

Исследование значимости обнаружения нуклеокапсидного антигена вируса гепатита С у детей с хроническим гепатитом С

Е. А. ЛЕЙБМАН¹, Л. И. НИКОЛАЕВА¹, Г. В. САПРОНОВ^{1,2}, Е. И. САМОХВАЛОВ¹,
О. Б. КОВАЛЕВ³, В. А. КОНЕВ³, В. Ф. УЧАЙКИН³

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель исследования — изучить клинико-диагностическое значение обнаружения нуклеокапсидного (core) антигена вируса гепатита С у детей с хроническим гепатитом С. Анализировали сыворотки крови 101 больных и 24 неинфицированных участников. Core-антиген определяли хемилюминисцентным методом (Architect HCV Ag, «Abbott», США), РНК ВГС — методом ОТ-ПЦР, фиброз печени — неинвазивными методами, специфические антитела — методом ИФА. Установлена зависимость между содержанием core-антигена и РНК ВГС, субтипами вируса, уровнем АЛТ и фиброзом печени. Показаны высокая чувствительность и специфичность хемилюминисцентного метода определения core-антигена у детей с ХГС. Впервые предложены три диапазона концентраций core-антигена.

Ключевые слова: хронический гепатит С, дети, core-антиген, клинико-диагностическое значение

Investigation of the Significance of Detection of the Nucleocapsid Antigen of the Hepatitis C virus in Children with Chronic Hepatitis C

E. A. Leybman¹, L. I. Nikolaeva¹, G. V. Saprnov^{1,2}, E. I. Samokhvalov¹, O. B. Kovalev³, V. A. Konev³, V. F. Uchaikin³

¹ National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

The aim of this study was to investigate the clinical and diagnostic significance of the detection of core-antigen of hepatitis C virus (HCV) in children with chronic hepatitis C (CHC). Sera of 101 patients and 24 non-infected participants were analyzed. Core-antigen was determined by chemiluminescent method using «ARCHITECT HCV Ag» (Abbott, USA). HCV RNA was detected by highly sensitive OT-PCR. The presence of liver fibrosis was established by non-invasive methods. Antibody to core-antigen was detected by ELISA using commercial test-systems. A correlation was found between concentration of core-antigen and HCV RNA, viral subtypes, ALT level, and presence of liver fibrosis. High sensitivity and specificity of the chemiluminescent method for the detection of core antigen in children with CHC was shown. For the first time three ranges of core-antigen concentrations were proposed.

Keywords: chronic hepatitis C, children, core-antigen, clinical and diagnostic significance

Для цитирования: Е. А. Лейбман, Л. И. Николаева, Г. В. Сапронов, Е. И. Самохвалов, О. Б. Ковалев, В. А. Конев, В. Ф. Учайкин. Исследование значимости обнаружения нуклеокапсидного антигена вируса гепатита С у детей с хроническим гепатитом С. Детские инфекции. 2017. 16(4):17-21.
DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-17-21>

For citation: E.A. Leybman, L.I. Nikolaeva, G.V. Saprnov, E.I. Samokhvalov, O.B. Kovalev, V.A. Konev, V.F. Uchaikin. Investigation of the significance of detection of the nucleocapsid antigen of the hepatitis C virus in children with chronic hepatitis C. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2017. 16(4):17-21.
DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-17-21>

Контактная информация: Лейбман Елена Александровна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории генно-инженерных препаратов Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18 +7(499)190-30-01; dr.leybman@gmail.com

Elena A. Leybman, PhD, junior researcher of laboratory of gene engineering products

National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia; +7(499) 190-30-01; dr.leybman@gmail.com

В Российской Федерации (РФ) отмечается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту С, доля серопозитивных лиц, по данным зарубежных исследователей, составляет около 4% [1, 2]. Анализируя особенности современной эпидемиологической ситуации в РФ, специалисты отмечают значительное снижение заболеваемости острым гепатитом С, но очень высокий общий показатель хронически инфицированных лиц — 335,8 на 100 тысяч [3, 4]. Надо отметить, что хронический гепатит С (ХГС) у некоторых взрослых больных имеет истоки в детском или подростковом возрасте. Проблема гепатита С у детей остается сложной из-за роста доли женщин детородного возраста, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), и риском вертикальной передачи патогена [5]. Формирование ХГС в детском возрасте может привести к циррозу печени, гепатоклеточной карциноме и тяжелым внепечёночным проявлениям в молодом возрасте.

