

© Коллектив авторов, 2021

УДК 578.891 (083.97) (470.2)

## Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой на региональном уровне

Е.В. Хорькова<sup>1</sup>, Л.В. Лялина<sup>2,3</sup>, О.М. Микаилова<sup>4</sup>, А.Ю. Ковеленов<sup>1</sup>,  
Ю.В. Останкова<sup>2</sup>, Д.Э. Валутите<sup>2</sup>, Т.А. Стасишкис<sup>1</sup>, В.В. Цветков<sup>5</sup>,  
К.Е. Новак<sup>6</sup>, О.Ю. Ришняк<sup>2</sup>, И.В. Крицкая<sup>7</sup>, Л.В. Буц<sup>8</sup>, Д.С. Тягунов<sup>9</sup>

<sup>1</sup>ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», ул. Мира, д. 16, г. Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

<sup>4</sup>Управление Роспотребнадзора по Московской области,  
ул. Семашко, д. 2, Московская обл., г.п. Мытищи, 141014, Российская Федерация

<sup>5</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России,  
ул. Профессора Попова, д. 15/17, г. Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

<sup>7</sup>Управление Роспотребнадзора по городу Санкт-Петербургу,  
ул. Стремянная, д. 19, г. Санкт-Петербург, 191025, Российская Федерация

<sup>8</sup>Управление Роспотребнадзора по Ленинградской области,  
ул. Ольминского, д. 27, г. Санкт-Петербург, 192029, Российская Федерация

<sup>9</sup>ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа»,  
Литейный пр., д. 37-39, г. Санкт-Петербург, 191104, Российская Федерация

### Резюме

**Введение.** Для достижения цели элиминации вирусных гепатитов к 2030 году необходима оценка реальной ситуации, совершенствование эпидемиологического надзора и профилактики этих инфекций.

**Цель исследования:** оценить результаты эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой для оптимизации системы надзора на региональном уровне.

**Материалы и методы.** Проведен анализ заболеваемости вирусными гепатитами В, С и раком печени в регионах Северо-Западного и Центрального округов России за последние 10 лет. Распространенность гепатитов В, С, D, генотипов вируса гепатита С (6020 обследованных) и анализ 465 историй болезней пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой изучены в Ленинградской области.

**Методы исследования:** эпидемиологический анализ, ИФА, ПЦР, методы статистики.

**Результаты.** Установлена тенденция к снижению заболеваемости хроническими гепатитами В и С на всех изученных территориях. В 2020 году высокие показатели отмечены в Санкт-Петербурге – 26,2 (гепатит В) и 49,2 (гепатит С) на 100 тыс. населения, в Москве – 9,1 и 39,2 на 100 тыс. населения. Распространенность гепатита D в Ленинградской области составила 6,3 на 100 тыс. населения. Среди генотипов вируса гепатита С преобладают 1-й и 3-й – 48,9 и 43,9 % соответственно. Высокая заболеваемость раком печени установлена в Псковской, Новгородской областях и Санкт-Петербурге.

**Заключение.** Результаты свидетельствуют об эффективности системы надзора и профилактики хронических гепатитов В и С. Основные задачи состоят в дальнейшем снижении заболеваемости, обследовании всех больных хроническим гепатитом В на гепатит D, использование результатов молекулярно-генетических исследований и раковых регистров для целей эпидемиологического надзора.

**Ключевые слова:** эпидемиологический надзор, вирусные гепатиты, гепатоцеллюлярная карцинома.

**Для цитирования:** Хорькова Е.В., Лялина Л.В., Микаилова О.М., Ковеленов А.Ю., Останкова Ю.В., Валутите Д.Э., Стасишкис Т.А., Цветков В.В., Новак К.Е., Ришняк О.Ю., Крицкая И.В., Буц Л.В., Тягунов Д.С. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой на региональном уровне // Здоровье населения и среда обитания. 2021. Т. 29. № 8. С. 76–84. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-8-76-84>

### Сведения об авторах:

✉ **Хорькова** Елена Владимировна – заместитель главного врача ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; e-mail: [Khorikova@yandex.ru](mailto:Khorikova@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6550-1872>.

**Лялина** Людмила Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; e-mail: [lyalina@pasteur.org.ru](mailto:lyalina@pasteur.org.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>.

**Микаилова** Ольга Михайловна – канд. мед. наук, руководитель Управления Роспотребнадзора по Московской области; e-mail: [org@50.gosptrebnadzor.ru](mailto:org@50.gosptrebnadzor.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3842-6368>.

**Ковеленов** Алексей Юрьевич – д-р мед. наук, главный врач ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; e-mail: [akovelenov@mail.ru](mailto:akovelenov@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6952-2358>.

**Останкова** Юлия Владимировна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора; e-mail: [shenna1@yandex.ru](mailto:shenna1@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>.

**Валутите** Диана Эдуардовна – врач клинической лабораторной диагностики отделения ВИЧ-инфекции и СПИД ассоциированных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора; e-mail: [dianavalutite008@gmail.com](mailto:dianavalutite008@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0931-102X>.

**Стасишкис** Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, врач-инфекционист ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; e-mail: [stasishkis@yandex.ru](mailto:stasishkis@yandex.ru).

**Цветков** Валерий Владимирович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России; e-mail: [suppcolor@gmail.com](mailto:suppcolor@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5195-9316>.

**Новак** Ксения Егоровна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; e-mail: [kseniya.novak@mail.ru](mailto:kseniya.novak@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5195-9316>.

