

## ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В: КОРРЕЛЯЦИИ С ЛАБОРАТОРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Е.В. Эсауленко<sup>1</sup>, О.Е. Никитина<sup>2</sup>, Е.А. Порецкова<sup>1</sup>, М.М. Писарева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург

Viral load in chronic hepatitis b: correlation with laboratory and morphological parameters

E.V. Esaulenko<sup>1</sup>, O.E. Nikitina<sup>2</sup>, E.A. Poretskova<sup>1</sup>, M.M. Pisareva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg

**Резюме.** В нашем исследовании у 155 больных хроническим гепатитом В анализировалась вирусная нагрузка и ее взаимосвязь с некоторыми результатами лабораторных и инструментальных обследований. Установлено, что половина больных имели вирусную нагрузку 4–5 log копий/мл и выше. У HBe-негативных пациентов вирусная нагрузка ниже, чем у больных с HBeAg. Уровень вiremии имел прямую корреляционную связь с активностью АлАТ и АсАТ и обратную связь с уровнем тромбоцитов крови. У пациентов с вирусной нагрузкой 5 и более log копий/мл статистически значимо выше активность АлАТ, АсАТ и ГГТ, а также уровень эритроцитов в крови, в то время как уровень тромбоцитов статистически значимо ниже, чем у пациентов с вiremией < 5 log копий/мл. Уровень тромбоцитов имеет обратную корреляционную связь с возрастом пациентов. У 11% больных ХГВ старше 40 лет отмечается уровень тромбоцитов ниже нормы. Уровень вирусной нагрузки, а также активность АлАТ и АсАТ имеет прямую, а уровень тромбоцитов крови – обратную корреляционную связь со степенью выраженности фиброза печени. У больных без признаков фиброза печени (F0) вирусная нагрузка статистически значимо ниже, чем у пациентов с признаками фиброза печени на любой из стадий его формирования.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, вирусная нагрузка.

### Введение

В настоящее время известно 9 гепатотропных вирусов, ассоциированных с гепатитом. Один из них – вирус гепатита В (ВГВ), который и является этиологическим агентом HBV-инфекции. HBV-инфекция может протекать в различных вариантах: от острого гепатита до терминальных стадий хронического (цирроза и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГКЦ)). В последние пять лет острый гепатит В на территории Российской Федерации встречается все реже и реже, что подтверждает-

**Abstract.** In our study, 155 patients with chronic hepatitis B viral load was analyzed and its relationship with some of the results of laboratory and instrumental examinations. Found that half of the patients had a viral load of 4–5 log copies/ml and above. In HBe-negative patients, the viral load is lower than in patients with HBeAg. The level of viremia had a direct correlation with the activity of ALT and AST, and feedback to the level of blood platelets. In patients with a viral load of more than 5 log copies / ml, significantly higher ALT, AST and GGT, as well as the level of red blood cells, whereas platelet counts were significantly lower than in patients with viremia <5 log copies/ml. Platelet counts inversely correlated with age. In 11% of patients with chronic hepatitis B over 40 years, had platelet counts below normal. The level of viral load and ALT and AST is straight, and the level of blood platelets inverse correlation with the severity of liver fibrosis. In patients without evidence of liver fibrosis (F0) viral load was significantly lower than in patients with signs of fibrosis of the liver at any stage of its formation.

**Key words:** chronic hepatitis B, viral load.

ся показателями заболеваемости (2010 г. – 2,24 на 100 000 населения, 2011 г. – 1,73 на 100 000 населения). В то же время хронический гепатит В (ХГВ) не теряет своей актуальности, являясь глобальной проблемой современного здравоохранения. Заболеваемость ХГВ в течение последних нескольких лет в нашей стране, так же, как и в большинстве развитых стран, сохраняется на прежнем высоком уровне. В России, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации в России, заболеваемость ХГВ в 2011 г. состави-

ла 13,04 на 100 тысяч населения. На сегодняшний день в мире насчитывается около 350 млн человек с ХГВ [1]. Ежегодно около 1 миллиона больных умирают от таких ее исходов, как печеночная недостаточность, цирроз печени и ГЦК [2].