Современный этап диагностики вирусного гепатита С отмечается появлением и внедрением в клиническую практику тест-систем для обнаружения нуклеокапсидного (core) антигена. Работы по созданию диагностических систем для определения core-антигена с высокой аналитической чувствительностью продолжались более 15 лет [6–10]. В эти же годы интенсивно изучались структура, свойства и функции core-белка. Было установлено, что этот белок вызывает в инфицированной клетке нарушение метаболизма липидов [11], индуцирует окислительный стресс [12], снижает эффективность противовирусной защиты [13], влияет на фиброгенез [14] и канцерогенез [15].

Диагностическая значимость обнаружения core-антигена у взрослых пациентов изучалась многими исследователями [8–10, 16, 17]. Однако, лишь в одной статье, посвященной изучению диагностической значимости этого антигена, были включены 11 детских сывороток в соче-

Таблица 1. Обнаружение core-антигена в группе детей с ХГС и в группе сравнения

Результат определения	Образцы от детей с ХГС (n = 123)	Образцы группы сравнения (n = 38)	Количество позитивных и негативных образцов
Антиген обнаружен	119	0	119
Антиген не обнаружен	4	38	42

Таблица 2. Показатели медиан содержания core-антигена и РНК ВГС в трёх группах пациентов, сформированных с учетом концентрационных диапазонов

Сравниваемые параметры и величина p	Группа 1 (до 200 фмоль/л)	Группа 2 (200—2500 фмоль/л)	Группа 3 (более 2500 фмоль/л)
Медиана содержания core-антигена, фмоль/л	89,0 (23,0 — 148,0)*	828,0 (475,0 — 1950,0)	7123,5 (4171,0 — 11280,0)
Медиана содержания РНК, МЕ/мл.	$4,1 \times 10^4$ ($1,0 \times 10^4$ — $6,8 \times 10^4$)	$4,5 \times 10^5$ ($1,3 \times 10^5$ — $7,8 \times 10^5$)	$2,7 \times 10^6$ ($1,5 \times 10^6$ — $4,5 \times 10^6$)
Достоверность различий, p	< 0,05	< 0,05	< 0,05

* — в скобках указаны диапазоны значений, попадающий в интервал между квартилями Q1 и Q3

тании с 262 образцами взрослых больных [18]. Известно, что клиническое течение гепатита С у детей легче, чем у взрослых больных, выраженность поражения печени меньше.

До настоящего времени не изучена связи core-антигена и РНК ВГС у хронически инфицированных детей, зависимость количественных показателей этого антигена от субтипа вируса, взаимосвязь его содержания с клинической картиной заболевания, с биохимической активностью гепатита и фиброзом печени, а также с наличием anti-core IgM и anti-core IgG. Эти вопросы стали предметом исследования в представленной работе.

Целью исследования было изучение клинико-диагностической значимости обнаружения core-антигена у детей с ХГС.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением с 2010 г. по 2015 г. на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова находились 101 пациент с ХГС (которые составили основную группу), в ходе катamnестического обследования которых было получено 123 образца крови. Группу сравнения составили 24 участника, от которых было получено 38 образцов крови в ходе катamnестического обследования. Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова, пациенты или их законные представители дали информированное согласие на участие.

Обнаружение РНК ВГС проводили методом ОТ-ПЦР с высокой чувствительностью 15 МЕ/мл («РеалБест РНК ВГС», качественный Вектор-Бест, РФ). Количественное определение РНК выполняли с помощью тест-системы «АмплиСенс HCV-Монитор-FL» (ИнтерЛабСервис, Россия).

Генотипирование ВГС выполняли методом ОТ-ПЦР с системой специфических праймеров и в ряде случаев методом автоматического секвенирования зон 5'-NTR-core и NS5B.