## Current Issues of Epidemiological Surveillance of Chronic Viral Hepatitis B, C, D and Hepatocellular Carcinoma at the Regional Level

Elena V. Khorkova,<sup>1</sup> Liudmila V. Lyalina,<sup>2,3</sup> Olga M. Mikailova,<sup>4</sup> Alexey Yu. Kovelenuov,<sup>1</sup> Yulia V. Ostankova,<sup>2</sup> Diana E. Valutite,<sup>2</sup> Tatyana A. Stasishkis,<sup>1</sup> Valeriy V. Tsvetkov,<sup>5</sup> Ksenia E. Novak,<sup>6</sup> Oksana Yu. Rishnyak,<sup>2</sup> Irina V. Kritskaya,<sup>7</sup> Lidia V. Buts,<sup>8</sup> Dmitriy S. Tyagunov<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Leningrad Regional Center for Prevention and Treatment of AIDS and Infectious Diseases, 16 Mira Street, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

<sup>2</sup>Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 14 Mira Street, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

<sup>3</sup>Mechnikov Northwestern State Medical University, 41 Kirochnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>4</sup>Moscow Regional Rospotrebnadzor Office, 2 Semashko Street, Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation

<sup>5</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17 Professor Popov Street, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>6</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya Street, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

<sup>7</sup>Saint Petersburg Rospotrebnadzor Office, 19 Stremyannaya Street, Saint Petersburg, 191025, Russian Federation

<sup>8</sup>Leningrad Regional Rospotrebnadzor Office, 27 Olminsky Street, Saint Petersburg, 192029, Russian Federation

<sup>9</sup>Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L.D. Roman, 37–39 Liteiny Prospekt, Saint Petersburg, 191104, Russian Federation

### Summary

**Introduction.** To achieve the goal of eliminating viral hepatitis by 2030, it is necessary to assess the real situation, improve epidemiological surveillance and prevention of these infections.

**Objectives:** To evaluate the results of epidemiological surveillance of chronic viral hepatitis B, C, D and hepatocellular carcinoma in order to optimize the surveillance system at the regional level.

**Materials and methods:** We analyzed the incidence of viral hepatitis B, C and liver cancer in the regions of the Northwestern and Central Federal Districts of the Russian Federation over the past 10 years. We also studied the prevalence of hepatitis B, C, D, and hepatitis C virus genotypes (6,020 cases), and examined 465 case histories of patients with hepatocellular carcinoma in the Leningrad Region using techniques of epidemiological analysis, ELISA, PCR, and statistical methods.

**Results:** We established a tendency towards a decrease in the incidence of chronic hepatitis B and C in all study areas. In 2020, high rates of hepatitis B (26.2 and 9.1) and hepatitis C (49.2 and 39.2) were registered in St. Petersburg and Moscow per 100,000 population, respectively. The prevalence of hepatitis D in the Leningrad Region was 6.3 per 100,000 population. Hepatitis C virus genotypes 1 and 3 prevailed (48.9 % and 43.9 %, respectively). A high incidence of liver cancer was established in St. Petersburg, the Pskov and Novgorod Regions.

**Conclusions:** Our findings prove the efficiency of the surveillance system and prevention of chronic hepatitis B and C. The main objectives are to further reduce the incidence rate, screen all patients with chronic hepatitis B for hepatitis D, and use the results of molecular genetic studies and cancer registries for epidemiological surveillance purposes.

**Keywords:** epidemiological surveillance, viral hepatitis, hepatocellular carcinoma.

**For citation:** Khorkova EV, Lyalina LV, Mikailova OM, Kovelenuov AY, Ostankova YuV, Valutite DE, Stasishkis TA, Tsvetkov VV, Novak KE, Rishnyak OYu, Kritskaya IV, Buts LV, Tyagunov DS. Current issues of epidemiological surveillance of chronic viral hepatitis B, C, D and hepatocellular carcinoma at the regional level. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; 29(8):76–84. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-8-76-84>

### Author information:

✉ Elena V. Khorkova, Deputy Chief Physician, Leningrad Regional Center for Prevention and Treatment of AIDS and Infectious Diseases; e-mail: Khorkovae@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6550-1872>.

Liudmila V. Lyalina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, Mechnikov Northwestern State Medical University; e-mail: lyalina@pasteur.org.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>.

Olga M. Mikailova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Moscow Regional Rospotrebnadzor Office; e-mail: org@50.rospotrebnadzor.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3842-6368>.

Alexey Yu. **Kovelenov**, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Leningrad Regional Center for Prevention and Treatment of AIDS and Infectious Diseases; e-mail: akovelenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6952-2358>.

Yulia V. **Ostankova**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: shenna1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>.

Diana E. **Valutite**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of HIV and AIDS Associated Diseases, Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: dianavalutite008@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0931-102X>.

Tatyana A. **Stasishkis**, Cand. Sci. (Med.), Infectious Disease Physician, Leningrad Regional Center for Prevention and Treatment of AIDS and Infectious Diseases; e-mail: stasishkis@yandex.ru.

Valeriy V. **Tsvetkov**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza; e-mail: suppcolor@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5195-9316>.

Ksenia E. **Novak**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: kseniya.novak@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9633-4328>.

Oksana Yu. **Rishnyak**, postgraduate student, Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: infekt@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3787-927X>.

Irina V. **Kritskaya**, Deputy Head, Epidemiological Surveillance Department, Saint-Petersburg Rospotrebnadzor Office; e-mail: kritskaya.i.v@gmail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6103-7013>.

Lidia V. **Buts**, Head of the Epidemiological Surveillance Department, Leningrad Regional Rospotrebnadzor Office; e-mail: lidabuts@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2631-0256>.

Dmitriy S. **Tyagunov**, Deputy Chief Physician, Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L.D. Roman; e-mail: d.tyagunov@lokod.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8012-2168>.

**Author contributions:** *Khorkova E.V.* developed the study design, acquired and analyzed data; *Lyalina L.V.* developed the study design and analyzed data; *Kovelenov A.Yu.*, *Ostankova Yu.V.*, *Valutite D.E.*, *Stasishkis T.A.*, *Tsvetkov V.V.*, *Novak K.E.*, *Kritskaya I.V.*, *Buts L.V.*, and *Tyagunov T.S.* did data collection; *Mikhailova O.M.* and *Rishnyak O.Yu.* collected, processed, and analyzed data; all authors contributed to the discussion and gave final approval of the version to be published.

**Funding information:** The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Respect for patient rights and principles of bioethics:** The research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. The study design was approved by the Local Ethics Committee of the Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology in 2015. Written informed consent was obtained from all the participants.

Received: August 10, 2021 / Accepted: August 19, 2021 / Published: August 31, 2021

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается 354 млн человек, живущих с хроническими гепатитами В и С. В европейском регионе с гепатитами В и С, которые являются одной из основных причин цирроза и рака печени, живут 14 млн и 12 млн человек соответственно. Ежегодно от этих заболеваний в европейском регионе умирают более 107 000 человек, и эти смерти можно предотвратить с помощью вакцинации против гепатита В, своевременного тестирования и лечения гепатитов В и С<sup>1</sup>. Глобальная распространенность вирусного гепатита D составляет 0,8 % среди населения в целом и 13 % среди больных вирусным гепатитом В [1].

