

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-18-23

УДК 616.36-002:575.22

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА D В РЕГИОНАХ КАЗАХСТАНА

Бибигуль С. ИЛЬСОВА^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4468-593X>,
Балжан С. АБЖАПАРОВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-9790-8151>,
Күнсүлу А. ШАМСИВАЛИЕВА³, <https://orcid.org/0000-0003-1569-3850>,
Вячеслав Ю. БЕЛОУСОВ, <https://orcid.org/0000-0003-1922-156X>,
Венера С. АЮПОВА⁴,
Максим В. СОЛОМАДИН⁵, <https://orcid.org/0000-0002-1400-3267>,
Иоанна ГРАНИКА⁵, <https://orcid.org/0000-0002-4739-5543>,
Дина МУКУШКИНА⁵, <https://orcid.org/0000-0001-9506-3378>,
Алия А. АБИЛЬМАЖИНОВА², <https://orcid.org/0000-0003-2944-680X>,
Болатбек Б. БАЙМАХАНОВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9839-6853>

¹АО «Национальный Научный Центр хирургии им. А.Н. Сызганова», г. Алматы, Республика Казахстан,²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан³Городской гепатологический центр, г. Нур-Султан, Республика Казахстан,⁴Алматинский городской гепатологический центр, г. Алматы, Республика Казахстан,⁵Молекулярно-генетическая лаборатория «TreeGene», г. Алматы, Республика Казахстан

Ильясова Б.С.

Прогрессирование хронической HDV-инфекции может зависеть от факторов хозяина и вируса. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (ХГД) является иммуно-опосредованным заболеванием. Особенности клинического течения, прогноз заболевания определяются генотипом HDV и генотипом HBV при ХГД. В настоящее время нет данных о распространенности генотипа вируса гепатита дельта в Казахстане.

Цель исследования. Изучить распространенность генотипов вируса гепатита D в Казахстане.

Материал и методы. Обследовано 220 больных с диагнозом: вирусный гепатит В с дельта-агентом. Пациенты были набраны на базе гепатоцентров Алматинской, Жамбылской, Туркестанской, Кызылординской, Павлодарской, Ақмолинской, Восточно-Казахстанской, Мангыстауской и Западно-Казахстанской областей. Пациентам были проведены общеклиническое исследование, биохимический анализ, эластометрия печени. Кровь пациентов обследована методом ИФА на HBsAg и anti-HDVAg, а также методом ПЦР с целью амплификации специфического участка С-концевого участка РНК HDV, и последующего генотипирования HDV.

Результаты и обсуждение. Филогенетический анализ вируса гепатита дельта выявил, что 100% пациентов 9 регионов Казахстана имеют 1 генотип HDV.

Вывод. Прогрессирование хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом в 9 регионах Казахстана ассоциируется с 1 генотипом HDV.

Ключевые слова: HDV, генотип, Казахстан, хронический вирусный гепатит В и D.

Для цитирования: Ильясова Б.С., Абжапарова Б.С., Шамсивалиева К.А., Белоусов В.Ю., Аюпова В.С., Соломадин М.В., Граника И., Мукушкина Д., Абилямжидина А.А., Баймаханов Б.Б. Результаты исследования распространенности генотипирования вируса гепатита D в регионах Казахстана // Медицина (Алматы). - 2019. - №10-11 (208-209). - С. 18-23. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-18-23

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ҚАЗАҚСТАННЫҢ ӨНІРІНДЕГІ ДЕЛЬТА ВИРУСТЫ ГЕПАТИТІН ГЕНОТИПТЕУ БОЙЫНША ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Бибигуль С. ИЛІЯСОВА^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4468-593X>,
Балжан С. АБЖАПАРОВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-9790-8151>,
Күнсүлу А. ШАМСИВАЛИЕВА³, <https://orcid.org/0000-0003-1569-3850>,
Вячеслав Ю. БЕЛОУСОВ, <https://orcid.org/0000-0003-1922-156X>,
Венера С. АЮПОВА⁴,
Максим В. СОЛОМАДИН⁵, <https://orcid.org/0000-0002-1400-3267>,
Иоанна ГРАНИКА⁵, <https://orcid.org/0000-0002-4739-5543>,
Дина МУКУШКИНА⁵, <https://orcid.org/0000-0001-9506-3378>,
Әлия А. АБИЛЬМАЖИНОВА², <https://orcid.org/0000-0003-2944-680X>,
Болатбек Б. БАЙМАХАНОВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9839-6853>

¹«А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,²«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,³Гепатология орталығы, Нур-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Контакты: Ильясова Бибигуль Сапарбековна, главный научный сотрудник. Гепатолог гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени, АО «Научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», г. Алматы, ул. Желтоқсан, 62. E-mail: bs-hepatolog@mail.ru

Contacts: Bibigul S Ilyassova, PhD, Associate Professor, Senior Research Hepatologist of Department of Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplantation of A.N. Syzganov's National Scientific Center of Surgery, Almaty. E-mail: bs-hepatolog@mail.ru

Поступила: 21.11.19

Рецензент: Чуланов Владимир Петрович, д-р мед. наук, заведующий научно-консультативным клинико-диагностическим центром, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии», член EASL, г. Москва.

