

УДК [616.98:578.891]-036.12-07:616.15-092

Динамическое определение количественного содержания HBsAg в крови в сопоставлении с уровнем вирусной нагрузки у пациентов с хронической HBV-моноинфекцией

К.Р. Дудина¹, О.О. Знойко¹, С.А. Шутько¹, Е.А. Климова¹, Л.Е. Кузина², Д.М. Брагинский³, Н.П. Блохина², Н.Д. Ющук¹

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития России»,

² ГУЗ ИКБ № 1 Департамента здравоохранения Правительства г. Москвы,

³ ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития России»)

Quantitative dynamic evaluation HBsAg in blood in comparison to viral load level in patients with chronic HBV-monoinfection

K.R. Dudina, O.O. Znoyko, S.A. Shutko, Ye.A. Klimova, L.Ye. Kuzina, D.M. Braginsky, N.P. Blokhina, N.D. Yushchuk

Цель исследования. Анализ количественного содержания HBsAg в крови в зависимости от уровня виремии HBV у пациентов с различными вариантами естественного течения хронической HBV-инфекции при динамическом обследовании в течение 1,5–2 лет.

Материал и методы. В исследование включено 135 пациентов с хронической HBV-моноинфекцией, у которых в динамике проводилось определение уровня виремии HBV методом полимеразной цепной реакции и количественное определение HBsAg в крови методом хемилюминесценции.

Aim of investigation. Quantitative analysis of HBsAg contents in the blood in relation to HBV viremia level in patients with various variants of natural course of chronic HBV-infection at dynamic evaluation within 1,5–2 years.

Material and methods. Overall 135 patients with chronic HBV-monoinfection were included in original study. Dynamic assessment of HBV viremia level by polymerase chain reaction and quantitative assessment of blood HBsAg by chemiluminescence was carried out.

Дудина Кристина Рубеновна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России. Контактная информация для переписки: dudinakr@mail.ru; 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 63

Знойко Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Шутько Светлана Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Климова Елена Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Кузина Любовь Егоровна — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, ГУЗ ИКБ № 1 ДЗ Правительства г. Москвы

Брагинский Давид Михайлович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития России

Блохина Наталья Петровна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по амбулаторной работе ГУЗ ИКБ № 1 ДЗ Правительства г. Москвы

Ющук Николай Дмитриевич — академик РАМН, профессор, президент ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Результаты. Концентрация HBsAg в крови значительно различается между HBe-позитивной и HBe-негативной фазами хронической HBV-инфекции. При анализе колебаний серологического уровня HBsAg у больных HBe-негативным хроническим гепатитом В при динамическом наблюдении в течение 1,5–2 лет не выявлено связи концентрации HBsAg с уровнем виремии HBV. Полученные данные о низкой концентрации HBsAg у части неактивных носителей HBV позволяют рассматривать определение количественного содержания HBsAg в качестве теста, дающего дополнительный критерий диагноза «неактивное носительство вируса гепатита В».

Ключевые слова: хронический гепатит В, концентрация HBsAg, неактивное носительство вируса гепатита В, уровень виремии HBV.

Results. Blood HBsAg concentration significantly differed between HBe-positive and HBe-negative phases of chronic HBV-infection. At analysis of serum HBsAg fluctuations in HBe-negative chronic hepatitis B patients no correlation of HBsAg concentration with the level of HBV viremia was revealed at dynamic observation for 1.5 to 2 years. Received data on low HBsAg concentration in a part of inactive HBV carriers allow to consider, that quantitative assessment of HBsAg contents as a supplemental criterion for diagnosis of «hepatitis B virus inactive carriage».

Key words: chronic hepatitis B, HBsAg concentration, hepatitis B virus inactive carriage, HBV viremia level.