В 2016 году ВОЗ была принята Глобальная стратегия сектора здравоохранения с целью достижения элиминации вирусных гепатитов к 2030 году как угрозы общественному здоровью<sup>2</sup>. Предложено стандартное определение случаев для эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами, который включает три основных компонента: эпидемиологический надзор за острыми формами инфекции, хроническими формами и последствиями хронической инфекции<sup>3,4</sup>.

В Российской Федерации (РФ) эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам характеризуется относительно высокой заболеваемостью и смертностью, связанной с этими инфекциями [2]. Система эпидемиологического надзора базируется на данных регистрации всех форм вирусных гепатитов В и С за исключением вирусного гепатита D, что затрудняет определение реальных масштабов проблемы. Согласно ранее опубликованным данным, распространенность гепатита D в популяции хронических носителей вируса гепатита В (ВГВ) в среднем составляла около 5 %, однако более поздние исследования показали, что эта цифра недооценена в два-три раза [3].

В последние годы отмечается изменение этиологической структуры парентеральных вирусных гепатитов с выраженным преобладанием в ней хронического вирусного гепатита С (ХВГС), доля которого с начала регистрации (1999 г.) выросла с 54,8 до 77,6 % (2018 г.), что связано в первую очередь с проведением массовой вакцинации населения против гепатита В [4].

Реализация национального проекта «Здоровье» способствовала значительному снижению заболеваемости острыми формами инфекции в Российской Федерации.

В то же время заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) остается высокой, равно как и выявляемая в сероэпидемиологических исследованиях распространенность инфекции [5]. В борьбе с вирусным гепатитом С наиболее перспективными мерами являются ранняя диагностика и своевременная терапия. Внедрение в клиническую практику современных противовирусных препаратов позволяет добиться выздоровления у более чем 95 % инфицированных и таким образом снизить риск смерти от рака и цирроза печени, а также число новых случаев заражения [6]. С 2015 г. наблюдается снижение заболеваемости ХВГС, что может быть связано в том числе с тем, что с 2013 г. обязательным критерием постановки диагноза является определение РНК вируса гепатита С (ВГС) в сыворотке крови методом ПЦР. Пациенты при наличии только anti-HCV не регистрируются как больные ХВГС [7]. Одним из направлений системы надзора за вирусными гепатитами является обследование контактов в очагах инфекции. По данным некоторых авторов в очагах ХВГВ по месту жительства больных среди контактных лиц формируются стойкие очаги. Внутрисемейная передача ВГС невелика. Наиболее часто маркеры вирусного гепатита С выявлялись среди инфицированных супругов [8].

<sup>1</sup> WHO. World hepatitis day 2021. URL: World-hepatitis-day-2021-hepatitis-cant-wait.<https://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/events/2021/07/>.

<sup>2</sup> Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. ВОЗ, 2016.

<sup>3</sup> Сводное руководство по стратегической информации о вирусных гепатитах. Планирование и мониторинг прогресса на пути к элиминации. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2019.

<sup>4</sup> Technical considerations and case definitions to improve surveillance for viral hepatitis: surveillance document. Technical report. Geneva: WHO; 2016.

Большую проблему в современный период представляют сочетанные формы инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, гепатиты, туберкулез), которые характеризуются неблагоприятными клиническими, эпидемиологическими и социальными последствиями. По оценкам специалистов, коморбидные состояния влияют на клинические проявления и течение болезни, снижают эффективность терапии, ухудшают прогноз заболевания и сопровождаются высокой летальностью, значительно превышающей таковую при моноинфекциях [9]. Однако до настоящего времени системный учет сочетанных форм инфекционных заболеваний в рамках эпидемиологического надзора не проводится.

Вирус гепатита В имеет 9 различных географически распространенных генотипов и более 40 субгенотипов [10]. Географическое распределение генотипов тесно связано с эндемичными регионами и коренным населением, проживающим в них [11]. На территории Российской Федерации циркулируют 3 генотипа вируса гепатита В (А, С, D). Среди них доминирует генотип D, распространенность которого составляет 88 % [12]. Генотипы различаются между собой по прогрессированию заболевания, естественному течению и реакции на терапию [13, 14]. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, также распространена по всему миру, однако географическое распределение генотипов и подтипов ВГС неравномерное. Установлено 7 генотипов и более 100 субтипов вируса. В Российской Федерации выявлено 4 субтипа – 1а, 1b, 2 и 3а, из которых субтип 1b является преобладающим [15].

В настоящее время в систему эпидемиологического надзора не входит оценка показателей заболеваемости и смертности от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), хотя известно, что вирусные гепатиты В, С и D являются основными этиологическими причинами развития этого вида рака печени [16–18]. Маркеры гепатита В выявляют у 60–80 % больных первичным раком печени [19]. По данным некоторых авторов, генотипы С, D и F вируса гепатита С несут более высокий риск развития цирроза и ГЦК, чем генотипы А и В [20]. Гепатит D распространен среди пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в 26,75 % случаев [1], и, по данным некоторых авторов, присоединение этой инфекции повышает риски формирования ГЦК до 6 раз [21, 22].

**Цель исследования:** оценить результаты эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой для оптимизации системы надзора на региональном уровне.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ХВГВ, ХВГС в 2010–2020 гг. и раком печени за период 2010–2019 гг. на территориях Северо-Западного и Центрального округов России. Для анализа использованы формы федерального статистического наблюдения<sup>5,6</sup>, базы данных о хронических вирусных гепатитах В, С, D и ГЦК, отчеты медицинских организаций и Управлений Роспотребнадзора в субъектах.

Лабораторное подтверждение диагноза вирусных гепатитов В, С, D осуществлялось в соответствии с действующими нормативно-методическими документами, использованы методы ИФА, ПЦР

и тест-системы отечественных производителей, разрешенные к применению в установленном порядке.

Для изучения распространенности генотипов вируса гепатита С проведен анализ результатов молекулярно-генетических исследований (6020 человек), которые выполнялись на базе ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора. Определение РНК ВГС проводили методом ПЦР с гибридо-зационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью коммерческого набора согласно инструкции производителя.