⁴Гепатология орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,
⁵«TreeGene» молекулалық-генетикалық зертханасы,
 Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Созылмалы HDV инфекциясының өршуі иесінің немесе вирустың факторларына байланысты болуы мүмкін. Дельта-агенті (ХГД) бар созылмалы В вирусты гепатиті иммунды жанама ауру болып табылады. Ауруды болжау, клиникалық ағымның ерекшеліктері HDV генотипімен және ХВД кезінде HBV генотипімен анықталады. Қазіргі таңда Қазақстандағы дельта вирусты гепатитінің таралуы туралы мәліметтер жоқ.

Зерттеудің мақсаты. Қазақстандағы D вирусты гепатитінің таралуы туралы зерттеу.

Материал және әдістері. «Дельта агенті бар В вирусты гепатиті» диагнозы қойылған 220 науқас зерттеуге алынды. Науқастар Алматы, Жамбыл, Түркістан, Қызылорда, Павлодар, Ақмола, Шығыс Қазақстан, Маңғыстау және Батыс Қазақстан облыстарының гепатоорталықтарындағы базаларынан жинақталды. Науқастар жалпы клиникалық зерттеу, биохимиялық талдау, бауыр эластометриясы сияқты тексерулерден өткізілді. Науқастардың қаны HbsAg және HDVAg үшін ИФТ әдісі арқылы, РНК HDV С-алаңының спецификалық алаңын ампликациялау және HDV генотиптеу мақсатында ПТР әдісі арқылы талданды.

Нәтижелері және талқылауы. Дельта вирусты гепатитінің филогенетикалық талдауы Қазақстанның 9 өңірінен жиналған науқастардың 100%-ында HDV-ның 1 генотипі бар екенін көрсетті.

Қорытынды. Қазақстанның 9 өңіріндегі дельта агенті бар созылмалы В вирусты гепатитінің өршуі HDV-ның 1 генотипімен байланыстырылады.

Негізгі сөздер: HDV, генотип, Қазақстан, созылмалы вирустық гепатит В және D генотип, Қазақстан, созылмалы вирустық гепатит В және D.

SUMMARY

HEPATITIS DELTA VIRUS GENOTYPING STUDY RESULTS IN REGIONS OF KAZAKHSTAN

Bibigul S ILYASSOVA^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4468-593X>
 Balzhan S ABZHAPAROVA¹, <https://orcid.org/0000-0001-9790-8151>,
 Kunslu A SHAMSIVALIYEVA, <https://orcid.org/0000-0003-1569-3850>,
 Vyacheslav Y BELOUSSOV, <https://orcid.org/0000-0003-1922-156X>,
 Venera S AYUNOVA¹, <https://orcid.org/>
 Maksim V SOLOMADIN, <https://orcid.org/0000-0002-1400-3267>,
 Ioanna GRANIKА, <https://orcid.org/0000-0002-4739-5543>,
 Dina MUKUSHKINA, <https://orcid.org/0000-0001-9506-3378>,
 Aliya A ABILMAZHINOVA, <https://orcid.org/0000-0003-2944-680X>,
 Bolatbek B BAYMAKHANOV¹, <https://orcid.org/0000-0002-9839-6853>

¹A.N. Syzganov National Scientific Center of Surgery, Almaty, Republic of Kazakhstan,

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

³Hepatological Center, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

⁴City Hepatological Center, Almaty, Republic of Kazakhstan,

⁵Molecular genetic laboratory «TreeGene», Almaty, Republic of Kazakhstan

The progression of chronic HDV infection may depend on host and virus factors. Chronic viral hepatitis B with delta agent (CHD) is an immune-mediated disease. Features of the clinical course, disease prognosis are determined by the HDV genotype and the HBV genotype in CHD. Currently, there is no data on the prevalence of the hepatitis delta virus genotype in Kazakhstan.

The aim. To study the prevalence of hepatitis D virus genotypes in Kazakhstan.

Material and methods. 220 patients with a diagnosis of viral hepatitis B with a delta agent were examined. Patients were recruited on the basis of hepatological centers in Almaty, Zhambyl, Turkestan, Kyzylorda, Pavlodar, Akmola, East Kazakhstan, Mangystau and West Kazakhstan regions. The patients underwent a general clinical study, biochemical tests, nondirectelastometry of the liver. Patients' bloods samples were examined by ELISA for HBsAg and anti-HDVAg, and by PCR to amplify a specific portion of the C-terminal portion of PNA HDV, and subsequent genotyping of HDV.

