

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК 615.37:616.9

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ІНТЕРПРЕТАЦІЇ РЕЗУЛЬТАТІВ СПЕЦИФІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ГЕПАТИТУ В

О.Б. Герасун

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: хронічний гепатит В, специфічна діагностика гепатиту В, прихований гепатит В, HBeAg-негативний гепатит В, мутації HBV.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТИТА В

А.Б. Герасун

В статье рассматриваются современные подходы к трактовке результатов обследования больных острым и хроническим гепатитом В. Обсуждаются значение сывороточных маркеров (антигенов и антител разных классов), ДНК ВГВ, особенности их интерпретации с учетом усовершенствования тест-систем. Особое внимание уделено скрытой («немой») форме гепатита В и HBeAg-отрицательному гепатиту.

Ключевые слова: хронический гепатит В, специфическая диагностика гепатита В, скрытый гепатит В, HBeAg-отрицательный гепатит В, мутации HBV.

CONTEMPORARY APPROACHES TO INTERPRETATION OF RESULTS OF SPECIFIC DIAGNOSTIC OF HEPATITIS B

A.B. Herasun

Contemporary approaches to interpreting results of examination of patients with acute and chronic hepatitis B have been investigated in the article. Importance of serum markers (antigens and antibodies of different classes), DNA viral hepatitis B, and peculiarities of their interpretation with advancement of test-systems has been discussed in the article. Special attention is paid to hidden (“numb”) form of hepatitis B and HBeAg-negative hepatitis.

Key words: chronic hepatitis B, specific diagnostics of hepatitis B, hidden hepatitis B, HBeAg-negative hepatitis B, HBV mutations.

Створення методів імуноферментного аналізу та впровадження ампліфікаційних технологій для виявлення вірусних нуклеїнових кислот дало змогу підняти специфічну діагностику вірусних гепатитів на новий, якісно вищий щабель. Проте визначні відкриття та досягнення у галузі медицини не тільки не спростили проблему діагностики, але поставили перед гепатологією нові завдання. Так, завдяки успіхам генетики стало відомо про існування мутантних штамів вірусів. Здатність до мутацій не тільки сприяє ухиленню збудника хвороби від імунної відповіді та противірусної терапії, але й негативно впливає на діагностичні можливості імуноферментного аналізу, який сьогодні є основним методом серологічної діагностики. Через зміни у результатах серологічних досліджень та особливості виявлення вірусних нуклеїнових кислот виникли нові, достатньо складні, проблеми інтерпретації результатів специфічної діагностики вірусних гепатитів, в першу чергу – гепатиту В.

Зазвичай діагностику гепатиту В починають із виявлення HBsAg, який вважається основним діагностичним маркером хвороби: з'являється у крові ще в інкубаційному періоді, часто зберігається протягом всієї хвороби, поки наявні її клінічні прояви [1-3]. До того ж, високий вміст HBsAg у сироватці крові значно полегшує його виявлення. Саме тому відсутність HBsAg у хворого з клінічними проявами вірусного гепатиту часто розглядають як підставу для виключення

ГВ. При цьому не завжди враховується, що у хворих із потужною імунною відповіддю, синтез HBsAg може припинитися швидше – у 10-15% хворих антиген зникає вже на першому тижні клінічних проявів захворювання [4]. Реплікація HBV DNA у таких хворих теж швидко зменшується, через що її часто не вдається виявити.

При інтерпретації результатів дослідження HBsAg треба ще приймати до уваги те, що високий вміст антигена в крові не завжди відповідає інтенсивності репродукції вірусу, більше того, значна кількість s-антигена може спостерігатися у хворих на стадії інтеграції вірусу в гепатоцитах [5-7].

Що стосується антитіл до HBsAg, то вони з'являються через певний час після припинення синтезу антигена: від 3-4 тижнів до 6 місяців [8]. Разом з цим треба враховувати, що вірусний гепатит В патогенетично належить до хвороб імунної відповіді [9]. Тому раннє зникнення антигена та, особливо, швидка поява антитіл (ще в період жовтяниці та на тлі високого рівня активності АлАТ) свідчать про потужну імунну відповідь, а це розглядається як прогностична ознака можливого розвитку печінкової енцефалопатії.