Анализ гендерных, возрастных особенностей и стадий опухолевого процесса у больных с диагнозом гепатоцеллюлярной карциномы основан на изучении 465 историй болезней пациентов в онкологическом диспансере Ленинградской области.

Статистическую обработку данных проводили с использованием продукта WinPeri (версия 11.65). При оценке статистической значимости различий сравниваемых показателей учитывали 95 % доверительный интервал (ДИ).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в 2015 г. Перед началом клинико-лабораторного обследования все участники были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие.

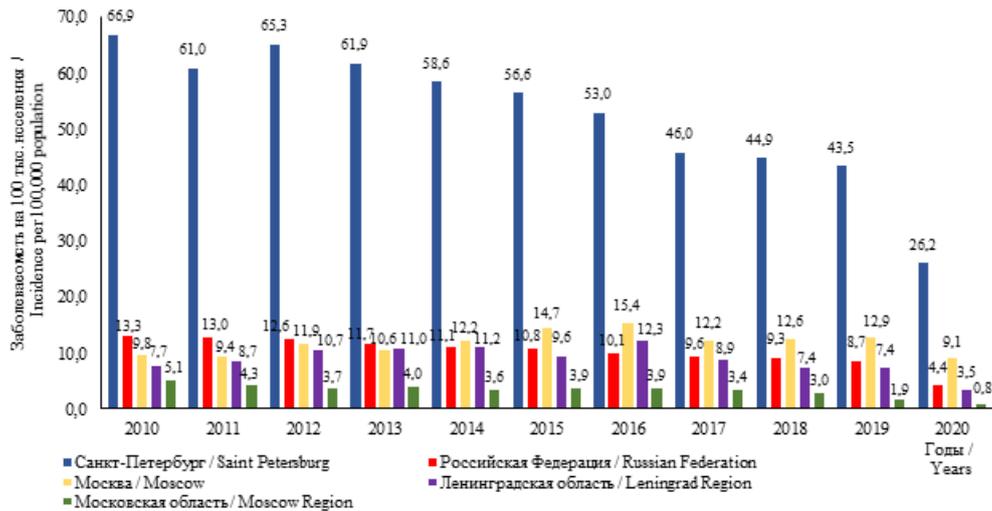
**Результаты.** Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации, включая территории Северо-Западного и Центрального федеральных округов, имеет тенденцию к снижению. В 2019 г. в России заболеваемость ХВГВ снизилась в 1,5 раза и составила 8,7 (95 % ДИ 8,6–8,9) на 100 тыс. населения по сравнению с 13,3 на 100 тыс. нас. (95 % ДИ 13,0–13,4) в 2010 г., различия статистически значимы,  $p < 0,05$  (рис. 1).

На территориях Северо-Западного федерального округа (СЗФО) заболеваемость ХВГВ ниже, чем в среднем по РФ, за исключением Санкт-Петербурга, где показатели превышали уровень по стране в целом в течение 2010–2020 гг. Заболеваемость в Санкт-Петербурге в изученный период снизилась также в 1,5 раза, однако интенсивность эпидемического процесса еще высокая, в 2019 г. показатель составил 43,5 (95 % ДИ 41,6–45,1) на 100 тыс. населения. Из территорий СЗФО в Республике Коми с 2016 г. отмечается статистически значимый рост заболеваемости ХВГВ с 4,7 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 3,3–6,4) до 10,4 на 100 тыс. (95 % ДИ 8,4–12,9) в 2019 г. Заболеваемость в Москве и Московской области за анализируемый период не превышала показатели по РФ в целом. В 2020 г. в период эпидемии COVID-19 отмечается значительное снижение заболеваемости ХВГВ на всех территориях.

Заболеваемость ХВГС в 2019 и 2020 г. в Российской Федерации составляла 30,9 (95 % ДИ 30,6–31,2) и 16,7 (95 % ДИ 16,5–16,9) на 100 тыс. населения соответственно, что статистически значимо ниже, чем в 2010 г. – 40,2 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 39,6–40,3). Уровень заболеваемости в 2019 г. снизился в 1,3 раза, в 2020 г. – в 2,4 раза. На анализируемых территориях также отмечается снижение заболеваемости ХВГС

<sup>5</sup> Форма федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

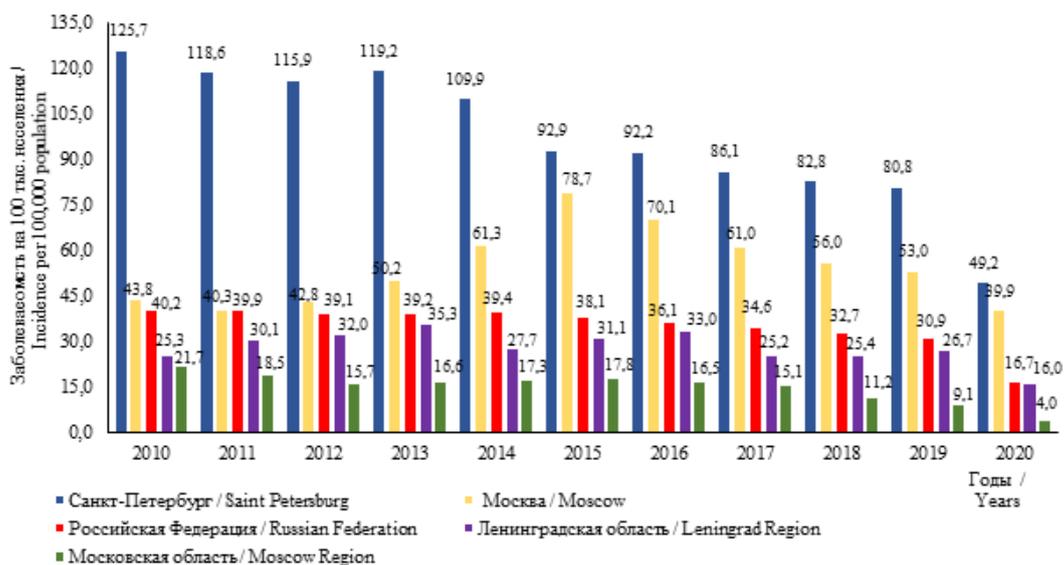
<sup>6</sup> Форма федерального статистического наблюдения №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях».



