

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.36-002-022:578.891]-036.1.-078

Чуланов В.П.<sup>1</sup>, Карандашова И.В.<sup>1</sup>, Пименов Н.Н.<sup>1</sup>, Молочный В.П.<sup>2</sup>, Томилка Г.С.<sup>2</sup>, Слепцова С.С.<sup>3</sup>, Семенова В.К.<sup>3</sup>, Малый В.П.<sup>4</sup>, Бойко В.В.<sup>5</sup>, Камолов Б.Д.<sup>6</sup>, Волчкова Е.В.<sup>7</sup>

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА А

<sup>1</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3-а; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Дальневосточный Государственный медицинский университет», 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; <sup>3</sup>ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», 677000, Якутск, ул. Белинского, 58; <sup>4</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина, 61000, Харьков, ул. Корчагинцев, 58; <sup>5</sup>Областной военный госпиталь, Харьков, Украина; <sup>6</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 220 Департамента здравоохранения г. Москвы, 123022, Москва, ул. Заморенова, 27; <sup>7</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Цель исследования** – выявить особенности клинического течения гепатита А (ГА), вызванного вирусами различных субтипов.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 195 больных ГА (130 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 15 до 72 лет, постоянно проживающих на территориях с различными проявлениями эпидемического процесса ГА (Москва, Хабаровский край, Республика Саха (Якутия), Республика Таджикистан и Украина). Всех больных обследовали на наличие РНК вируса ГА (ВГА) в крови с последующим определением генотипа вируса методом ПЦР. Биохимические исследования крови (концентрация общего и прямого билирубина, активность АЛТ) проводили от 2 до 9 раз в зависимости от длительности пребывания пациента в стационаре и тяжести течения инфекции. Динамика биохимических показателей оценивалась в соответствии с периодом заболевания: первый период – с 1-го по 10-й день, второй – с 11-го по 20-й день, третий – с 21-го дня заболевания и позднее.

**Результаты.** Выявлена прямая корреляционная связь средней силы (коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,3$ ;  $p = 0,002$ ) между длительностью желтухи и возрастом больных. Достоверная связь наблюдалась в группе больных с субтипом IIIA ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,003$ ) и отсутствовала в группе больных с субтипом IA. Не было выявлено статистически достоверных различий между группами больных с субтипами IA и IIIA в зависимости от срока госпитализации, варианта течения преджелтушного периода, тяжести течения заболевания, длительности сохранения синдрома желтухи и симптомов интоксикации. Абсолютные значения и динамика снижения концентрации общего и прямого билирубина, а также динамика снижения активности АЛТ в группах больных с разными субтипами достоверно не различались. Холестатические формы ГА наблюдались только в группе больных с субтипом IIIA ВГА.

**Заключение.** Субтип ВГА не оказывает влияния на тяжесть течения заболевания, выраженность и особенности динамики основных клинических симптомов и лабораторных параметров у пациентов различных возрастных групп. Прямая корреляционная связь между длительностью синдрома желтухи и возрастом в группе больных с субтипом IIIA может свидетельствовать о наличии тенденции к формированию холестатических форм ГА у больных с данным субтипом вируса в старших возрастных группах.

**Ключевые слова:** острый гепатит А; вирус гепатита А; генотип, субтип; билирубин; аланинаминотрансфераза.

Chulanov V.P.<sup>1</sup>, Karandashova I.V.<sup>1</sup>, Pimenov N.N.<sup>1</sup>, Molochnyi V.P.<sup>2</sup>, Tomilka G.S.<sup>2</sup>, Sleptsova S.S.<sup>3</sup>, Semenova V.K.<sup>3</sup>, Malyy V.P.<sup>4</sup>, Boiko V.V.<sup>5</sup>, Kamolov B.D.<sup>6</sup>, Volchkova E.V.<sup>7</sup>

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF GENETIC DIVERSITY OF HEPATITIS A VIRUS

