

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА HAV И ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА

Проф. В. П. МАЛЫЙ<sup>1</sup>, В. В. БОЙКО<sup>1</sup>, канд. мед. наук Т. И. ЛЯДОВА<sup>2</sup>,  
канд. мед. наук О. В. ГОЛОЛОБОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
<sup>2</sup> Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

**Изучена динамика синтеза основных регуляторных цитокинов у пациентов с вирусным гепатитом А в зависимости от установленного генотипа возбудителя. Рекомендовано комплексное обследование больных гепатитом А с определением маркеров активной вирусной репликации, а также уровня основных регуляторных цитокинов.**

*Ключевые слова:* гепатит А, генотип, регуляторные цитокины, типы иммунного реагирования.

В настоящее время молекулярно-генетические методы типирования вирусных гепатитов (ВГ) составляют основу молекулярной эпидемиологии при этих инфекциях, имеющей целью изучение циркуляции отдельных генетических вариантов возбудителей и их причинной связи с возникновением, распространением и течением инфекционного процесса. Широкое применение современных молекулярно-генетических методов исследования в области вирусологии и инфекционных болезней убедительно доказывает гетерогенность популяций ВГ, которая обусловлена значительной генетической вариабельностью изолятов [1–3]. Основываясь на данных о частоте гомологии между нуклеотидными последовательностями геномов, вирусы гепатитов внутри родов подразделяют, как известно, на генотипы, субтипы, изоляты и квазивиды в зависимости от особенностей каждого возбудителя [2–4]. В Украине до настоящего времени исследования по генотипированию вируса гепатита А (HAV) не проводились. Более того, следует отметить, что интерес к изучению этой инфекции в последнее время неоправданно снизился.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 1,4 млн случаев острого гепатита А (ГА). В действительности же, и это хорошо известно, заболеваемость превышает эти показатели во много раз, поскольку большинство случаев болезни не диагностируется и остается незарегистрированным (безжелтушные и бессимптомные формы) [2, 5–7].

Проводимые генодиагностические исследования HAV в различных регионах земного шара показывают неоднородный «генетический пейзаж» возбудителя, который откладывает отпечаток на различия в тяжести течения заболевания, исходах, осложнениях, интенсивности противoinфекционного иммунитета [2, 4, 8–10]. Как известно, изоляты HAV подразделяют на семь генотипов, которые обозначаются римскими цифрами от I до VII [10, 11],

генотипы I, II, III и VII вызывают заболевания у человека, IV, V, VI — у обезьян. Частота различий между изолятами HAV, выделенными в различных регионах мира, по нуклеотидной последовательности геномной рибонуклеиновой кислоты (РНК) составляют 15–25% и 7,5% на уровне генотипов и субтипов соответственно. При этом аминокислотные последовательности изолятов HAV достаточно консервативны, что объясняется наличием всего одного серотипа ГА. Наиболее тяжелое течение заболевания отмечается у лиц с генотипом IB, IIIA, тогда как менее тяжелые формы регистрируются при IA генотипе [2, 4, 5, 9, 11–13].

Анализ современных данных клиницистов и иммунологов позволяет утверждать, что характер иммунного ответа организма на внедрившийся антиген зависит от доминирующего участия клонов Т-лимфоцитов — хелперов (Th) 1-го или 2-го типа, которые различаются по продукции цитокинов, а также участием в стимуляции развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу [1–3, 9, 10, 12, 14–16]. В результате исследований последних лет установлено, что особенности иммунного реагирования организма при ВГ имеют прямую зависимость от сбалансированности цитокинового спектра, определяющего тип иммунного ответа организма. Дисбаланс продукции цитокинов Th1/Th2-клетками играет важную роль в иммунопатогенезе ГА.

Несмотря на значительные достижения в области иммунологии и инфектологии, большинство вопросов о характере цитокинпродуцирующей способности иммунокомпетентных клеток и их иммунопатогенетических особенностях у больных ГА до конца еще не выяснены, а литературные данные неоднозначны и достаточно избирательны. Этим обусловлена актуальность и перспективность нашего исследования [2, 4–9, 12, 13, 17].

Цель исследования — изучение клинических особенностей ГА в зависимости от установленных

генотипов вируса и продукции медиаторов иммунного ответа, в частности, основных регуляторных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-4).

