

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Март —
апрель
2012

2

ТОМ
XCIII

ОАО «ТАТМЕДИА»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 616.36-002.2-036-07-08

AA1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

*Диляра Шакировна Еналеева**

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

В настоящее время в мире около 400 млн людей инфицированы вирусом гепатита В, в том числе 5 млн человек — в России. Серьёзную проблему представляет развитие осложнений хронических вирусных гепатитов — цирроз печени и гепатоцеллюлярной карциномы, от которых со временем погибают 20–35% больных.

Несомненно, выдающимся достижением науки XX века стало создание генноинженерной вакцины против гепатита В. Проводимая вакцинопрофилактика в мировом масштабе привела к существенным результатам — снижению количества случаев острых форм вирусного гепатита В, частоты формирования хронических вариантов заболевания.

Несмотря на достигнутые успехи, сохраняется проблема профилактики перинатального пути заражения. Определены факторы риска инфицирования новорождённых, среди которых наиболее значимы наличие антигена вируса гепатита В, не входящего в состав частиц Дейна (HB_eAg), и уровень виремии перед родами. Основой профилактики служит активно-пассивная иммунизация, которая позволяет предотвратить заражение новорождённых в 90–95% случаев. Обнадёживающие результаты (снижение риска инфицирования новорождённых) получены в исследованиях по противовирусной терапии в III триместре беременности.

Внедрение новых молекулярно-биологических методов диагностики (полимеразно-цепной реакции) позволило определить генетический материал вируса в сыворотке крови и тканях, наличие мутаций и генетической вариабельности вируса.

В настоящее время выявлены факторы, определяющие прогрессирование заболевания и эффективность противовирусной терапии. Выделены новые варианты клинического течения вирусного гепатита В в зависимости от профиля серологических (антиген-антительных) маркёров. Особого внимания заслуживает латентное течение вирусного гепатита В. Серологическая особенность данного варианта — наличие «изолированных» антител и/или дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса либо отсутствие всех маркёров вирусного гепатита В. Очевидно, что пациенты с латентно протекающей инфекцией представляют реальную угрозу распространения вирусного гепатита В.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, серологические маркёры вирусного гепатита В, латентное течение, профилактика перинатального инфицирования, активно-пассивная иммунизация, противовирусная терапия.

MODERN ASPECTS OF THE NATURAL COURSE OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B D.Sh. Enaleeva. *Kazan State Medical University, Kazan, Russia.* Currently there are about 400 million people infected with the hepatitis B virus, including five million people — in Russia. A serious problem is the development of complications of chronic viral hepatitis' — liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, from which eventually 20–35% of patients die. Undoubtedly, the outstanding science achievement of the XX century was the creation of a genetically engineered vaccine against hepatitis B. The pursued immunizations on a global scale has led to significant results — reduction of the number of cases of acute forms of viral hepatitis B, the frequency of formation of the chronic variant of the disease. Despite these successes, there remains the problem of prevention of the perinatal transmission path. Identified were the risk factors for neonatal infection, amongst which the most significant are the presence of the antigen of the hepatitis B virus, which is not a part of the Dane particles (HB_eAg), and the level of viremia prior to delivery. The basis of prevention is an active-passive immunization, which helps prevent infection in infants in 90–95% of cases. Encouraging results (reduction in the risk of infant infection) were obtained in studies of antiviral therapy in the III trimester of pregnancy. The introduction of new molecular biological

diagnostic methods (polymerase chain reaction) made it possible to determine the genetic material of the virus in serum and tissues, the presence of mutations and genetic variability of the virus. At present, identified are the factors that determine the progression of the disease, the efficacy of antiviral therapy. Identified are the new variants of the clinical course of viral hepatitis B, depending on the profile of the serological (antigen-antibody) markers. The latent course of viral hepatitis B deserves special attention. The serological feature of this variant is the presence of «isolated» antibodies and/or deoxyribonucleic acid of the virus, or the absence of all markers of hepatitis B. It is obvious that patients with a latent course of infection pose a real threat in spreading viral hepatitis B. **Keywords:** viral hepatitis B, serological markers of hepatitis B, latent course, prevention of perinatal infection, active-passive immunization, antiviral therapy.