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 3a, Novogireevskaya Str., Moscow, Russian Federation, 111123; <sup>2</sup>The Far Eastern State Medical University, 35, Murav'eva-Amurskogo Str., Khabarovsk, Russian Federation, 680000; <sup>3</sup>North-Eastern Federal University name after M.K. Ammosov, 58, Belinskiy str., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia) Russia, 677980; <sup>4</sup>Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education, 58, Korzhagintsev Str., Kharkov, Ukraine, 61176; <sup>5</sup>Regional military hospital, 5, Kultury Str., Kharkov, Ukraine, 61022; <sup>6</sup>Municipal polyclinic № 220 of the City of Moscow, 27, Zamorenova Str., Moscow, Russian Federation, 123022; <sup>7</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2, Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation, 119991

**Aim:** to identify features of the clinical course of hepatitis A (HA) caused by viruses of different subtypes.

**Patients and methods:** In the study there were included 195 patients with hepatitis A (130 males and 65 females) at the age from 15 to 72 years residing in the territories with various manifestations of the epidemic process of HA (Moscow, the Khabarovsk region, the Republic of Sakha (Yakutia), the Republic of Tajikistan and Ukraine). All patients were examined for the presence of Hepatitis A virus (HAV) RNA in blood, with following determination of the genotype of the virus by PCR. Biochemical blood tests (concentration of total and direct bilirubin, ALT activity) were performed from 2 to 9 times depending on the duration of hospital stay and severity of infection. The dynamics of biochemical indices was evaluated in accordance with the period of the disease: the first period – from the 1<sup>st</sup> to 10<sup>th</sup> day, the second – from 11<sup>th</sup> to 20<sup>th</sup> day, the third – from the 21<sup>st</sup> day and later.

**Для корреспонденции (correspondens to):** Чуланов Владимир Петрович, доктор мед. наук, зав. научно-консультативным клинико-диагностическим центром ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, e-mail: vladimir.chulanov@pcr.ru

*Results: A direct moderate correlation (The Spearman correlation coefficient  $r = 0,3$ ;  $p = 0,002$ ) between the duration of jaundice and patients' age has been revealed. A significant relationship was observed in the group of patients with subtype IIIA ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,003$ ) and was absent in patients with subtype IA.*

*There were no statistically significant differences between the groups of patients with subtypes IA and IIIA, in dependence on the duration of hospitalization, the variant of the course of prejaundice period, severity of the course disease, duration of the persistent jaundice and symptoms of intoxication. Absolute values and the dynamics of the reduction of total and direct bilirubin, as well as the dynamics of decrease of ALT activity in groups of patients with various subtypes were not differed significantly. Cholestatic forms of HA were observed only in patients with HAV isolates belonging to subtype IIIA.*

*Conclusion: HAV subtype has no effect on the severity of the course of the disease neither major clinical symptoms and laboratory indices in patients from different age groups. A direct relationship between the duration of jaundice syndrome and age in patients with subtype IIIA may indicate a trend towards the formation of cholestatic forms of HA in patients with this subtype of the virus in older age groups.*

**Key words:** acute hepatitis A, hepatitis A virus, genotype, subtype, bilirubin, alanine aminotransferase.

На протяжении двух последних десятилетий за счет совершенствования лабораторных методов исследования знания о молекулярной биологии вируса гепатита А (ВГА) значительно расширились. В результате применения методов на основе ПЦР стало возможно обнаружение генома ВГА уже через 3–4 нед после появления клинических симптомов [1], и для его выявления стали применять образцы сыворотки крови вместо образцов фекалий [2]. В связи с этим значительно упростилось определение генотипа вируса и накопился значительный объем данных о распределении генотипов на разных географических территориях и в различных эпидемиологических ситуациях [3, 4]. Данные о генетической гетерогенности позволили начать исследования, касающиеся клинического значения генотипов, субтипов и отдельных мутаций в геноме ВГА.

