

URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК 616.36-002.2

ГЕНОТИПЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА В И РИСК РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ



Бахронов Жахонгир Жасурович <https://orcid.org/0009-0000-1489-8657>

Холмуродов Шахрам Фуркатович <https://orcid.org/0009-0008-2469-0620>

Самаркандский государственный медицинский университет, Узбекистан

E-mail: sammi@sammi.uz

Аннотация. Гепатит В – вирусное инфекционное заболевание, поражающее печень и протекающее в острой или хронической форме. По оценкам ВОЗ, в 2022 г. в мире насчитывалось 254 миллиона человек с хроническим гепатитом В; при этом ежегодно происходит около 1,2 млн новых случаев инфицирования. Гепатоцеллюлярная карцинома – наиболее распространённая первичная злокачественная опухоль печени. Результат малигнизации гепатоцитов. По расчетным данным, в 2022 г. от гепатита В умерли 1,1 миллиона человек, главным образом вследствие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени).

Ключевые слова: малигнизация, гепатоцеллюлярная карцинома, однофакторный анализ, хронический гепатит В, случай контроль, HBsAg.

HEPATITIS B VIRUS GENOTYPES AND THE RISK OF DEVELOPING HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Bakhronov Jakhongir Jasurovich <https://orcid.org/0009-0000-1489-8657>

Kholmurodov Shakhram Furkatovich <https://orcid.org/0009-0008-2469-0620>

Samarqand davlat tibbiyot universiteti O'zbekiston,

E-mail: sammi@sammi.uz

Abstract. Hepatitis B is a viral infectious disease that affects the liver and can present in acute or severe forms. According to the WHO, in 2022, there were 254 million people worldwide with chronic hepatitis B, with approximately 1.2 million new cases occurring annually. Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignant liver tumor and results from the malignancy of hepatocytes. In 2022, an estimated 1.1 million people died from hepatitis, primarily due to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (primary liver cancer).



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Keywords: malignancy, hepatocellular carcinoma, univariate analysis, chronic hepatitis B, case-control, HBsAg.

GEPATIT B VIRUSINING GENOTIPLARI VA GEPATOTSELLULAR KARSINOMA RIVOJLANISH XAVFI

Baxronov Jaxongir Jasurovich <https://orcid.org/0009-0000-1489-8657>

Xolmurodov Shahram Furkatovich <https://orcid.org/0009-0008-2469-0620>

Samarqand davlat tibbiyot universiteti O'zbekiston,

E-mail: sammi@sammi.uz

Annotatsiya. Gepatit B - bu jigarga ta'sir qiluvchi va o'tkir yoki surunkali shakllarda namoyon bo'lishi mumkin bo'lgan virusli yuqumli kasallik. JSST ma'lumotlariga ko'ra, 2022-yilda butun dunyo bo'ylab 254 million odam surunkali hepatit B bilan kasallangan, har yili taxminan 1,2 million yangi holat qayd etilgan. Gepatotsellyulyar karsinoma eng keng tarqalgan birlamchi xavfli jigar o'smasi bo'lib, hepatotsitlarning xavfli o'smasi natijasida yuzaga keladi. 2022-yilda taxminan 1,1 million kishi hepatitdan, asosan, sirroz va hepatotsellyulyar karsinoma (birlamchi jigar saratoni) tufayli vafot etgan.

Kalit so'zlar: xavfli o'smalar, hepatotsellyulyar karsinoma, bir o'zgaruvchili tahlil, surunkali hepatit B, holatni nazorat qilish, HBsAg.

Большинство ретроспективных исследований и исследований "случай-контроль" показали, что у пациентов с генотипом С ВГВ более тяжелые заболевания печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), чем у пациентов с генотипом В. Проспективное исследование, проведенное на уровне сообщества с участием 2762 носителей вируса гепатита В на Тайване, показало, что генотип С связан с повышенным риском развития ГЦК по сравнению с генотипом В, с скорректированным коэффициентом риска 2,35 (95% доверительный интервал: 1,68-3,30; $P < 0,001$).

