

именно С2 влечет за собой недостаточность местного звена иммунитета.

Таким образом, полученные нами данные позволили установить, что длительно сохраняющееся в течение болезни угнетение метаболических процессов, свидетельствующее о микробиологическом дисбалансе с дефицитом анаэробов, и снижением их ферментативной активности, а также недостаточность выработки sIgA определяют негладкий характер течения РИ у детей. Изменения метаболической активности кишечной микрофлоры и состояние местного иммунитета взаимосвязаны и взаимообусловлены, имеют достоверные отличия при различных вариантах РИ, что может найти применение в прогнозировании характера течения заболевания и дифференцированном подходе к назначению этиопатогенетической терапии.

Литература:

1. Клиника, эпидемиология и профилактика ротавирусной инфекции: Метод. рекомендации / Под ред. академика РАМН профессора Ю.В. Лобзина. — СПб.: НИИДИ, 2013. — 48 с.
2. Diarrhea with Rotavirus in Children / C. Singer, P. Stancu, S. Cosoveanu et al. // Current Health Sciences J. — 2010. — № 36. — P. 5698—5700.
3. Оценка состояния кишечной микрофлоры при острых кишечных инфекциях у детей младшего возраста / Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина, О.А. Кондракова, А.М. Затевалов // Детские инфекции. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 11—15.
4. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей: метод. пособие / Корниенко Е.А. — М., 2006. — 48 с.
5. Мазанкова Л.Н. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / Л.Н. Мазанкова, А.А. Новокшонов, И.Д. Майкова // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 9—12.
6. Горелов А.В. Ротавирусная инфекция у детей / А.В. Горелов, Д.В. Усенко // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 72—78.
7. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей (метод газо-жидкостной хроматографии): пособие для врачей / О.А. Кондракова, А.М. Затевалов, Л.Н. Мазанкова, Л.Н. Мазанкова. — М., 2005. — 55 с.
8. Диетическая коррекция метаболических нарушений микрофлоры кишечника при вирусных диареях у детей раннего возраста / Л.Н. Мазанкова, Л.В. Бегиашвили, Н.О. Ильина, О.А. Кондракова и др. // Детские инфекции. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 26—32.
9. Мартынова Г.П. Изменение метаболической активности микрофлоры кишечника при ротавирусной инфекции у детей / Г.П. Мартынова, Н.В. Коган // Сиб. Медицинское обозрение. — 2008. — № 5. — С. 84—88.
10. Klinika, epidemiologiya i profilaktika rotavirusnoy infektsii: Metodicheskiye rekomendatsii / Pod. red. akademika RAMN professora Y. Lobzina. — SPb.: NIIDI, 2013. — 48 s. (In Russ.)
11. Diarrhea with Rotavirus in Children / C. Singer, P. Stancu, S. Cosoveanu et al. // Current Health Sciences J. — 2010. — № 36. — P. 5698—5700.
12. Otsenka sostoyaniya kishhechnoy mikroflory pri ostrykh kishhechnykh infektsiyakh u detey mladshogo vozrasta / L.N. Mazankova, N.O. Ilyina, O.A. Kondrakova, A.M. Zatevalov // Detskiye infektsii. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 11—15. (In Russ.)
13. Aktualnyye voprosy korrektsii kishhechnoy mikroflory u detei: metod. posobiye / Kornienko E.A. — М., 2006. — 48 s. (In Russ.)
14. Mazankova L.N. Mikrobiotsenoz kishhechnika i иммунитет / L.N. Mazankova, A.A. Novokshonov, I.D. Maykova // Detskiye infektsii. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 9—12. (In Russ.)
15. Gorelov A.V. Rotavirusnaya infektsiya u detei / A.V. Gorelov, D.V. Usenko // Voprosy sovremennoy pediatrii. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 72—78. (In Russ.)
16. Opredeleniye metabolicheskoy aktivnosti anaerobnoy mikroflory po sodержaniyu letuchikh zhirnykh kislot v kale i slune dlya kharakteristiki disbioticheskikh sostoyaniy kishhechnika i rotovoy polosty u detei (metod gazo-zhidkostnoy khromatografii): posobiye dlya vrachei / O.A. Kondrakova, A.M. Zatevalov, L.N. Mazankova. — М., 2005. — 55 s. (In Russ.)
17. Diyeticheskaya korrektsiya metabolicheskikh narusheniy mikroflory kishhechnika pri virusnykh diareyakh u detei rannego vozrasta / L.N. Mazankova, L.V. Begiashvili, N.O. Ilyina, O.A. Kondrakova i dr. // Detskiye infektsii. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 26—32. (In Russ.)
18. Martynova G.P. Izmeneniye metabolicheskoy aktivnosti mikroflory kishhechnika pri rotavirusnoy infektsii u detei / G.P. Martynova, N.V. Kogan // Sib. Meditsinskoye obozreniye. — 2008. — № 5. — С. 84—88. (In Russ.)