Известно, что при культивировании ВГА в культуре клеток происходит снижение его вирулентности. В работе, проведенной J. Cohen и соавт. [5] было показано, что для ослабления вирулентных свойств вируса имеет значение лишь небольшое количество нуклеотидных замен в 5'-нетранслируемой области генома и в области, кодирующей белки Р2, Р3. Исследование S. Emerson и соавт. [6] на модели тамаринов позволило сделать вывод, что различия вирулентных свойств ВГА обусловлены генетическими изменениями областей генома VP1/2A и 2C. Данные исследования свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что свойства вируса могут меняться за счет незначительных изменений в геноме даже в пределах одного генотипа и субтипа вируса.

Сравнение полногеномных последовательностей вирусов, выделенных от пациентов с фульминантным течением заболевания и самопроизвольно выздоровевших от ГА, показало, что основная доля генетических различий была сосредоточена в 5'-нетранслируемой области генома вируса и области 2В, кодирующей неструктурный белок [7]. В другом исследовании K. Fujiwaga и соавт. [8] изучили генетическую гетерогенность 5'-нетранслируемой области генома ВГА у 84 больных, 12 из которых имели фульминантное течение заболевания, 13 – тяжелое течение и 59 – легкое течение с самопроизвольным выздоровлением. Было показано, что тяжелое и фульминантное течение гепатита А (ГА) чаще наблюдалось у пациентов, инфицированных штаммом

вируса с меньшей степенью генетической гетерогенности в 5'-нетранслируемой области (от 200 до 500 нуклеотидов). Данное исследование также подтверждает предположение, что нуклеотидные замены в 5'-нетранслируемой области генома ВГА могут быть связаны с тяжестью течения заболевания. Возможно, данные замены изменяют способность вируса к репликации, что приводит к изменению клинических проявлений болезни.

Замены в области генома, кодирующей функциональные белки ВГА, могут привести к изменению их активности и свойств, тогда как замены в области генома, кодирующей структурные белки, могут вызвать изменение строения антигенных детерминант и тем самым повлиять на характер иммунного ответа. Таким образом, исследования генетической гетерогенности вируса могут быть ключом к пониманию зависимости между вирусными факторами и клиническими характеристиками ГА. Поскольку генетические различия между генотипами ВГА гораздо более значительны, логично ожидать, что они могут найти свое отражение в особенностях клинического течения заболевания.

В работе G. Rezende и соавт. [9] приводятся данные, что генотип IA был выявлен только у 2 (15%) из 13 больных с фульминантным течением гепатита и у 16 (70%) из 23 больных со среднетяжелым и легким течением заболевания. Исходя из этого авторы делают вывод, что фульминантный гепатит с большей вероятностью может развиваться у больных ГА, вызванным вирусом с субтипом, отличным от IA. K. Fujiwaga и соавт. [10] также изучали связь между генотипом ВГА и тяжестью течения болезни у 47 пациентов. Однако, поскольку все 19 больных с фульминантным и тяжелым течением ГА и 25 из 28 больных с легким течением заболевания имели вирус субтипа IA, и только в трех случаях легкого течения были выявлены другие генотипы (2 случая – субтип IB и 1 случай – субтип IIIA), установить связь генотипа ВГА с тяжестью течения заболевания не удалось.

В исследовании H. Yun и соавт. [11] было изучено распределение генотипов ВГА у 499 этнических корейцев. Субтип IA был выявлен у 244 (48,9%) из них, IIIA – у 244 (48,9%) и IB – у 11 (2,2%) больных. Пациенты, у которых был выявлен ВГА субтипа IIIA, имели значительно более высокую активность

аминотрансфераз, более высокие показатели протромбинового времени и количества лейкоцитов, а также клинически более тяжелое течение заболевания на момент поступления в стационар.

