in hepatitis B]. *Hepatología*. 2023;4(2):131-151. (Spanish). <https://doi.org/10.59093/27112322.173>.
- Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10395-10404. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10395>.
- Chu C-M, Liaw Y-F. Prevalence of and risk factors for hepatitis B viremia after spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B carriers. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):88-90. <https://doi.org/10.1093/cid/cir755>.
- Song A, Wang X, Lu J, Jin Y, Ma L, Hu Z, Zheng Y, Shen C, Chen X. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance and subsequent risk for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2021;28(4):601-612. <https://doi.org/10.1111/jvh.13471>.
- World Health Organization. Global hepatitis report 2024: access for access in low- and middle-income countries [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240091672>
- Kramvis A, Chang KM, Dandri M, Farci P, Glebe D, Hu J, Janssen HLA, Lau DTY, Penicaud C, Pollicino T, Testoni B, Van Bömmel F, Andrisani O, Beumont-Mauviel M, Block TM, Chan HLY, Cioherty GA, Delaney WE, Geretti AM, Gehring A, Jackson K, Lenz O, Maini MK, Miller V, Protzer U, Yang JC, Yuen MF, et. al. A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(11):727-745. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00649-z>.
- Mak LY, Seto WK, Fung J, Yuen MF. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2020;14(1):35-46. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09998-5>.
- Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Occult Hepatitis B Virus Infection: An Update. *Viruses*. 2022;14(7):1504. <https://doi.org/10.3390/v14071504>.
- Rysgaard CD, Morris CS, Drees D, Bebbler T, Davis SR, Kulhavy J, Krasowski MD. Positive hepatitis B surface antigen tests due to recent vaccination: a persistent problem. *BMC Clin Pathol*. 2012;12:15. <https://doi.org/10.1186/1472-6890-12-15>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
- Liu D, Xu T, Shi B, Lu W, Zheng Y, Feng Y, Yuan Z, Zhang X, Zhang Z. Clinical relevance of the in situ assay for HBV DNA: a cross-sectional study in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Pathol*. 2020;73(12):813-818. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206440>.
- Li C, Zhang W, Shi B, Chen G, Zheng Y, An Y, Sun M, Feng Y, Shang Q, Zhang X. Evaluation of the in situ assay for HBV DNA: An observational real-world study in chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(37):e27220. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027220>.
- Gozlan Y, Aaron D, Davidov Y, Likhter M, Ben Yakov G, Cohen-Ezra O, Picard O, Erster O, Mendelson E, Ben-Ari Z, Abu Baker F, Mor O. HBV-RNA, Quantitative HBsAg, Levels of HBV in Peripheral Lymphocytes and HBV Mutation Profiles in Chronic Hepatitis B. *Viruses*. 2022;14(3):584. <https://doi.org/10.3390/v14030584>.
- Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K, Maki N. Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. *J. Clin. Microbiol*. 2002;40:439-445. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.2.439-445.2002>.
- Lin N, Ye A, Lin J, Liu C, Huang J, Fu Y, Wu S, Xu S, Wang L, Ou Q. Diagnostic Value of Detection of Pregenomic RNA in Sera of Hepatitis B Virus-Infected Patients with Different Clinical Outcomes. *J Clin Microbiol*. 2020;58(2):e01275-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01275-19>.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-283. <https://doi.org/10.1002/hep.28156>.
- Ghany MG, King WC, Lisker-Melman M, Lok ASF, Terrault N, Janssen HLA, Khalilii M, Chung RT, Lee WM, Lau DTY, Cioherty GA, Sterling RK. Comparison of HBV RNA and hepatitis B core related antigen with conventional HBV markers among untreated adults with chronic hepatitis B in North America. *Hepatology*. 2021;74(5):2395-2409. <https://doi.org/10.1002/hep.32018>.
- Baudi I, Inoue T, Tanaka Y. Novel Biomarkers of Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma: Clinical Significance of HBcrAg and M2BPGi. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):949. <https://doi.org/10.3390/ijms21030949>.
- Watanabe T, Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B Core-Related Antigen and New Therapies for Hepatitis B. *Microorganisms*. 2021;9(10):2083. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102083>.
- Li J, Gong QM, Xie PL, Lin JY, Chen J, Wei D, Yu DM, Han Y, Zhang XX. Prognostic value of anti-HBc quantification in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(5):1291-1299. <https://doi.org/10.1111/jgh.15310>.
- Lazarevic I, Banko A, Miljanovic D, Cupic M. Clinical Utility of Quantitative HBV Core Antibodies for Solving Diagnostic Dilemmas. *Viruses*. 2023;15(2):373. <https://doi.org/10.3390/v15020373>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Коломиец Наталья Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», e-mail: ndkolomiets@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4837-5181