Иммуноглобулины М и G к антигенам ВГС определяли в тест-системах аналогичных «РекомбиБест анти-ВГС IgM» (специальное изготовление, где вместо смеси 4-х антигенов присутствовал только core-антиген) и «РекомбиБест анти-ВГС — спектр» (специальное изготовление, где вместо смеси конъюгатов для обнаружения IgM и IgG присутствовал только конъюгат для выявления IgG). Производство наборов выполнено в Вектор-Бест (РФ).

Обнаружение и количественная оценка содержания core-антигена выполнена хемилюминисцентным методом с использованием набора реагентов ARCHITECT HCV Ag и анализатора Architect i2000 («Abbott», США) на базе ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. Чувствительность определения антигена рассчитывали по формуле: $a/(a + c)$; специфичность по формуле: $d/(b + d)$, где a — количество положительных результатов, b — количество ложноположительных результатов, d — количество отрицательных результатов, c — количество ложноотрицательных результатов.

Определение стадии фиброза печени было выполнено разными методами: биохимической биопсией (фибротест, BioPredictive, Франция), транзитной эластометрией (аппарат Fibroscan FS 502, Echosens, Франция) и методом УЗИ с использованием прибора Aloka (Roche, Франция) по специальным разработанным ранее протоколам кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Для статистической обработки данных использовали программу Microsoft Office Excel 2007 и пакет статистического анализа Statistica 10.0 (StatSoft, Inc. Tulsa, США). Проверка закона распределения для анализа количественных данных проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели в группах пациентов представляли как среднее (арифметическое и геометрическое) или медиана. Различия между сравниваемыми величинами (признаками) считали достоверными при вероятности более 95% (т.е. $p < 0,05$). Для оценки достоверности использовали тест Манн-Уитни, критерии

Пирсона, Стьюдента и Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Результаты определения core-антигена в образцах крови от детей с ХГС и от участников группы сравнения представлены в таблице 1.

В образцах участников группы сравнения core-антиген не был обнаружен. Среди 123 образцов от больных ХГС антиген выявлен в 119 пробах. На основании полученных данных (табл. 1) рассчитана специфичность теста, которая отражает способность достоверно определять отсутствие заболевания. Она составила 98,36%; с учетом 95% доверительного интервала (95% ДИ) — 96,72—100%. Чувствительность теста (отражает способность достоверно определять наличие заболевания) составила 96,75% (95% ДИ 95,14—98,36). На основании этих данных была определена прогностическая ценность теста: прогностичность положительного результата — 100%, отрицательного результата — 84,61%. Ранее этот тест обнаружения core-антигена был использован для образцов от взрослых больных, где были рассчитаны чувствительность (90,2%; 94,89%) и специфичность (100%; 100%) [16, 19]. Публикаций по установлению чувствительности и специфичности определения core-Ag в сыворотках крови детей с ХГС пока нет.

У детей с ХГС core-антигена был обнаружен в широком диапазоне количественных значений — от 3 до величин более 20000 фмоль/л. Путем логического анализа множественных параметров пациентов впервые были установлены три диапазона значений концентраций core-антигена: ниже 200 фмоль/л — как низкие, от 200 до 2500 фмоль/л — как средние, свыше 2500 фмоль/л — как высокие. Между тремя группами пациентов обнаружено достоверное различие в содержании РНК ВГС, что свидетельствует о взаимосвязи core-антигена и РНК (табл. 2).

Рассчитана корреляционная зависимость между концентрациями core-Ag и РНК ВГС (рис. 1).

Между концентрациями core-антигена и РНК получена прямая сильная корреляция ($r = 0,89$). Ранее две группы исследователей, используя образцы сыворотки крови взрослых больных, показали аналогичную зависимость между core-антигеном и РНК ($r = 0,89$ и $r = 0,94$) [16, 20].

В нашем исследовании установлено соотношение между концентрациями РНК ВГС и core-антигеном: медиана соотношения составила 387,59 (Q1-Q3:226,06-541,51). Анализируя образцы крови взрослых больных, M. Bouvier-Alias и соавторы пришли к выводу, что один фмоль/мл core-антигена соответствует диапазону значений РНК 300—720 МЕ/мл [21], а R.S. Ross и соавторы — конкретному значению 257 МЕ/мл РНК [22]. Ни для детей, ни для взрослых больных нашей страны медианы соотношений РНК ВГС и core-антигена не установлены.