В другом исследовании, также проведенном в Корее, были изучены клинико-лабораторные особенности ГА у 87 больных, из которых 55 (63,2%) имели субтип ВГА IIIA и 32 (36,8%) – субтип IA [12]. Исследователи отмечают, что когорта пациентов с субтипом IIIA вируса была старше и при регрессионном анализе только уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и продолжительность госпитализации достоверно различалась между сравниваемыми группами больных. В когорте пациентов с субтипом IIIA уровень АЛТ достоверно чаще превышал 1000 Ед/л.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные противоречивы и недостаточны для оценки влияния генетической гетерогенности ВГА на клинические проявления болезни.

### Материалы и методы

В исследование были включены 195 больных ГА в возрасте от 15 до 72 лет (медиана 23 года), госпитализированных в инфекционные отделения медицинских организаций и постоянно проживающих на территориях, значительно различающихся по проявлениям эпидемического процесса гепатита А: Москва (47 человек), Хабаровский край (46 человек), Республика Саха (Якутия) (38 человек), Республика Таджикистан (20 человек) и Украина (41 человек). Среди обследованных больных было 130 (66,7%) мужчин и 65 (33,3%) женщин.

При поступлении в стационар больные предъявляли жалобы на слабость, повышенную утомляемость, нарушение сна, снижение аппетита, тошноту, рвоту, боли в эпигастральной области, желтушность кожных покровов и слизистых, потемнение мочи, обесцвеченный стул, головную боль, головокружение, повышение температуры тела, кожный зуд. Общим в подходах к лечению было назначение базисной патогенетической терапии, включающей щадящий двигательный режим и диету, обильное питье, витаминные препараты. При среднетяжелых и тяжелых формах больным с выраженными признаками интоксикации назначали дезинтоксикационную терапию. Больным с наличием холестагического синдрома дополнительно назначали препараты урсодезоксихолевой кислоты, энтеросорбенты и спазмолитики.

Диагноз ГА подтверждался выявлением иммуноглобулинов класса Мк ВГА. Исследование на наличие РНК ВГА в сыворотке крови проводили однократно с помощью наборов реагентов “АмплиСенс®HAV-FL” (производитель ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Субтипирование ВГА проводилось методом ПЦР с субтип-специфичными праймерами.

Биохимические исследования крови (концентрация общего и прямого билирубина, активность АЛТ) проводили в динамике заболевания от 2 до 9 раз в

зависимости от длительности пребывания пациента в стационаре и тяжести заболевания.

Динамика биохимических показателей оценивалась в соответствии с периодом заболевания. К первому периоду были отнесены исследования, проведенные с 1-го по 10-й день, ко второму – с 11-го по 20-й день, к третьему – с 21-го дня заболевания и позднее.

Отдельно сравнивалось влияние генотипа ВГА на длительность и характер некоторых клинических признаков, а также концентрацию и активность указанных биохимических показателей крови у больных с различной степенью тяжести течения заболевания (легкая, среднетяжелая и тяжелая).

Для изучения особенностей клинического течения заболевания в зависимости от возраста все больные были разделены на 4 возрастные группы: 15–24, 25–34, 35–44 года и старше 45 лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев (Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса) с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 19.0.

### Результаты и обсуждение

#### Клинико-эпидемиологическая характеристика групп больных ГА, вызванных вирусами различных субтипов

Из 195 больных у 124 (63,6%) был выявлен ВГА субтипа IA и у 71 (36,4%) – ВГА субтипа IIIA. Распределение больных по регионам постоянного проживания и выявленным генотипам представлено в таблице.

Как в группе больных с субтипом IA, так и в группе с субтипом IIIA преобладали лица в возрасте от 15 до 24 лет – 58,9 и 59,1% соответственно. Доля больных в возрасте от 25 до 34 лет составляла 20%, в возрасте от 35 до 44 лет – 15,4%, а в возрасте 45 лет и старше – 5,6%.

Большинство (79,2%) пациентов поступили в стационар с 1-го по 10-й день болезни, с 11-го по 20-й день болезни поступили 17,5% и на 21-й день болезни и позднее – 3,2% больных.