В течение первого десятилетия XXI в. произошли значительные изменения в понимании особенностей естественного течения хронической HBV-инфекции, причин формирования ее неблагоприятных отдаленных исходов и способов воздействия на репликацию *вируса гепатита В* (HBV) противовирусными препаратами. Благодаря развитию молекулярной диагностики значительный прогресс был достигнут в расшифровке жизненного цикла HBV и, как следствие, в уточнении звеньев патогенеза — выделения определенных фаз течения хронической HBV-инфекции. В настоящее время не вызывает сомнений, что ДНК HBV всегда присутствует в ядре гепатоцита у HBsAg-позитивного пациента, чем и обусловлена возможность реактивации HBV-инфекции у так называемых неактивных носителей HBsAg. Во многом этому способствовало повышение чувствительности диагностических тест-систем, используемых для выявления серологических маркеров HBV, создание тест-систем для количественного определения ДНК HBV, ссДНК, HBsAg, HBeAg, разработка методов оценки генетической вариабельности генома HBV и раннего выявления мутаций, имеющих влияние на течение *хронического гепатита В* (ХГВ) или обуславливающих резистентность к противовирусным препаратам.

Как известно, HBsAg используется в рутинной диагностике острой и хронической HBV-инфекции, при скрининге крови и донорских органов, при наблюдении лиц, подвергшихся инфицированию HBV. Широкое внедрение тестирования поверхностного антигена HBV в крови позволило снизить заболеваемость острыми посттрансфузионными вирусными гепатитами В и дельта путем скрининга донорской крови.

В настоящее время для определения HBsAg в сыворотке крови используются диагностические тест-системы для *иммуноферментного анализа* (ИФА) третьего поколения, обладающие высо-

кой чувствительностью (от 0,1 до 0,05 МЕ/мл) и позволяющие осуществлять массовые экспресс-обследования. В последние годы появилась возможность выявлять HBsAg в слюне с помощью коммерческой тест-системы методом ИФА [15]. Стали доступны для практического здравоохранения две коммерческие тест-системы, позволяющие определять количественное содержание HBsAg («Architect HBsAg QT», Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA и «Elecys HBsAg II», Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) [3, 9].

На сегодняшний день определение уровня виремии HBV вместе с оценкой биохимической и гистологической активности гепатита является «золотым стандартом» диагностики ХГВ и критерием назначения противовирусной терапии. За последние несколько лет опубликовано несколько исследований о диагностическом значении определения количественного содержания HBsAg в крови — простой и недорогой методики, в связи с чем появился ряд работ, посвященных изучению связи уровня виремии HBV с концентрацией HBsAg в крови. Первоначально было показано, что количественное содержание HBsAg в сыворотке крови значительно выше у больных HBeAg-позитивным ХГВ по сравнению с анти-HBe-позитивными хроническими носителями HBV [3].

Установлены различия в содержании HBsAg при острой и хронической HBV-инфекции. Так, у больных острым гепатитом В серологический уровень HBsAg был, как правило, более 10 000 МЕ/мл и резко снижался в фазе реконвалесценции. При HBe-негативном ХГВ концентрация HBsAg в основном была ниже 10 000 МЕ/мл (в среднем 2655 МЕ/мл), тогда как при HBe-позитивном среднее значение уровня HBsAg было 78 756 МЕ/мл. Минимальные показатели (в среднем 1029 МЕ/мл) были обнаружены у пациентов с незначительными морфологическими изменениями в ткани печени [12].

Частью исследований, посвященных определению количественного содержания HBsAg в крови, продемонстрирована положительная корреляция уровня виремии HBV с концентрацией HBsAg [3, 13, 16]. Однако исследование М.С. Kuhns и соавт. показало наличие слабой корреляции ($r=0,33$) [6].

Другими авторами, несмотря на полученные данные о связи концентрации HBsAg с уровнем репликации HBV, высказано мнение, что использование серологического уровня HBsAg при мониторинге уровня репликации HBV не представляется возможным. Только у больных HBe-положительным ХГВ содержание HBsAg в крови позитивно коррелировало с серологическим уровнем ДНК HBV и внутрипеченочной ссДНК, в то время как при HBe-негативном ХГВ эта корреляция была слабой с показателями ДНК HBV и не коррелировала с концентрацией как внутрипеченочной ссДНК, так и общей ДНК HBV [2, 7, 8, 14, 17].