Внедрение в клиническую практику молекулярно-диагностических методов исследования позволило получить о ВГВ новую информацию. Так, с помощью ПЦР стало возможным определение не только фазы биологической активности вируса у конкретного больного, но и количество ДНК ВГВ в плазме крови (вирусную нагрузку). Исследованиями последних лет доказано, что именно уровень вирусной нагрузки является предиктором прогрессирования патологического процесса в печени пациентов с ХГВ [3,4]. Вирусная нагрузка, наряду с активностью АЛАТ и степенью выраженности фиброза, является критерием, определяющим терапевтическую тактику при данном заболевании. Кроме того, вирусную нагрузку используют для определения эффективности лекарственных средств, используемых для лечения больных ХГВ.

**Цель исследования** — оценить уровень вирусной нагрузки у HBsAg-положительных больных ХГВ, не получавших ранее этиотропную терапию, и проанализировать взаимосвязь вирусемии с различными показателями, полученными в ходе лабораторных и инструментальных обследований.

#### Материалы и методы

В исследование вошли 155 пациентов, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, впервые обратившихся за консультацией в отделение экспериментальной терапии хронических вирусных гепатитов специализированной клиники НИИ гриппа Министерства здравоохранения и социального развития России, у которых был подтвержден диагноз ХГВ (моноинфекция, HBsAg-позитивные). Ни один из пациентов ранее не получал этиотропную терапию. Исследуемую группу представляли 89 мужчин и 66 женщин (57,4% и 42,6% соответственно) в возрасте от 18 до 71 года.

Всем пациентам проводилось серологическое исследование, включавшее определение HBsAg, HBeAg, суммарных HCVAb иммуноферментным методом с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) для анализатора для проведения иммуноферментного анализа фирмы «STAT-FAX» (США).

Был проведен сравнительный анализ лабораторных, морфологических данных между группами пациентов с высокой и низкой вирусной нагрузкой (уровень высокой нагрузки определяли как 5 и более log копий/мл).

У всех больных, включенных в исследование, определяли активность АЛАТ, АсАТ, ГГТП, уровень

общего билирубина, общего белка сыворотки крови, а также протромбиновый индекс (ПТИ) плазмы крови. Анализ проводили с использованием тест-системы фирмы «Thermo Electron» (США) на автоматическом анализаторе Konelab 20i фирмы «Thermo Electron corpora» (США). Также определяли уровень альфа-фетопротейна сыворотки крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «Alisei» (Италия), нормальные значения для взрослых мужчин и женщин, согласно методике, составляли до 18 нг/мл. Всем пациентам проводился анализ показателей клинической крови, который включал в себя определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и содержания абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов, а также СОЭ. Для анализа использовался гематологический анализатор PCE-90 фирмы «ERMA» (Япония).

Всем пациентам проведен анализ на определение вирусной нагрузки, у 82 пациентов определили генотип HBV. Выявление ДНК HBV в плазме крови и определение вирусной нагрузки проведено методом ПЦР с использованием тест-систем «АмплиСенс HBV-Монитор – FRT» и «АмплиСенс HBV» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Россия) с сертифицированным нижним порогом определения 300 копий/мл, результаты представлены в виде log копий/мл. Амплификация фрагментов генома для генотипирования проведена с помощью типоспецифических праймеров методом, разработанным в НИИ гриппа СЗО РАМН [5]. Секвенирование фрагментов ДНК HBV проводили на генетическом анализаторе ABI PRISM 3100 фирмы «Applied Biosystem» (США).

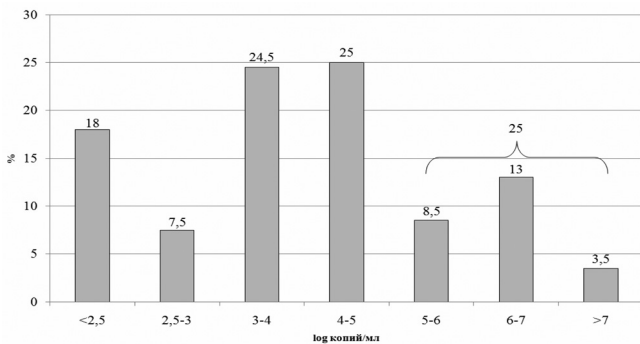
У 87 пациентов проведена оценка степени выраженности фиброза печени по шкале METAVIR при морфологическом исследовании гепатобиоптатов, а также с использованием методов анализа FibroTest, компании BioPredictive (Франция) и эластометрии на аппарате FibroScan (Франция).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с применением программы SPSS 17.0. Характеристики выборок представлены в виде средних величин (M) и стандартных отклонений (SD) для выборок с нормальным распределением и медианы – Me и 25%/75% для выборок, с распределением, отличающимся от нормального. Для анализа качественных переменных использовали критерий Фишера для таблиц 2X2. Сравнительный анализ результатов для независимых выборок вычисляли при помощи U-теста Манна – Уитни для выборок с распределением, отличным от нормального, и t-тестом Стьюдента для выборок с нормальным распределением. Проверка закона распределения проводилась при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Для определения силы связи использовали двухсторонний ранговый кор-