Длительность преджелтушного периода составляла  $5,8 \pm 2,2$  дня и была несколько короче в группе больных с тяжелым течением ГА по сравнению с таковой у больных с легким и среднетяжелым течением заболевания ( $3,8 \pm 0,8$  и  $5,8 \pm 2,2$  дня, соответственно;  $p = 0,02$ , критерий Манна–Уитни). В группах больных с субтипами IA и IIIA длительность преджелтушного периода составляла  $5,6 \pm 2,4$  и  $6,0 \pm 1,9$  дня соответственно и статистически достоверно не различалась.

Смешанный вариант преджелтушного периода был преобладающим как в группе больных с субтипом IA, так и в группе больных с субтипом IIIA (45,3 и 36,4% соответственно). Диспепсический вариант несколько чаще наблюдался у больных с субтипом ВГА IIIA по сравнению с больными, у которых был

**Распределение больных ГА по регионам постоянного проживания и выявленным субтипам ВГА**

Регион	Субтип ВГА				Всего
	IA		IIIА		
	абс.	%	абс.	%	
г. Москва и Московская область	32	68,1	15	31,9	47
Хабаровский край	40	87,0	6	13,0	46
Республика Саха (Якутия)	15	39,5	23	60,5	38
Республика Таджикистан	4	20,0	16	80,0	20
Украина	33	80,0	8	20,0	41
Итого...	124	63,6	71	36,4	195

выявлен субтип IA (29,1 и 18,9%, соответственно). Артралгический вариант был отмечен только у 4 больных с субтипом IIIА, тогда как варианта преджелтушного периода, протекающего по типу лекарственной болезни, не встречалось (рис. 1).

При анализе степени тяжести заболевания было установлено, что наиболее часто встречались среднетяжелые формы – 73,3% (75,8 и 69,0% в группах больных с субтипами IA и IIIА соответственно). Легкие формы наблюдались в 24,1% (21,8 и 28,2% соответственно) и тяжелые формы – в 2,6% случаев (2,4 и 2,8% соответственно) (рис. 2).

Однако при проведении статистического анализа не было выявлено достоверных отличий между группами больных с субтипами IA и IIIА в зависимости от срока госпитализации ( $p > 0,05$ , критерий Манна–Уитни), варианта течения преджелтушного периода ( $p > 0,05$ , критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса) и тяжести течения заболевания ( $p > 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

У всех больных заболевание протекало с синдромом желтухи, выраженность которого коррелирова-

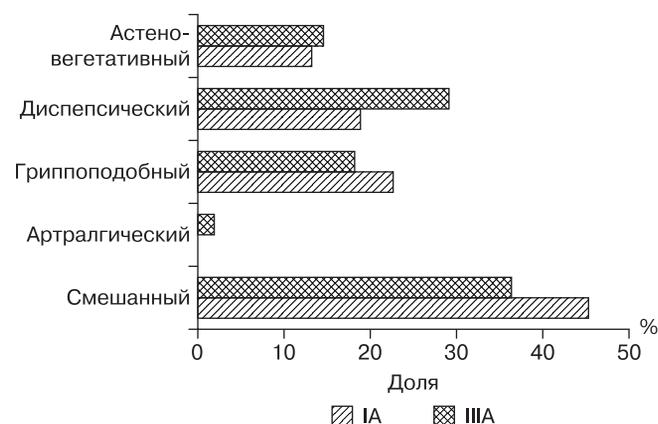


Рис. 1. Частота различных вариантов преджелтушного периода у больных ГА в группах с субтипами ВГА IA и IIIА.

ла с тяжестью течения инфекционного процесса и варьировала от субиктеричности кожи и склер при легких формах до выраженной желтухи при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания.