Отже, негативні результати дослідження на HBsAg не є достатньою підставою для виключення діагнозу гепатиту В у хворих із клінічними проявами гепатиту. В таких випадках слід шукати інші маркери HBV-інфекції. Це в першу чергу стосується дослідження на наявність у крові anti-HBс, що належать до імуноглобулінів М та G. Зрозуміло, що таких пацієнтів

треба обстежувати і на маркери інших вірусних гепатитів.

Відомо, головним маркером гострого інфекційного процесу (не тільки гепатиту В, але й багатьох інших інфекційних захворювань) вважаються антитіла, які належать до імуноглобулінів класу М. Проте вони можуть з'являтися і у хворих на хронічний гепатит із високим рівнем реплікації HBV у фазі загострення. При інтерпретації результатів дослідження треба враховувати, що в сучасних умовах із використанням високочутливих методів серологічної діагностики антитіла класу М можуть виявлятися протягом кількох років. У таких випадках для виключення хронічного гепатиту обов'язково треба визначати anti-HBc IgG. У хворих із гострим гепатитом В anti-HBc IgG з'являються пізніше – у незначній кількості їх можна виявити лише через кілька тижнів або місяців від початку клінічних проявів хвороби. *Отже, якщо у хворого із клінічними проявами гепатиту наявні anti-HBc IgM, при відсутності anti-HBc IgG, то це свідчить про нетривалий перебіг хвороби, тобто вказує на користь гострого гепатиту.* Такий підхід зберігає своє значення навіть якщо в печінці наявні морфологічні зміни, що свідчать на користь хронічного гепатиту, їх можна розглядати як прояви преморбідного стану [8].

Значно складніша ситуація виникає, якщо одночасно наявні обидва види антитіл до HBcAg. У таких випадках певне значення має їх співвідношення: значне переважаання вмісту антитіл класу IgM вказує на ко-

ристь гострого гепатиту, але і це треба сприймати критично, з врахуванням чутливості використаних тест-систем. До того ж в окремих хворих реактивация хронічного гепатиту може не призводити до суттєвого збільшення кількості anti-HBc IgG [7]. Тому в таких випадках, коли одночасно в сироватці крові хворого наявні anti-HBc IgM та anti-HBc IgG, доцільно визначати авідність антитіл, що належать до імуноглобулінів класу G. При цьому треба враховувати, що авідність антитіл зростає, коли значно зменшується концентрація вірусу, тому на ранніх стадіях хвороби переважають низькоавідні антитіла [10]. *Отже, у хворих на гепатит В із одночасною наявністю anti-HBc обох класів імуноглобулінів питання вирішує ступінь авідності IgG.*

На особливості діагностики гепатиту В впливають і зміни генетичного матеріалу вірусу – мутації HBV. Внаслідок мутацій виникають варіанти вірусу гепатиту В, які відрізняються від прототипних штамів за нуклеотидними послідовностями DNA. Головними причинами мутацій вважаються імунний пресинг та вплив протівірусної терапії, хоча відмічається можливість їх «спонтанного» розвитку з інших, невстановлених причин [11-13]. Хоч мутації HBV (вставки, заміни, делеції, перебудова нуклеотидів) можуть не призводити до істотних наслідків, все ж часто вони призводять до появи нових епітопів, а це впливає не тільки на чутливість організму до антигенів вірусу і, відповідно, на імунологічне реагу-

вання, але й створює певні проблеми для специфічної діагностики. Складність діагностики хронічного гепатиту В при наявності мутацій вірусу, полягає, зокрема, у зміні структури антигенів, а це впливає на наявність та структуру серологічних маркерів інфекційного процесу. Види основних мутацій, що ускладнюють специфічну діагностику хронічного гепатиту В, наступні [14-16]:

