

УДК 616-078.33:577.21

МАЛЫЙ В.П.¹, ЛЯДОВА Т.И.², ГОЛОЛОБОВА О.В.¹, БОЙКО В.В.³

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

³Харьковский военно-медицинский госпиталь

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ОБЛИГАТНО-ГЕПАТОТРОПНЫХ ВИРУСОВ. ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПОВ ВИРУСОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ БОЛЕЗНИ

Введение

Проблема вирусных гепатитов (ВГ) занимает доминирующее место среди всех заболеваний печени и является одной из наиболее актуальных в современной гепатологии. С этими инфекциями связано большинство случаев летальных исходов у больных с острыми вирусными гепатитами, а также случаи развития хронических заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [1, 2]. Нельзя не принимать во внимание тот факт, что длительное течение болезни с затяжным периодом реконвалесценции и серьезными остаточными явлениями обуславливает существенный материальный ущерб, связанный с затратами на непосредственное лечение данного заболевания [2]. Такая ситуация обусловлена, с одной стороны, факторами хозяина, в частности, особенностями реагирования иммунной системы, с другой — факторами вируса, которые позволяют ему противостоять механизмам иммунитета, выживать в макроорганизме, влиять на исходы заболевания и эффективность проводимой противовирусной терапии.

За последнее время достигнуты значительные успехи в выявлении маркеров вирусных гепатитов, в раскрытии патогенетических механизмов, обеспечивающих санацию организма от гепатотропных вирусов через цитолиз собственных клеток, пораженных вирусами [3–5]. Существенным достижением современной клинической медицины является широкое использование и внедрение в лабораторную практику новых высокоинформативных диагностических технологий. Новые молекулярно-генетические и иммунологические методы диагностики, такие как индикация специфических антител к вирусам гепатитов с помощью иммуоферментного анализа (ИФА), выявление нуклеотидных последовательностей РНК и ДНК вирусов с последующим определением генотипа не только в крови, но и в различных биологических тканях, значительно расширили существующие представления об этиологии и патогенезе ВГ [6, 7]. Это позволяет на

более ранних стадиях выявить инфицированных лиц, установить клиническую форму и характер течения заболевания [4]. Результаты генотипирования характеризуются большой однозначностью по сравнению с другими методами исследования и предоставляют непосредственную информацию для выявления эволюционных и эпидемиологических связей различных изолятов ВГ [6, 7].

В настоящее время молекулярно-генетические методы типирования ВГ составляют основу молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов, целью которой является изучение циркуляции отдельных генетических вариантов возбудителей и их причинной связи с возникновением и распространением инфекционных заболеваний.

Существующие изоляты вируса гепатита А (ГА, HAV) подразделяют на 7 генотипов, которые обозначаются римскими цифрами от I до VII [4, 5]. Генотипы вируса I, II, III и VII вызывают заболевание у человека, а генотипы IV, V, VI — у обезьян. Отличия между изолятами HAV, выделенными в разных регионах мира по нуклеотидным последовательностям геномной РНК, составляют 15–25 %, а на уровне генотипов и субтипов — 7,5 % соответственно. При этом аминокислотные последовательности изолятов HAV достаточно консервативны, что объясняет наличие всего одного серотипа у данного вируса. По данным исследователей [19], наиболее тяжелое течение заболевания отмечается у лиц с генотипом IB, IIIA, тогда как среднетяжелые формы наблюдаются при генотипе IA.

О гетерогенности популяции гепатита В (ГВ, HBV) стало известно еще в середине 70-х годов прошлого столетия, когда экспериментально серологическими методами было доказано существование субтипов

© Малыш В.П., Лядова Т.И., Гололобова О.В.,

Бойко В.В., 2013

© «Актуальная инфектология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

поверхностного антигена вируса — HBsAg. При этом была найдена одна общая детерминанта «а», которая в комбинации с 2 дополнительными детерминантами d/y и w/g образовывала 4 субтипа HBsAg: adw, ayw, adr, ауг. Позже были описаны новые варианты детерминант, и общее количество субтипов достигло 9. На основании анализа нуклеотидных последовательностей S-гена изоляты HBV, выделенные в разных регионах мира, объединили в 8 основных генотипов, которые назвали заглавными буквами латинского алфавита: А, В, С, D, E, F, G и H. Следует отметить, что полное соответствие между генотипами HBV и серотипами HBsAg не установлено. Так, изоляты HBV, которые относятся к четырем абсолютно разным генотипам А, В, С и F, могут иметь один и тот же серотип adw2 [5, 12, 16].