Учитывая противоречивые сведения о клиническом значении концентрации HBsAg в крови у пациентов с хронической HBV-инфекцией, целью нашего исследования был анализ количественного содержания HBsAg в зависимости от уровня виремии HBV у пациентов с различными вариантами течения заболевания при динамическом обследовании в течение 1,5–2 лет.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 135 пациентов в возрасте от 15 лет до 72 года с различными вариантами хронической HBV-моноинфекции. Всем трехкратно в течение 1,5–2 лет проводились: стандартное лабораторное обследование (биохимический и клинический анализы крови), исследование крови на наличие маркёров вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, анти-HBe, анти-HBcore IgG, анти-HCV, анти-HDV IgM и IgG) с помощью коммерческих тест-систем методами хемилюминесценции или ИФА, определение количественного содержания ДНК HBV в крови с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (чувствительность — 750 копий/мл). Количественное определение HBsAg в сыворотке крови выполняли с помощью тест-системы «HBsAg Architect Lot 59665LF00» фирмы «Abbott Laboratories» методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе «Architect» с построением четырехпараметрической логистической кривой (чувствительность — 0,05 МЕ/мл).

На основании результатов динамического наблюдения все больные в зависимости от наличия виремии и данных клинико-лабораторного обследования были разделены на 3 группы: первая — 8 пациентов с HBe-положительным ХГВ, вторая — 109 больных HBe-негативным ХГВ и третья — 18 пациентов с неактивным носительством HBV, критериями которого являлись персистен-

ция HBsAg в крови более 6 мес, неопределяемый уровень виремии HBV при динамическом обследовании в течение 1,5–2 лет, постоянно нормальный уровень активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), стадия фиброза печени 0–1 по данным транзитной фиброэластографии. Определение количественного содержания HBsAg в крови было выполнено у пациентов, инфицированных в основном генотипом D HBV (96%).

Результаты исследования

У 8 больных HBe-положительным ХГВ (соотношение женщины/мужчины — 5/3) на фоне высокого уровня вирусной нагрузки HBV (10^8 – 10^{11} копий/мл) и повышенной активности АлАТ (88% случаев) регистрировался серологический уровень HBsAg в пределах 4 – $5 \log_{10}$ (средняя концентрация составила $119\,834,6 \pm 27\,211$ МЕ/мл). Максимальные значения концентраций HBsAg определялись у пациентов с уровнем виремии HBV 10^8 – 10^9 копий/мл, а не при величине 10^{10} – 10^{11} копий/мл, как можно было предполагать.

У 109 больных HBe-негативным ХГВ (преобладали лица мужского пола) выявлен как постоянно низкий, так и волнообразный уровень виремии с диапазонами колебаний концентраций ДНК HBV от неопределяемого до высокого (10^{10} копий/мл) у одного и того же пациента. В большинстве случаев (75%) регистрировались нормальные показатели АлАТ и АсАТ, а средний уровень HBsAg в образцах крови составлял $11\,813,8 \pm 1284,8$ МЕ/мл.

В табл. 1 приведены средние значения и диапазоны серологического уровня HBsAg в 242 образцах крови больных HBe-негативным ХГВ и в 17 образцах крови больных HBe-положительным ХГВ с различным уровнем виремии HBV. Из представленных данных видно, что при HBe-негативном ХГВ высокие концентрации HBsAg регистрируются на фоне как высокого, так и неопределяемого уровня виремии. Также обращает внимание, что у этих больных низкий серологический уровень HBsAg (менее 1000 МЕ/мл) обнаруживался на фоне как неопределяемого (37%, 42/114), так и высокого ($>10^5$ копий/мл) уровня ДНК HBV в крови (12%, 4/33).

Средний серологический уровень HBsAg у больных HBe-положительным и HBe-негативным ХГВ при повышенной и нормальной активности АлАТ представлен в табл. 2. В этих двух подгруппах пациентов статистически достоверных различий в концентрации HBsAg в зависимости от уровня активности АлАТ в крови не выявлено. Однако у больных HBe-положительным ХГВ отмечены достоверно более высокие средние концентрации HBsAg на фоне как нормального, так и повышенного уровня АлАТ в крови, чем у больных HBe-негативным ХГВ ($p < 0,01$).