1. Мутації Pre-s/s-ділянки – призводять до суттєвих змін у будові а-детермінанти HBsAg, через що втрачається нейтралізуюча активність anti-HBs і антиген може не реагувати з антитілами комерційних діагностичних тест-систем. Хоча розроблені тест-системи із врахуванням можливих змін у будові антигена, проблема все ж залишається актуальною. Єдиним серологічним показником гепатиту В, у разі «відсутності» HBsAg, є наявність anti-HBc у сироватці крові.
2. Мутації Pre-core/core-ділянки – можуть призводити до зникнення із сироватки крові HBeAg та зменшення реплікації HBV DNA. Саме це є причиною принципово іншої (HBeAg-негативної) форми захворювання, для діагностики якої існують спеціальні підходи.
3. Мутації X-гена – можуть призводити до відсутності серологічних маркерів ГВ або їх неповного спектра – у таких випадках діагностика можлива шляхом виявлення HBV DNA.
4. Множинні мутації генів HBV – супроводжуються послабленням реплікації, через що у крові не завжди

вдається виявити HBV DNA, тобто негативний результат ПЛР не завжди виключає хронічний гепатит В.

Проте питання впливу мутацій на особливості специфічної діагностики ГГВ потребує детальнішого вивчення. У нашому дослідженні особливостей HBeAg-негативного гепатиту при обстеженні понад 100 пацієнтів із гострим гепатитом В у жодному випадку встановити відсутність е-антигена не вдалось: у всіх хворих був наявний антиген або з часом з'являлися антитіла до нього. Хоча, враховуючи значну поширеність хронічного HBeAg-негативного гепатиту, зараження хворих вірусом із мутацією core/pre-core гену HBV видавалось цілком імовірним [17]. Пояснити відсутність таких форм гострого гепатиту В можна наступним:

1. Відновленням послідовності нуклеїнових кислот вірусу у разі гострого гепатиту В;
2. Одночасною наявністю дикого та мутантного штамів вірусу, коли при зараженні нової особи, через відсутність напруженого імунітету, починається випереджуючий розвиток дикого штаму збудника.

Остання версія здається нам більш обґрунтованою.

Прихований гепатит В. Під терміном «Прихований гепатит В» розуміють таку форму гепатиту В, при якій у крові вдається виявити лише один серологічний маркер хвороби – anti-HBc («ізолювані» anti-HBc) [7]. Хворих із ізолюваними anti-HBc доцільно обстежувати на HBV DNA високочутливим методом ПЛР. Виявлення вірусної ДНК

у таких хворих свідчить про приховану інфекцію, яка найчастіше зумовлена низькою реплікацією вірусу і малим вмістом HBsAg у крові. Отже, у хворих із прихованою HB-вірусною інфекцією виявляють лише «ізолювані» anti-HBc, за наявності невеликої кількості HBV DNA у крові, яку часто не вдається визначити. Існування прихованого гепатиту В має особливе значення для служби крові та повинно враховуватись при обстеженні донорів [18].

Значно ускладнює специфічну діагностику гепатиту В здатність HBV до ухилення від імунної відповіді шляхом інтеграції у геном гепатоциту, що призводить до зменшення вмісту HBV DNA у крові – нижче чутливості методу ПЛР [5]. Єдиним маркером гепатиту В у таких випадках також є anti-HBc. Враховуючи здатність HBV до інтеграції у геном гепатоциту, відсутність HBV DNA у крові не виключає гепатит В: у літературі описані випадки виявлення вірусної ДНК у гепатоцитах (дослідження біопсійного матеріалу), за відсутності її у крові [19]. Такі стани теж доцільно віднести до однієї із клініко-імунологічних форм прихованого гепатиту В. Діагностику ГВ у таких хворих ускладнює необхідність дослідження методом ПЛР біоптату печінки, тоді як клінічних показів для цієї інвазивної процедури часто недостатньо.

Теоретично із подальшим удосконаленням специфічної діагностики кількість випадків прихованої HB-вірусної інфекції повинна зменшуватись. Проте із поширенням противірусної терапії гепатиту В аналогами

нуклеоз(т)идів частота мутацій буде зростати, оскільки ефективність терапії є недостатньою для повної елімінації вірусу. Отже, процеси ці між собою пов'язані.