Ранее было показано влияние субтипов ВГС на соотношение вирусной РНК и core-антигена [22, 23]. В настоящем исследовании это было изучено для доминирующих субтипов вируса у детей с ХГС (табл. 3).

Самое высокое соотношение установлено для субтипа 3a, что подтверждается данными, полученными при анализе образцов взрослых пациентов [10, 22, 23].

Таблица 3. Соотношение содержания РНК ВГС и core-антигена для отдельных субтипов вируса

Субтипы ВГС (n-количество образцов)	Медианы соотношения содержания РНК и core-антигена, (Q1—Q3)
1a, n = 13	332,64 (204,54—500,0)
1b, n = 34	269,54 (202,27—409,09)
3a, n = 36	482,17 (335,77—565,43)

Было проанализировано влияние anti-core антител на содержание антигена в крови. В сыворотках крови детей, имеющих anti-core IgM, содержание антигена ниже, чем у участников без антител: 914,0 фмоль/л и 2010,0 фмоль/л, соответственно. Однако различия не имели статистической достоверности. Аналогично, наличие anti-core IgG в титрах 1:1024 и выше снижало содержание антигена, но различия не достоверны. Вероятно, продукция антигена в инфицированных клетках очень высокая, что снижает эффект антител.

У трёх участников не определялись anti-core IgG на фоне высокого содержания антигена, более 8000 фмоль/л (дети из группы 3, где концентрация core-антиген была наивысшей). За время наблюдения стойкое отсутствие антител отмечалось у двух детей, у одной пациентки антитела появились. Впервые сыворотки крови с отсутствием антител к core-антигену при его наличии в крови были обнаружены у пациентов из Камбоджи в 2011 году [24]. Исследователи, установившие этот факт, связывали отсутствие антител с наличием в 106-й позиции остатка аспарагина. Нами ранее были установлены нуклеотидные последовательности зоны core [25, 26]. В позиции 106 был локализован остаток серина, а не аспарагина. Таким образом, отсутствие антител нельзя объяснить заменой в 106-м остатке. Феномен отсутствия антител к core-антигену нуждается в дальнейшем изучении.

Хотя клинические проявления заболевания у детей в нашем исследовании (диспепсический и астенический синдромы, спленомегалия, внепеченочные знаки) чаще обнаруживались при высоком содержании core-антиге-

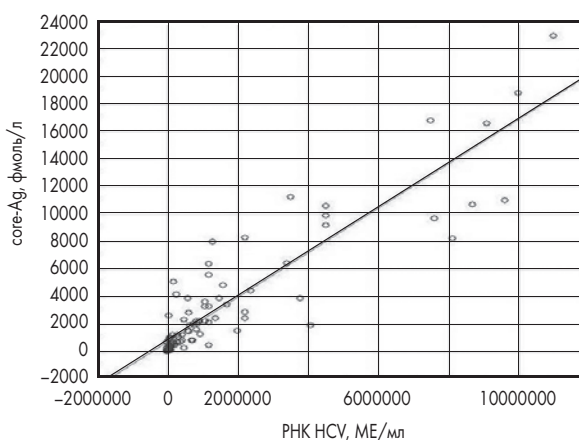


Рисунок 1. Корреляционная зависимость между концентрациями core-Ag и вирусной РНК

Таблица 4. Показатели АЛТ и наличие фиброза печени в трёх группах пациентов

Сравниваемые параметры	Группа 1 (до 200 фмоль/л)	Группа 2 (200—2500 фмоль/л)	Группа 3 (более 2500 фмоль/л)
АЛТ, Е/л, (М ± m)	39,42 ± 5,32	65,42 ± 6,36	82,31 ± 8,33
Наличие фиброза, %	8,33%	37,78%	65,63%

на, различия не имели статистической достоверности. При сопоставлении количества тромбоцитов, альбумина, билирубина, общего холестерина, уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутаминтранспептидазы с содержанием core-антигена аналогично, различия также были не достоверны.

Обнаружена слабая положительная корреляционная связь ($r = 0,38$) между показателями аланинаминотрансферазы (АЛТ) и концентрацией core-антигена в крови. Ранее в образцах от взрослых пациентов была установлена корреляционная зависимость между показателями АЛТ и концентрацией core-антигена: $r = 0,57$ и $r = 0,26$ [16, 27]. В таблице 4 представлены данные по средним величинам АЛТ в трёх группах детей.