Таблица 1

Средние значения и диапазон серологического уровня HBsAg (МЕ/мл) в образцах крови больных HBe-положительным и HBe-негативным ХГВ при различном уровне виремии HBV ($M \pm m$)

Уровень вирусной нагрузки ДНК HBV в крови, копий/мл	HBe-негативный ХГВ		HBe-положительный ХГВ	
	СУ	РК, min/max	СУ	РК, min/max
<10 ³ (неопределяемый уровень)	9070,4±1447 n=114	0,78–101 010	—	—
10 ⁴	11 821,3±2341,7 n=63	104,3–82 190	—	—
10 ⁵	15 676,1±4894,7 n=33	11,2–124 120	—	—
10 ⁶	8172±2729,1 n=14	840–39 310	—	—
10 ⁷	13 091±3108,7 n=12	2515–29 320	—	—
10 ⁸	65 353,3±40 441,5 n=3	36 810–131 200	160 728±58 943,5 n=7	16 307–454 440
10 ⁹	70 662 n=1	70 662	118 201,7±35 238 n=6	27 820–224 800
10 ¹⁰	9304±2787,4 n=2	7333–11 275	64 055±39 392,9 n=2	36 200–91 910
10 ¹¹	—	—	37 386±18 447 n=2	24 342–50 430

Примечания: СУ – серологический уровень HBsAg; РК – разброс концентрации HBsAg; n – количество образцов крови.

Как в целом по группе, так и в подгруппах с различными уровнями виремии HBV при HBe-негативном ХГВ достоверных различий в серологическом уровне HBsAg в зависимости от активности АлАТ не найдено.

При анализе колебаний серологического уровня HBsAg у больных HBe-негативным ХГВ в ходе динамического наблюдения в течение 1,5–2 лет не отмечено связи между концентрацией поверхностного антигена и уровнем виремии HBV. Выявлены как значительные, так и минимальные диапазоны изменений серологического уровня HBsAg у одного и того же пациента независимо от уровня вирусной нагрузки ДНК HBV на момент исследования.

Наименьшие концентрации HBsAg регистрировались в группе пациентов с неактивным носительством HBV (женщины/мужчины – 12/6): среднее значение показателя составило 4732,82±1692,75 МЕ/мл. В 73,2% (41/56) образ-

цов крови от 13 пациентов данной группы серологический уровень HBsAg был менее 1000 МЕ/мл, большинство из этих образцов – 73% (30/41) от 8 пациентов содержали минимальную концентрацию HBsAg (от 0,1 до 45,89 МЕ/мл), в остальных – 27% (11/41) она была в пределах от 100 до 860 МЕ/мл. В 14,3% (8/56) образцов крови (2 пациента) концентрация HBsAg колебалась от 2430 до 9110 МЕ/мл. В 12,5% (7/56) образцов (3 пациента) серологический уровень HBsAg был выше 10 000 МЕ/мл: в 7,1% (4/56) – от 10 709 до 17 340 МЕ/мл и в 5,4% (3/56) – от 35 560 до 65 140 МЕ/мл.

У неактивных носителей HBV, как и у больных HBe-негативным ХГВ, концентрация HBsAg была достоверно ниже, чем у больных HBe-положительным ХГВ, на фоне как нормальной, так и повышенной активности АлАТ в крови ($p < 0,01$).

Трехкратное обследование с интервалом в 6–12 мес показало, что у 5 неактивных носите-

Таблица 2

Средний серологический уровень HBsAg в образцах крови больных HBe-положительным и HBe-негативным ХГВ в зависимости от уровня АлАТ

Серологический уровень HBsAg, МЕ/мл	АлАТ – норма	АлАТ > нормы
HBe-негативный ХГВ	11 159,3*±1497,6 n=176	14 152,8*±2679,2 n=60
HBe-положительный ХГВ	132 645**±65 909 n=2	114 543,3**±37 691,2 n=12

*-** $p < 0,01$.