Вирус гепатита С (ГС, HCV) среди других ВГ характеризуется наибольшей генетической вариабельностью генома. Согласно классификации, все изоляты HCV группируются в 6 главных генотипах, которые обозначаются арабскими цифрами от 1 до 6. Внутри каждого генотипа выделяют субтипы, которые включают изоляты, состоящие из квазивидов. На принадлежность изолята к определенному субтипу указывают прописные латинские буквы, которые пишутся вслед за арабской цифрой: HCV1a, HCV1b, HCV1c, HCV2a и т.д. В настоящее время известно более 100 субтипов HCV [14, 21].

Известные изоляты HDV сгруппированы в 3 генотипа, которые обозначаются римскими цифрами — I, II, III [14, 21].

К настоящему времени предложено выделять 5 генотипов вируса гепатита G (GG), у которых установлена закономерность территориального распространения. Второй генотип GG преобладает в Северной Америке, Европе, Азии и Северной Африке, первый встречается только в Западной Африке, пятый — в Южной Америке, третий и четвертый — в Юго-Восточной Азии. По данным исследователей, на территории Украины, России и стран СНГ доминирует второй генотип [6].

У верифицированного в 1997 году ДНК-содержащего вируса TTV различают 16 генотипов — G1–G16, роль которых в патологии печени изучается [1].

Таким образом, популяции ВГ насчитывают сотни генетических вариантов. В связи с этим использование рутинных лабораторных методов диагностики ВГ, основанных на определении антигенов и антител, не может дать информацию об особенностях циркуляции разных вариантов ВГ среди населения, о наличии связи между изолятами ВГ, выделенными как от отдельных пациентов, так и групп пациентов, вовлеченных во вспышки, количество которых за последние годы значительно возросло.

К сожалению, изучение генотипов облигатно-гепатотропных вирусов, циркулирующих на территории Украины, и их влияния на течение и исходы заболевания является крайне слабым звеном в работе лабораторной службы Украины.

Цель исследования: на основании генодиагностических исследований изучить клиническое течение, тя-

жесть и последствия вирусных гепатитов с разнообразными механизмами передачи инфекции.

Основные задания исследования:

1. Провести генотипирование HAV, HBV, HDV, HCV и выявить РНК И ДНК HGV и TTV, определить циркулирующие генотипы и их субтипы в исследуемых регионах.

2. Выявить возможные различия в клинических проявлениях заболевания в зависимости от установленных генотипов и геновариантов вирусов.

3. Установить связь с клиническими проявлениями болезни у больных ВГ.

Материалы и методы

Результаты нашей работы базируются на обследовании 141 больного ГА в различных регионах Украины; 163 больных острым ГВ (ОГВ) в Харьковском регионе, 76 больных ОГВ и 54 больных хроническим ГВ (ХГВ) в Закарпатском регионе; 155 больных HCV-инфекцией: острый ГС (ОГС) установлен у 37 больных, хронический ГС (ХГС) — у 117.

Диагноз устанавливался соответственно с учетом комплекса клинико-эпидемиологических, лабораторно-инструментальных данных обследования и подтверждался выявлением в сыворотке крови специфических серологических маркеров ВГ (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, HBeAg, анти-HBe, анти-HCV (сум.), анти-HCV IgM и IgG, анти-HCV core и анти-HCV NS-3, NS-4, NS-5, анти-HDV IgM) методом ИФА (ELISA) посредством тест-систем НПО «Диагностические системы» (Россия) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) (РНК HAV, ДНК HBV и РНК HDV, РНК HCV, РНК HGV и ДНК TTV). Клинико-патогенетические варианты течения, форму и степень тяжести ВГ определяли согласно общепринятым в клинической практике критериям (МКБ-10).

Материалом для наших исследований была сыворотка крови больных в разные периоды заболевания (разгара, реконвалесценции).

Молекулярно-биологические исследования включали определение репликативной активности ВГ на основании выявления в сыворотке крови РНК и ДНК исследуемых вирусов методом ПЦР с использованием тест-систем ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ. Генотипирование вирусов проводилось с использованием рестрикционного анализа по методу M. Mizokami с соавт. (1999) в модификации ЦНИИЭ г. Москвы.

Полученные результаты исследований статистически обработаны с использованием методов вариационной статистики, что осуществлялось посредством программ Excel-2002 и Statistica for Windows (Statsoft Inc., США) на компьютере с процессором CPU Athlon 64-3200 Tray.

Результаты и их обсуждение

Выявление и обследование больных ГА, как отмечалось, проводилось в различных регионах Украины. Среди обследованных больных (n = 141) у 16 % была

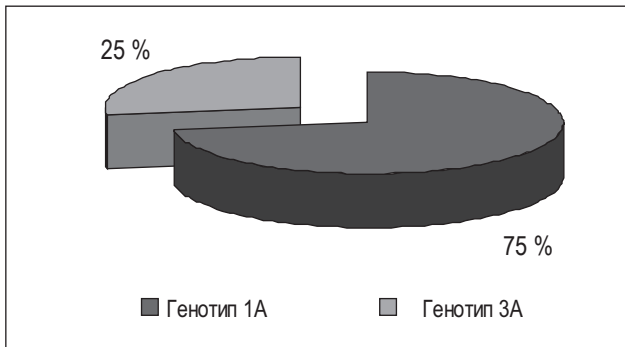


Рисунок 1. Структура генотипов HAV (n = 141)

виявлена микст-інфекція (HAV і HBV — у 9,6 % і HAV і HCV — у 6,4 %).