За даними літератури, частота виявлення HBV DNA у хворих із відсутністю HBsAg та наявністю «ізолюваних» anti-HBc у різних країнах значно коливається, причому цей показник залежить від загальної інтенсивності інфекційного процесу [20]. У регіонах із високим рівнем захворюваності на вірусний гепатит частота виявлення прихованих форм інфекційного процесу є значно вищою, ніж у регіонах із низькою захворюваністю на гепатит В. На нашу думку, про поширеність HBV свідчить не стільки детекція HBsAg та HBV DNA, скільки частота виявлення антитіл до ядерного антигена вірусу (anti-HBc IgG).

Створюється враження, що в країнах, де широко застосовується противірусна терапія гепатиту В (переважно для цього використовуються аналоги нуклеоз(т)идів), частота прихованої інфекції наближається до максимуму. Проте у регіонах, де ці препарати ще використовуються недостатньо, ситуація з прихованими формами ГВ буде змінюватись у бік зростання. Так, за даними К.К. Кюрегяна та М.І. Михайлова [7] у Росії найбільшу частоту прихованого ГВ встановлено у Москві. Це дослідники пояснюють значно довшим та ширшим використанням противірусної терапії нуклеозидними аналогами, ніж в інших регіонах країни. Проте у доповіді на науково-практичній конференції «Актуальные аспекты клининки, ди-

агностики и лечения вирусных гепатитов», присвяченій 5-річчю журналу «Гепатологія» М.І. Михайлов стверджував, що у більшості випадків прихована форма HBV-інфекції пов'язана не з мутацією у «а»-детермінанті HBsAg, а з низьким рівнем вірусної реплікації [21]. В Україні поширеність прихованих форм ГВ практично не вивчена: такі дослідження обмежуються лише поодинокими повідомленнями, які стосуються обстеження донорів крові [18].

Складність виявлення прихованих форм HB-вірусної інфекції не викликає сумнівів. Але без цього неможливе ефективне вивчення шляхів поширення та механізмів зараження ВГВ. До того ж відомо, що приховані форми ГВ частіше призводять до розвитку хронічного гепатиту, цирозу печінки й первинної гепатокарциноми (ПГК). У наших дослідженнях, серед 56 хворих із цирозом печінки, котрі із серологічних маркерів гепатиту В мали лише anti-HBc, виявити вірусну HBV DNA вдалося в 3 пацієнтів (5,36%). Хоча цих даних недостатньо для висновків про поширення прихованої інфекції у регіоні дослідження, тим більше вони підтверджують потребу в обстеженні осіб із наявністю anti-HBc методом ПЛР.

Таким чином, аналізуючи результати обстеження певного хворого на гепатит В не завжди можна розглядати отримані результати як абсолютно достовірні. Так, наприклад, під нашим спостереженням знаходився пацієнт, який переніс у минулому гострий гепатит В. Хворий швидко одужав і у задовільному стані був виписаний із

лікарні (з відсутністю HBsAg та нормальними показниками активності АлАТ). При обстеженні через три місяці після виписки зі стаціонару у крові хворого HBV DNA та HBsAg відсутні, з'явилися anti-HBs, що зазвичай розглядається як показник остаточного звільнення від HBV. Через 6 років після цього хворий потрапив до нас із помірною жовтяницею, яка в нього розвинулась без суттєвих змін у загальному стані, встановлено лише помірне підвищення активності АлАТ. При обстеженні у хворого виявлені HBsAg, HBV DNA, anti-HBc IgM та високої авідності anti-HBc IgG, тобто діагностований хронічний гепатит В, який після перенесеного гострого гепатиту В тривалий час мав прихований перебіг. З наведеного прикладу видно, що серед перехворілих, які вважаються повністю вилікованими від гепатиту В, насправді є пацієнти із латентною інфекцією. З часом у разі реактивації інфекційного процесу у них можуть знову з'явитися anti-HBc IgM.

Отже, хворих, які мають anti-HBc, тобто «стикалися» із вірусом гепатиту В, доцільно хоча б раз на рік постійно (пожиттєво!) обстежувати на наявність HBV DNA. Така потреба зумовлена тим, що у певної частини осіб із ізольованими anti-HBc або наявністю anti-HBc і anti-HBs, внаслідок інтеграції вірусу у гепатоцитах вдалося виявити HBV DNA, за відсутності вірусної ДНК у крові. Останнє твердження передбачає також перегляд існуючого порядку диспансеризації перехворілих на ГГВ.