В другом исследовании, проведенном с участием 4841 мужчины, инфицированного HBV, на Тайване, Yu и соавт. обнаружили, что вирусная нагрузка была выше среди пациентов с генотипом С по сравнению с пациентами с генотипом В. Кроме того, у пациентов с генотипом С, у которых также была очень высокая вирусная нагрузка, вероятность развития ГЦК была в 26 раз выше, чем у пациентов с другими генотипами или те, у кого низкая или необнаруживаемая вирусная нагрузка.. Наше недавнее стационарное когортное исследование, в котором приняли участие 2688 тайваньских пациентов с положительным результатом на HBsAg и отсутствием признаков цирроза печени, за которыми наблюдали в среднем в течение 14,7 лет, также показало, что у пациентов с генотипом С ежегодная заболеваемость ГЦК была выше, чем у пациентов с генотипом В, согласно однофакторному анализу. Эти данные подтверждают идею о том, что генотип С коррелирует с более высоким риском развития ГЦК. Интересно, что в нескольких отчетах показано, что генотип В вируса гепатита В связан с риском развития ГЦК в более молодом возрасте, в то время как генотип С связан с ГЦК в более старшем возрасте.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Генотип HBV также влияет на клинические и патологические особенности пациентов с резектабельным ГЦК. На Тайване среди 193 пациентов с ГЦК, связанным с ВГВ, перенесших операцию, у пациентов с генотипом В частота одиночных опухолей была выше (94% против 86%, $P = 0,048$), но было больше сателлитных узлов (22% против 12%, $P = 0,05$), чем у пациентов с генотипом С (Чен и др., 2004; Лин и др., 2007). Wu и соавт. (2009) также сообщили, что активность воспаления печени была выше у пациентов с генотипом С, чем у пациентов с генотипом В ($P = 0,023$). У большего числа пациентов с генотипом С, как правило, наблюдалась более высокая вирусная нагрузка ($>10^6$ копий/мл) по сравнению с пациентами с генотипом В (52,3% против 37,6%, $P = 0,067$). Эти различия могут влиять на частоту рецидивов и прогноз у пациентов с генотипами В и С вируса гепатита В.

По сравнению с генотипами HBV, клиническая значимость подтипов HBV изучена менее хорошо. В исследовании изучалось распределение подтипов ВГВ среди 296 пациентов с ВГВ-ассоциированным ГЦК, собранных в различных регионах Японии (Orito et al., 2005). Исследование показало, что подтип В2 присутствовал у 4,4% пациентов, подтип В1 - у 7,4%, а генотип С - в 86,5% случаев. Интересно, что в регионе Тохоку и на Окинаве подтип В2, подтип В1 и генотип С присутствовали у 6,7%, 40% и 48,9% пациентов соответственно, по сравнению с 4%, 1,6% и 93,2% в других регионах Японии. Эти данные свидетельствуют о том, что подтип В1 может протекать более щадяще, чем подтип В2.

Исследование 242 HBsAg-положительных пациентов на Тайване не выявило существенных различий в распределении подтипов генотипа С между пациентами с различными стадиями заболевания печени. Это говорит о том, что подтипы генотипа С оказывают минимальное влияние на прогрессирование хронического гепатита В на Тайване. Однако другое исследование, проведенное в Гонконге с участием 1006 пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) со средним сроком наблюдения 7,7 лет, показало, что подтип С2 имеет самый высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (ОР: 2,75; 95% ДИ: 1,66-4,56; $P < 0,0001$), а подтип С1 имел промежуточный риск (ОР: 1,70; 95% ДИ: 1,09-2,64; $P = 0,020$), по сравнению с генотипом В (Chan et al., 2008). Кроме того, множественные мутации в генотипе С4 были связаны с более быстрым прогрессированием заболевания печени и повышенным риском развития ГЦК у коренного населения Австралии (Littlejohn et al., 2014). Было показано, что генотипы В2 и С4 рекомбинантны с другими генотипами, потенциально играя значительную роль в естественном течении и патогенезе заболевания. Необходимы дальнейшие исследования в различных частях мира с подробной характеристикой штаммов, чтобы подтвердить связь между подтипами вируса гепатита В и риском развития ГЦК.