The results and discussion. The phylogenetic analysis of the hepatitis delta virus revealed that 100% of patients in 9 regions of Kazakhstan have 1st genotype of HDV.

Conclusion. The progression of CHD in 9 regions of Kazakhstan is associated with 1 HDV genotype.

Keywords: HDV, genotype, Kazakhstan, chronic hepatitis B and D.

For reference: Ilyassova BS, Abzhaparova BS, Shamsivaliyeva KA, Beloussov VY, Ayunova VS, Solomadin MV, Granika I, Mukushkina D, Abilmazhinova AA, Baymakhanov BB. Hepatitis Delta Virus Genotyping Study Results in regions of Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;10-11(208-209):18-23. (In Russ). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-18-23

Общепризнано, что естественное течение инфекции вируса гепатита В (HBV) зависит от хозяина и вирусных факторов. После острой инфекции происходит элиминация вируса, однако у детей в 70-80% случаев происходит хронизация гепатита В, приводящая к различным клиническим исходам, включая цирроз и ГЦК [1]. Вирус гепатита дельта (HDV) является уникальным

РНК-патогеном, который реплицируется через механизм «двойного качения», неизвестный другим животным вирусам (имеет растительное происхождение). HDV зависит от HBV и может существовать только у пациентов с наличием HBsAg.

Инфекция HDV не коррелирует с уровнем ДНК HBV. Внутри клетки печени HDV реплицирует с использованием

ДНК-зависимых РНК-полимераз хозяина I, II и III. HDV не имеет никакой репликативной функции; он реплицируется с помощью белков хозяина. Геном HDV содержит рибозим и кодирует 2 белка, S-HDAg и L-HDAg. Рибозим - сегмент РНК, содержащий приблизительно 85 нуклеотидов. Рибозим способен саморасщепляться и самолигировать без необходимости ферментативных функций, что имеет решающее значение для жизненного цикла вируса [2]. «Короткий» антиген S-HDAg поддерживает репликацию, а «длинный» L-HDAg способствует упаковке вирионов при подавлении репликации [2]. HDV, возможно, развился из растительной спутниковой РНК, которая приобрела клеточную РНК, кодирующую HDAg.

Суперинфекция HDV у лиц с хронической ВГВ-инфекцией приводит к прогрессирующим заболеваниям и циррозу примерно в 80% случаев [2]. Цирроз развивается в более молодом возрасте, в сравнении с пациентами с хронической HBV-моноинфекцией [2]. В 10-15% случаев цирроз развивается за 2 года, в 70-80% развитие цирроза происходит за 5-10 лет при ХГВ с дельта-агентом (ХГВ+D). Риск развития гепатоцеллюлярного рака в 2,9-6,0 раза выше у пациентов с суперинфекцией, чем у пациентов с моноинфекцией HBV [4, 5]. Ко-инфекция HBV с HDV достоверно ассоциируется с развитием гепатоцеллюлярного рака в более молодом возрасте, чем при HBV-моноинфекции [6].

Прогрессирование хронической HDV-инфекции может зависеть от факторов хозяина и вируса, поскольку хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом является иммуно-опосредованным заболеванием [3]. Важными факторами прогрессирования и особенностей клинического течения являются генотипы HBV и HDV. Прогноз заболевания зависит от особенностей генотипов HDV и генотипов HBV.

В настоящее время нет данных о распространенности генотипа вируса гепатита дельта в Казахстане (рис. 1).

Цель исследования – изучить распространенность генотипов вируса гепатита D в Казахстане.

МАТЕРИАЛ

В исследование включены 220 больных с диагнозом: вирусный гепатит В с дельта-агентом. Всем участникам объяснялись цель и задачи планируемого исследования. После получения информированного согласия производился забор образцов крови для генетического анализа. Средний возраст составил $44,15 \pm 13,08$ года. Пациенты были набраны на базе региональных гепатологических центров Алматинской, Жамбылской, Туркестанской, Кызылординской, Павлодарской, Акмолинской, Восточно-Казахстанской, Мангыстауской и Западно-Казахстанской областей.

Был проведен забор крови с последующим разделением сыворотки, плазмы и клеток крови и хранением при -20°C до анализа.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем испытуемым проведены клинико-лабораторные исследования (АФП, общий билирубин, непрямого билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, общий белок, протромбиновое время и протромбиновый индекс), а также инструментальные исследования (КТ, МРТ, УЗИ брюшной полости, иммунологические исследования титра антител к HBV и HCV). Стадия фиброза определялась методом непрямого эластометрии.