Различия в показателях АЛТ статистически значимы для групп 1 и 2, 1 и 3 ($p < 0,008$).

Учитывая, что основным тропным органом при гепатите С является печень, был проведен анализ возможной зависимости наличия фиброза печени от концентрации core-антигена в крови. Фиброз печени был обнаружен у 40 участников, медиана содержания core-антигена в этой группе составила 2575,0 фмоль/л; у 61 пациента фиброз не выявлен, медиана содержания core-антигена — 742,0 фмоль/л ($p = 0,0002$). Установлены достоверные различия в частоте фиброза во всех трех группах пациентов ($p < 0,02$), данные представлены в таблице 4. В исследовании А. Iijima и соавторов была отмечена связь высоких содержаний core-антигена с фиброзом печени [27]. В работе E. Durante-Mangoni и соавторов была показана слабая корреляция фиброза с core-антигемией, гистологической активностью и стеатозом [28]. Масоловой О.В. и соавторами обнаружено, что наличие core-антигена в периферической крови прямо коррелирует с гистологической и биохимической активностью гепатита у взрослых больных [29].

Проведенное исследование является одним из первых в педиатрической практике, показывающим значимость нового маркера гепатита С. ВОЗ и Европейская ассоциация по изучению печени рассматривают определение core-антигена в крови как доступное и перспективное направление в диагностике гепатита С [30, 31].

Заключение

Показано, что core-антиген вируса гепатита С является специфичным и чувствительным маркером хронической ВГС-инфекции у детей. Подтверждена прямая сильная корреляция между концентрациями core-антигена и РНК ВГС. Показано влияние субтипов вируса на соотношение вирусной РНК и core-антигена. Для участников исследования оно составило при инфицировании субтипом 1a — 332,64; при 1b — 269,54; при 3a — 482,17. Впервые предложены концентрационные диапа-

зоны содержания core-антигена: менее 200 фмоль/л, 200—2500 фмоль/л, более 2500 фмоль/л. Установлена возможность отсутствия anti-core IgM и anti-core IgG при высоком содержании core-антиген у детей с ХГС. Показана связь содержания core-антигена в крови инфицированных детей с показателями АЛТ и фиброзом печени.

Литература/References:

1. Daw M.A., El-Bouzedi A.A., Ahmed M.O., Dau A.A., Agnan M.M., Drah A.M. Geographic integration of hepatitis C virus: A global threat. *World J. Virol.* 2016; 5(4):170—182.
2. Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G., Cozzolino A., Casciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(34):7824—7840.
3. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В., Карандашова И.В., Неверов А.Д., Михайловская Г.В., Долгих В.А., Лебедева Е.Б., Пашкина К.В., Коршунова Г.С. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 17(3): 4—10. [Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V., Karandashova I.V., Neverov A.D., Mikhaylovskaya G.V., Dolgikh V.A., Lebedeva E.B., Pashkina K.V., Korshunova G.S. Hepatitis C in Russia: epidemiological characteristics and ways to improve diagnostics and surveillance. *Epidemiologiya i Infektsionnyye bolezni = Epidemiology and Infection Diseases.* 2012; 17(3): 4—10. (In Russ)]
4. Mukomolov S., Trifonova G., Levakova I., Bolsun D., Krivanogova E. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions. *Hepat. Med.* 2016; 8: 51—60.
5. Кистенёва Л.Б., Чешик С.Г., Самохвалов Е.И., Серобян А.Г., Малышев Н.А. Перинатальный гепатит С: комплексная оценка факторов риска. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 2: 58—63. [Kistenyova L.B., Cheshik S.G., Samokhvalov E.I., Serobyan A.G., Malyshev N.A. Perinatal hepatitis C: comprehensive assessment of risk factors. *Possiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = The Russian Herald of Perinatology and Pediatrics.* 2012; 2: 58—63. (In Russ)]
6. Tanaka T., Lau J., Mizokami M., Orito E., Tanaka E., Kiyosawa K., Yasui K., Ohta Y., Hasegawa A., Tanaka S. Simple fluorescent enzyme immunoassay for detection and quantification of Hepatitis C viremia. *J. Hepatol.* 1995; 23(6): 742—745.
7. Aoyagi K., Ohue C., Iida K., Kimura T., Tanaka E., Kiyosawa K., Yagi S. Development of a simple and highly sensitive enzyme immunoassay for hepatitis C virus core antigen. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 1802—1808.
8. Icardi G., Bruzzone B., Gota F., Torre F., Giannini E., Massone L., Li Bassi A., Lai P.L., Picciotto A., Ansaldo F. A new assay for hepatitis C virus (HCV) core antigen detection: an alternative to nucleic acid technologies in positive or indeterminate anti-HCV subjects? *Ann. Ig.* 2003; 15(6): 863—870.
9. Morota K., Fujinami R., Kinukawa H., Machida T., Ohno K., Saegusa H., Takeda K. A new sensitive and automated chemiluminescent microparticle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen. *J. Virol. Methods.* 2009; 157(1): 8—14.
10. Ross R.S., Viazov S., Salloum S., Hilgard P., Gerken G., Roggendorf M. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification. *Clin. Microbiol.* 2010; 48(4): 1161—1168.