лей HBV с HBsAg в крови более 2000 МЕ/мл на фоне неопределяемого уровня виремии HBV отмечалось как повышение, так и понижение концентраций HBsAg в течение указанного времени, например от 2430 до 17 340 МЕ/мл и от 10 709 до 35 560 МЕ/мл. У 77% (10/13) обследуемых с HBsAg менее 1000 МЕ/мл регистрировалось дальнейшее снижение содержания HBsAg при наблюдении в течении 1,5–2 лет. В целом у большинства неактивных носителей HBV (83,3%, 15/18) при трехкратном динамическом обследовании обнаруживалось снижение концентрации HBsAg в крови, причем у 44,4% (8/18) человек регистрировались наименьшие показатели – от 0,7 до 12 МЕ/мл, которые через 1,5–2 года постепенно снизились до минимальных (0,7–2,3 МЕ/мл), а у 3 пациентов зафиксирован сероклиренс HBsAg.

Обсуждение результатов исследования

Проведенное исследование показало, что концентрация поверхностного антигена в крови значительно различается между HBe-положительной и HBe-отрицательной фазами хронической HBV-инфекции, что согласуется с большинством данных других авторов [7, 8, 14].

При анализе колебаний серологического уровня HBsAg у больных HBe-отрицательным ХГВ при динамическом наблюдении в течение 1,5–2 лет не выявлено связи содержания поверхностного антигена в крови с уровнем виремии HBV, что также отмечено в ряде работ [4, 11, 17].

Относительно корреляции серологического уровня HBsAg и уровня АлАТ сведения противоречивы. Часть исследователей выявила взаимосвязь активности АлАТ с концентрацией поверхностного антигена [1], а другими авторами показано отсутствие корреляционной связи между этими двумя параметрами вне зависимости от фазы хронической HBV-инфекции, что согласуется с результатами нашего исследования [4, 10].

В 2009–2010 гг. опубликованы данные о том, что в большинстве случаев у неактивных носителей HBV при динамическом обследовании регистрируются низкие концентрации HBsAg в крови – в 90% случаев ниже 1000 МЕ/мл [1], в 80% случаев ниже 5000 МЕ/мл [5].

В представляемом исследовании выявлены сопоставимые результаты. Так, у неактивных носителей HBV серологический уровень HBsAg менее 1000 МЕ/мл при динамическом обследовании был зарегистрирован в 72,2% (13/18) случаев, у большинства (61,5%) отмечены минимальные значения (от 0,1 до 42 МЕ/мл). В 38,5% (5/13) содержание HBsAg колебалось от 100 до 860 МЕ/мл. В 11,1% концентрация HBsAg в крови была в пределах от 2430 до 9110 МЕ/мл.

Как и по данным J. Jaroszewicz и соавт. [4], у части (16,7%) пациентов, включенных в настоящее исследование, серологический уровень HBsAg был выше 10 000 МЕ/мл (от 10 709 до 65 140 МЕ/мл).

Хотелось бы обратить внимание на одно из заключений работы M.R. Brunetto и соавт. [1]. Проанализировав итоги динамического обследования пациентов с HBe-отрицательной формой хронической HBV-инфекции, инфицированных генотипом D HBV, авторы сделали вывод о том, что однократное выявление в крови содержания HBsAg < 1000 МЕ/мл и ДНК HBV ≤ 2000 МЕ/мл с высокой достоверностью (94%) позволяет диагностировать неактивное носительство вируса гепатита В.

Как показало проведенное исследование, серологический уровень HBsAg менее 1000 МЕ/мл регистрировался не только у неактивных носителей HBV, признанных таковыми по результатам комплексного динамического обследования, но и у некоторых больных HBe-отрицательным ХГВ (37%) с неопределяемым уровнем ДНК HBV в крови. Исходя из этого, учитывая возможность выявления при динамическом наблюдении неопределяемого уровня ДНК HBV на фоне нормальной активности АлАТ не только у неактивных носителей HBV, но и у ряда больных HBe-отрицательным ХГВ, необходим динамический контроль (как минимум 1,5–2 года) уровней ДНК HBV, HBsAg и АлАТ у пациентов с HBe-отрицательной хронической HBV-инфекцией, что может выявить «истинных» неактивных носителей вируса гепатита В.