Длительность желтушного периода у больных с легкой формой ГА составляла  $8,2 \pm 4,6$  дня ( $10,6 \pm 4,8$  дня у больных с субтипом IA и  $6,2 \pm 3,4$  дня у больных с субтипом IIIА), со среднетяжелой формой –  $13,7 \pm 7,0$  дня ( $13,0 \pm 5,7$  дня у больных с субтипом IA и  $14,8 \pm 8,7$  дня у больных с субтипом IIIА) и с тяжелой формой –  $19,2 \pm 6,8$  дня ( $17,0 \pm 1,0$  дня у больных с субтипом IA и  $22,5 \pm 12,0$  дня у больных с субтипом IIIА). Различия длительности желтушного периода в зависимости от степени тяжести заболевания были статистически достоверны ( $p < 0,001$ , критерий Краскела–Уоллиса). Однако между группами больных с субтипами IA и IIIА достоверных различий в длительности сохранения иктеричности кожи и склер выявлено не было ( $p > 0,05$ ; критерий Манна–Уитни).

При оценке длительности желтухи в зависимости от возраста больных была выявлена прямая корреляционная связь средней силы (коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,3$ ;  $p = 0,002$ ). При раздельном анализе в группах больных с различными субтипами ВГА данная связь сохранялась лишь в группе больных с субтипом IIIА ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,003$ ). В группе больных с субтипом ВГА IA статистически достоверной связи между длительностью желтухи и возрастом выявлено не было.

Длительность сохранения симптомов интоксикации (слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна, снижение аппетита, тошнота, рвота) в группах пациентов с легким, среднетяжелым и тяжелым течением ГА значительно различалась и составляла  $9,4 \pm 3,8$ ,  $12,7 \pm 4,4$  и  $20,1 \pm 5,7$  дня соответственно ( $p < 0,05$ ; критерий Краскела–Уоллиса). При анализе сроков исчезновения симптомов интоксикации в группах больных с субтипами ВГА IA и IIIА с легким

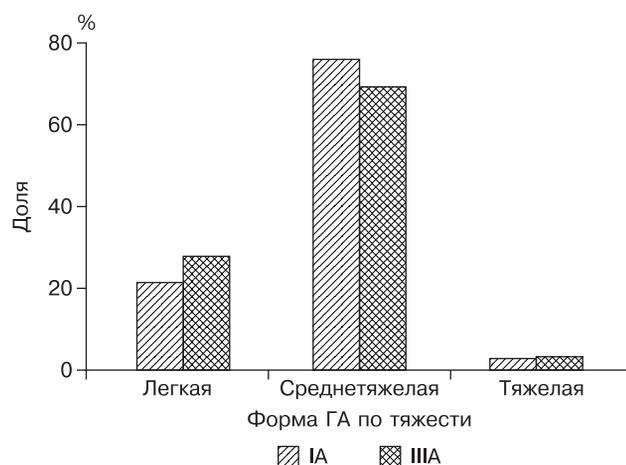


Рис. 2. Распределение больных ГА по степени тяжести заболевания в группах с субтипом ВГА IA и IIIА.

( $10,0 \pm 4,0$  и  $8,8 \pm 3,6$  дня соответственно), среднетяжелым ( $12,2 \pm 4,2$  и  $13,1 \pm 4,6$  дня соответственно) и тяжелым ( $19,5 \pm 5,6$  и  $20,7 \pm 5,8$  дней соответственно) течением заболевания достоверных различий выявлено не было.

Жалобы на кожный зуд предъявляли 24 (19,4%) человека в группе больных с субтипом IA и 12 (16,9%) человек в группе больных с субтипом IIIA. У большинства пациентов данные симптомы исчезали к 8–10-му дню болезни. Однако достоверных различий между частотой предъявления жалоб на кожный зуд и длительностью этих симптомов в группах больных с разными генотипами ВГА также не выявлено.