**Рис. 1.** Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В на территории Российской Федерации, Москве, Московской области, Санкт-Петербурге и Ленинградской области, 2010–2020 гг.  
**Fig. 1.** The incidence of chronic viral hepatitis B in the Russian Federation, Moscow, Moscow Region, St. Petersburg and Leningrad Region, 2010–2020

к 2020 году, однако в Санкт-Петербурге и Москве показатели превышали среднероссийские уровни в течение всего изученного периода и в 2019 г. составили 80,8 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 78,0–82,8) и 53,0 на 100 тыс. (95 % ДИ 51,5–54,0) соответственно. В Ленинградской и Московской областях заболеваемость с 2010 по 2020 г. не превышала показатели по РФ в целом. В 2019 г. в Ленинградской области уровень заболеваемости составил 26,7 (95 % ДИ 24,2–28,9), в Московской области – 9,1 (95 % ДИ 8,4–9,7) на 100 тыс. населения (рис. 2). К 2020 году в Ленинградской области этиологическая структура хронических вирусных гепатитов не претерпела существенных изменений: доля ХВГС в 2010 г. составляла 73,7 % от всех впервые выявленных случаев заболевания, в 2020 году – 82 %. Несмотря на снижение количества ежегодно регистрируемых случаев заболевания хроническими вирусными гепатитами В и С, кумулятивное число пациентов с ХВГВ и ХВГС продолжает увеличиваться. На 31.12.2020

в Ленинградской области на диспансерном учете состояло 13 609 пациентов с ХВГС, показатель распространенности инфекции составил 752,65 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 740,1–765,4), 5 750 пациентов с ХВГВ, показатель распространенности – 318,00 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 309,8–326,3), 114 пациентов с хроническим вирусным гепатитом D (ХВГD), показатель распространенности – 6,30 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 5,2–7,6;  $p < 0,05$ ). Удельный вес ХВГD среди пациентов с ХВГВ, состоящих на диспансерном наблюдении, в 2020 году составил 2 %. Основная доля пациентов, состоящих на диспансерном учете, имеет хроническую форму вирусного гепатита С – 69,2 %. Оценка распространенности хронических вирусных гепатитов В, С и D за пятилетний период в Ленинградской области показала, что распространенность ХВГС превышала уровни распространенности ХВГВ более чем в два раза в течение всего изученного периода (рис. 3).



**Рис. 2.** Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С на территории Российской Федерации, Москве, Московской области, Санкт-Петербурге и Ленинградской области, 2010–2020 гг.  
**Fig. 2.** The incidence of chronic viral hepatitis C in the Russian Federation, Moscow, Moscow Region, St. Petersburg and Leningrad Region, 2010–2020

Для эпидемиологического надзора и эффективной работы в очагах инфекционных заболеваний важное значение имеет определение генетических особенностей возбудителей, которые позволяют установить наличие эпидемиологической связи между случаями заболевания, территориальное распространение генотипов, источники инфекции, местные и импортированные случаи. Проведена оценка распространенности генотипов ВГС в Ленинградской области на основе результатов обследования 6020 пациентов с вирусным гепатитом С, состоящих на диспансерном учете в ГКУЗ ЛО «Центр СПИД». Анализ имеющейся информации показал, что генотип 1 был выявлен в 48,9 % случаев, генотип 3 – в 43,9 % случаев, генотип 2 определен в 6,5 % случаев, в 0,7 % случаев выявлены другие генотипы (рис. 4).

Среди субтипов 1-го генотипа вируса гепатита С на территории Ленинградской области преобладает

субтип b, на его долю приходится 82,9 %, среди субтипов генотипа 3 наиболее часто встречался субтип a, на долю которого приходится 84 %.

На фоне высоких показателей заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С можно ожидать высокую заболеваемость ГЦК. В отчете онкологической статистики объединены все злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков (код МКБ-10 C22). Анализ этих данных за период 2010–2019 гг. показал наличие тенденции к росту заболеваемости в Российской Федерации и на отдельных ее территориях (рис. 5). В РФ и Московской области заболеваемость в 2019 г. выше, чем в 2010 г., в 1,4 раза (РФ: 2010 г. – 4,55 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 4,4–4,6), 2019 г. – 6,35 на 100 тыс. (95 % ДИ 6,2–6,5); Московская область: 2010 г. – 2,67 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 2,2–2,9), 2019 г. – 3,64 на 100 тыс. (95 %



Рис. 3. Распространенность ХВГВ, ХВГD, ХВГС в Ленинградской области, 2016–2020 гг. (на 100 тыс. населения)  
Fig. 3. The prevalence of chronic viral hepatitis B, C, and D in the Leningrad Region, 2016–2020 (per 100,000 population)

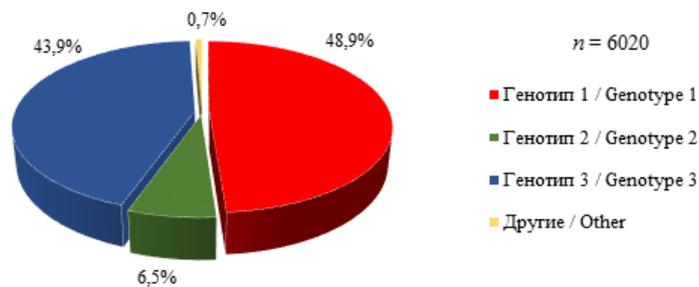


Рис. 4. Распределение генотипов вируса гепатита С в Ленинградской области, 2010–2020 гг.  
Fig. 4. Distribution of hepatitis C virus genotypes in the Leningrad Region, 2010–2020