При генотипуванні вірусу ГА в 75 % випадків (105 хворих) був виявлений генотип 1А вірусу ГА, у 36 пацієнтів — генотип 3А, що склало 25 % (рис. 1). Удельний вага різних генотипів ГА у хворих в різних регіонах України представлений на рис. 2. Слід зауважити, що в Закарпатській, Полтавській і Николаєвській областях серед спорадических випадків ГА був виявлений тільки домінуючий генотип 1А.

Важко зауважити, що при вивченні тяжкості перебігу ГА в залежності від виявленого генотипу нами було встановлено, що у осіб з генотипом 3А відзначається більш тяжеле перебіг хвороби порівняно з таким у хворих з генотипом 1А (рис. 3).

Таким чином, генотипування вірусу ГА у хворих з різним перебігом захворювання дозволило виявити два генотипи: 1А і 3А. Генотип 1А являється домінуючим серед спорадических випадків захворювання ГА, оскільки його частота складає 75 %, а генотип 3А зустрічався значно рідше — у 25 % хворих.

Клінічеськи у пацієнтів з встановленим генотипом 1А HAV захворювання протікало циклічеськи з різною ступенем тяжкості, однак переважували легкі форми (61 і 39 %), тоді як у хворих з генотипом 3А реєструвався більший відсоток середньотяжельких форм хвороби (42 і 58 % відповідно).

При генотипуванні вірусу ГВ у 84,5 % хворих (n = 208) був встановлений генотип D вірусу ГВ, у 17 па-

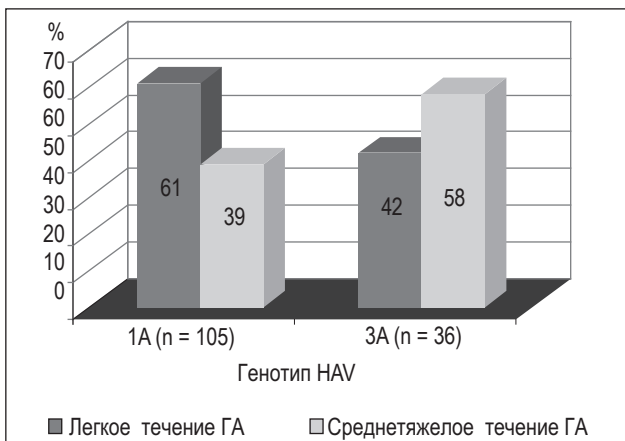


Рисунок 3. Тяжесть перебігу ГА в залежності від генотипа HAV

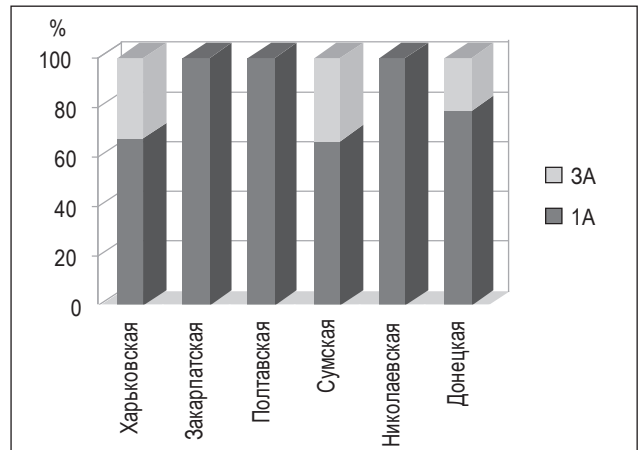


Рисунок 2. Удельний вага встановлених (n = 141) генотипів ГА в різних регіонах України

цієнтів — генотип А, що склало 8,4 %. Кількість хворих, у яких була виявлена ДНК HBV, но генотип вірусу встановити не удалось, — 14 осіб (7,1 %) (рис. 4).

По результатам генодіагностических досліджень з визначенням генотипів вірусу ГВ у пацієнтів з ОГВ встановлено значне переобладання як в Харьківському, так і в Закарпатському регіонах генотипа D (90,8 і 71,1 %) і рідка зустрічєваемость генотипа А (2,5 і 19,7 % відповідно).

Слід зауважити, що частота виявлення генотипа А HBV в Закарпатському регіоні значно перевищала такову серед пацієнтів з гострою HBV-інфекцією в Харьківському регіоні — 19,7 і 2,5 % відповідно, що свідечує про особливості територіального розповсюдження генотипів HBV в Україні.