С целью изучения генотипов HAV и их распространения в регионах Украины проведено обследование 156 больных острым ГА в возрасте от 18 до 65 лет, в результате которого установлено, что генотип 1А встречался почти в 3 раза чаще (105 (67,3%) человек), чем генотип 3А (36 (23,1%) пациентов). Эти больные составили основную группу. У 15 (9,6%) больных был выявлен HAV, но генотип установить не удалось. У 79 (56%) пациентов основной группы отмечалось легкое течение заболевания, у 62 (44%) — средней тяжести. Больные находились на стационарном лечении в профильных областных стационарах Харьковской, Сумской, Донецкой, Полтавской, Закарпатской областей. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет.

Диагноз ГА устанавливался на основании комплекса клинических, эпидемиологических, иммуногенетических и биохимических данных, с определением в сыворотке крови анти-HAV IgM методом иммуноферментного анализа (ИФА) и РНК HAV методом полимеразной цепной реакции. Генотипирование вируса ГА проводилось с использованием рестрикционного анализа по методу M. Mizokami et al. (1999) в модификации ЦНИИЭ (г. Москва, РФ).

Для исключения гепатитов В и С у всех больных определялись HBsAg, анти-HBcIg суммарные, анти-HCV суммарные методом ИФА.

Степень тяжести заболевания оценивали на основании общепринятых критериев с учетом выраженности интоксикационного синдрома, интенсивности желтухи, уровня билирубина и АЛТ.

Материалом для исследования была сыворотка крови больных ГА в разные периоды заболевания (разгара и реконвалесценции).

Полученные результаты исследований статистически обработаны с использованием методов вариационной статистики с помощью программ Excel-2002 и STATISTICA for Windows (Statsoft Inc, США).

Анализ полученных данных генотипирования вируса ГА у 141 (82%) больного с разным течением заболевания позволил установить циркуляцию двух генотипов HAV — 1А и 3А (рис. 1). При этом у 105 (75%) больных был выявлен генотип 1А вируса ГА, в то время как частота генотипа 3А была гораздо меньшей и составила 25% (36 больных). Удельный вес генотипов ГА, обнаруженных в разных регионах Украины, представлен на рис. 2. Следует отметить, что в Закарпатской, Полтавской и Николаевской областях среди спорадических случаев ГА был зафиксирован только доминирующий генотип 1А.

Стоит подчеркнуть, что при анализе зависимости тяжести течения ГА от выявленного генотипа HAV нами было установлено, что у пациентов с 3А-генотипом более тяжелое течение заболевания по сравнению с больными, имеющими генотип 1А (рис. 3).

Клинически у пациентов с установленным генотипом 1А HAV заболевание протекало циклически, с разной степенью тяжести, однако преобладали легкие формы — 64 (61%) больных по сравнению с 41 (39%) пациентом, в то время как у больных с генотипом 3А чаще регистрировались среднетяжелые формы — 15 (42%) пациентов по сравнению с 21 (58%) больным соответственно.

Длительность госпитализации статически достоверно отличалась у больных с генотипами 3А и 1А и составила  $18,9 \pm 1,9$  дн при легком течении генотипа 3А и  $23,4 \pm 1,2$  дн — при среднетяжелом, у пациентов с генотипом 1А —  $30,1 \pm 1,2$  и 3А  $35,3 \pm 1,6$  дн соответственно, что подтверждает тот факт, что у пациентов с генотипом 3А

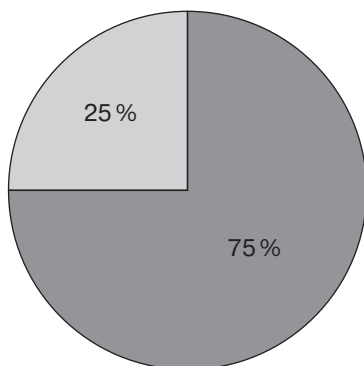


Рис. 1. Структура генотипов HAV,  $n = 141$ :