Романова Оксана Николаевна, д-р мед. наук, профессор, Белорусский государственный медицинский университет, e-mail: romox@tut.by, ORCID: 0000-0001-7383-1727

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Высоцкая Вероника Станиславовна, Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, e-mail: w-veronika@outlook.com, ORCID: 0000-0001-9950-1427

Гапеенко Елена Владимировна, канд. мед. наук, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, e-mail: gapeenko@bk.ru, ORCID: 0009-0004-8475-0323

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about the authors:

Romanova Oksana N., PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian State Medical University, e-mail: romox@tut.by, ORCID: 0000-0001-7383-1727

Kolomiets Natalya D., PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, e-mail: ndkolomiets@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4837-5181

Tsyrkunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Vysotskaya Veronika, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, e-mail: w-veronika@outlook.com, ORCID: 0000-0001-9950-1427

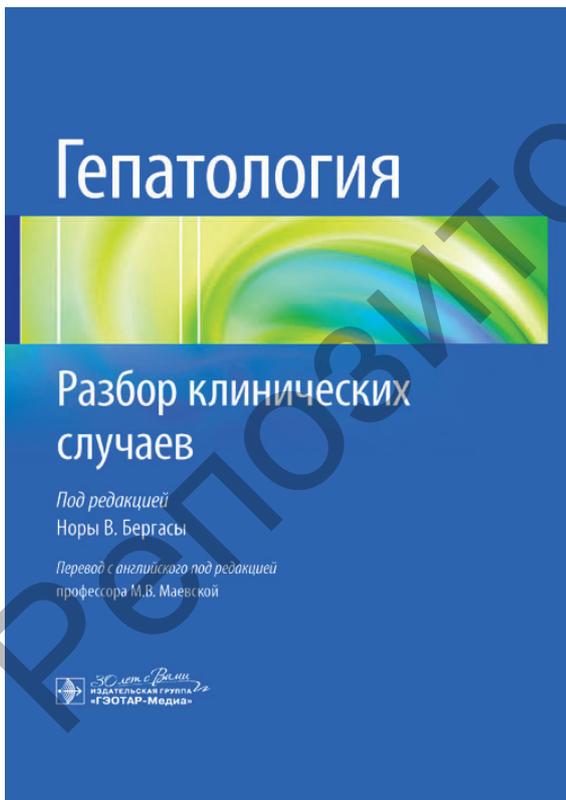
Gapeenko Elena, PhD (Medicine), N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, e-mail: gapeenko@bk.ru, ORCID: 0009-0004-8475-0323

Поступила: 02.05.2024

Принята к печати: 06.05.2024

Received: 02.05.2024

Accepted: 06.05.2024



Гепатология. Разбор клинических случаев / под ред. Н. В. Бергасы ; пер. с англ. под ред. М. В. Маевской. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 416 с.

В каждой главе книги описан конкретный клинический случай из практики автора, за которым следует глубокий анализ этиологии, патогенеза, генетики, клинической картины, диагностики и лечения заболевания или группы заболеваний печени.

Поскольку медицинские знания, технологии и достижения фармакологии стремительно развиваются, в основном содержании каждой главы раскрыты базовые, фундаментальные сведения, а для сохранения актуальности представленных материалов, приведены ссылки на электронные ресурсы, где информация постоянно обновляется и находится в свободном доступе для читателей. Издание предназначено специалистам-гастроэнтерологам, а также врачам общего профиля, которые хотят более подробно ознакомиться с вопросами современной гепатологии.