реляционный анализ Спирмена ( $\rho$ ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Нами установлено, что в среднем в исследуемой группе, которую составили 155 больных ХГВ с положительным результатом анализа на HBeAg, вирусная нагрузка составила  $4,2 \pm 1,5$  log копий/мл. Анализ процентного соотношения пациентов с различной вирусной нагрузкой показал, что только у 18% больных ХГВ (28 человек) она не превышала 300 копий/мл ( $< 2,5$  log копий/мл). У четверти пациентов установлена вирусная нагрузка в пределах 4–5 log копий/мл и чуть менее четверти пациентов имели высокую вирусную нагрузку в пределах 3–4 log копий/мл. В то же время 25% пациентов имели вирусную нагрузку, превышающую 5 log копий/мл (рис. 1).



**Рис. 1.** Процентное соотношение больных ХГВ с различной вирусной нагрузкой

Статистически значимого различия уровня вирусной нагрузки у мужчин и женщин не выявлено (р-критерий Манна – Уитни – 0,555), так же, как не получено корреляции уровня виремии с возрастом пациентов ( $\rho = -0,054$ ,  $p = 0,551$ ).

В исследуемой группе HBeAg в сыворотке был обнаружен у 6 человек (4%). Анализ данных показал, что у HBeAg-положительных пациентов средний уровень вирусной нагрузки составляет  $6,7 \pm 0,6$  log копий/мл и статистически значимо превышает таковой у HBeAg-негативных пациентов –  $4,1 \pm 1,3$  log копий/мл (р-критерий Манна – Уитни  $< 0,0001$ ).

Из 82 больных ХГВ, которым проводилось определение генотипа HBV, у 37 человек (45%) установлен генотип А, у 45 (55%) – генотип D. Средняя вирусная нагрузка у больных ХГВ с генотипом А составила  $4,5 \pm 1,4$  log копий/мл и статистически значимо не отличалась от соответствующего показателя у больных с генотипом D –  $4,8 \pm 1,4$  log копий/мл (р-критерий Манна – Уитни 0,459). Частота выявления генотипов А и D у пациентов с низкой и высокой вирусной нагрузкой также статистически значимо не различалась – р-критерий Фишера для таблиц 2Х2 равен 0,641.

Анализируя различные показатели, полученные в ходе лабораторного обследования больных, установлено, что уровень вирусной нагрузки имеет прямую корреляционную связь с активностью АЛАТ ( $\rho = 0,398$ ,  $p < 0,0001$ ) и АсАТ ( $\rho = 0,359$ ,  $p < 0,0001$ ). Средний уровень вирусной нагрузки у пациентов с нормальной активностью АЛАТ составил  $3,7 \pm 1,2$  log копий/мл и был статистически значимо ниже, чем у пациентов с активностью АЛАТ, превышающей норму –  $4,7 \pm 1,7$  log копий/мл (р-критерий Стьюдента  $< 0,0001$ ). Также уровень вирусной нагрузки был статистически значимо выше у тех пациентов, у которых активность АсАТ превышала норму: у больных ХГВ с нормальными значениями АсАТ средний уровень вирусной нагрузки составил  $3,9 \pm 0,1$  log копий/мл, а у больных с активностью АсАТ выше нормы –  $5,0 \pm 0,3$  log копий/мл (р-критерий Стьюдента 0,001).