■ — 1А-генотип; □ — 3А-генотип

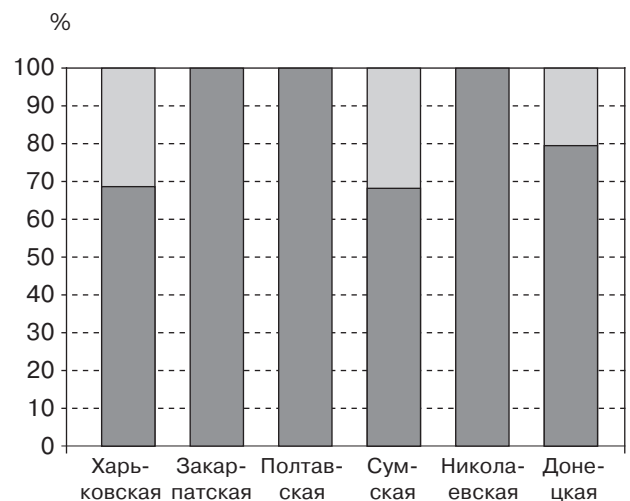


Рис. 2. Удельный вес генотипов гепатита А в различных областях Украины:

■ — 1А-генотип; □ — 3А-генотип

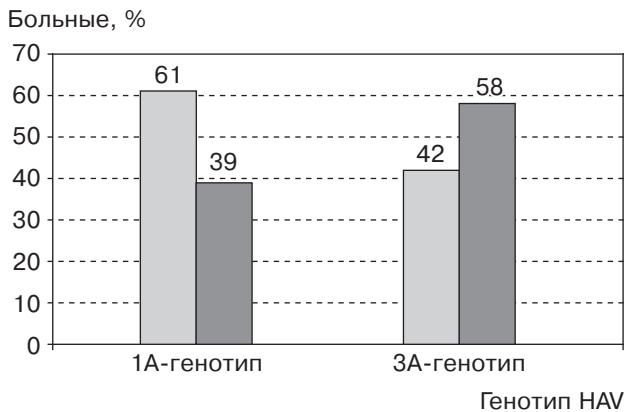


Рис. 3. Тяжесть течения гепатита А в зависимости от генотипа НАV: ■ — легкое течение ГА ( $n = 103$ ); ■ — среднетяжелое течение ГА ( $n = 36$ )

имел место более длительный период ранней реконвалесценции.

Поскольку у больных с различными генотипами НАV существуют различия в тяжести течения и клинических проявлениях заболевания, вызывает интерес изучение у них некоторых особенностей иммунного ответа.

Нами была изучена динамика отдельных цитокинов (интерлейкинов-2, 4 (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ )), при анализе полученных показателей выявлены определенные различия в их продукции (табл. 1).

Анализ полученных данных динамики регуляторных цитокинов у пациентов с различными генотипами ГА позволил выявить достоверное отличие сывороточных концентраций провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  у пациентов с различным течением заболевания и показателями контрольной группы. Так, при легком течении ГА у пациентов с 1А-генотипом НАV отмечалось повышение уровня исследуемого показателя до  $60,24 \pm 5,5$  пкг/мл, что превышало показатели контрольной группы в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ); при среднетяжелом течении — до  $90,60 \pm 6,2$  пкг/мл, что превышало контрольные значения в 2,4 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что уровни ФНО- $\alpha$  у пациентов с различным течением ГА при 1А-генотипе также отличались статистической достоверностью ( $p < 0,05$ ). Аналогичная закономерность наблюдалась у больных с 3А-генотипом НАV, значения которых превышали контрольные показатели в 3 раза при легком течении и в 3,5 раза — при среднетяжелом течении заболевания. При этом отмечались достоверные отличия среди уровней ФНО- $\alpha$  у пациентов с различным течением болезни при 3А-генотипе:  $110,21 \pm 7,6$  пкг/мл при легком течении по сравнению с  $135,83 \pm 8,4$  пкг/мл — при среднетяжелом соответственно ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что сывороточные концентрации ФНО- $\alpha$  имели достоверные отличия и среди групп больных с различным течением ГА при разных генотипах ( $p < 0,05$ ). Так, при 3А-генотипе

наблюдалось достоверно более высокое повышение уровней ФНО- $\alpha$  по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с 1А-генотипом НАV как при легком, так и при среднетяжелом течении заболевания ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные подтверждают более тяжелое течение заболевания и выраженность иммунного ответа у пациентов с 3А-генотипом.