11. Perlemuter G., Sabile A., Letteron P., Vona G., Topilco A., Chrétien Y., Koike K., Pessayre D., Chapman J., Barba G., Bréchet C. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J.* 2002; 16(2): 185–194.
12. Korenaga M., Wang T., Li Y., Showalter L.A., Chan T., Sun J., Weinman S.A. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ros) production. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 37481–37488.
13. Stone A.E., Mitchell A., Brownell J., Miklin D.J., Golden-Mason L., Polyak S.J., Gale M.Jr, Rosen H.R. Hepatitis C virus core protein inhibits interferon production by a human plasmacytoid dendritic cell line and dysregulates interferon regulatory factor-7 and signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 protein expression. *PLoS One.* 2014; 9(5): 1–9.
14. Benzoubir N., Lejamel C., Battaglia S., Testoni B., Benassi B., Gondeau C., Perrin-Cocon L., Desterke C., Thiers V., Samuel D., Levrero M., Bréchet C., Bourgeade M.F. HCV core-mediated activation of latent TGF- β via thrombospondin drives the crosstalk between hepatocytes and stromal environment. *J. Hepatol.* 2013; 59(6): 1160–1168.
15. Yamanaka T., Kodama T., Doi T. Subcellular localization of HCV core protein regulates its ability for p53 activation and p21 suppression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 294(3): 528–534.
16. Park Y., Lee J.H., Kim B.S., Kim D.Y., Han K.H., Kim H.S. New automated hepatitis C virus (HCV) core antigen assay as an alternative to Real-Time PCR for HCV RNA quantification. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48(6): 2253–2256.
17. Tedder R.S., Tuke P., Wallis N., Wright M., Nicholson L., Grant P.R. Therapy-induced clearance of HCV core antigen from plasma predicts an end of treatment viral response. *J. Viral Hepatitis.* 2013; 20: 65–71.
18. Ergünay K., Sener B., Alp A., Karakaya J., Hasçelik G. Utility of a commercial quantitative hepatitis C virus core antigen assay in a diagnostic laboratory setting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 70(4): 486–491.
19. Wang L., Lv H., Zhang G. Hepatitis C virus core antigen assay: an alternative method for hepatitis C diagnosis. *Ann. Clin. Biochem.* 2017; 54(2): 79–85.
20. Hadziyannis E., Minopetrou M., Georgiou A., Spanou F., Koskinas J. Is HCV core antigen a reliable marker of viral load? An evaluation of HCV core antigen automated immunoassay. *Ann. Gastroenterol.* 2013; 26(2): 146–149.
21. Bouvier-Alias M., Patel K., Dahari H., Beaucourt S., Larderie P., Blatt L., Hezode C., Picchio G., Dhumeaux D., Neumann A.U., McHutchison J.G., Pawlotsky J.M. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology.* 2002; 36(1): 211–218.
22. Murayama A.A., Sugiyama N., Watashi K., Masaki T., Suzuki R., Aizaki H., Mizuochi T., Wakita T., Kato T. Japanese reference panel of blood specimens for evaluation of hepatitis C virus RNA and core antigen quantitative assays. *Clin. Microbiol.* 2012; 50(6): 1943–1949.
23. Nguyen L.T., Dunford L., Freitas I., Holder P., Nguyen L.A., O'Gorman J., Connell J., Carr M., Hall W., De Gascun C. Hepatitis C virus core mutations associated with false-negative serological results for genotype 3a core antigen. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53(8): 2697–2700.
24. Budkowska A., Kakkas A., Nerrienet E., Kalina O., Maillard P., Horm S.V., Dalagiorgou G., Vassilaki N., Georgopoulou U., Martinot M., Sall A.A., Mavromara P. Asynonymous mutations in the core gene are linked to unusual serological profile in hepatitis C virus infection. *Plos One.* 2011; 6(11): e15871.
25. Nikolaeva L.I., Leybman E.A., Samokhvalov E.I., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V., Kichatova V.K., Mikhailov M.I. Hepatitis C virus isolate Chu_1a core protein gene, partial cds. *GenBank.* 2014; KM05444515.
26. Nikolaeva L.I., Leybman E.A., Samokhvalov E.I., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V., Kichatova V.K., Mikhailov M.I. Hepatitis C virus isolate Kul_2k/1b core protein gene, partial cds. *GenBank.* 2014; KM05444516.
27. Iijima A., Tanaka E., Kobayashi M., Yagi S., Mizokami M., Kiyosawa K. Relationship between histological prognosis of chronic hepatitis C and amount of hepatitis C virus core protein in serum. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15: 311–319.
28. Durante-Mangoni E., Vallefucio L., Sorrentino R., Iossa D., Perna E., Molaro R., Braschi U., Zampino R., Sodano G., Adinolfi L.E., Utili R., Portella G. Clinico-pathological significance of hepatitis C virus core antigen levels in chronic infection. *J. Med. Virol.* 2013; 85: 1913–1918.
29. Масолова О.В. Вирусный гепатит С: новые подходы к изучению патогенеза и разработка средств диагностики и профилактики. Автореф. дис. ... дбн. М., 2011: 46. [Masolova O.V. *Viral hepatitis C: new approaches to the study of pathogenesis and the development of diagnostic tools and prevention*: Abstract of MD Thesis (Biol.). М., 2011: 46. (In Russ)].
30. Easterbrook P.J. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection. *J. Hepatol.* 2016; 65(1 Suppl): 46–66.
31. EASL (European Association for Study of Liver). Recommendations on Treatment of Hepatitis C – 2016. *J. Hepatol.* 2017; 66: 153–194.