Кроме того, установлено, что у больных ХГВ уровень вирусной нагрузки имеет обратную корреляционную связь с уровнем тромбоцитов крови –  $\rho = -0,216$ ,  $p = 0,013$ . Средняя вирусная нагрузка у больных ХГВ с нормальным уровнем тромбоцитов составила  $4,1 \pm 1,5$  log копий/мл и была статистически значимо ниже, чем у пациентов с пониженным числом тромбоцитов крови –  $4,8 \pm 1,6$  log копий/мл (р-критерий Манна – Уитни 0,026). Необходимо отметить, что уровень тромбоцитов имел обратную корреляционную связь с возрастом пациентов ( $\rho = -0,218$ ,  $p = 0,03$ ), а также то, что уровень тромбоцитов ниже нормы отмечен у 11% больных старше 40 лет.

Нами проведен сравнительный анализ лабораторных показателей в группах пациентов с высокой (более 5 log копий/мл) и низкой вирусной нагрузкой. Результаты представлены в таблице 1.

У пациентов с вирусной нагрузкой 5 и более log копий/мл статистически значимо выше активность АЛАТ, АсАТ и ГГТП и уровень эритроцитов в крови. Однако уровень тромбоцитов статистически значимо ниже, чем у пациентов с виремией  $< 5$  log копий/мл.

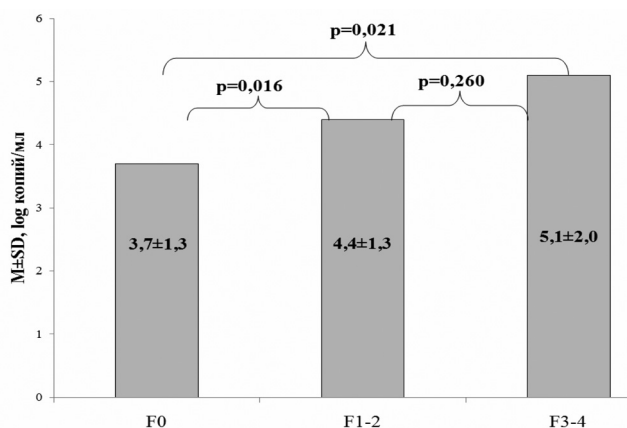
У 87 больных проведена оценка степени выраженности фиброза печени. У 30 человек (34,5%) диагностирована стадия F0, у 29 (33,3%) – F1, у 12 (13,8%) – F2, у 4 (4,6%) – F3, у 12 (13,8%) – F4. Установлено, что уровень вирусной нагрузки у больных ХГВ имеет прямую корреляционную связь со степенью выраженности фиброза печени –  $\rho = 0,299$ ,  $p = 0,006$ . Средняя вирусная нагрузка у больных ХГВ с F0 статистически значимо ниже, чем у пациентов с F1-2 и F3-4. Средняя вирусная нагрузка у пациентов группы F1-2 и F3-4 статистически значимо не различается (рис. 2).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных ХГВ с высокой и низкой вирусной нагрузкой**

Показатель*	Пациенты с вирусной нагрузкой менее 5 log копий/мл	Пациенты с вирусной нагрузкой 5 log копий/мл и более	p (U-критерий Манна – Уитни)
АлАТ, Ед/л	26 (19/39)	64 (35/119)	<0,001
АсАТ, Ед/л	25 (21/35)	44 (29/63)	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	14,3 (10/19,2)	14,2 (10,7/19)	0,336
ГГТП, Ед/л	21,5 (16/31)	32 (20,5/88,5)	0,047
ПТИ, %	94 (88/100)	89 (84/94)	0,112
Альфа-фетопроtein, нг/мл	1,7 (0,2/3,4)	2,7 (2,0/8,5)	0,055
Эритроциты, $\times 10^{12}$	4,6 (4,3/5,0)	4,8 (4,6/5,1)	0,039
Гемоглобин, г/л	141 (133/156)	151 (140/159)	0,116
Тромбоциты, $\times 10^9$	219 (185/253)	182 (153/224)	0,011
Лейкоциты, $\times 10^9$	5,2 (4,3/6,4)	5,4 (4,9/6,5)	0,287
Нейтрофилы, $\times 10^9$	2,83 (2,40/3,61)	2,98 (2,55/3,57)	0,548
Лимфоциты, $\times 10^9$	1,84 (1,44/2,38)	1,97 (1,64/2,42)	0,346
СОЭ, мм/час	5 (3/10)	10 (3/14)	0,120

\* — показатели представлены в виде медианы (25%/75%).