При обстеженні хворих ХГВ була зареєстрована майже однакова частота як генотипа А, так і генотипа D HBV — 41,8 і 39,2 % відповідно. Неякі спеціалісти вважають, що генотип А вірусу ГВ має більш низьку антигенність порівняно з генотипом D і внаслідок цього — більш низьку здатність ніж генотип D, індукувати імунну відповідь, тому даний генотип асоціюється з більшим ризиком розвитку хроніческого гепатита.

Для виявлення можливої взаємозв'язку між клінічеськими проявленнями хвороби і генотипом HBV нами проводилось порівняння частоти окремих клініческих симптомів в залежності від встановленого генотипа вірусу (табл. 1).

Дані табл. 1 показують, що у пацієнтів з генотипом А частіше зустрічалась тяжкість в епігастрії — в 80 %, тоді як у осіб з генотипом D — в 46,3 % випадків ($p < 0,05$). Кожний свербіж — в 46,7 і 18,5 % випадків відповідно ($p < 0,05$). Також значно частіше у хворих з генотипом А порівняно з генотипом D відзначались: тошнота — в 93,3 % випадків ($p > 0,05$), артралгії — в 20 % випадків ($p > 0,05$), підвищення температури тіла — в 33 % випадків ($p > 0,05$), однак зазначені значення не відрізнялись статистическою достовірністю.

Аналізуючи дані деяких біохіміческих показувачів у пацієнтів з ОГВ в залежності від ви-

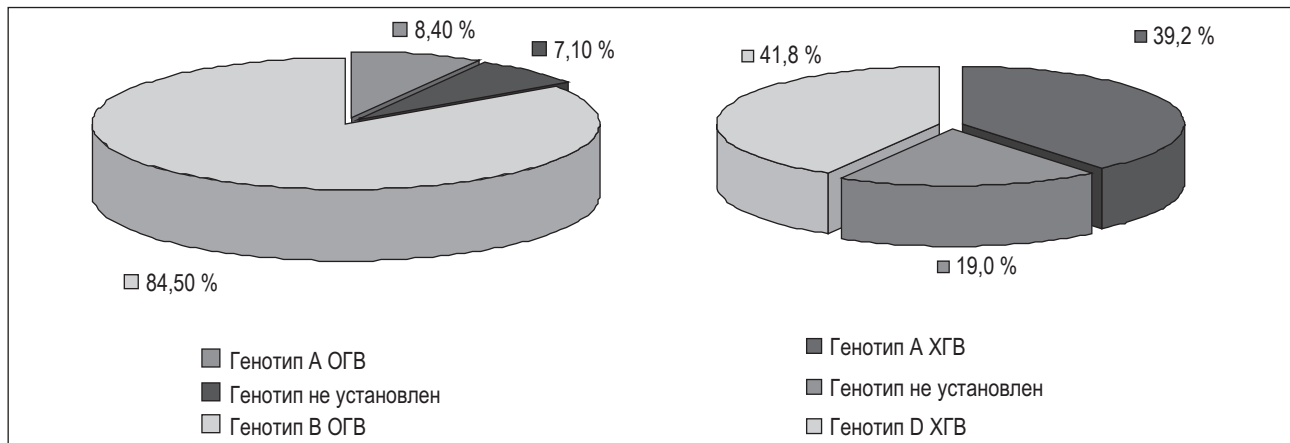


Рисунок 4. Частота выявления отдельных генотипов HBV у пациентов с ОГВ (n = 202) и ХГВ (n = 79)

явленного генотипа, было установлено, что для лиц с генотипом А HBV свойственно более выраженное повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АлАТ) в остром периоде повышалась до $7,5 \pm 0,4$ ммоль/л · ч, в то время как у больных с генотипом D — до $5,3 \pm 0,2$ ммоль/л · ч; $p < 0,05$) (табл. 2). Уровень общего белка в группе больных с генотипом А имел тенденцию к снижению ($60,9 \pm 3,2$ г/л) по сравнению с соответствующим показателем у больных с генотипом D ($69,5 \pm 2,9$ г/л) ($p < 0,05$).

При сравнении частоты клинических проявлений ХГВ в зависимости от установленного генотипа HBV у лиц, которые находились под нашим наблюдением, также были выявлены некоторые различия (табл. 3).

Проявления диспептического синдрома чаще встречались у лиц с генотипом А HBV по сравнению с таковыми у пациентов с генотипом D: снижение аппетита (96,8 % против 69,7 %), тошнота (54,8 % против 18,2 %), тяжесть в правом подреберье (93,5 % против 54,5 % случаев) ($p < 0,05$).