Информация о соавторах:

Николаева Людмила Ивановна, дбн, ведущий научный сотрудник лаборатории генно-инженерных препаратов, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18; L.i.nikolaeva@mail.ru

Lyudmila I. Nikolaeva, MD, leading researcher of laboratory of gene engineering products, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia; L.i.nikolaeva@mail.ru

Сапронов Георгий Витальевич, кмн, старший научный сотрудник лаборатории генно-инженерных препаратов, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, доцент кафедры инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; g_sapronov@mail.ru

Georgiy V. Sapronov, PhD, senior researcher of laboratory of gene engineering products, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia; g_sapronov@mail.ru

Самохвалов Евгений Иванович, ведущий научный сотрудник лаборатории экологии вирусов, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18; e_samokh@hotmail.com

Evgeniy I. Samokhvalov, PhD, leading researcher of laboratory of viral ecology, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia; e_samokh@hotmail.com

Ковалев Олег Борисович, дмн, профессор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета, Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; +7(499) 256-60-26; doctor87@list.ru

Oleg B. Kovalev, MD, professor of the department of infectious diseases in children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; doctor87@list.ru

Конев Владимир Алесандрович, кмн, доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета, Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; +7(499) 256-60-26; konev60@mail.ru

Vladimir A. Konev, PhD, assistant professor of the department of infectious diseases in children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; konev60@mail.ru

Учайкин Василий Федорович, дмн, академик РАН, профессор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета, Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; +7(499) 236-25-51; uchaikin@list.ru

Vasily F. Uchaikin, academician of RAS, MD, professor of the department of infectious diseases in children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; uchaikin@list.ru