Хронический вирусный гепатит В (ВГВ) — воспалительное поражение печени, вызванное вирусом гепатита В (HBV), длящееся более 6 мес после инфицирования.

Приблизительно треть человеческой популяции имеет серологические маркёры перенесённой или существующей инфекции. Около 350–400 млн людей в мире страдают хроническими формами этого заболевания, из них более 5 млн человек — в России.

Количество ежегодно регистрируемых хронических форм ВГВ, являющихся постоянным резервуаром этой инфекции, достоверно не уменьшается, а даже возрастает [5, 37, 40]. Серьёзную опасность для больных хроническим ВГВ представляют грозные исходы заболевания, такие как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, от которых со временем погибают от 20 до 35% больных [12, 23, 45]. Экономический ущерб, наносимый хроническим ВГВ, в России ежегодно составляет десятки миллиардов рублей [6].

Особенно ярким достижением научной мысли XX века было создание безопасных вакцин против ВГВ. Вакцинация в мировом масштабе способствовала выполнению директив Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) не только по профилактике ВГВ, но и одновременно гепатита D [26]. Применение вакцины против ВГВ в глобальном масштабе позволило уменьшить распространённость инфекции и сделать её потенциально контролируемой [7, 9, 28, 50]. Беспрецедентным для России было включение в национальный календарь профилактических прививок вакцинации против ВГВ детей и подростков (с 2000 г.), а в последующем (с 2008 г.) практически всего населения от 0 до 55 лет. Вакцинопрофилактика привела к быстрому снижению количества острых форм HBV-инфекции, частоты формирования хронических вариантов этого заболевания и неблагоприятных исходов — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [37, 40].

Несмотря на достигнутые успехи, серьёзной проблемой остаётся профилактика перинатального заражения новорождённых от HBV-инфицированных матерей. Согласно рекомендациям, разработанным Европей-

ской ассоциацией по изучению печени, и рекомендациям ВОЗ, беременность не противопоказана женщинам с HBV-инфекцией. Риск заражения ребёнка зависит от активности инфекционного процесса у матери. Если женщина серопозитивна по HB_eAg (HB_eAg — показатель репликации вируса), то вероятность инфицирования новорождённого составляет 85–90%, если HB_eAg-серонегативна — 30%. Вакцинации от ВГВ недостаточно для профилактики заражения новорождённого от серопозитивной матери. Необходимо в первые 12–24 ч после рождения одновременно с вакциной вводить специфический иммуноглобулин против ВГВ. Проведённая таким образом активно-пассивная иммунизация позволит предупредить заражение ребёнка в 90–95% случаев [16, 47]. Результаты собственных исследований по активно-пассивной иммунизации новорождённых из семейных очагов (51 очаг) ВГВ подтвердили эффективность такого подхода [8].

Как показывает практика, специалисты родильных домов не уделяют должного внимания новорождённым, относящимся к группе риска перинатального инфицирования [рождённым от матерей-носителей поверхностного антигена гепатита В (HB_sAg), больных HBV-инфекцией или перенёсших острый ВГВ в III триместре беременности]. В отношении детей из группы риска необходимо соблюдать два важных условия. Во-первых, вакцинировать новорождённых по схеме 0-1-2-12, где 0 — первая доза, вводимая в первые 12–24 ч после рождения; 1 — вторая доза, вводимая через 1 мес, и далее по схеме. Для новорождённых от здоровых матерей рекомендована другая схема: 0-3-6 мес. Во-вторых, кроме вакцины, необходимо вводить специфический иммуноглобулин человека против гепатита В (антигеп, Москва; неогепатект, Германия и др.), то есть проводить активно-пассивную иммунизацию, защищающую ребёнка от заражения в 90–95% случаев. По нашему опыту, эти условия не всегда соблюдают. В ряде случаев (необоснованно) новорождённым не вводят своевременно ни вакцину, ни специфический иммуноглобулин.