Несмотря на ограниченное количество исследований, изучающих взаимосвязь между генотипами HBV и риском развития ГЦК, по-видимому, чаще встречается у пациентов, инфицированных генотипами D и F, чем у пациентов, инфицированных генотипом А (Thakur et al., 2002; Livingston et al., 2007). В проспективном исследовании коренных носителей вируса гепатита С на Аляске риск развития ГЦК был значительно выше у лиц, инфицированных генотипом F, по сравнению с генотипами А-D ($P < 0,001$; ОШ: 7,73; 95% ДИ: 3,69-16,4; $P < 0,001$) (Livingston et al., 2007).

Из различных природных мутантов вируса гепатита В (HBV) несколько мутаций в гене Х генома HBV часто обнаруживаются у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК).



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Эти мутанты могут играть значительную роль в развитии ГЦК, о чем свидетельствуют результаты нескольких исследований.

Несколько исследований показали, что 3'-конец гена X часто удаляется в клетках НСС. Эта делеция приводит к образованию карбокси-концевого усеченного белка HBx. Последующие исследования показали, что этот усеченный белок присутствует примерно в 80% тканей с ГЦК. Считается, что этот усеченный белок может способствовать развитию гепатоканцерогенеза, активируя пролиферацию клеток и ингибируя апоптоз.

В когортном исследовании носителей вируса гепатита В, инфицированных генотипами В и С, было обнаружено, что генотип С имеет более высокую распространенность варианта ВСР А1762Т/Г1764А, чем генотип В. Это было подтверждено двумя дополнительными исследованиями. Первым было долгосрочное последующее исследование с участием 1526 пациентов, в ходе которого было установлено, что наличие этих вариантов было связано с повышенным риском развития ГЦК. Метаанализ также показал, что эти варианты являются значимым предиктором развития ГЦК с суммарным отношением шансов 3,79.. Недавно было показано, что варианты ВСР А1762Т/Г1764А коррелируют с циррозом печени у тайваньских пациентов с генотипами В и С. Эти варианты служат независимым фактором риска развития цирроза печени (ОР: 4,26; 95% ДИ: 1,32–13,77), как показал количественный анализ с использованием пиросеквенирования. Риск развития цирроза печени выше у пациентов с уровнем ВСР А1762Т/Г1764А $\geq 45\%$ по сравнению с $< 45\%$ при скорректированном ОР 2,81 (95% ДИ: 1,40–5,67; $P = 0,004$).

Кроме того, варианты ВСР А1762Т/Г1764А влияют на карбокси-концевые кодоны 130 и 131 белка X из-за перекрывающейся природы генома HBV. Это может привести к аминокислотным изменениям в белке X, которые повышают фиброгенную активность и способствуют гепатоканцерогенезу.

Мутации в энхансере II (С1653Т) и других частях промотора базального ядра (Т1753V) были связаны с развитием ГЦК. Исследование, проведенное в Гонконге, показало, что пациенты с мутацией С1653Т имели значительно более высокий риск развития ГЦК по сравнению с пациентами без нее (ОШ: 2,43, 95% ДИ: 1,08–5,54, $P = 0,028$). Другое исследование, проведенное на Тайване, показало, что пациенты с Т1753V имели значительно повышенный риск развития ГЦК (ОШ: 2,43, 95% ДИ: 1,33–4,44, $P = 0,028$) по сравнению с пациентами без этой мутации.

Предыдущие сообщения также показали, что делеционные мутации в гене pre-S в значительной степени связаны с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (Chen et al., 2007; Lin et al., 2007c; Fang et al., 2008). Предполагаемый механизм заключается в том, что стресс эндоплазматического ретикулума, связанный с накоплением pre-S, вызывает окислительное повреждение ДНК, и, следовательно, варианты делеции гена pre-S могут приводить к мутагенезу генома хозяина, способствуя гепатоканцерогенезу (Hsieh et al., 2004).