Изучение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 позволило выявить достоверные отличия в изучаемых группах у пациентов с различным течением заболевания как при 1А-, так и при 3А-генотипе НАV по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Однако в пределах одного генотипа НАV среди пациентов с различным течением болезни уровни ИЛ-4 не отличались статистической достоверностью ( $p > 0,05$ ). При анализе концентрации ИЛ-4 у пациентов с различным течением болезни при разных генотипах НАV нами были выявлены достоверные отличия. Так, при легком течении 1А-генотипа НАV сывороточная концентрация ИЛ-4 составляла  $47,73 \pm 4,7$  пкг/мл по сравнению с  $62,99 \pm 5,8$  пкг/мл при 3А-генотипе НАV ( $p < 0,05$ ). При среднетяжелом течении уровни ИЛ-4 при 1А-генотипе составили  $54,07 \pm 3,8$  пкг/мл, в то время как у больных с 3А-генотипом —  $66,94 \pm 6,5$  пкг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные содержания ИЛ-4 также свидетельствуют о более выраженном иммунном ответе у пациентов с 3А-генотипом НАV.

Подобная закономерность отмечена и при изучении уровней регуляторного ИЛ-2. Так, нами были выявлены достоверные отличия в основной группе по сравнению с показателями контрольной. У больных с легким и среднетяжелым течением ГА уровни ИЛ-2 превышали контроль в 1,4 и 1,5 раза при 1А-генотипе и в 1,5 и 1,6 раза при генотипе 3А соответственно ( $p < 0,05$ ). В пределах одного генотипа НАV среди групп больных с различным течением болезни уровни ИЛ-2, так же, как и ИЛ-4, не отличались статистической достоверностью ( $p > 0,05$ ). Однако при сравнении уровней ИЛ-2 в группах больных с разными генотипами отмечалась статистически достоверная разница в зависимости от степени тяжести заболевания. Так, у больных с легким течением при 1А-генотипе НАV уровень ИЛ-4 составлял  $52,91 \pm 4,1$  пкг/мл по сравнению с  $59,41 \pm 4,2$  пкг/мл при 3А-генотипе ( $p < 0,05$ ); при среднетяжелом течении —  $57,70 \pm 4,4$  пкг/мл по сравнению с  $62,56 \pm 4,8$  пкг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Анализируя полученные данные, можно прийти к выводу, что у пациентов с 3А-генотипом НАV отмечается более выраженная активация иммунных механизмов, что проявляется в более высоких уровнях основных регуляторных цитокинов и более тяжелом течении заболевания по сравнению с пациентами, имеющими 1А-генотип НАV.

Таблица 1

## Показатели уровней цитокинов в острый период заболевания у больных с различным течением и генотипами HAV

Показатель (пкг/мл)	Основная группа				Контрольная группа, n = 20
	больные с генотипом 1A HAV		больные с генотипом 3A HAV		
	легкое течение, n = 64	среднетяжелое течение, n = 41	легкое течение, n = 15	среднетяжелое течение, n = 21	
ФНО-α	60,24±5,5 <sup>1,2,3</sup>	90,60±6,2 <sup>1,2,3</sup>	110,21±7,6 <sup>1,2,3</sup>	135,83±8,4 <sup>1,2,3</sup>	37,83±2,7
ИЛ-4	47,73±4,7 <sup>1,3</sup>	54,07±3,8 <sup>1,3</sup>	62,99±5,8 <sup>1,3</sup>	66,94±6,5 <sup>1,3</sup>	18,73±1,5
ИЛ-2	52,91±4,1 <sup>1,3</sup>	57,70±4,4 <sup>1,3</sup>	59,41±4,2 <sup>1,3</sup>	62,56±4,8 <sup>1,3</sup>	38,26±2,9

<sup>1</sup> p < 0,05 между показателями в изучаемых группах и контролем;

<sup>2</sup> p < 0,05 между показателями групп больных с различным течением заболевания при одном из генотипов;

<sup>3</sup> p < 0,05 между показателями групп больных при разных генотипах. То же в табл. 2.

Таблица 2

## Показатели уровней цитокинов в период реконвалесценции у больных с различным течением и генотипами HAV

Показатель (пкг/мл)	Основная группа				Контрольная группа, n = 20
	больные с генотипом 1A HAV		больные с генотипом 3A HAV		
	легкое течение, n = 64	среднетяжелое течение, n = 41	легкое течение, n = 15	среднетяжелое течение, n = 21	
ФНО-α	41,21±3,5	44,61±3,2 <sup>3</sup>	43,24±3,6 <sup>3</sup>	55,81±4,1 <sup>1,2,3</sup>	37,83±2,7
ИЛ-4	19,53±1,4 <sup>3</sup>	21,45±1,8 <sup>3</sup>	24,19±1,8 <sup>1,3</sup>	26,14±2,1 <sup>1,3</sup>	18,73 ±1,5
ИЛ-2	38,97±2,1 <sup>3</sup>	41,17±2,5 <sup>3</sup>	49,41±3,1 <sup>1,3</sup>	52,56±3,6 <sup>1,3</sup>	38,26±2,9