В последние годы активно обсуждают во-

просы снижения риска заражения новорождённых путём проведения противовирусной терапии инфицированных HBV беременных при наличии высокой вирусемии [количество копий дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) HBV $>10^9$ /мл] [14, 17]. Наибольший опыт накоплен по терапии ламивудином (аналогом нуклеозидов), в последние годы лечение беременных этим препаратом широко апробировано в Китае. Проведённые крупные контролируемые многоцентровые исследования показали несомненную эффективность терапии ламивудином с последующей активно-пассивной иммунизацией новорождённых в профилактике ВГВ [46, 48].

Мировое сообщество пришло к заключению, что кесарево сечение в качестве меры предупреждения перинатального заражения новорождённых вирусами гепатитов В и С себя не оправдывает и не может быть рекомендовано в качестве стандартной меры профилактики [3, 10]. Вопросы грудного вскармливания также волнуют матерей, инфицированных вирусами гепатитов. Давно доказано отсутствие передачи вирусов гепатитов В и С через грудное молоко [35, 51]. Тем более нет опасности при кормлении грудью детей, вакцинированных против ВГВ.

Современный взгляд на инфекционный процесс сформировался благодаря внедрению в последние годы методов молекулярной биологии. Так, окончательно выяснена роль универсальной кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса (ссДНК), которая при хроническом процессе служит постоянным источником воспроизводства вируса в период клеточной репликации [9]. Если при остром клинически обозначенном варианте ВГВ выздоровление наступает в 95% случаев, то при хронических формах заболевания спонтанный клиренс HBV маловероятен [29, 31].

Безусловное достижение специфической диагностики — использование количественного варианта полимеразной цепной реакции (ПЦР). С помощью этого метода и более чувствительных и специфичных его модификаций (ПЦР в реальном режиме времени, гнёздная ПЦР) удаётся непосредственно судить о скорости репликации вируса и обнаруживать ничтожно малые концентрации вируса, вплоть до 10 молекул в 1 мл сыворотки крови [38, 49]. Кроме того ДНК HBV и его антигены можно идентифицировать, исследуя биоптат ткани печени иммуногистохимическим методом, методом гибридизации *in situ* и ПЦР. По рекомендации комитета ВОЗ по биологической стандартизации результаты

исследований ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК) вирусов гепатита с помощью ПЦР предложено выражать в международных единицах (МЕ) вместо принятых ранее копий в 1 мл. При ВГВ 1 МЕ приблизительно равна 5,6–5,8 копий/мл (в зависимости от диагностического набора) [20]. В последние годы стали уделять внимание количественному определению HB_sAg, который выявляют в крови методом иммуноферментного анализа. Р. Marcellin отмечает, что, помимо доступности данного метода, концентрация HB_sAg коррелирует с уровнем ссДНК в ткани печени и количеством гепатоцитов, инфицированных вирусом [33]. По мнению В. Brunetto и соавт., исчезновение из сыворотки HB_sAg служит наиболее надёжным критерием излечения [15].

В настоящее время произошли уточнения в оценке величины активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). В инструкциях к аппаратному определению этой величины рекомендуют принимать за нормальные значения показатели здоровых лиц (<40 МЕ/л) без учёта пола. Проведённые исследования выявили значительные отличия АЛТ у мужчин и женщин. У мужчин активность АЛТ составила 30 МЕ/л, у женщин — 19 МЕ/л [39]. По нашим данным, определение активности АЛТ у 64 здоровых лиц разного пола также выявило разницу между полами: у мужчин этот показатель достоверно выше.

В процессе исследований последних лет открыто 8 генотипов HBV (от «А» до «Н»), которые влияют на клиническое течение болезни и эффективность противовирусной терапии [20, 30, 43]. Так, при лечении препаратами интерферона альфа больных хроническим ВГВ положительный вирусологический ответ чаще отмечают у больных с генотипами А и В (до 40%), реже — при генотипе D (до 10%). Генотипы HBV неравномерно распространены по Земному шару. Генотип А выделяют преимущественно в Северной Европе и Америке, генотипы В и С — в Азии и Японии, генотип D — в Южной Европе, на Ближнем Востоке и в России [11, 27, 42]. В настоящее время в России определение генотипов вируса не является рутинным методом исследования. По нашим данным [8], изучение генотипов HBV у 325 пациентов г. Казань и г. Альметьевск показало превалирование генотипа D в 83,75% случаев (исследование проводилось ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва).