#### **Динамика биохимических показателей крови у больных ГА, вызванным вирусами различных субтипов**

При анализе концентрации общего билирубина было установлено, что в первом периоде значения были достоверно выше при более тяжелых формах течения инфекции как в группе больных с субтипом IA, так и в группе с субтипом IIIA ( $p < 0,001$ , критерий Краскела–Уоллиса). При среднетяжелых формах уровень общего билирубина был приблизительно в 2 раза выше, чем при легких формах, и в 1,5 раза ниже, чем при тяжелых формах ГА, однако статистически достоверных отличий между группами больных с субтипами IA и IIIA не наблюдалось ( $p > 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

Концентрация общего билирубина во втором и третьем периодах была достоверно ниже в обеих группах ( $p < 0,001$ , критерий Краскела–Уоллиса). Однако значимых различий данного показателя между группами больных с субтипами IA и IIIA ни во втором, ни в третьем периодах не наблюдалось ( $p > 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

Динамика концентрации прямого билирубина у больных с субтипами ВГА IA и IIIA легкого, среднетяжелого и тяжелого течения имела те же закономерности, которые были выявлены при анализе концентрации общего билирубина. Концентрация прямого билирубина достоверно различалась в группах больных с различной тяжестью течения заболевания и была достоверно ниже во втором и третьем периодах по сравнению с первым. Однако ни динамика снижения данного показателя в течение болезни, ни его абсолютные значения в группах больных с субтипами IA и IIIA достоверно не различались.

Показатели активности АЛТ в группе больных с легким течением ГА в периоде с 1-го по 10-й день болезни были повышены в 7–9 раз в сравнении с референсными значениями. К 21-му дню болезни в данной группе наблюдалась практически полная их нормализация. Среди больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГА в периоде с 1-го по 10-й день болезни активность АЛТ была в 3,5–10 раз выше по сравнению с группой больных с легким течением ГА. В последующем показатели активности АЛТ достаточно динамично снижались, превышая, од-

нако, референсные значения к 21-му дню болезни в 2,5–5 раз. Данные закономерности наблюдались как в группе больных с субтипом IA, так и с субтипом IIIA, но достоверных различий в динамике показателей АЛТ в течение заболевания между больными с разными генотипами вируса выявлено не было.

Следует отметить, что среди 195 больных, включенных в исследование, у 3 (1,5%) (двое мужчин в возрасте 33 и 49 лет и одна женщина в возрасте 31 года) наблюдалась холестатическая форма заболевания. У 2 из них ГА протекал в среднетяжелой форме и у 1 имел тяжелое течение. Длительность желтухи у больных с холестатической формой ГА была значительно больше, чем у сравнимых по тяжести течения больных неосложненной формой заболевания ( $38 \pm 7$  и  $14 \pm 5$  дней соответственно;  $p < 0,001$ , критерий Манна–Уитни). Динамика уровней общего и прямого билирубина в течение заболевания также достоверно различалась. Значения данных показателей были существенно выше у больных холестатической формой ГА во все периоды заболевания.

Все 3 больных с холестатической формой ГА имели субтип IIIA ВГА. Среди больных с субтипом IA холестатической формы заболевания выявлено не было. При этом различия в частоте выявления данной формы заболевания среди больных с IA и IIIA субтипами были статистически достоверны ( $p = 0,024$ , критерий Манна–Уитни), однако поправка на регион постоянного проживания больных невелировала полученные статистические различия ( $p > 0,05$ , критерий Мантеля–Хенселя).

#### **Заключение**

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии значимого влияния генотипа ВГА на тяжесть течения заболевания, выраженность и особенности динамики основных клинических и лабораторных симптомов у пациентов различных возрастных групп. Возможно, заслуживает внимания лишь выявленная прямая корреляционная связь между длительностью синдрома желтухи и возрастом в группе больных с генотипом IIIA. Кроме того, у 3 пациентов из данной группы наблюдалась холестатическая форма ГА со средней длительностью синдрома желтухи 38 дней. Все 3 больных относились к возрастной группе старше 30 лет. Выявленная зависимость может свидетельствовать о наличии тенденции к формированию холестатических форм гепатита А у больных с генотипом IIIA в старших возрастных группах. Для проверки данной гипотезы необходимо проведение специального исследования.