У больных с генотипом А HBV также значительно чаще отмечались боли при пальпации в правом подреберье, при этом средние показатели отличались статистической достоверностью ($p < 0,05$). Это коррели-

ровало с жалобами этих больных на тяжесть в правом подреберье ($p > 0,05$). Кроме того, у больных ХГВ с генотипом А HBV желтуха проявлялась в 2,5 раза чаще, чем у пациентов с генотипом D, — 22,6 % против 9,1 % ($p < 0,05$). У всех пациентов с ХГВ с установленными генотипами А и D HBV отмечались общая слабость и гепатомегалия.

Изучая биохимические показатели сыворотки крови у больных ХГВ в зависимости от установленных генотипов HBV, было выявлено (табл. 4), что показатели активности АлАТ превышали у лиц с генотипом А ($5,6 \pm 0,8$ ммоль/л · ч) таковые при генотипе D, которые в среднем составляли $3,7 \pm 0,4$ ммоль/л · ч ($p < 0,05$).

У пациентов с генотипом А уровень общего билирубина превышал таковой у пациентов с генотипом D — $85,9 \pm 10,5$ мкмоль/л и $58,4 \pm 9,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$) соответственно.

Диспротеинемия при воспалительно-некротических процессах печеночной ткани также была несколько выше в группе больных с генотипом А. Так, концентрация гамма-глобулина у больных с данным генотипом составляла $31,4 \pm 2,6$ г/л, а с генотипом D — $28,2 \pm 1,8$ г/л ($p > 0,05$). Полученные результаты

Таблица 1. Частота основных клинических симптомов у больных ОГВ в зависимости от генотипа HBV (%)

Клинические проявления	Генотип А	Генотип D
	(n = 15)	(n = 54)
Общая слабость	100	100
Снижение аппетита	100	100
Тошнота	93,3	85,2
Тяжесть в правом подреберье	100	90,7
Тяжесть в эпигастрии	80*	46,3
Кожный зуд	46,7*	18,5
Артралгии	20	16,7
Повышение температуры тела	33,3	29,6
Желтуха	100	100
Гепатомегалия	100	100

Примечание: здесь и в табл. 2–4: * — $p < 0,05$ между данными среди различных генотипов.

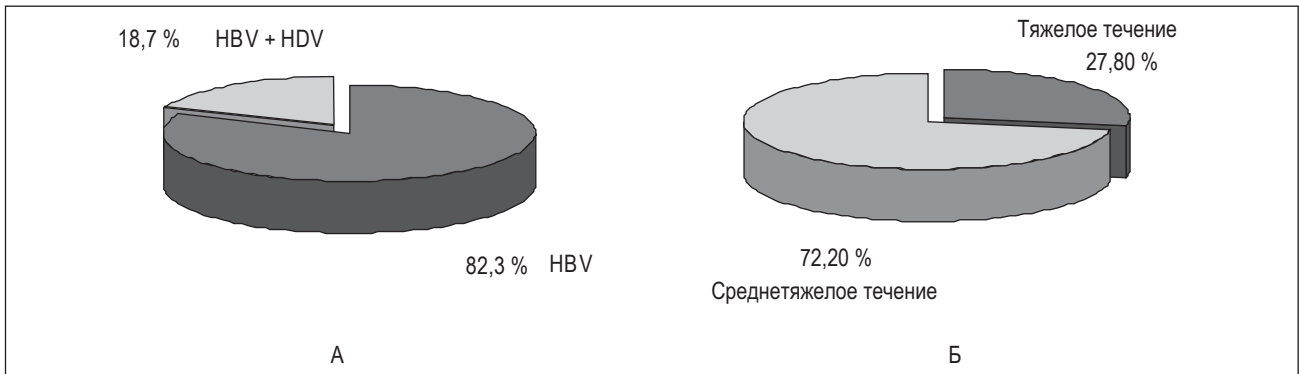


Рисунок 5: А — частота выявления РНК HDV у больных с HBV-инфекцией; Б — тяжесть течения болезни у больных с микст-гепатитами + HDV

биохимических исследований поражения печени свидетельствуют о более высокой активности инфекционного процесса у больных ХГВ с генотипом А в отличие от пациентов с генотипом D.

Изучение особенностей клинических проявлений острой и хронической HBV-инфекции в зависимости от установленного генотипа показало, что у больных, инфицированных генотипом D HBV, наблюдалось более мягкое течение как острого, так и хронического ГВ с менее выраженной клинической симптоматикой, с умеренным проявлением мезенхимально-воспалительного и цитолитического

синдромов и умеренными биохимическими изменениями в сыворотке крови больных. И наоборот, у пациентов с генотипом А HBV отмечается более выраженное течение болезни с преобладанием диспептических проявлений, с большей активностью некробиотических и воспалительных процессов в печени. Все это подчеркивает более высокую вирулентность и иммуногенность генотипа А HBV, с более частым развитием хронизации процесса у этой группы больных.