В нашем исследовании "случай-контроль" мы обнаружили, что наличие предварительной делеции S является независимым фактором риска развития ГЦК (отношение шансов [ОШ]: 3,72, 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,44–9,65, $P = 0,007$). Кроме того, частота делеций pre-S была значительно выше среди пациентов с генотипом С по



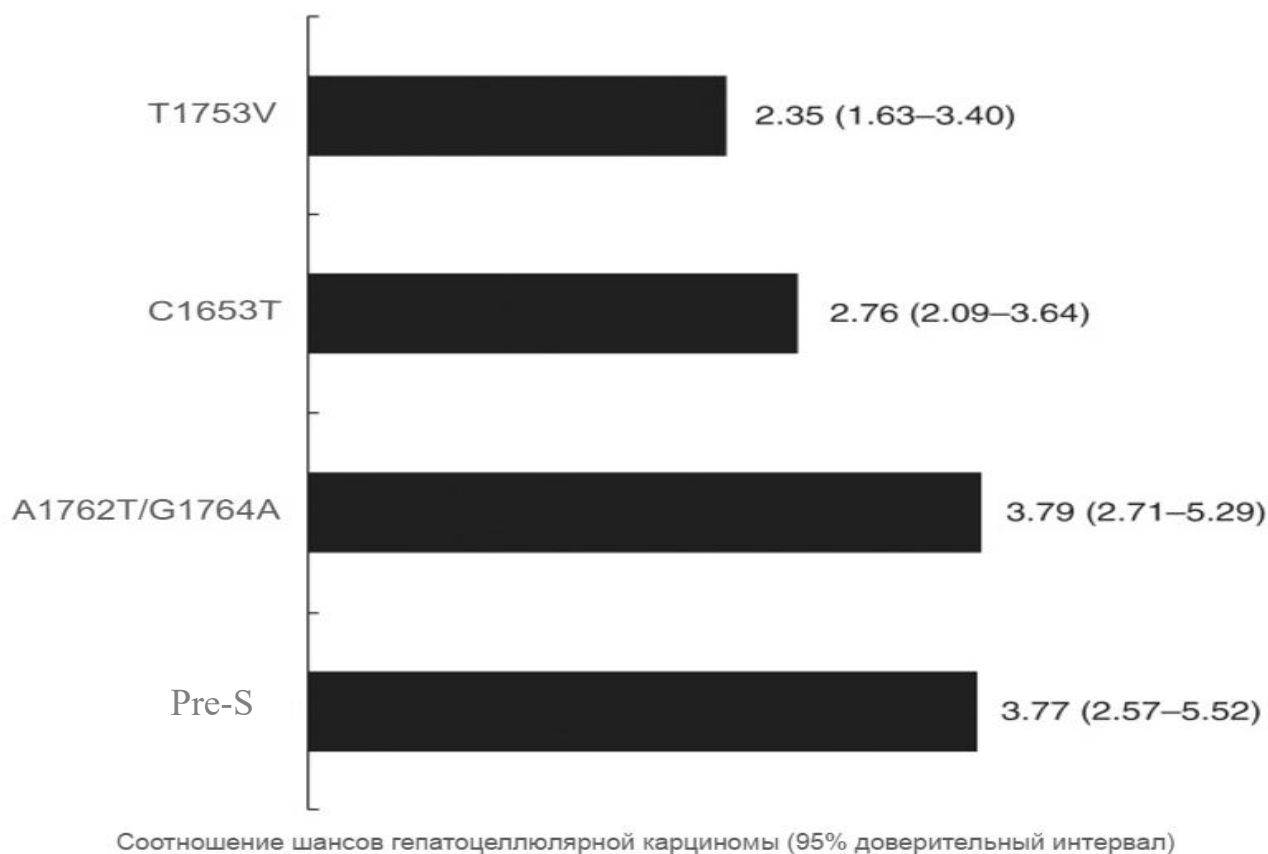
URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

сравнению с пациентами с генотипом В (Lin et al., 2007c). Метаанализ также подтвердил, что отношение шансов ГЦК на предварительное удаление S составляет 3,77 (95% ДИ: 2,57-5,52).. Следует особо отметить, что отношение шансов на делецию pre-S у пациентов с генотипом С было выше, чем у пациентов с генотипом В, о чем сообщили Liu и соавт. (2009b). В нашем предыдущем исследовании мы составили карту области pre-S и обнаружили, что все делеционные области содержат эпитопы Т- и В-клеток. Большинство из этих областей потеряли один или несколько функциональных сайтов, включая сайт связывания сывороточного альбумина человека и сайт связывания нуклеокапсида. Таким образом, мутации pre-S могут привести к нарушению иммунитета против HBV, способствуя повреждению клеток печени и гепатоканцерогенезу. Соотношения шансов на ГЦК у носителей HBV с мутациями в области основного промотора и pre-S показаны на рисунке 2. Дальнейшие исследования показали, что комбинация делеций pre-S и мутаций основного промотора тесно связана с прогрессированием и развитием ГЦК (Chen et al., 2006, 2007; Yuen et al., 2008; Liu et al., 2009b).