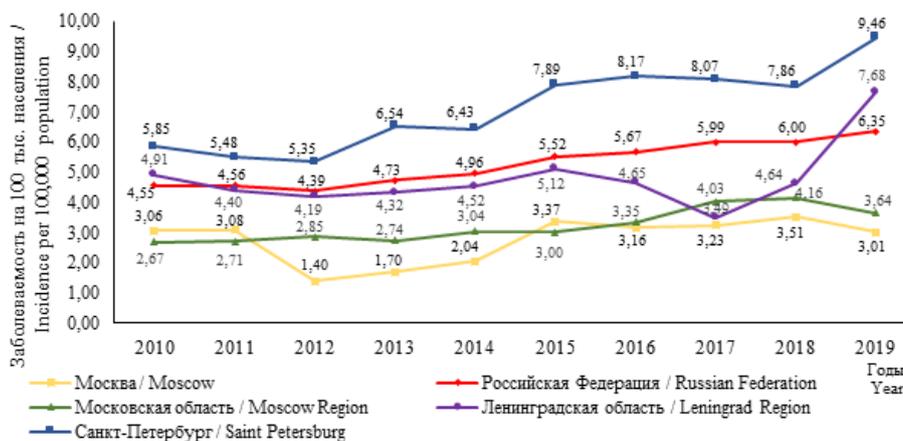


Рис. 5. Заболеваемость злокачественными новообразованиями печени (МКБ-10 С 22) в Российской Федерации, Москве, Московской области, Санкт-Петербурге и Ленинградской области, 2010–2020 гг.  
Fig. 5. The incidence of malignant neoplasms of liver (ICD-10 code C22) in the Russian Federation, Moscow, Moscow Region, St. Petersburg and Leningrad Region, 2010–2020

ДИ 3,2–4,1)). Заболеваемость в Ленинградской области и Санкт-Петербурге в 2019 году выше в 1,6 раза по сравнению с 2010 г. (Ленинградская область: 2010 г. – 4,91 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 3,7–5,8), 2019 г. – 7,68 на 100 тыс. (95 % ДИ 6,5–9,1); Санкт-Петербург: 2010 г. – 5,85 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 4,9–6,2), 2019 г. – 9,46 на 100 тыс. (95 % ДИ 8,7–10,3)). Показатели заболеваемости в Санкт-Петербурге превышали среднероссийские уровни во все годы анализируемого периода. Заболеваемость в Москве ниже показателей по РФ в целом (2010 г. – 3,06 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 2,5–3,1), 2019 г. – 3,01 на 100 тыс. (95 % ДИ 2,7–3,3), на территории данного субъекта не отмечено роста заболеваемости раком печени.

Анализ данных о заболеваемости и смертности от рака печени на территориях Северо-Запада России показал, что в 2019 г. самая высокая заболеваемость наблюдалась в Псковской, Новгородской областях и Санкт-Петербурге – 10,51 (95 % ДИ 8,1–13,3), 9,69 (95 % ДИ 7,3–12,5) и 9,46 (95 % ДИ 8,7–10,3) на 100 тысяч населения соответственно. Самая низкая – в Ненецком автономном округе: 2,27 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 0,1–12,7 на 100 тыс. населения). Показатели смертности в целом по России (7,11 на 100 тыс. населения

(95 % ДИ 7,0–7,2)), Московской области (5,66 на 100 тыс. (95 % ДИ 5,2–6,3)) и Москве (6,02 на 100 тыс. (95 % ДИ 5,6–6,5)) статистически значительно превышают показатели заболеваемости в указанных территориях (рис. 6).

При анализе 465 историй болезни пациентов с диагнозом ГЦК в Ленинградской области установлено, что в гендерной структуре преобладают мужчины, на долю которых приходится 56,3 % (95 % ДИ 51,7–60,9) случаев заболевания, удельный вес женщин составил 43,7 % (95 % ДИ 39,1–48,3), различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В возрастной структуре доля случаев заболевания ГЦК в репродуктивном возрасте (до 49 лет) составила 4,5 % (95 % ДИ 2,82–6,82), достигая в отдельные годы 8 %, наибольший удельный вес приходился на возрастную группу 50–69 лет – 57,7 % (95 % ДИ 53,00–62,17), в возрасте старше 70 лет было 37,8 % больных (95 % ДИ 33,42–42,43).

Анализ 342 историй болезни пациентов с первичным раком печени и установленной стадией распространенности опухолевого процесса показал, что в Ленинградской области в 72,3 % случаев заболевание выявлено в четвертой стадии, в 14,1 % случаев – в третьей стадии, на вторую и первую приходится 8,4 и 5,2 % соответственно (рис. 7).

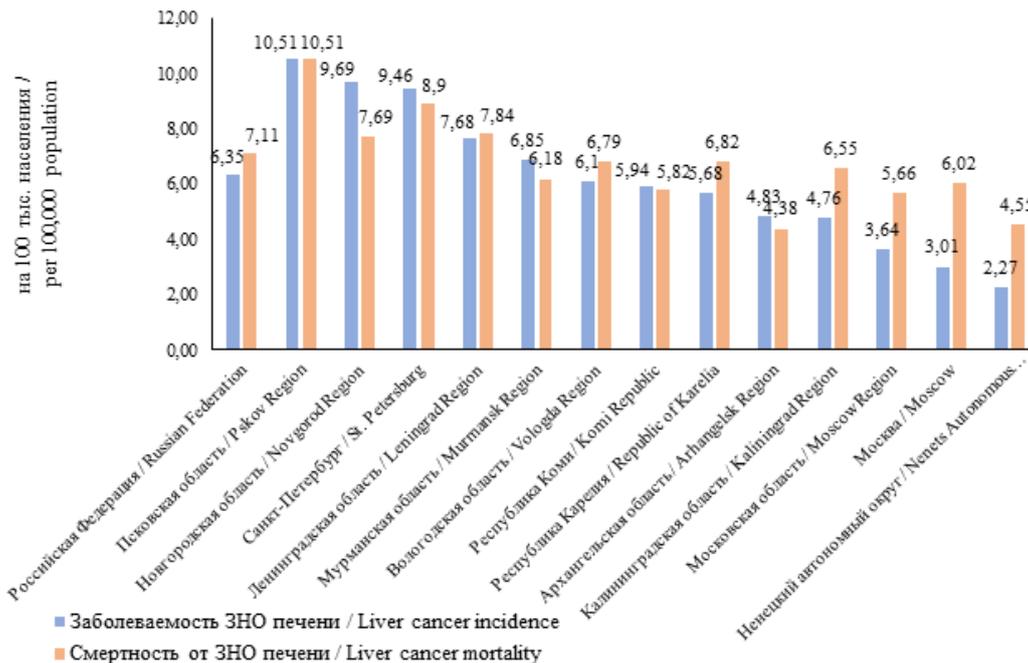


Рис. 6. Распределение территорий Российской Федерации, Северо-Западного федерального округа по уровням заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований печени, 2019 год  
 Fig. 6. Distribution of the territories of the Russian Federation and the Northwestern Federal District by liver cancer incidence and mortality, 2019