Новые методы диагностики привели к пересмотру некоторых положений естествен-

ного течения HBV-инфекции. До массовой вакцинации заражение происходило перинатально и в раннем детском возрасте. При этом хронические формы болезни протекали на начальных этапах с определённой стадийностью: стадия иммунной толерантности, переходящая в стадию иммунного очищения и т.д. Этот процесс медленно прогрессировал до 15–35-летнего возраста [19]. В настоящее время такие формы болезни стали редкими. На первый план вышло заражение HBV-невакцинированных взрослых лиц. У взрослых вышеперечисленные стадии протекают быстро (в течение нескольких недель) или вообще могут не проявляться. По современным представлениям, у взрослых выделяют две фазы (стадии) болезни: активную (репликативную) с репликацией HB_EAg и неактивную (нерепликативную, латентную) с сероконверсией HB_EAg (HB_EAg-негативный гепатит) [1, 2, 10, 20, 22, 32]. Активная репликативная фаза характеризуется нарастанием вирусемии, усилением синдрома цитолиза и некротическо-воспалительным процессом в ткани печени. По мере активации иммунного контроля над вирусом наступает неактивная фаза: снижается вирусная нагрузка (<10⁵ МЕ/мл), уменьшаются воспаление и скорость прогрессирования фиброза печени. Это состояние сопровождается мутацией HBV, пытающихся «ускользнуть» от иммунного надзора. В большей степени мутациям подвержен HB_EAg, в меньшей (вероятно) – HB_SAg. Результатом мутаций вируса становятся разнообразные клинические варианты HBV-инфекции. Условно выделяют, как уже было отмечено, HB_EAg-негативный гепатит, на фоне которого наблюдают неактивное носительство HB_SAg, и скрытый вариант инфекции с исчезновением из крови HB_SAg – HB_SAg-негативный гепатит [40].

Особенностью современного естественного течения HBV-инфекции считают сероконверсию HB_EAg, с чего начинается неактивная фаза инфекционного процесса [25]. Количество серонегативных по HB_EAg пациентов в большинстве стран мира растёт и связано с генотипами вируса. В России удельный вес HB_EAg-негативного гепатита по разным данным составляет от 70 до 90% [1]. После сероконверсии HB_EAg характерны два варианта течения HB_EAg-негативной хронической HBV-инфекции [1, 10]. При первом варианте чаще всего наступает вирусологическая и клиническая ремиссия (в 67–80% случаев). При этом ДНК HBV <10⁵ МЕ/мл (чаще <10³ МЕ/мл), активность АЛТ в пределах нормы, нет суще-

ственных изменений в печени по данным биопсии (индекс гистологической активности по Knodell <4 баллов). Таких пациентов относят к неактивным носителям HB_SAg. При втором варианте (10–30% случаев) сохраняется повышенная вирусемия (ДНК HBV >10⁵ МЕ/мл) и вариабельная активность АЛТ, то есть появляются признаки, характерные для хронического неактивного гепатита.

При динамическом наблюдении за пациентами с HBV-инфекцией в неактивной фазе следует обращать внимание на группу риска, у которой может происходить реактивация болезни в эту, казалось бы «спокойную», фазу заболевания. Реактивация хронического ВГВ сопровождается повышением вирусной нагрузки в пределах 10⁷–10⁸ МЕ/мл, но менее выраженным, чем у HB_EAg-серопозитивных больных, нарастанием активности АЛТ и воспалительного процесса в печени с фиброзом или без него. Особенность этой фазы – волнообразное течение. К группе риска реактивации инфекционного процесса относятся лица мужского пола, пожилого возраста, коинфицированные другими вирусами [гепатита С, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)], злоупотребляющие алкоголем, наркозависимые и иммуносупрессивные пациенты.