Кровь пациентов была обследована методом ИФА на HBsAg anti-HDVAg. Было проведено исследование методом ПЦР с целью амплификации специфического участка С-концевого участка РНК HDV, и последующего генотипирования.

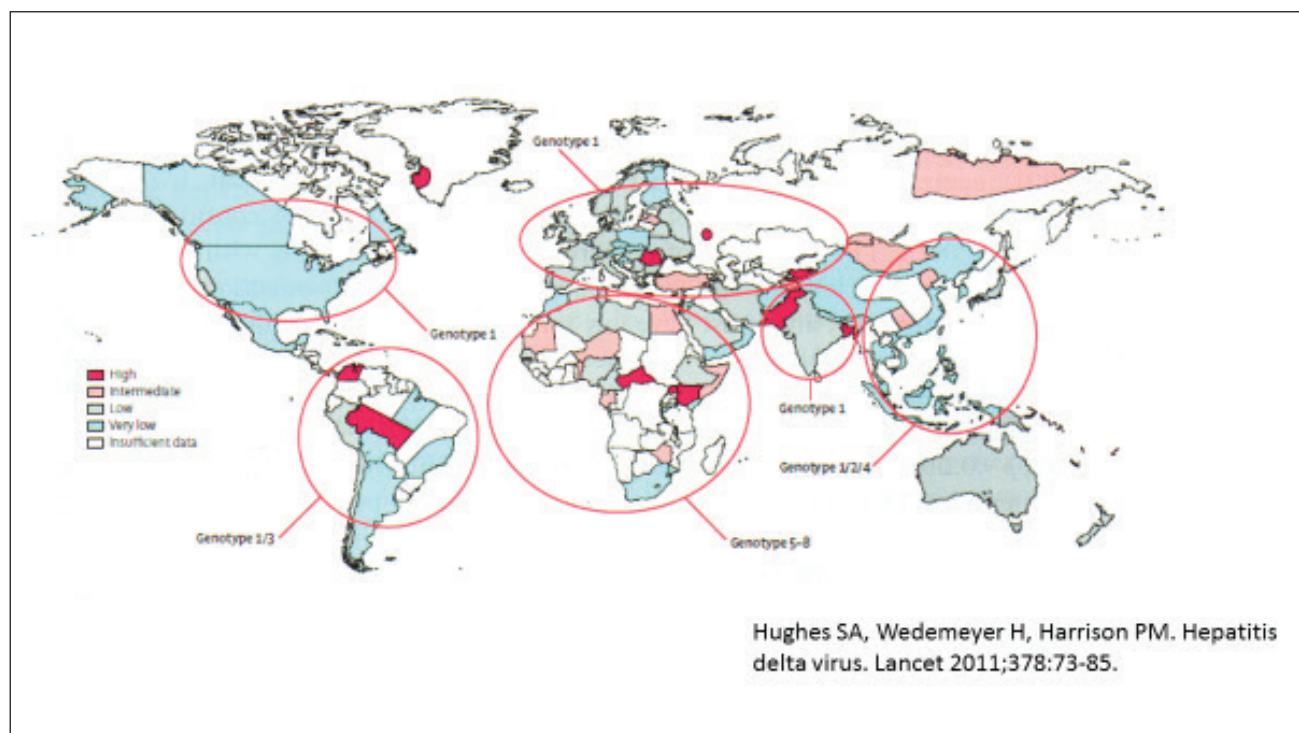


Рисунок 1 - Распространенность генотипов вируса гепатита дельта в мире

Как показано на рисунке 2, образцы изолятов, выделенные на территории РК при проведении «гнездовой» ПЦР, формировали ампликоны размером 400 п.н. при сравнении с ДНК-маркером (L). Образцы со специфическим и ампликонами использовались далее для секвенирования. Отрицательный контроль (N) использовался для контроля контаминации ПЦР, а положительный контроль (P) - для контроля качества реакции.

Нами в работе для выделения ДНК был использован Wizard® Genomic DNA Purification kit (Promega) с модификацией (Miller S.A. et al., 1988). Концентрацию ДНК определяли на спектрофотометре (NanoDrop2000).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего из 220 образцов были положительными в ПЦР и генотипированы 191 (87%). Сравнение и филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей ПЦР-продуктов изолятов HDV показал, что все они относились к генотипу 1 (рис. 4), что согласуется с литературными данными по распространению вируса в мире. При этом идентичность нуклеотидных последовательностей изолятов, выделенных на территории РК, составляла 75-95%.

Среди 191 пациента с ХГД 146 пациентов (78,9%) имели положительный результат ПЦР РНК HDV в отсутствие ДНК HBV в крови. 21,1% пациентов с ХГД были HBV-ДНК-положительными и HDV-РНК-положительными одновременно. У пациентов с ХГД на стадии фиброза печени F0 (Metavir) было 49 (23,6%) пациентов, F1 – 25 (11,7%), F2 – 27 (12,7%), F3 – 43 пациентов (20,2%). У F4 было 69 (32,4%) пациентов (рис. 3).