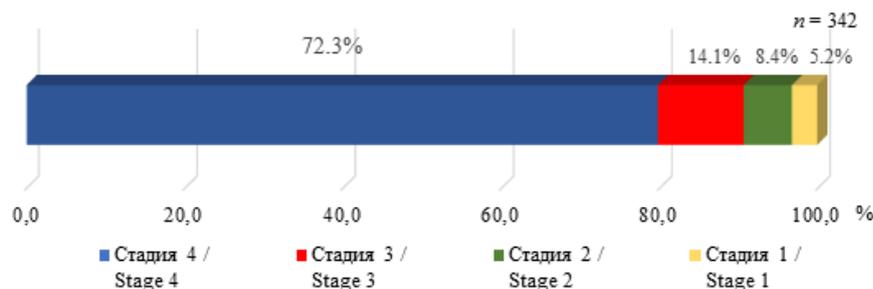


Рис. 7. Распределение больных с гепатоцеллюлярной карциномой с установленной стадией распространенности опухолевого процесса в Ленинградской области (%)  
 Fig. 7. Distribution of hepatocellular carcinoma cases by the established stage of tumor development in the Leningrad Region, %

**Обсуждение.** Система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации функционирует более 20 лет, за эти годы удалось добиться существенного снижения заболеваемости острыми формами инфекции. На территориях Северо-Западного федерального округа с 2013 г. реализуется первая программа элиминации острого вирусного гепатита В, которую можно рассматривать как первый этап элиминации хронической инфекции<sup>7</sup>. Ситуация по вирусному гепатиту D менее изучена, поскольку отсутствует государственная регистрация этой нозологической формы, не все больные с ХВГВ обследуются на наличие гепатита D. В последние годы наметились позитивные сдвиги в отношении лабораторного подтверждения диагноза и возможностей терапии этой инфекции, что будет способствовать развитию эпидемиологического надзора и профилактики заболевания. Результаты исследования показали, что заболеваемость хроническими вирусными гепатитами В и С имеет устойчивую тенденцию к снижению в большинстве регионов России, что свидетельствует об эффективности системы надзора, лечебно-диагностических и профилактических мероприятий в целом. Однако в ряде территорий еще сохраняется высокая интенсивность эпидемического процесса. В отчетных формах онкологических учреждений не выделена гепатоцеллюлярная карцинома (код МКБ-10 C22.1), что не позволяет оценить реальные масштабы проблемы, ее социальное, медицинское и экономическое значение для конкретного региона. Это становится возможным при наличии популяционного ракового регистра. В этиологической структуре хронических вирусных гепатитов в РФ преобладает гепатит С, что, несомненно, связано с успехами вакцинопрофилактики гепатита В.

**Заключение.** Для достижения цели элиминации вирусных гепатитов к 2030 году необходима систематическая оценка ситуации, совершенствование эпидемиологического надзора и профилактики этих инфекций. Тенденция к снижению заболеваемости хроническими гепатитами В и С в большинстве регионов России свидетельствует об эффективности существующей системы эпидемиологического надзора и профилактики инфекции. Основными задачами на ближайшую перспективу являются дальнейшее снижение заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов, обследование всех больных хроническим гепатитом В на гепатит D, использование результатов молекулярно-генетических исследований и данных раковых регистров для целей эпидемиологического надзора.

#### Список литературы

- Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis*. 2020;221(10):1677–1687. doi: 10.1093/infdis/jiz633
- Михайлов М.И., Юшук Н.Д., Малинникова Е.Ю. и др. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 7. № 2(25). С. 52–58. doi: 10.24411/2305-3496-2018-12005
- Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver Int*. 2020;40(S1):48–53. doi: 10.1111/liv.14357
- Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В. и др. Влияние вакцинации против гепатита В на распространенность гепатита дельта в эндемичном регионе // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 8. № 2. С. 36–42. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12004
- Klushkina VV, Kyuregyan KK, Kozhanova TV, et al. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157161. doi: 10.1371/journal.pone.0157161
- Кюрегян К.К., Соболева Н.В., Карлсен А.А. и др. Динамические изменения распространенности вируса гепатита С среди населения Республики Саха (Якутия) за последние 10 лет // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 8. № 2. С. 16–26. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12002
- Дземова А.А., Ганченко Р.А., Трифонова Г.Ф., Эсауленко Е.В. Хронический гепатит С в Российской Федерации после начала программы элиминации HCV-инфекции // *Гепатология и гастроэнтерология*. 2020. Т. 4. № 2. С. 165–170. doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-165-170
- Слепцова С.С., Ефимов А.Е., Кричко Г.А., Михайлов М.И. Медико-социальный мониторинг населения по парентеральным вирусным гепатитам как основа для создания организационной модели профилактики и лечения вирусных гепатитов и первичного рака печени в Якутии // *Вестник северо-восточного федерального университета имени М.К. Аммосова серия «Медицинские науки»*. 2018. № 3(12). С. 66–71. doi: 10.25587/SVFU.2018.3(13).18857
- Нечаев В.В., Иванов А.К., Сакра А.А., Романова Е.С., Лялина Л.В., Пожидаева Л.Н. Хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекция как сочетанные заболевания: от теории к практике // *Журнал Инфектологии*. 2017. Т. 9. № 4. С. 126–132.
- Wose Kinge CN, Bhoola NH, Kramvis A. In vitro systems for studying different genotypes/sub-genotypes of hepatitis B virus: strengths and limitations. *Viruses*. 2020;12(3):353. doi: 10.3390/v12030353
- Семенов А.В., Останкова Ю.В., Герасимова В.В. и др. К вопросу о молекулярной эпидемиологии гепатита В в Республике Саха (Якутия) // *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8. № 1. С. 57–65.
- Герасимова В.В., Левакова И.А., Бичурина М.А., Максимова Н.Р. Молекулярно-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В // *Инфекция и иммунитет*. 2015. Т. 5. № 4. С. 297–302. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-297-302
- Revill PA, Tu T, Netter HJ, Yuen LKW, Locarnini SA, Littlejohn M. The evolution and clinical impact of hepatitis B virus genome diversity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(10):618–634. doi: 10.1038/s41575-020-0296-6
- Безуглова Л.В., Мануйлов В.А., Осипова Л.П. и др. Результаты испытаний реагентов для иммуноферментного определения субтипа HBsAg и генотипа вируса гепатита В в образцах плазмы крови человека // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2020. Т. 38. № 4. С. 188–195. doi: 10.17116/molgen202038041188
- Семенова В.К., Слепцова С.С., Малов С.И. и др. HCV-инфекция в Республике Саха (Якутия) и роль ее генотипов в клинических исходах болезни // *Acta biomedica scientifica*. 2020. Т. 5. № 4. С. 45–50. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.6
- Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2019; 156(2):477–491. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.065
- Li W, Deng R, Liu S, Wang K, Sun J. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era

<sup>7</sup> Жебрун А.Б., Мукомолов С.Л., Лялина Л.В., Тотолян А.А. Программа элиминации острого вирусного гепатита В на территории Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016. 20 с.