При изучении цитокинового профиля в период реконвалесценции (табл. 2) было установлено, что уровень ФНО-α у пациентов с генотипом 1A имел тенденцию к снижению и не отличался достоверностью с показателями контрольной группы (p > 0,05). Однако у пациентов с 3A-генотипом при среднетяжелом течении заболевания уровень данного показателя оставался более высоким – 55,81±4,1 пкг/мл и отличался от уровней контрольной группы на статистически значимую величину (p < 0,05).

Следует отметить, что уровни ФНО-α у пациентов с различным течением ГА при 3A-генотипе в данном периоде отличались статистической достоверностью 43,24±3,6 пкг/мл по сравнению с 55,81±4,1 пкг/мл соответственно (p < 0,05).

Уровень ИЛ-4 в периоде реконвалесценции снижался практически до показателей контрольных значений при 1A-генотипе, в то время как при 3A-генотипе HAV изучаемые уровни при различном течении ГА достоверно превышали контроль в 1,3 и 1,4 раза (p < 0,05). Кроме того, достоверные отличия во время реконвалесценции были выявлены между показателями, соответствующими генотипам 1A и 3A при легком течении (19,53±1,4 и 24,19±1,8 пкг/мл) (p < 0,05) и среднетяжелом течении (21,45±1,8 и 26,14±2,1 пкг/мл) соответственно (p < 0,05). Аналогичная закономерность

наблюдалась нами при изучении уровней ИЛ-2, которые в период реконвалесценции снижались до уровня контрольных значений при 1A-генотипе, а при 3A-генотипе HAV они в 1,3 и 1,4 раза (p < 0,05) превышали показатели контрольной группы. Достоверные отличия в данном периоде были выявлены между уровнями ИЛ-2 у пациентов с различным течением ГА и генотипами HAV. Так, при легком течении 1A-генотипа уровень ИЛ-2 составлял 38,97±2,1 пкг/мл, при 3A-генотипе – 49,41±3,1 пкг/мл (p < 0,05), при среднетяжелом течении эти уровни также отличались достоверностью – 41,17±2,5 и 52,56±3,6 пкг/мл соответственно (p < 0,05).

Таким образом, выявленные отличия в содержании основных регуляторных цитокинов у больных с 3A-генотипом в период реконвалесценции коррелируют с тяжестью течения заболевания и косвенно свидетельствуют о более выраженной активации как клеточного, так и гуморального звена иммунитета в острый период разгара ГА (достоверно более высокое содержание ФНО-α, ИЛ-4 и ИЛ-2 по сравнению с таковыми показателями у больных с 1A-генотипом HAV).

Сохраняющиеся повышенные показатели изучаемых цитокинов во время реконвалесценции могут косвенно свидетельствовать о затяжном характере этого периода у пациентов с 3A-генотипом

HAV, что коррелирует с более длительной госпитализацией именно этих больных.

В результате проведенного исследования можно сделать выводы:

генотипирование у больных ГА позволило установить на территории Украины циркуляцию двух генотипов — 1А и 3А, среди которых генотип 1А является доминирующим, поскольку частота его идентификации составила 75%;

клинически у пациентов с 3А-генотипом отмечается более тяжелое течение заболевания с затяжным периодом реконвалесценции, нежели у больных с генотипом 1А HAV;

при ГА на различных этапах инфекционного процесса отмечается однонаправленность иммунных реакций, которые обусловлены характером ответа основных регуляторных цитокинов, что коррелирует со степенью тяжести заболевания и тенденцией к их снижению по мере угасания клинических симптомов болезни;

полученные данные доказали целесообразность комплексного иммунологического обследования больных ГА, включающего динамическое наблюдение за синтезом регуляторных цитокинов, с установлением генотипа HAV, что обусловлено влиянием на механизмы иммунопатогенеза заболевания.

#### Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей у детей: руководство для врачей; под ред. Н. И. Нисевич.— Л.: Медицина, 1981.— 384 с.
2. Возианов А. Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К. П. Зак.— К.: Наукова думка, 1998.— С. 5–53.
3. Evidence of recombination in natural populations of hepatitis A virus / M. Costa-Mattioli, V. Ferre, D. Casane [et al.] // *Virology*.— 2003.— № 311.— Р. 51–59.
4. Мукомолов С. Л. Молекулярная эпидемиология вирусных гепатитов: пособие для врачей / С. Л. Мукомолов, О. В. Калинина.— СПб., 2003.— 24 с.
5. Михайлов М. И. Энтеральные вирусные гепатиты: монография / М. И. Михайлов, И. В. Шахгильдян, Г. Г. Онищенко.— М., 2007.— С. 56–60.
6. Филогенетическая структура популяции вируса гепатита А в России / А. Д. Неверов, И. В. Карандашова [и др.] // Сб. трудов. 6-й Всеросс. науч.-практ. конф.; Москва, 28–30 ноября 2007 г.— М., 2007.— С. 318–319.
7. Молекулярная эпидемиология гепатита А на территории России и сопредельных государств / А. Д. Неверов, И. В. Карандашова, С. И. Браславская, В. П. Чуланов // *Международ. школа по биотрансформатике*; Алма-Ата, 11–15 апреля 2006 г. [Электронный ресурс].— Режим доступа: [www.Rtcb.iitp.ru](http://www.Rtcb.iitp.ru)
8. Каретный Ю. В. Вирусный гепатит А: состояние проблемы / Ю. В. Каретный, Б. С. Каганов, И. Л. Добровольский // *Вопр. современной педиатри.*— 2004.— Т. 3, прилож. № 4.— С. 70–78.
9. Ching K. Z. Genetic characterization of wild-type genotype 7 hepatitis A virus / K. Z. Ching, T. Nakano, L. E. Chapman // *J. Gen. Virol.*— 2002.— № 83.— Р. 53–60.
10. Genetic variability of hepatitis A virus / M. Costa-Mattioli, A. Di Napoli, V. Ferre [et al.] // *J. Gen. Virol.*— 2003.— № 84 (Pt 12).— Р. 3191–3201.
11. Харченко Н. В. Вирусные гепатиты: моногр. / Н. В. Харченко, В. Г. Порохницкий, В. С. Топольницкий.— К., 2002.— С. 8–45.
12. Ройт А. Основы иммунологии: пер. с англ. / А. Ройт.— М.: Мир, 1991.— 328 с.
13. Rosenfield S. I. A multiplex reverse transcription polymerase chain reaction method for the detection of food-borne viruses / S. I. Rosenfield, L. A. Jaykus // *J. Food Prot.*— 1999.— № 62 (10).— Р. 1210–1214.
14. Исследование эффективности и области применения метода гнездовой ПЦР при диагностике гепатита А / А. И. Глухов, С. А. Гордеев [и др.] // *ЖМЭИ.*— 2004.— № 6.— С. 88–91.
15. Подымова С. Д. Болезни печени: руководство для врачей / С. Д. Подымова.— 3-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1998.— 704 с.
16. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // *Иммунология.*— 2000.— № 1.— С. 61–64.
17. 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.— Р. 635–640.

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ HAV ТА ТИПУ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ОРГАНІЗМУ

В. П. МАЛИЙ, В. В. БОЙКО, Т. І. ЛЯДОВА, О. В. ГОЛОЛОВОВА

Вивчено динаміку синтезу основних регуляторних цитокінів у пацієнтів із вірусним гепатитом А залежно від встановленого генотипу збудника. Рекомендовано комплексне обстеження хворих на гепатит А з визначенням маркерів активної вірусної реплікації, а також рівня основних регуляторних цитокінів.

Ключові слова: гепатит А, генотип, регуляторні цитокіни, типи імунного реагування.

**CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF VIRAL HEPATITIS A DEPENDING  
ON THE GENOTYPE OF HAV AND TYPE OF IMMUNE RESPONSE**

V. P. MALYI, V. V. BOYKO, T. I. LIADOVA, O. V. GOLOLOBOVA

**The dynamics of synthesis of main regulatory cytokines was investigated in patients with hepatitis A depending on the genotype of the established pathogen. A comprehensive survey of patients with hepatitis A with definition of markers of active viral replication and the level of main regulatory cytokines is recommended.**

*Key words: hepatitis A, genotype, regulatory cytokines, immune response types.*

Поступила 11.12.2013