Полученные данные о низкой концентрации поверхностного антигена у части неактивных носителей HBV позволяют рассматривать определение количественного содержания HBsAg в качестве теста, дающего дополнительный критерий диагноза «неактивное носительство вируса гепатита В».

Список литературы

1. Brunetto M.R., Oliveri F., Colombatto P. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, N 2. – P. 483–490.
2. Chen C.H., Lee C.M., Wang J.H. Correlation of quantitative assay of hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels in asymptomatic hepatitis B virus carriers // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16, N 11. – P. 1213–1218.
3. Deguchi M., Yamashita N., Kagita M. et al. Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay // *J. Virol. Methods*. – 2004. – Vol. 115. – P. 217–222.
4. Jaroszewicz J., Serrano B.C., Deterding K. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52, N 4. – P. 514–522.
5. Jaroszewicz J., Serrano B.C., Deterding K. et al. HBsAg serum levels are associated with the phase of HBV-

- infection // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 50 (suppl. 1). — P. 139. — Abstract: 364.
6. *Kuhns M.C., Kleinman S.H., McNamara A.L.* The REDS Study Group. Lack of correlation between HBsAg and HBV DNA levels in blood donors who test positive for HBsAg and anti-HBc: implications for future HBV screening policy // Transfusion. — 2004. — Vol. 44, N 9. — P. 1332–1339.
 7. *Lei J.H., Yang X., Luo H.Y.* Serum HBsAg concentration and HBV replication level in hepatitis B patients with positive serum HBsAg and HBeAg // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. — 2006. — Vol. 31, N 4. — P. 548–551.
 8. *Lu L., Ye D.-W., Wang Y.-D.* Relationship between HBV cccDNA and HBsAg levels is associated with HBeAg statuses of chronic hepatitis B patients // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 50 (suppl. 1). — P. 209. — Abstract: 567.
 9. *Mühlbacher A., Weber B., Bürgisser P.* Multicenter study of a new fully automated HBsAg screening assay with enhanced sensitivity for the detection of HBV mutants // Med. Microbiol. Immunol. — 2008. — Vol. 197. — P. 55–64.
 10. *Nguyen T., Thompson A.J., Bowden S.* Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a prospective on Asia // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 52, N 4. — P. 508–513.
 11. *Ozdil B., Cosar A.M., Akkiz H.* Negative correlation between viral load and HBsAg levels in chronic HBV-infected patients // Arch. Virol. — 2009. — Vol. 154, N 9. — P. 1451–1455.
 12. *Rodella A., Galli C., Terlenghi L. et al.* Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B // J. Clin. Virol. — 2006. — Vol. 37, N 3. — P. 206–212.
 13. *Su T.H., Hsu C.S., Chen C.L.* Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B // Antivir. Ther. — 2010. — Vol. 15, N 8. — P. 1133–1139.
 14. *Thompson A.J., Nguyen T., Iser D.* Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers // Hepatology. — 2010. — Vol. 51, N 6. — P. 1933–1944.
 15. *Villar L.M., Medina H., Villela-Nogueira C.A. et al.* Saliva as a source for hepatitis B virus diagnosis // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 52 (suppl. 1). — P. 248. — Abstract: 634.
 16. *Wang G.S., Wang M.M., Xie Q.L.* Expression and clinical significance of HBsAg and HBcAg in hepatocytes in chronic hepatitis B // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. — 2004. — Vol. 12, N 5. — P. 287–289.
 17. *Wiegand J., Wedemeyer H., Finger A.* A decline in hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) predicts clearance, but does not correlate with quantitative hbeag or HBV DNA levels // Antivir. Ther. — 2008. — Vol. 13, N 4. — P. 547–554.