- of antiviral therapy: The emerging role of non-viral risk factors. *Liver Int.* 2020;40(10):2316–2325. doi: 10.1111/liv.14607
18. D'souza S, Lau KC, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2020;26(38):5759–5783. doi: 10.3748/wjg.v26.i38.5759
  19. Полянина А.В., Быстрова Т.Н. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики // Журнал МедиАль. 2019. № 2 (24). С. 10–39. doi:10.21145/2225-0026-2019-2-10-39
  20. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):249–255. doi: 10.1016/j.bpg.2017.04.010
  21. Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(4):231–245. doi: 10.1093/gastro/goz023
  22. Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res.* 2015;122:112–129. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.08.009

### References

1. Miao Z, Zhang S, Ou X, *et al.* Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1677–1687. doi: 10.1093/infdis/jiz633
2. Mikhaylov MI, Yushchuk ND, Malinnikova EYu, *et al.* The design of the program for control and elimination of viral hepatitis as public health problem in the Russian Federation. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie.* 2018;7(2(25)):52–58. (In Russ.) doi: 10.24411/2305-3496-2018-12005
3. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver Int.* 2020;40(S1):48–53. doi: 10.1111/liv.14357
4. Isaeva OV, Ilchenko LYu, Kozhanova TV, *et al.* The impact of universal vaccination against hepatitis B on the prevalence of hepatitis D in endemic region. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie.* 2019;8(2):36–42. (In Russ.) doi: 10.24411/2305-3496-2019-12004
5. Klushkina VV, Kyuregyan KK, Kozhanova TV, *et al.* Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157161. doi: 10.1371/journal.pone.0157161
6. Kyuregyan KK, Soboleva NV, Karlsen AA, *et al.* Dynamic changes in the prevalence of hepatitis C virus in the general population in the Republic of Sakha (Yakutia) over the last 10 years. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie.* 2019;8(2):16–26. (In Russ.) doi: 10.24411/2305-3496-2019-12002
7. Dzemova AA, Ganchenko RA, Trifonova GF, Esaulenko EV. Chronic hepatitis C in the Russian Federation after starting the HCV elimination program. *Gepatologiya i Gastroenterologiya.* 2020;4(2):165–170. (In Russ.) doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-165-170
8. Sleptsova SS, Efimov AE, Krichko GA, Mikhailov MI. Medical and social monitoring of population for parenteral viral hepatitis – basics for prevention and treatment of liver cirrhosis and primary liver cancer organization model in Yakutia. *Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo Universiteta Imeni M.K. Ammosova. Series: Medical Sciences.* 2018;(3(12)):66–71. (In Russ.) doi: 10.25587/SVFU.2018.3(12).18857
9. Nechaev VV, Ivanov AK, Sacra AA, Romanova ES, Lyalina LV, Pozhidaeva LN. Chronic viral hepatitis, tuberculosis, and HIV as comorbidity: from theory to practice. *Zhurnal Infektologii.* 2017;9(4):126–132. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-126-132
10. Wose Kinge CN, Bhoola NH, Kramvis A. In vitro systems for studying different genotypes/sub-genotypes of hepatitis B virus: strengths and limitations. *Viruses.* 2020;12(3):353. doi: 10.3390/v12030353
11. Semenov AV, Ostanokova YuV, Gerasimova VV, *et al.* For the question about molecular epidemiology of hepatitis B virus infection in the Republic Sakha (Yakutia). *Zhurnal Infektologii.* 2016;8(1):57–65. (In Russ.)
12. Gerasimova VV, Levakova IA, Bichurina MA, Maksimova NR. Molecular-epidemiological features of hepatitis B virus. *Infektsiya i Immunitet.* 2015;5(4):297–302. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-297-302
13. Revill PA, Tu T, Netter HJ, Yuen LKW, Locarnini SA, Littlejohn M. The evolution and clinical impact of hepatitis B virus genome diversity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(10):618–634. doi: 10.1038/s41575-020-0296-6
14. Bezuglova LV, Manuilov VA, Osipova LP, *et al.* The results of testing the laboratory version of the testkit for determination of HBsAg subtypes and hepatitis B virus genotypes in human blood plasma samples using ELISA. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya.* 2020;38(4):188–195. (In Russ.) doi: 10.17116/molgen202038041188
15. Semanova VK, Sleptsova SS, Malov SI, *et al.* HCV infection in the Republic of Sakha (Yakutia) and its role of genotypes in clinical outcomes of the disease. *Acta Biomedica Scientifica.* 2020;5(4):45–50. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.6
16. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2019;156(2):477–491. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.065
17. Li W, Deng R, Liu S, Wang K, Sun J. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy: The emerging role of non-viral risk factors. *Liver Int.* 2020;40(10):2316–2325. doi: 10.1111/liv.14607
18. D'souza S, Lau KC, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2020;26(38):5759–5783. doi: 10.3748/wjg.v26.i38.5759
19. Polyamina AV, Bystrova TN. Molecular and epidemiological characteristics of hepatitis B virus in conditions of mass vaccine prophylaxis. *Zhurnal MediAl.* 2019;(2(24)):10–39. (In Russ.) doi: 10.21145/2225-0026-2019-2-10-39
20. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):249–255. doi: 10.1016/j.bpg.2017.04.010
21. Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(4):231–245. doi: 10.1093/gastro/goz023
22. Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res.* 2015;122:112–129. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.08.009