Значение количественного определения core-антигена в сыворотке крови у детей с гепатитом С

Е. А. ЛЕЙБМАН^{1,2}, Л. И. НИКОЛАЕВА², Г. В. САПРОНОВ⁴, И. В. ШЕСТАКОВА³, Е. И. САМОХВАЛОВ², О. Б. КОВАЛЕВ¹, А. Г. ПИСАРЕВ¹, Л. И. КОНОВАЛОВА³, А. Е. ГРИШЕЧКИН², В. Ф. УЧАЙКИН¹

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России, Москва¹

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Иванковского» МЗ России, Москва²

ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, Москва³

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ России, Москва⁴

Впервые исследовано клинко-патогенетическое значение определения HCV core-антигена (HCV core-Ag) в сыворотке крови больных гепатитом С детей. Установлена прямая корреляция между концентрацией HCV core-Ag и вирусной нагрузкой (ВН) ($r = 0,91$). У детей с высоким содержанием core-Ag (выше 2500 фмоль/л) получены косвенные данные в пользу иммуносупрессивного действия HCV core-Ag, а также более частое возникновение фиброза печени ($p < 0,05$). В этой группе обнаружено преобладание HCV субтипа 3a ($p < 0,05$).

Ключевые слова: хронический гепатит С, дети, HCV core-Ag, вирусная нагрузка, генотип вируса

The Significance of Quantities Detection of Core Antigen in Blood Serum of Children with Hepatitis C

E. A. Leybman^{1,2}, L. I. Nikolaeva², G. V. Sapronov⁴, E. I. Shestakova³, E. I. Samokhvalov², O. B. Kovalev¹, A. G. Pisarev¹, L. I. Konovalova³, A. E. Grishechkin², V. F. Uchaikin¹

Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia¹

Research Institute of Virology named after D. I. Ivanovsky, Moscow, Russia²

G. N. Speransky Children's Hospital № 9 Moscow, Russia³

Russian Medical Academy of Post-Degree Education Moscow, Russia⁴

The clinical and pathogenetic significance of determining HCV core-antigen (HCV core-Ag) in serum of children with hepatitis C was investigated firstly. A direct correlation between the concentration of HCV core-Ag and viral load (VL) was revealed ($r = 0,91$). Children with high core-Ag (above 2500 fmol/L) showed indirect evidence for the immunosuppressive action of HCV core-Ag and occurrence of liver fibrosis more frequent ($p < 0,05$). In this group of children the prevalence of HCV subtype 3a was revealed ($p < 0,05$).

Keywords: chronic hepatitis C, children, HCV core-Ag, viral load, genotype

Контактная информация: Лейбман Елена Александровна — аспирант кафедры инфекционных болезней у детей № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России, Москва; 8-967-018-88-22; Dr.Leybman@gmail.com

УДК 616.36-022:578.891

На фоне снижения заболеваемости острым гепатитом С остаются стабильно высокими значения первично выявленного хронического гепатита С (ХГС), в том числе у детей [1]. Отмечается отчетливое снижение трансфузионного механизма передачи, для детей остается значимым вертикальный путь инфицирования.

Необходимость определения РНК HCV и ее количественная оценка возникает почти всегда, когда речь заходит о гепатите С. Это касается как пациентов с подозрением на гепатит С, так и больных с установленным диагнозом ХГС. Инфицированные HCV пациенты нуждаются в оценке активности инфекционного процесса, выраженности фиброза, необходимости назначения терапии, выбора ее длительности и контроля эффективности. Обследование на РНК HCV проводится как при подозрении на гепатит С из-за возможного отсутствия антител в период «серонегативного окна», так и в случае иммунодефицитного состояния больного и наличия материнских антител у ребенка до 1,5 лет. Кроме высокой стоимости оборудования и комплектов реагентов для проведения ПЦР исследования, их разной аналитической чувствительности, существует ряд других проблем, связанных с проведением этого анализа: трудоемкость, нестабильность РНК HCV в биопробе и зависимость результата от качества проведения анализа и квалификации сотрудника.