Проведенное исследование показало, что у всех пациентов (100%) с ХГД имеется 1 генотип HDV.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Вирус гепатита дельта имеет 8 генотипов. 1 генотип HDV является наиболее распространенным. Он ассоциируется с широким диапазоном тяжести течения заболевания. Более низкая выживаемость в сравнении со 2 генотипом HDV [7]. При 2 генотипе HDV имеет более благоприятные исходы в сравнении с другими генотипами. Распространен в Тайване, Японии, России [7]. 3 генотип обладает более высокой патогенностью, которая отвечает за вспышки тяжелого и фульминантного гепатита D, распространен на севере Южной Америки [7]. 4 генотип распространен в Тайване, Японии. 5-8 генотипы HDV играют

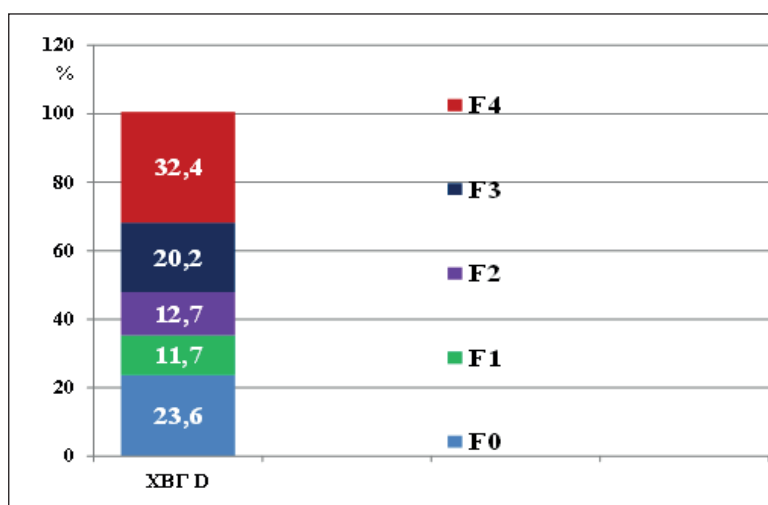


Рисунок 3 - Результаты непрямои эластометрии печени у пациентов с вирусным гепатитом В с дельта-агентом