Складні діагностичні труднощі виникають і у разі мікст-інфекції, що зумовлено інтеркурренцією вірусів. Встановлено, що вірус гепатиту С значно впливає на репродукцію HBV. Саме тому, якщо хворий на гепатит С має anti-HBc, навіть при відсутності HBsAg та HBV DNA, виключити гепатит В складно. Так, під нашим спостереженням знаходився хворий С., 23 років, з хронічним гепатитом С (перший генотип вірусу). У сироватці крові пацієнта також були наявні anti-HBc, але виявити вірусну ДНК та HBsAg не вдалося, тому ці антитіла розглядалися як анамнестичні. Хворому було призначено терапію ПЕГ-ІФН та рибавірином. При обстеженні через 48 тижнів від початку терапії ХГС виявити HBV DNA не вдалося. При повторному обстеженні через 24 тижні після закінчення протівірусної терапії встановлена стійка вірусологічна відповідь на лікування гепатиту С (HCV RNA відсутня), проте у крові з'явився HBsAg, кількість якого поступово наростала. Виявлено і незначну кількість HBV DNA – $1,1 \times 10^3$ копій/мл. Це спостереження ілюструє труднощі виявлення ВГВ у хворих на ХГС. Протівірусна інтерферонотерапія ХГС відносно гепатиту В виявилась у цього пацієнта не ефективною.

Важливе значення для якісної діагностики мають і особливості комерційних діагностичних тест-систем, оскільки вони значно різняться за здатністю виявляти антигени мутантних штамів вірусу. За даними К. К. Кюрегяна та М.І. Михайлова [7] саме це призводить до розходжень у результа-

тах обстеження одного й того ж хворого у різних лабораторіях, що значно ускладнює інтерпретацію результатів. Насправді ж розбіжності у результатах, отриманих при використанні різних тест-систем, дають підстави підозрювати, що йдеться про вірус-мутант. Вирішити це питання можна за допомогою ПЛР – наявність вірусної ДНК остаточно підтверджує факт хвороби.

Окремого обговорення заслуговує питання про діагностику **HBeAg-негативного гепатиту В**. Діагностика цієї форми ХГВ побудована на виявленні реплікації вірусу у хворого із відсутністю у крові HBeAg [22]. Особливості клінічного перебігу, чутливість до лікування і наслідки хвороби у пацієнтів із HBeAg-негативним та HBeAg-позитивним гепатитом суттєво відрізняються [23-25], що зумовлює особливу актуальність проблеми.

Діагностичні критерії HBeAg-негативного ХГВ [26] наступні:

1. HBs-антигенемія понад 6 місяців;
2. Відсутність HBeAg у сироватці крові хворого на ХГВ (при повторних обстеженнях протягом 6-ти місяців);
3. Наявність HBeAb;
4. Реплікація HBV DNA;
5. Відсутність інших вірусів (у першу чергу HCV та HDV), які можуть пригнічувати синтез HBeAg.

Нажаль на практиці лікарі у більшості випадків обмежуються лише виявленням вірусної ДНК. Проте цього недостатньо, особливо у пацієнтів із відносно невисоким рівнем реплікації вірусу і нормальним рівнем активності АлАТ. Результати наших досліджень свідчать про те, що саме в таких

хворих часто зустрічається НВеАg-негативний гепатит В [17]. Оскільки розмежування НВеАg-негативного та НВеАg-позитивного гепатиту має принципово важливе значення, обмежуватися лише виявленням вірусної ДНК не можна. З іншого боку, якщо в хворого на ХГВ внаслідок противірусної терапії зникає НВеАg, цього недостатньо для висновку про позитивний вплив лікування – питання вирішується лише за допомогою визначення у крові HBV DNA [26].

Отже, зміна реагування організму на збудник в певних умовах зовнішнього середовища, здатність впливати на імуногенез, краще розуміння процесів репродукції вірусу гепатиту В, знання щодо зміни будови вірусного генома, а також удосконалення специфічної діагностики вимагає від лікаря більш осмисленого та відповідального ставлення до призначення досліджень та інтерпретації їх результатів.