В группе риска возможен ещё один вариант неактивного хронического ВГВ: HB_SAg-негативная (скрытая, латентная) HBV-инфекция. При этой форме в сыворотке крови и/или ткани печени обнаруживают ДНК HBV на фоне отсутствия в крови HB_SAg. Причины формирования скрытой HBV-инфекции до конца не изучены. Однако известно, что этому способствует очень низкая репликация вируса (ДНК HBV <10³ копий/мл), даже ниже, чем у носителей HB_SAg. В результате низкой репликации нарушается экспрессия гена, кодирующего HB_SAg. Кроме того, в ряде случаев репликация вируса может быть даже не подавлена, но из-за мутаций в геноме вируса, которые изменяют его синтез и структуру, возникает препятствие к выявлению HB_SAg в сыворотке крови коммерческими диагностическими тест-системами (ложная латентная HBV-инфекция с обычной вирусной нагрузкой).

Проведённое К.К. Кюрегяном и соавт. обследование групп риска в пяти регионах России (n=4600) по выявлению скрытых форм HBV-инфекции, серонегативных по HB_SAg, но позитивных по антителам к сердцевинному (ядерному) антигену вируса гепатита В (HB_CAb), показало разброс данных от незначительных величин до 2% [4]. По мнению

авторов, предположительно в России около 1 млн лиц с латентным течением ВГВ. Частота выявления скрытой HBV-инфекции во многом зависит от когорты обследуемых лиц, чувствительности ПЦР и стандартизации других методов исследования. Частота обнаружения латентной HBV-инфекции в разных странах имеет значительные колебания: от 1 до 10% в общей популяции, 30–45% у больных хроническим гепатитом С и до 40–70% у пациентов с коинфекцией ВИЧ [21, 24, 36, 44]. У пациентов со скрытой формой HBV-инфекции, несмотря на низкую вирусемию и низкий уровень HB_sAg, возможны серьёзные морфологические нарушения в печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [18, 34].

Особую опасность скрытая HBV-инфекция представляет при донорстве крови и трансплантации органов. С целью «разведки» скрытых форм HBV-инфекции нами проведено исследование доноров крови в г. Альметьевск и Альметьевском районе. У 186 (18,2%) доноров были обнаружены антитела HB_cAg (HB_cAb) при отсутствии HB_sAg, антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. В биохимических анализах у лиц с позитивными HB_cAb выявили в 27,3% случаев незначительную гипербилирубинемию (в 1,5–2 раза выше нормы), в 25,2% — повышенную активность АЛТ (в 1,5–3 раза выше нормы), а в 4,7% случаев — одновременное повышение активности АЛТ и содержания общего билирубина. Все пациенты с позитивными HB_cAb были отстранены от сдачи крови [13]. В РФ нет официальной регистрации заражения реципиентов через донорскую кровь. Однако в последние годы увеличивается количество публикаций с выявлением скрытой HBV-инфекции у этой категории лиц [2].

Наглядным примером поздней диагностики латентного течения HBV-инфекции с последующей её реактивацией может служить случай из нашей практики.

Пациент 29 лет обратился в гепатокabinet Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в сентябре 2009 г. в связи с ухудшением самочувствия. В апреле 2007 г. в Москве ему была проведена трансплантация печени от родственного донора (матери) по поводу цирроза печени неустановленной этиологии. После операции получал иммуносупрессивную терапию. В течение 2 лет до операции и после неё был под постоянным наблюдением в клиниках Москвы. Донор и реципиент перед операцией неоднократно обследованы на маркёры вирусных гепатитов и ВИЧ в рутинном варианте (HB_sAg,

антитела к вирусу гепатита С и ВИЧ). Результаты были отрицательными. Только в сентябре 2009 г. при тщательном обследовании у пациента выявлена активная форма хронического ВГВ: обнаружены ДНК HBV с высокой вирусемией ($9,45 \times 10^7$ копий/мл), HB_sAg, HB_eAg. У матери-донора также были выявлены маркёры ВГВ неактивной формы. В связи с высоким риском цирроза трансплантата печени назначено противовирусное лечение. Можно предполагать, что мать пациента, будучи инфицированной и имея латентно протекавшую HBV-инфекцию, стала источником HBV для сына-реципиента.