Примечание: p – t теста Стьюдента

**Рис. 2.** Уровень вирусной нагрузки у больных ХГВ с различной выраженностью фиброза ткани печени

Анализ лабораторных показателей у больных ХГВ с различной степенью выраженности фиброза показал наличие прямой корреляционной связи степени фиброза и активности АлАТ ( $\rho = 0,378$ ,  $p = 0,001$ ) и АсАТ ( $\rho = 0,496$ ,  $p < 0,001$ ), а также об-

ратной корреляционной связи с уровнем тромбоцитов в крови ( $\rho = -0,386$ ,  $p = 0,001$ ).

Таким образом, проведенное исследование показало, что половина пациентов, впервые обратившихся за консультацией по поводу ХГВ, имеют вирусную нагрузку в пределах 4–5 log и выше, что является неблагоприятным фактором, который увеличивает у данной группы пациентов риск развития осложнений. Так, известно, что риск развития цирроза печени и ГЦК у больных ХГВ повышается в 2–3 раза при уровне виремии более 5 log копий/мл. При вирусной нагрузке 4–5 log риск возникновения ГЦК также достоверно выше по сравнению с виремией менее 4 log копий/мл. Кроме того, существуют данные, свидетельствующие о том, что даже при уровне вирусной нагрузки менее 4 log копий/мл примерно у 10% больных ХГВ имеется риск развития цирроза печени, а риск развития ГЦК выше в 4 раза, чем у неинфицированных лиц [3, 4].

Закономерными являются результаты, полученные в ходе сравнительного анализа степени виремии у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных больных. Эти данные соотносятся с результатами как отечественных, так и зарубежных исследователей. Известно, что для HBeAg-позитивного ХГВ характерна высокая концентрация ДНК ВГВ (5 log копий/мл и выше), а после сероконверсии, когда из крови исчезает HBeAg и появляются HBeAb, концентрация ДНК ВГВ в сыворотке крови падает [6, 7].

Важным является установленный факт наличия обратной корреляционной связи степени виремии и уровня тромбоцитов, а также обратной корреляционной связи уровня тромбоцитов и возраста пациентов. Так, недавние исследования японских ученых показали, что низкий уровень тромбоцитов у больных ХГВ является одним из факторов риска развития ГЦК, а возраст более 40 лет – усугубляющим фактором [8, 9]. Таким образом, 11% больных старше 40 лет с уровнем тромбоцитов ниже нормальных значений, имеют потенциальный риск развития ГЦК. Более того, полученные данные свидетельствуют о том, что уровень тромбоцитов тем ниже, чем выше степень выраженности фиброза печени, что также подтверждает мнение о том, что сниженный уровень тромбоцитов может рассматриваться как один из неблагоприятных факторов течения заболевания.

Также нам удалось установить наличие прямой корреляционной связи между уровнем вирусной нагрузки и такими лабораторными показателями, как активность АлАТ и АсАТ, а также прямую корреляционную связь между этими показателями и степенью выраженности фиброза печени. Эти данные частично соотносятся с недавно опубликованными результатами исследования ученых

из Гонконга, которые показали, что активность АсАТ и уровень вирусемии у пациентов с продвинутыми стадиями цирроза статистически значимо выше, однако уровень АлАТ не имел статистически значимых различий в группах пациентов на различных стадиях фиброза [10]. Таким образом, полученные нами данные подтверждают целесообразность назначения противовирусной терапии пациентам, активность АлАТ у которых превышает 2 нормы, что является одним из критериев согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [11] и Азиатско-тихоокеанской ассоциации по изучению печени [12]. Однако вопрос о том, что пациенты с нормальной активностью АлАТ также нуждаются в назначении этиотропной терапии, остается открытым. Вероятно, у пациентов с нормальными показателями АлАТ при решении вопроса о назначении терапии необходимо также учитывать возраст и показатель уровня тромбоцитов, в том числе тогда, когда уровень вирусемии не превышает 4–5 log копий/мл. Более того, группой немецких исследователей было показано, что у пациентов с нормальной АлАТ риск развития цирроза печени тем выше, чем выше у них уровень ГГТП [13]. Данный факт представляет интерес, так как нами установлено, что у пациентов с вирусной нагрузкой, превышающей 5 log копий/мл, уровень ГГТП статистически значимо выше показателей пациентов с меньшей вирусемией. Таким образом показатель активности ГГТП может рассматриваться как прогностический фактор течения заболевания, а также являться одним из критериев для решения вопроса о назначении ПВТ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что своевременное назначение этиотропной терапии больных ХГВ, в результате которой происходит снижение вирусной нагрузки, может приводить к купированию цитолитического синдрома, а также являться профилактической мерой, предотвращающей прогрессирование фиброза печени и формирования ГКЦ.