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Yotsuyanagi H., Koike K., Yasuda K. et al. Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology*. 1996; 24 (1): 10–3.

2. Fujiwara K., Yokosuka O., Ehata T. et al. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute hepatitis A. *Hepatology*. 1997; 26 (6): 1634–39.
3. Chironna M., Grottola A., Lanave C. et al. Genetic analysis of HAV strains recovered from patients with acute hepatitis from Southern Italy. *J. Med. Virol.* 2003; 70 (3): 343–9.
4. Byun K.S., Kim J.H., Song K.J. et al. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Korea. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 16 (5): 519–24.
5. Cohen J.I., Rosenblum B., Feinstone S.M. et al. Attenuation and cell culture adaptation of hepatitis A virus (HAV): a genetic analysis with HAV cDNA. *J. Virol.* 1989; 63 (12): 5364–70.
6. Emerson S.U., Huang Y.K., Nguyen H. et al. Identification of VP1/2A and 2C as virulence genes of hepatitis A virus and demonstration of genetic instability of 2C. *J. Virol.* 2002; 76 (17): 8551–9.
7. Fujiwara K., Yokosuka O., Fukai K. et al. Analysis of full-length hepatitis A virus genome in sera from patients with fulminant and self-limited acute type A hepatitis. *J. Hepatol.* 2001; 35 (1): 112–9.
8. Fujiwara K., Yokosuka O., Ehata T. et al. Association between severity of type A hepatitis and nucleotide variations in the 5' non-translated region of hepatitis A virus RNA: strains from fulminant hepatitis have fewer nucleotide substitutions. *Gut*. 2002; 51 (1): 82–8.
9. Rezende G., Roque-Afonso A.M., Samuel D. et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology*. 2003; 38 (3): 613–8.
10. Fujiwara K., Yokosuka O., Imazeki F. et al. Analysis of the genotype-determining region of hepatitis A viral RNA in relation to disease severities. *Hepatol. Res.* 2003; 25 (2): 124–34.
11. Yun H., Lee H.J., Jang J.H. et al. Hepatitis A virus genotype and its correlation with the clinical outcome of acute hepatitis A in Korea: 2006–2008. *J. Med. Virol.* 2011; 83 (12): 2073–81.
12. Yoon Y.K., Yeon J.E., Kim J.H. et al. Comparative analysis of disease severity between genotypes IA and IIIA of hepatitis A virus. *J. Med. Virol.* 2011; 83 (8): 1308–14.

Поступила 23.06.14

Received 23.06.14

## Сведения об авторах:

**Карандашова Инга Вадимовна**, канд. биол. науч., ст. науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, e-mail: inga.karadashova@pcr.ru; **Пименов Николай Николаевич**, мл. науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, e-mail: n.pimenov@mail.ru; **Молочный Владимир Петрович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Дальневосточного государственного медицинского университета, ректор, e-mail: mvp@mail.fesmu.ru; **Томилка Геннадий Степанович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ДВГМУ, проректор по учебной и воспитательной работе, e-mail: mvp@mail.fesmu.ru; **Слепцова Снежана Спиридоновна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, e-mail: sssleptsova@yandex.ru; **Семенова Валентина Климовна**, ст. преподаватель каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, e-mail: svk.valia@yandex.ru; **Малый Василий Пантелевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования, Харьков, Украина; e-mail: tanya-07-07@mail.ru; **Бойко Владимир Васильевич**, врач-инфекционист, Областной военный госпиталь, Харьков, Украина. e-mail: tanya-07-07@mail.ru; **Камолов Бахридин Джурсаевич**, врач-инфекционист, филиал № 2 ГБУЗ “Городская поликлиника № 220 Департамента здравоохранения г. Москвы”, e-mail: bd.59@inbox.ru; **Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: antolonina@ Rambler.ru