Для изучения генотипов HDV нами было обследовано 155 больных с HBV-инфекцией: 76 больных — с

Таблица 2. Уровни отдельных биохимических показателей в сыворотке крови больных ОГВ в зависимости от генотипа HBV

Генотипы HBV	Общий билирубин, мкмоль/л	АлАТ, ммоль/л · ч	Общий белок, г/л
Генотип А (n = 15)	223,3 ± 9,2*	7,5 ± 0,4*	60,9 ± 3,2
Генотип D (n = 54)	211,4 ± 7,3	5,3 ± 0,2	69,5 ± 2,9*

Таблица 3. Частота основных клинических симптомов у больных ХГВ в зависимости от генотипа HBV (%)

Клинические проявления	Генотип А	Генотип D
	(n = 15)	(n = 54)
Общая слабость	100	100
Снижение аппетита	96,8*	69,7
Тошнота	54,8*	18,2
Тяжесть в правом подреберье	93,5*	54,5
Тяжесть в эпигастрии	32,3*	12,1
Кожный зуд	16,1*	3,1
Артралгии	3,2	3,1
Повышение температуры	22,6*	9,1
Желтуха	100	100
Гепатомегалия	100	100

Таблица 4. Уровни отдельных биохимических показателей в сыворотке крови больных ХГВ в зависимости от генотипа HBV

Генотипы HBV	Общий билирубин, мкмоль/л	АлАТ, ммоль/л · ч	Гамма-глобулин, г/л
Генотип А (n = 31)	85,9 ± 10,5*	5,6 ± 0,8*	31,4 ± 2,6
Генотип D (n = 33)	58,4 ± 9,2	3,7 ± 0,4	28,2 ± 1,8

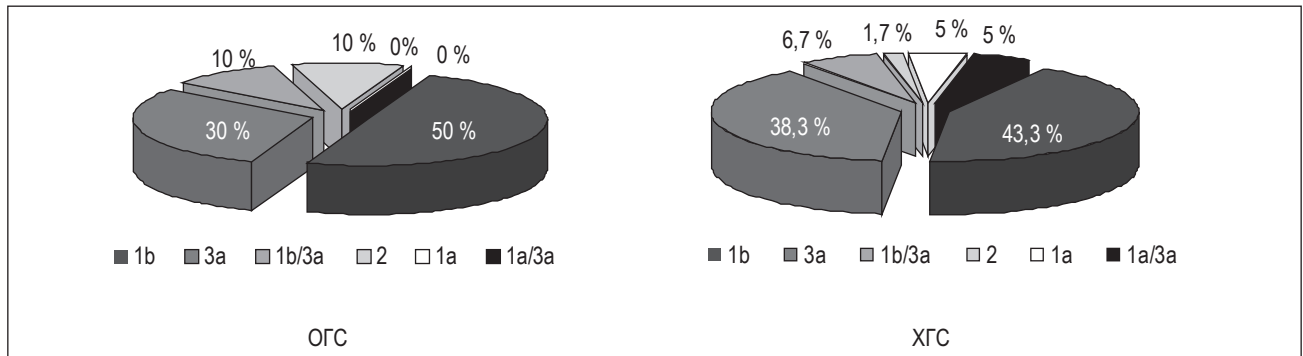


Рисунок 6. Частота выявления генотипов HCV (%)

ОГВ и 79 — с ХГВ. Среди обследованных у 18 больных (11,6 %) была выявлена РНК HDV, из них 7 мужчин (38,8 %) и 11 женщин (61,2 %) (рис. 5).

Анализ полученных результатов показал, что среди пациентов с ОГВ РНК HDV была выявлена у 7 больных, что составило 9,2 %, тогда как среди пациентов с ХГВ РНК HDV верифицирована в 13,9 % (11 пациентов). При этом был установлен I генотип вируса, субтип а. Согласно данным исследователей, именно этот генотип обуславливает легкие формы инфекции с высокой частотой хронизации процесса, тогда как генотип II отличается менее патогенными свойствами. Генотип III связывают с развитием фульминантных форм HDV-инфекции.

Для определения циркулирующих генотипов HCV было обследовано 155 больных HCV-инфекцией, среди них ОГС установлен в 23,9 % случаев, ХГС — в 76,1 % случаев. Частота выявления отдельных генотипов HCV представлена на рис. 6.