### Выводы

1. Половина больных ХГВ, впервые обратившихся за консультацией, имеют высокую вирусную нагрузку и нуждаются в назначении противовирусной терапии.

2. В Санкт-Петербурге и Ленинградской области подавляющее большинство составляют HBeAg-негативные пациенты, у которых вирусная нагрузка статистически значимо ниже, чем у пациентов с положительным HBeAg.

3. Уровень вирусемии имеет прямую корреляционную связь с активностью АлАТ и АсАТ и об-

ратную связь с уровнем тромбоцитов крови. У пациентов с вирусной нагрузкой 5 и более log копий/мл статистически значимо выше активность АлАТ, АсАТ и ГГТП, а также уровень эритроцитов в крови, в то время как уровень тромбоцитов статистически значимо ниже, чем у пациентов с вирусемией < 5 log копий/мл.

4. Уровень тромбоцитов имеет обратную корреляционную связь с возрастом пациентов. У 11% больных ХГВ старше 40 лет отмечается уровень тромбоцитов ниже нормы.

5. Уровень вирусной нагрузки, а также активность АлАТ и АсАТ имеет прямую, а уровень тромбоцитов крови — обратную корреляционную связь со степенью выраженности фиброза печени.

6. У больных с F0 вирусная нагрузка статистически значимо ниже, чем у пациентов с признаками фиброза печени на любой из стадий его формирования.

### Литература

1. Negro, F. Management of chronic hepatitis B: an update / F. Negro // *Swiss Med. Wkly.* — 2011. — № 141. — P. 1326.
2. Ganem, D. Hepatitis B virus infection — natural history and clinical consequences / D. Ganem, A. Prince // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350, № 11. — P. 1118–1129.
3. Chen, C. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level / C. Chen [et al.] // *JAMA.* — 2006. — V. 295, № 1. — P. 65–73.
4. Ploje, U. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load / U. Ploje [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — V. 130, № 3. — P. 678–686.
5. Морозов, В.М. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов вируса гепатита В, циркулирующих в Санкт-Петербурге и Якутии : дисс. канд. биол. наук / В.М. Морозов. — СПб., 2003. — С. 127.
6. Горбаков, В.В. Хронический гепатит В / В.В. Горбаков [и др.] // *Врач.* — 2004. — № 12. — С. 8–12.
7. Papatheodoridis, G.V. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. J. of viral hepatitis / G.V. Papatheodoridis, S.J. Hadziyannis // *J. Viral. Hepat.* — 2001. — V. 8. — P. 311–321.
8. Ito, K. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection / K. Ito [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2010. — V. 45, № 2. — P. 243–249.
9. Bekku, D. Long-term follow-up of patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B / D. Bekku [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — V. 26. — P. 122–128.
10. Seto, W.K. A large population histology study showing the lack of association between ALT elevation and significant fibrosis in chronic hepatitis B / W.K. Seto [et al.] // *PLoS ONE.* — 2012. — V. 7, Issue 2. — e32622.
11. Lok, A.S. Chronic hepatitis B: update 2009 / A.S. Lok [et al.] // *Hepatology.* — 2009. — V. 50, Issue 2. — P. 661–662.
12. Liaw, Y.F. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update / Y.F. Liaw [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2008. — V. 2. — P. 263–283.
13. Göbel, T. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe / T. Göbel [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2011. — V. 83, № 6. — P. 968–973.

---

*Авторский коллектив:*

*Эсауленко Елена Владимировна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: (812)499-48-16, e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru;

*Никитина Олеся Евгеньевна* — научный сотрудник отделения клинко-экспериментальных исследований НИИ гриппа, к.м.н.; тел.: (812)499-48-15, e-mail: nikitina@influenza.spb.ru;

*Порецкова Елена Алексеевна* — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, тел.: (812)277-78-23, e-mail: poretskova@mail.ru;

*Писарева Мария Михайловна* — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и геномной инженерии НИИ гриппа, к.б.н.; тел.: (812)499-15-20, e-mail: pisareva@influenza.spb.ru.