Основные цели противовирусной терапии — снижение активности инфекционного процесса и профилактика формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время противовирусная терапия ВГВ, включающая базовый препарат интерферон альфа, постоянно пополняется эффективными лечебными средствами из группы аналогов нуклеозидов. Это вселяет надежду на благополучный исход у больных ВГВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 286 с.
2. Бацких С.Н. Латентная HBV-инфекция: безобидный лабораторный феномен или серьёзная клиническая проблема? // Гепатологический форум (приложение к журналу «Фармакология и терапия»). — 2010. — №3. — С. 2–8.
3. Игнатова Е.М. Хронический гепатит С и беременность // Клинич. гепатол. — 2009. — №5. — С. 32–38.
4. Кюрегян К.К., Попова О.Е. Скрытая ВГВ-инфекция в Российской Федерации — результаты популяционного исследования // Мир вирусн. гепат. — 2009. — №3. — С. 3.
5. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Васильева В.А. и др. Современные эпидемиологические особенности вирусного гепатита В // Мир вирусн. гепат. — 2009. — №3. — С. 19–20.
6. Оганов Р.Г., Хальфин Р.А. Рекомендации по профилактике вирусного гепатита // Клин. гепатол. — 2006. — №3. — С. 40–46.
7. Татотченко В.К. Национальный календарь профилактических прививок // Вакцинация (информационный бюллетень). — 2008. — №3. — С. 4–5.
8. Фазылов В.Х., Якупова Ф.М. Семейные очаги хронического вирусного гепатита В: эпидемиологические характеристики и результаты иммунопрофилактики // Обществен. здоров. и здравоохран. — 2008. — №3. — С. 31–34.
9. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с.
10. Шифф Ю.Р., Коррел М.Ф., Мэддей У.С. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания / Пер. с англ. В.Ю. Хохлатова. Под ред. В.Т. Ивашкина, Е.А. Климовой, И.Г. Никитина, Е.Н. Широковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 408 с.
11. Aranz-Ruiz P., Norden H., Robertson B.H. et al. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed

in central America // *J. Gen. Virol.* — 2002. — Vol. 83. — P. 2059-2073.

12. Benvegna L., Gios M., Boccatto S. et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 744-749.

13. Beshimova D., Enaleeva D.S., Gaifullina E.G. The role of HBcor-Ab in the donor blood testing // *Liver under Constant Attack From Fat to Viruses. Falk Symposium №167* (Sept. 20-21, 2008). — Mainz, Germany, 2008. — P. 10.

14. Borg M.J., Leemans W.F., Man R.A., Janssen H.L. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery // *J. Viral. Hepatol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 37-41.

15. Brunetto M.R. Predicting response to hepatitis B virus therapy // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1141.

16. Burk R.D., Hwang L.Y., Ho G.Y. et al. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load // *J. Infect. Dis.* — 1994. — Vol. 170. — P. 1418-1423.

17. Bzowej N.H. Hepatitis B therapy in pregnancy // *Curr. Hepat. Rep.* — 2010. — Vol. 9. — P. 197-204.

18. Chan H.L., Tsang S.W., Leung N.W. et al. Occult HBV infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence of HBV infection // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 1211-1215.

19. Chu C.J., Liaw Y.F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: an immunopathological study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — Vol. 12. — P. 218-222.

20. Chu C.J., Hussain M., Loc A.S. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 36. — P. 1408-1415.

21. Cohen Stuart J.W., Velema M., Schuurman R. et al. Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy // *J. Med. Viral.* — 2009. — Vol. 81. — P. 441-445.

22. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B // *J. Hepatology.* — 2009. — Vol. 50. — P. 227-242.

23. Fattovich G., Bortolotti F., Dorato F. et al. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors // *J. Hepatology.* — 2008. — Vol. 48. — P. 335-352.

24. Georgiadou S.P., Zachou K., Rigopoulou E. et al. Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with chronic hepatitis C and patients with diverse nonviral hepatitis diseases // *J. Viral. Hepat.* — 2004. — Vol. 11. — P. 356-365.