Анализируя результаты молекулярно-генетических исследований, установили, что РНК HCV определялась в крови всех больных ОГС и у 77,89 % больных ХГС. Генотип HCV 1b оказался наиболее распространенным среди больных как ОГС (50 %), так и ХГС (43,3 %). Второе место занял генотип 3a, который регистрировался у 30 и 38,3 % больных ОГС и ХГС соответственно. У больных ОГС с одинаковой частотой встречались комбинация 1b/3a и 2 генотипов HCV — у

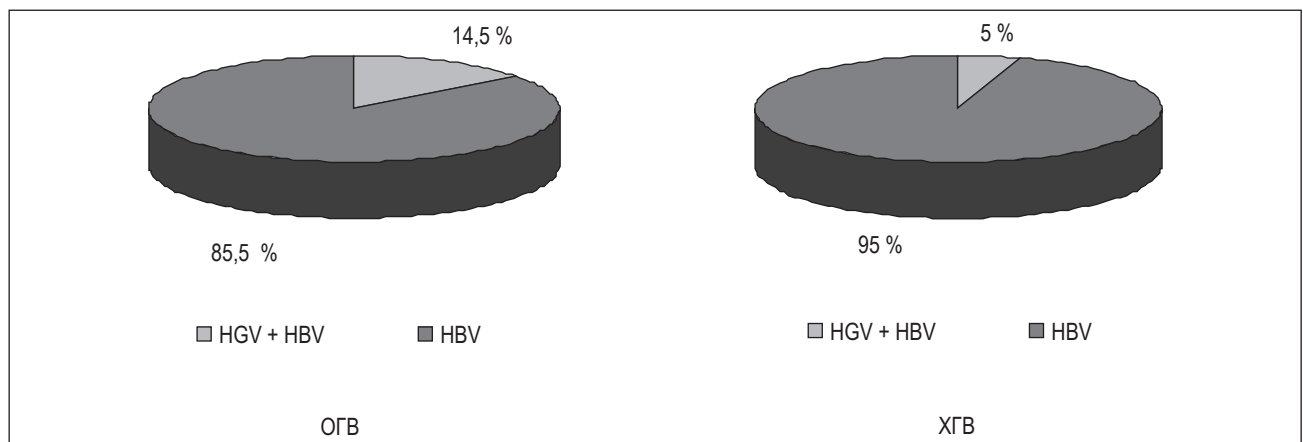


Рисунок 7. Частота индикации РНК HGV у больных с разными формами HBV-инфекции

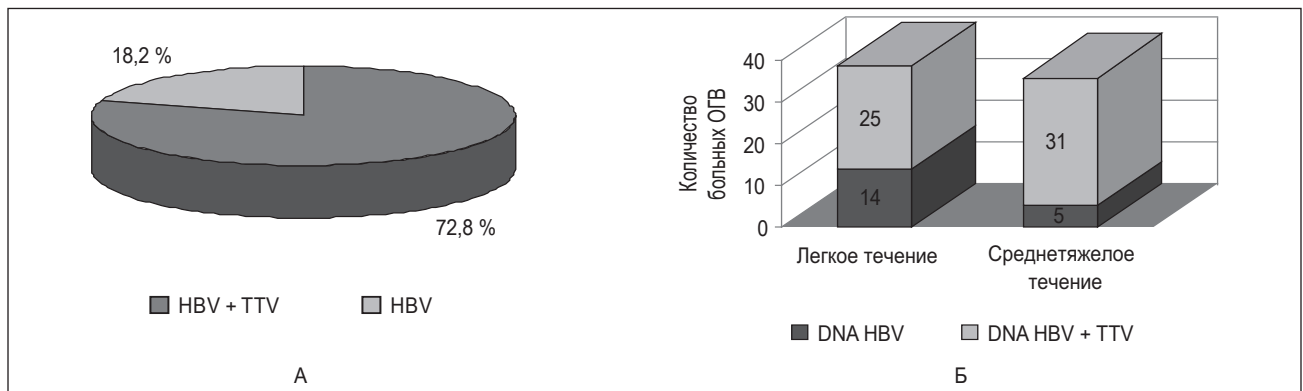


Рисунок 8: А — частота выявления ДНК TTV среди больных ОГВ (n = 70); Б — частота выявления TTV у больных с различным течением ОГВ

10 % больных соответственно. Комбинация генотипов 1a/3a и изолированный моногенотип 1a среди больных ОГС не определялся. В то же время у больных ХГС комбинация генотипов 1b/3a — у 6,7 %. С одинаковой частотой (5,0 %) регистрировались комбинации генотипов 1a/3a и 3a моногенотип. Частота регистрации 2 генотипа была наиболее редкой — всего у 1,7 % больных ХГС.

Состояние иммунной регуляции у больных HCV-инфекцией, как известно, зависит от репликативной активности вируса, его генотипа, цитолитической активности ГС. В результате проведенных иммунологических исследований установлено, что у больных ОГС и ХГС с генотипом 3a HCV наблюдается превалирование клеточного звена иммунитета, тогда как при генотипе 1b — гуморального.

В крови больных ХГС по мере роста степени биохимической активности отмечается статистически достоверное снижение уровней клеточных иммунных показателей наряду с одновременным повышением показателей гуморального звена иммунитета.

На предмет инфицирования HGV- и TTV-вирусами в Украине нами были обследованы больные острыми и хроническими формами HBV-инфекции.