Рисунок:



Соотношение шансов гепатоцеллюлярной карциномы у носителей HBV в зависимости от мутаций в кор-промоторной и pre-S областях в метаанализе. (Изображение создано на основе данных Liu et al., 2009b.)



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

В дополнение к потенциальному гепатоканцерогенезу, варианты ВГВ также влияют на послеоперационный прогноз пациентов с ГЦК. В исследовании 185 образцов печени, полученных из доброкачественной части хирургически удаленных HBV-ассоциированных ГЦК тканей, наличие мутации ВСР независимо предсказывало безрецидивную выживаемость (скорректированный ОР: 2,075; 95% ДИ: 1,203–3,579). Кроме того, кратковременные (<100 п.н.) предварительные делеции были достоверно связаны с более низкой выживаемостью без заболеваний ($P = 0,005$) (Yeh et al., 2010).

Литература:

1. Bakhronov J.J. ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS OF VIRAL HEPATITIS B // Экономика и социум. 2025. №8 (135). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiology-epidemiology-and-pathogenesis-of-viral-hepatitis-b> (дата обращения: 10.11.2025).
2. Bakhronov J. J. ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS OF VIRAL HEPATITIS DELTA // Экономика и социум. 2025. №6-2 (133). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiology-epidemiology-and-pathogenesis-of-viral-hepatitis-delta> (дата обращения: 10.11.2025).
3. Nematov H. A., Bakhronov J. J. CYTOMEGALOVIRUS INFECTION //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2024. – Т. 2. – №. 12. – С. 335-344.
4. Zhasurovich B. Z. OCCULT HBV INFECTION //SHOKH LIBRARY. – 2025.
5. Zhasurovich B. Z. PREGNANCY AND VIRAL HEPATITIS B //SHOKH LIBRARY. – 2025.
6. Jakhongir B. et al. HEPATITIS C IN PREGNANT WOMEN AND NEWBORNS //Вестник магистратуры. – 2023. – №. 7 (142). – С. 10-12.
7. Rukhshonabonu M. et al. CLINICAL MANIFESTATION OF LENNOX-GASTAUT SYNDROME //Вестник магистратуры. – 2023. – №. 7 (142). – С. 19-21.
8. Bakhronov J. J. Kholmurodov Sh. F., Yakhyaeva Kh. D., Kuchkorov Sh. B. The role of artificial intelligence in modern medicine //Innovations in Technology and Science Education. – 2024. – Т. 2. – №. 7. – С. 464-467.
9. Мухаммадиев И. С., Рахмонов Р. Н., Ибрагимова М. Ф. Эффективность применения кларитромицина при пневмонии с атипичной этиологией у детей //Golden Brain. – 2024. – Т. 2. – №. 3. – С. 110-115.
10. Rakhmonov R. N., Zubaydullayev S. V. о 'g 'li, & Kardjavova, GA (2024) //ACUTE MYOCARDITIS IN CHILDREN ON THE BACKGROUND OF BRONCHO-PULMONARY DISEASES. GOLDEN BRAIN. – Т. 2. – №. 3. – С. 70-75.
11. Namozovich R. R. Mansurov Jasur Choriyor ugli, Sobirov Og'abek Sobir ugli ugli, & Allanazarov Alisher Boymuratovich.(2024) //Acute Obstructive Bronchitis in Children: Main Etiological and Clinical Features. EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – Т. 4. – №. 2. – С. 98-100.
12. Rakhmonov R. N. et al. HEPATITIS C: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2025. – Т. 3. – №. 1. – С. 339-347.
13. Раббимова Н. и др. Математическое моделирование и прогнозирование заболеваемости кожным лейшманиозом в республике узбекистан //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2017. – №. 1 (93). – С. 104-107.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

14. Anvarovna Y. N. et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Shigellosis in Adults at the Contemporary Stage // Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – T. 2. – №. 3. – C. 311-318.