25. Hadziyannis S., Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 34. — P. 617-624.

26. Hall A., Kane M., Rouze C. et al. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine? // *Vaccine.* — 1999. — Vol. 17. — P. 2473-2475.

27. Kao J.H., Chen P.J., Lai M.Y. et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcome in patients with chronic hepatitis B // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 554-559.

28. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention // *J. Clin. Virol.* — 2005. — Vol. 34. — P. 1-3.

29. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009 // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50. — P. 1-36.

30. Maeshiro T., Arakaki S., Watanabe T. et al. Different natural courses of chronic hepatitis B with genotypes B and C after the fourth decade of life // *World J. Gastroenterol.* — 2007, September 14. — Vol. 13. — P. 4560-4565.

31. Manesis E.K. HB_eAg-negative chronic hepatitis B: from obscurity to prominence // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 45. — P. 343-346.

32. Manno M., Gamma C., Schepis F. et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy morbidity and mortality after 30 years // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 756-763.

33. Marcellini P. Early HB_sAg decline predicts sustained response to pegylated interferon // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1162.

34. Marrero J.A., Lok A.S. Occult hepatitis B virus infection in patients with hepatocellular carcinoma: innocent bystander, cofactor, or culprit? // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 347-350.

35. Mast E.E., Alter M.J. Hepatitis C // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 8. — P. 17-22.

36. Morsica G., Ancarani F., Bagaglio S. et al. Occult hepatitis B virus infection in cohort of HIV-positive patients: correlation with hepatitis C virus coinfection, virological and immunological features // *Infection.* — 2009. — Vol. 37. — P. 445-449.

37. Ni Y.H., Chang M.H., Huang L.M. et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescent in a hyperendemic area: 15 years after hepatitis B vaccination // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 135. — P. 796-800.

38. Pang A., Yuen M.F., Yuan H.J. et al. Real-time quantification of hepatitis B virus core-promoter and pre-core mutants hepatitis E antigen seroconversion // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 46. — P. 1008-1017.

39. Prati D., Taioli E., Zanella A. et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanin aminotransferase levels // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 1-9.

40. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 49. — P. 652-657.

41. Salleras L., Dominguez A., Bruguera M. et al. Dramatic decline in acute hepatitis B infection and disease incidence rates among adolescents and young people after 12 years of a mass hepatitis B vaccination programme of preadolescents in the schools of Catalonia (Spain) // *Vaccine.* — 2005. — Vol. 23. — P. 2181-2184.

42. Sanchez-Tapias E.T., Costa J., Mas A. et al. Influence of hepatitis B virus genotype in long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 118. — P. 1848-1856.

43. Schaefer S. Hepatitis B virus: significance of genotypes // *J. Viral. Hepat.* — 2005. — Vol. 12. — P. 111-124.

44. Squadrito G., Pollicino T., Cacciola J. et al. Occult hepatitis B virus infection in associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients // *Cancer.* — 2006. — Vol. 106. — P. 1326-1330.

45. Thomopoulos K.C., Arvaniti V., Tsamantas A.C. et al. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and relationship with fibrosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 233-237.

46. Van Zonneveld M., van Nunen A.B., Niesters H.G. et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection // *J. Viral. Hepatol.* — 2003. — Vol. 10. — P. 294-297.

47. Wiseman E., Holden S. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience // *Med. J. Aust.* — 2009. — Vol. 4, suppl. 190. — P. 489-492.

48. Xu W.-M., Cui Y.-T., Wang L. et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Viral. Hepatit.* — 2009. — Vol. 16. — P. 94-103.

49. Yeh S.H., Tsui C.Y., Kao J.H. et al. Quantification and genotyping of hepatitis B virus in a single reaction by real-time PCR and melting curve analysis // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 659-666.

50. Yu A.S., Cheung R.C., Keeffe E.B. Hepatitis B vaccines // *Clin. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 8. — P. 283-300.

51. Zanetti A., Tanzi E., Romano L. et al. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus // *Intervirology.* — 1998. — Vol. 41. — P. 208-212.