При обследовании 76 больных ОГВ в 14,47 % (11 пациентов) методом ПЦР была выявлена РНК HGV. В то время как из 79 больных ХГВ данный вирус был выявлен только в 5 % случаев (4 больных) (рис. 7).

Проведенный анализ на наличие ДНК TTV методом ПЦР позволил выявить среди больных острой HBV-инфекцией вирус TTV в 72,8 % (51 больной) (рис. 8).

Следует отметить, что при сравнении отдельных данных клинических проявлений болезни и биохимических изменений, а также длительности стационарного лечения достоверных отличий между TTV-позитивными и TTV-негативными группами больных ОГВ выявлено не было, что требует более детального изучения этого явления на большем количестве пациентов.

Выводы

1. Генетические особенности вирусов гепатитов могут определять течение и исходы инфекционного процесса.

2. Генотипические особенности вирусов могут являться маркерами прогноза эффективности противовирусной терапии и стойкости вирусов к используемым препаратам.

3. Для более полного понимания патогенеза заболевания необходимо изучение генетических особенностей возбудителя на разных уровнях гетерогенности.

Список литературы

1. Винницкая Е.В. TTV-инфекция. Современное состояние проблемы // *Сучасні інфекції*. — 2005. — № 3–4. — С. 87–91.
2. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — СПб., 2000. — 42 с.

3. Ивашкин В.Г., Маммаев С.Н., Буеверов А.О., Шульпекова Ю.О. и др. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 2000. — № 5. — С. 7–12.

4. Каретный Ю.В., Казанов Б.С., Добротворский И.Л. Вирусный гепатит А: состояние проблемы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2004. — Т. 3, приложение № 4. — С. 70–78.

5. Мукомолов С.Л., Калинина О.В. Молекулярная эпидемиология вирусных гепатитов // *Мир вирусных гепатитов*. — 2003. — № 11. — С. 2–7.

6. Новиков Д., Мохонов В. GV вирус C/вирус гепатита G // *Мир вирусных гепатитов*. — 2001. — № 2. — С. 2–4.

7. Сучков С.В., Москалец О.В., Черепашина Н.Е., Бурдакова Ю.А. и др. Современные подходы иммуно- и генодиагностики в клинической практике // *Тер. арх.* — 2004. — № 4. — С. 78–83.

8. Acute renal failure complicating nonfulminant hepatitis A in HLA-B27 positive patient / N. Brncic, D. Matic-Glazar, I. Viskovic [et al.] // *Renal. Failure*. — 2000. — Vol. 22, № 5. — P. 635–640.

9. Allain J.P. Genomic screening for blood-borne viruses in transfusion setting // *Clin. Lab. Haematol.* — 2000. — № 22. — P. 1–10.

10. Fredericks D.N., Relman D.A. Application of polymerase chain reaction to the diagnosis of infectious diseases // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — № 29. — P. 475–488.

11. Fulminant hepatitis A in indigenous children in north Queensland / J.N. Hanna, T.H. Warnock, R.W. Shepherd [et al.] // *Med. J. Aust.* — 2000. — Vol. 172, № 1. — P. 19–21.

12. Grandjacques C., Pradat P., Stuyver L. et al. Rapid defecation of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity // *J. of Hepatology*. — 2000. — № 33. — P. 430–439.

13. Guo J.-T., Zhou H., Liu C., Aldrich C., Saputell J., Whitaker T., Barrasa M.-I., Mason W.-S., Seeger C. Apoptosis and regeneration of hepatocytes during recovery from transient hepatitis B virus infections // *J. Virol.* — 2000. Feb. — 74(3). — P. 1495–1505.

14. Gutmacher A.E., Collins F.S. Welcome to the genomic era // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349(10). — P. 996–998.

15. Heid C.A., Stevens J., Livak K.J. et al. Real time quantitative PCR // *Genome Res.* — 1996. — № 6. — P. 986–994.

16. Kao J.H., Chen P.J., Lai M.Y. et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118, № 3. — P. 554–559.

17. Kilian M. Biological activities of Ig A / M. Kilian, M.E. Lamm, M.W. Russell // *Mucosal. Immunology*. — 1998. — Vol. 31. — P. 124–158.

18. Mayerat C., Mantegani A., Frei P.C. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? // *J. of Viral Hepatitis*. — 1999. — № 6. — P. 299–304.

19. Seelig R., Renz M., Seelig H.P. PCR in diagnosis of viral hepatitis // *Ann. Med.* — 1992. — Vol. 24. — P. 225–230.

20. Wolk D., Mitchell S., Patel R. Principles of molecular microbiology testing methods // *Infect. Dis. Clin. N. Am.* — 2001. — 15(4). — P. 1157–1204.

21. Xheng X., Persing D. Genetic amplification techniques for diagnosis infectious diseases // *Clin. Chem.* — 1997. — 43(11). — P. 2021–2038.

Получено 11.09.13 □