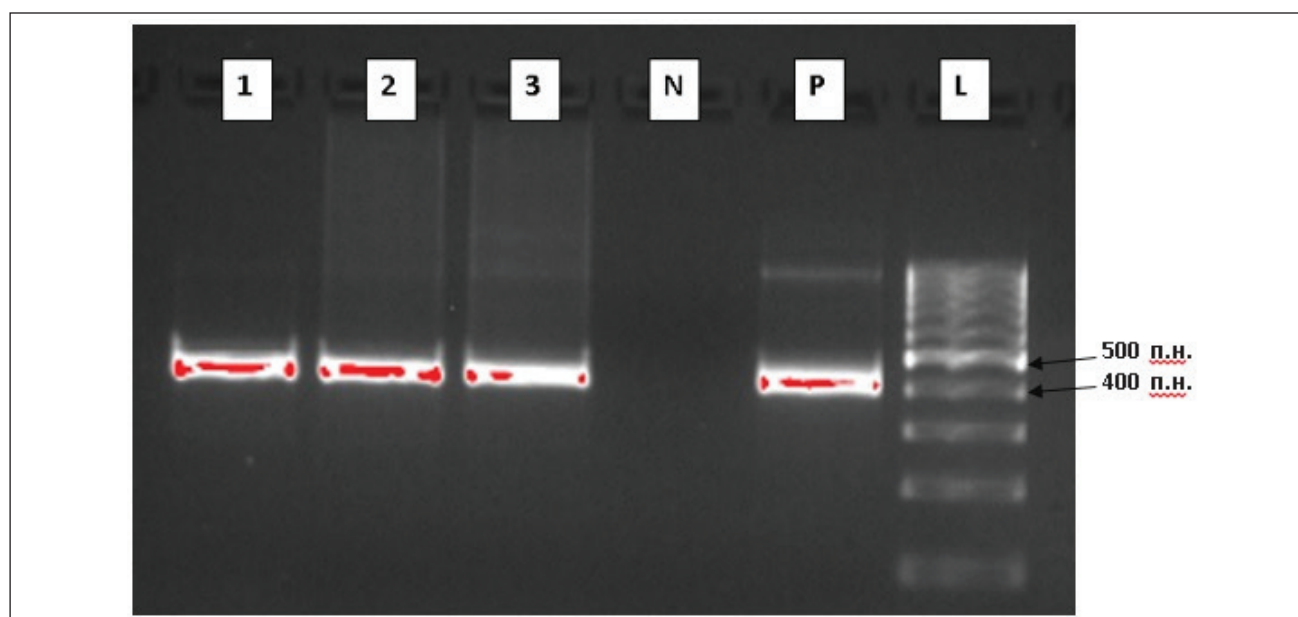


Рисунок 2 - Электрофореграмма ПЦР-продуктов, размером 400 п.н., полученных с помощью «гнездовых» праймеров HD 3,4. Обозначения: 1,2,3 – пробы изолятов HDV, выделенные на территории РК; N – отрицательный контрольный образец (H₂O); P – положительный контрольный образец HDV; L - GeneRuler 100 bp DNA Ladder (ThermoFisherScientific™, США), обозначены полосы размером 500 и 400 п.н., соответственно

заметную роль в раковых заболеваниях печени, распространены в Западной и Центральной Африке [7].

Филогенетический анализ вируса гепатита дельта выявил, что 100% пациентов из 9 регионов Казахстана имели 1 генотип HDV.

Последние исследования показали, что 1 генотип HDV является неоднородным. Парные генетические расстояния для последовательностей L-HDAg были рассчитаны для оценки различий между генотипами и подтипами. Генотип 1 HDV изолирует филогенетически сформированные пять различных кластеров (генотип 1a-1e), каждый из которых соответствует определенной географической области [8].

Распространенность 1 генотипа характерна для Нигерии до 90% [9]. Тунис является эндемичным регионом для инфекции HDV в связи с эффективной политикой борьбы с HBV-инфекцией. 1 генотип HDV является единственным найденным генотипом, с большим разнообразием в этой популяции [10]. Все РНК-положительные образцы HDV, исследованные в Монголии, в 100%, были классифицированы по генотипу 1 [11]. 1 генотип HDV был преобладающим во всех HBV-положительных образцах по данным исследования в восточной и северо-западной областях Пакистана [12]. Филогенетический анализ показал, распространенность 1 генотипа HDV составила 91% у пациентов во Вьетнаме, за которым следовал 2 генотип HDV с показателем 9% [13].

ВЫВОДЫ

Исследование распространенности генотипов HDV в 9 регионах Казахстана показало, что в 100% случаев этиологической причиной хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом является 1 генотип вируса. Таким образом, 1 генотип оказался единственным найденным генотипом HDV в Казахстане.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирование ХГД в 9 регионах Казахстана ассоциируется с 1 генотипом HDV.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Ильясова Бибигуль Сапарбекова – разработчик концепции и дизайна исследования, анализ, интерпретация результатов исследования, написание окончательного текста статьи.

Абжапарова Балжан – сбор данных пациентов, создание базы данных для статистической обработки.

Шамсивалиева Кунслу – статистическая обработка полученных результатов клинических исследований.