Література

1. Шерлок Ш., Дулт Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер.с англ. – М. Гектар Медицина, 1999. – 859 с.
2. Аммосов А.Д. Гепатит В // Кольцово: Институт средств медицинской диагностики ЗАО «Вектор-Бест» (НИИ СД), 2005. – 128 с.
3. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. (Эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ, МЗ. РФ, – 2003. – 384 с.
4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.; Пер. с нем. 2-е изд., перераб. и доп.– М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 720 с.
5. Kimbi G.C., Kramvis A., Kew M.C. C. Integration of hepatitis B virus DNA into chromosomal DNA during acute hepatitis B // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 41. – P. 6416 – 6421.
6. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедичний словник – вірусні гепатити.– Львів: ЛДМУ, 2000.–584 с.
7. Кюреган К.К., М.И. Михайлов. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов / М.: Из-во «Икар», 2013. – 336 с.
8. Герасун Б. Вірусний гепатит В. НВ-вірусна інфекція / Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009. – 260 с.
9. Блюгер А.Ф., Векслер Х.М. Новые аспекты вирусно-иммуногенетической концепции патогенеза вирусных гепатитов. – Рига: РМИ. –1988. – С.15 – 25.
10. Герасун О.Б., Грицко Р.Ю., Мартинюк І.І. Авідність антитіл до HCV у діагностиці гепатиту С // Гепатологія – 2011. – № 2. – С. 4–7.
11. Mimms L. Hepatitis B virus escape mutants: “pushing the envelope” of chronic hepatitis B virus infection. // Hepatology. – 1995. – Vol. 21. – P. 884–887.
12. Feitelson MA. Biology of disease. Biology of hepatitis B virus variants. // Lab. Invest. – 1994. – Vol. 71. – P. 324–49.
13. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Поляков А.Н. Хронический гепатит, ассоциированный с вирусом гепатита В с наличием мутации в pre-core области: клиника и подходы к терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – № 9(1). – С. 45–48.
14. Milich D.R., Chen M.K., Hughes J.L., Jones J.E. The secreted hepatitis B precore antigen can modulate the immune response to the nucleocapsid: a mechanism for persistence. // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160. – P. 2013–2021.

15. Абдурахманов Д.Т. Клинико-биологическое значение мутаций генома вируса гепатита В // Клиническая медицина. – 2001. – № 12. – С. 9–12.
16. Minuk G.Y., Orr P.S., Brown R. et al. Pre-core mutant infection in the Canadian Inuit // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. – P. 781–784.
17. Герасун О.Б. Клініко-епідеміологічні та імунопатогенетичні особливості HBeAg-негативного DNA HBV-позитивного хронічного гепатиту В. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського. – Київ, 2007. – 24 с.
18. Герасун Б.А., Мороз Л.В., Грицко Р.Ю. Сучасні підходи до попередження посттрансфузійного гепатиту В // Гепатологія – 2009. – № 2 – С. 60–65.
19. Pollicino T., Raimondo G., Navarra G., et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease // J. Hepatol. – 2008. – Vol.5–P. 743–746.
20. Hollinger F. B. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult// Trasfusion. – 2008. –Vol.5. – P. 1001–1026.
21. Конференція «Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения вирусных гепатитов» // Гепатологія – 2013. – №3 – С. 83–95.
22. Rizzetto M., Tassopoulos N.C., Goldin R.D. et al. Extended limousine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // J.Hepatol – 2005 – Vol. 42, N°2 . – P.173–179.
23. Chan H.L., Leung N.W., Hussain M. et al. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 763-766.
24. Раков А.Л., Горбачов В.В., Хазанов А.И. и др. Сравнительная и клинико-лабораторная характеристика HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных хронических гепатитов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – №2. – С. 48–52.
25. Герасун О.Б. HBeAg-негативний DNA HBV-позитивний хронічний гепатит В: особливості діагностики та ефективність лікування // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С.22–24.
26. Papatheodoridis G.V., Hadziyannis S.J. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis // В.J.Viral Hepat. – 2001.– Vol. 8 – P. 311–321.