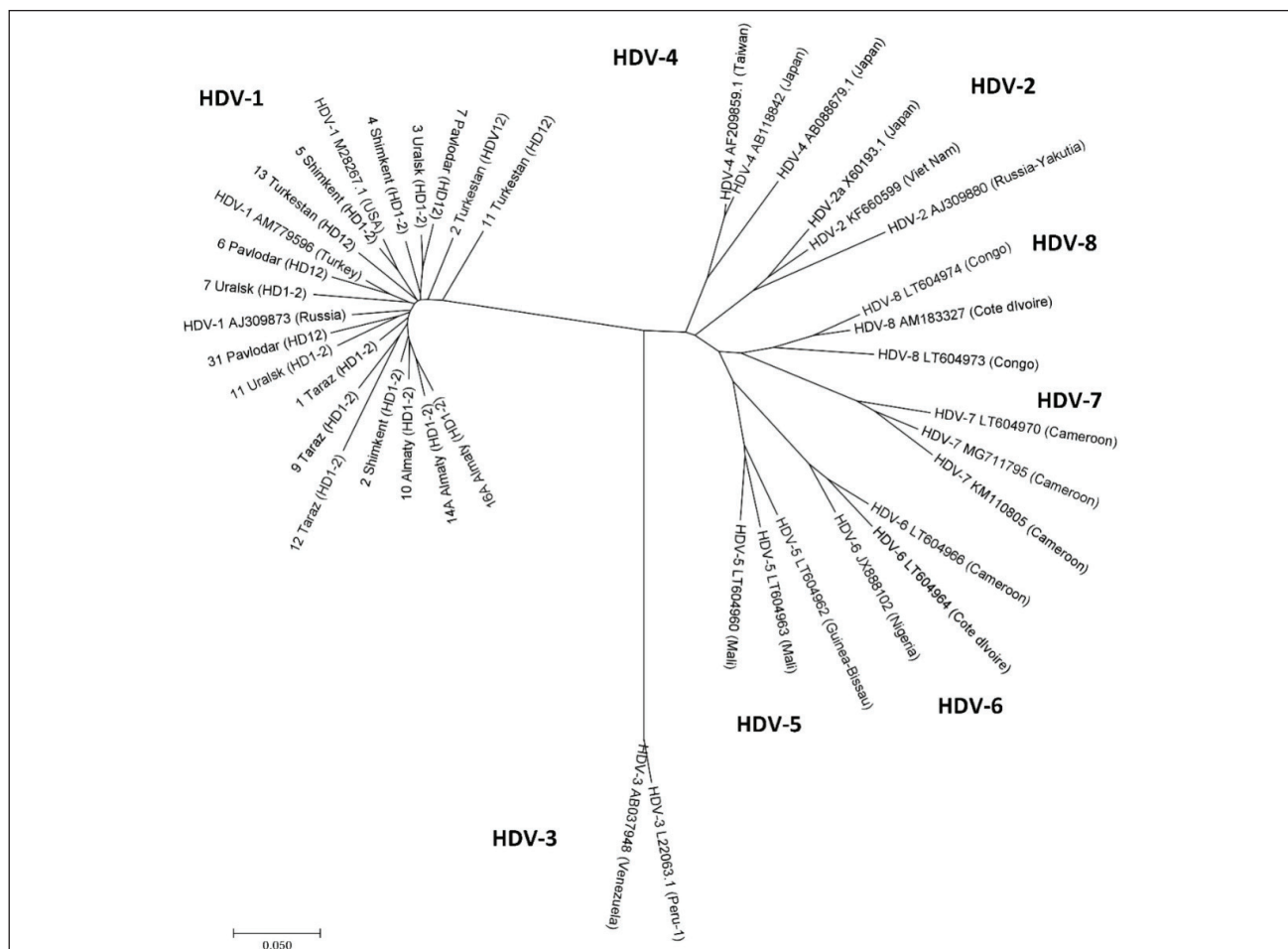


Рисунок 4 - Циркулярная схема генотипов вируса гепатита D с включением фенотипов пациентов с учетом нуклеотидных последовательностей изолятов, выделенных в различных регионах Казахстана

Белоусов Вячеслав – генетические исследования, проведение филогенетического анализа вируса гепатита дельта в Казахстане.

Аюпова Венера Саматовна – обобщила клинические данные пациентов с гепатитом дельта, провела анализ результатов эластометрии печени, участвовала в написании раздела «Обсуждение результатов»

Соломадин Максим – анализ результатов генетических исследований.

Граника Иоанна – проведение генетических исследований. Мужушкина Дина – проведение генетических исследований. Абильмажинова Алия – проведение генетических исследований.

Баймаханов Болатбек Бимендиевич – написание драфтового варианта статьи, окончательное утверждение статьи для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M. Hepatitis delta virus // *Lancet*. – 2011- Vol. 378(9785). – P. 73-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61931-9. [Indexed for MEDLINE]
- ВОЗ Global hepatitis report, 2017 World Hepatitis Day, 28 July
- Farci P. Delta hepatitis: an update // *J Hepatol*. – 2003. – Vol. 39(1). – S212-9. DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00331-3. [Indexed for MEDLINE]
- Ji J., Sundquist K., Sundquist J. A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma // *J Natl Cancer Inst*. – 2012 May 16. – Vol. 104(10). – P. 790-2. DOI: 10.1093/jnci/djs168. [Indexed for MEDLINE]
- Kushner T., Serper M., Kaplan D.E. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes // *J Hepatol*. – 2015 Sep. – Vol. 63(3). – P. 586-92. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.025. [Indexed for MEDLINE]
- Ji J., Sundquist K., Sundquist J. Epidemiological, Clinical and Histological Characteristics of HBV/HDV Co-Infection: A Retrospective Cross-Sectional Study in Guangdong, China // *J Natl Cancer Inst*. – 2012. – No 104. – P. 790-792. DOI: 10.1093/jnci/djs168. [Indexed for MEDLINE]
- Su C.W., Huang Y.H., Huo T.I., Shih H.H., Sheen I.J. et al. Genotypes and Viremia of Hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of Chronic Hepatitis D patients // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130(60). – P. 1625-35. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.035. [Indexed for MEDLINE]
- Karimzadeh H., Usman Z., Frishman D., Roggendorf M. Genetic diversity of hepatitis D virus genotype-1 in Europe allows classification into subtypes // *J Viral Hepat*. – 2019 Jul. – Vol. 6(7). – P. 900-910. DOI: 10.1111/jvh.13086
- Ifeorah I.M., Faleye T.O.C., Bakarey A.S., Adewumi O.M., Gerber A., Le Gal F., Adeniji J.A., Gordien E., Onyemelukwe N.F. Characterization of hepatitis delta virus strains spreading in Abuja, Nigeria // *J Med Virol*. – 2019 Sep. – Vol. 91(9). – P. 1688-1692. DOI: 10.1002/jmv.25503
- Yacoubi L., Bricheh S., Mansour W., Le Gal F., Hammami W., Sadraoui A., Ben Mami N., Msaddek A., Cheikh I., Triki H., Gordien E. Molecular epidemiology of hepatitis B and Delta virus strains that spread in the Mediterranean North East Coast of Tunisia // *J Clin Virol*. 2015 Nov. – No 72. – P. 126-32. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.10.002
- Baatarkhuu O., Gerelchimeg T., Munkh-Orshikh D., Batsukh B., Sarangua G., Amarsanaa J. Epidemiology, Genotype Distribution, Prognosis, Control, and Management of Viral Hepatitis B, C, D, and Hepatocellular Carcinoma in Mongolia // *Euroasian J Hepatogastroenterol*. – 2018 Jan-Jun. – Vol. 8(1). – P. 57-62. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1260
- Aftab M., Amin I., Idrees M., Ali A., Rafique S., Naz S. Molecular epidemiology of hepatitis delta and hepatitis B viruses circulating in two major provinces (East and North-West) of Pakistan // *Infect Genet Evol*. 2018 Oct. – No 64. – P. 65-69. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.06.013. [Indexed for MEDLINE]
- Binh M.T., Hoan N.X., Van Tong H., Giang D.P., Sy B.T., Toan N.L., Song L.H., Bang M.H. et al. HDV infection rates in northern Vietnam // *Sci Rep*. – 2018 May 23. – Vol. 8(1). – P. 8047. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26446-w>

REFERENCES

- Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61931-9. [Indexed for MEDLINE]
- ВОЗ Global hepatitis report, 2017 World Hepatitis Day, 28 July
- Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol*. 2003;39(1):S212-9. DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00331-3. [Indexed for MEDLINE]
- Ji J, Sundquist K, Sundquist J. A population-based study of hepatitis D virus as potential risk factor for hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2012 May 16;104(10):790-2. DOI: 10.1093/jnci/djs168. [Indexed for MEDLINE]
- Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):586-92. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.025. [Indexed for MEDLINE]
- Ji J, Sundquist K, Sundquist J. Epidemiological, Clinical and Histological Characteristics of HBV/HDV Co-Infection: A Retrospective Cross-Sectional Study in Guangdong, China. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:790-792. DOI: 10.1093/jnci/djs168. [Indexed for MEDLINE]
- Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, Sheen IJ, et al. Genotypes and Viremia of Hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of Chronic Hepatitis D patients. *Gastroenterology*. 2006;130(60):1625-35. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.035. [Indexed for MEDLINE]
- Karimzadeh H, Usman Z, Frishman D, Roggendorf M. Genetic diversity of hepatitis D virus genotype-1 in Europe allows classification into subtypes. *J Viral Hepat*. 2019 Jul;26(7):900-910. DOI: 10.1111/jvh.13086
- Ifeorah IM, Faleye TOC, Bakarey AS, Adewumi OM, Gerber A, Le Gal F, Adeniji JA, Gordien E, Onyemelukwe NF. Characterization of hepatitis delta virus strains spreading in Abuja, Nigeria. *J Med Virol*. 2019 Sep;91(9):1688-1692. DOI: 10.1002/jmv.25503
- Yacoubi L, Bricheh S, Mansour W, Le Gal F, Hammami W, Sadraoui A, Ben Mami N, Msaddek A, Cheikh I, Triki H, Gordien E. Molecular epidemiology of hepatitis B and Delta virus strains that spread in the Mediterranean North East Coast of Tunisia. *J Clin Virol*. 2015 Nov;72:126-32. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.10.002
- Baatarkhuu O, Gerelchimeg T, Munkh-Orshikh D, Batsukh B, Sarangua G, Amarsanaa J. Epidemiology, Genotype Distribution, Prognosis, Control, and Management of Viral Hepatitis B, C, D, and Hepatocellular Carcinoma in Mongolia. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018 Jan-Jun;8(1):57-62. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1260
- Aftab M, Amin I, Idrees M, Ali A, Rafique S, Naz S. Molecular epidemiology of hepatitis delta and hepatitis B viruses circulating in two major provinces (East and North-West) of Pakistan. *Infect Genet Evol*. 2018 Oct;64:65-69. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.06.013. [Indexed for MEDLINE]
- Binh MT, Hoan NX, Van Tong H, Giang DP, Sy BT, Toan NL, Song LH, Bang MH, et al. HDV infection rates in northern Vietnam. *Sci Rep*. 2018 May 23;8(1):8047. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26446-w>