Поиск надежных и низкоч затратных тестов для оценки маркеров репликации вируса, кроме РНК HCV, проводился с момента открытия вируса [2]. В 1995 г. Tanaka et al. разработали иммуноферментный анализ (ИФА) для определения HCV core-Ag и показали, что этот антиген может быть обнаружен в сыворотке крови больных ХГС и его количество коррелирует с уровнем РНК HCV в сыворотке [3]. При инкубации сыворотки при различных температурах core-Ag имеет большую стабильность, чем РНК HCV [4,5]. Ряд исследований в этой области [3, 6, 7] привели к тому, что в 1999—2000 г. на рынке препаратов появились первые диагностические наборы для качественного определения HCV core-Ag методом ИФА. В 2003 году «Ortho-Clinical Diagnostics» выпустила усовершенствованный тест «Trak-C Assay», позволяющий прово-

дить как качественный, так и количественный анализ HCV core-Ag в сыворотке крови [8].

После появления коммерческих тест-систем многими исследователями была показана возможность определения core-Ag в период «серонегативного окна» [9, 10]. Хорошая корреляция выявления антигена с РНК HCV позволила исследователям предложить тест-системы для контроля эффективности терапии. Однако практическое применение этого подхода не нашло широкого применения из-за недостаточной чувствительности тест-систем для core-Ag [11—13]. Нижней предел чувствительности количественного теста «Trak-C Assay» равен 3 пг/мл [8], качественного 1,5 пг/мл [14]. Дальнейшие исследования в этой области были направлены на повышение чувствительности определения этого антигена. Применение метода хемилюминесценции для обнаружения core-Ag в период «серонегативного окна» было описано в 2002 году [15]. В 2009 году появилась коммерческая тест-система ARCHITECT HCV Ag — Assay, основанная на данном методе. Она имеет высокую чувствительность, нижний предел определения равен 3 фмоль/л, (что соответствует 0,06 пг/мл) и сильную корреляцию между содержанием антигена и HCV РНК в сыворотке крови [16—18]. Descam P V. et al. показали хорошую связь между обнаружением core-Ag как в печени, так и сыворотке и количеством РНК HCV у больных [19].

Некоторыми исследователями получены данные о влиянии на уровень core-Ag генотипа вируса, что может приводить к недооценке ВН в сыворотке крови, если ее рассчитывать по содержанию core-антигена [17, 20]. В других работах корреляция core-Ag и ВН не зависела от генотипа HCV [19, 21, 22]. В работе Asako Murayama et al. показано, что замены в геноме, а именно, в core-области, действительно, могут влиять на количественный уровень антигена, приводя к недооценке ВН [20].

Недавно опубликована отечественная работа, в которой показана целесообразность обследования на HCV core-Ag только пациентов группы риска (код 120) по инфицированию парентеральными гепатитами [23].

Известно, что core-Ag играет важную роль в патогенезе HCV-инфекции. Он вызывает в инфицированной клет-

ке окислительный стресс, накопление радикалов кислорода, нарушение метаболизма липидов [24], сигнальных путей и защитных противовирусных механизмов, индуцирует канцерогенез [25], подавляет цитотоксический Т-клеточный ответ [26] и приводит к поражению печени [27].

Отсутствие опыта оценки качественного и количественного определения HCV core-Ag в РФ объясняет практическую необходимость проведения данного исследования. Тем более что недавно появилась отечественная тест-система для выявления только core-Ag в сыворотке крови «ВГС core-антиген-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия).

Изучение взаимосвязи данного антигена с клинико-лабораторными и инструментальными данными представляет интерес для изучения патогенеза HCV-инфекции.

Целью исследования было изучение диагностической значимости количественного определения HCV core-Ag в сыворотке крови детей с гепатитом С, с учетом генетических вариантов вируса, оценки корреляционной взаимосвязи РНК и антигена, соотношения этих параметров, изучение особенностей иммунного ответа на core-Ag.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением в гепатитном отделении ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского г. Москвы в 2013 г. находилось 35 детей с острым и хроническим гепатитом С от 6 мес. до 18 лет. Диагноз ХГС устанавливали при наличии клинико-лабораторного симптомокомплекса гепатита, выявлении антител и /или РНК HCV в сыворотке крови продолжительностью более 6 мес., при отсутствии в сыворотке маркеров иных вирусных гепатитов.

На 1-ом этапе работы оценивалась корреляционная зависимость между HCV core-Ag и ВН у всех обследованных пациентов (4-х с ОГС и 31-о с ХГС). Всего обследовано 48 образцов сыворотки крови от 35 пациентов.

На 2-ом этапе исследования были проанализированы результаты обследования детей с ХГС (18 мальчиков и 13 девочек) с целью установления у них зависимости между HCV core-Ag и другими клинико-лабораторными данными. Для этого были сформированы 3 группы пациентов с различным содержанием HCV core-Ag: низким (менее 300 фмоль/л), средним (от 300 до 2500 фмоль/л) и высоким (более 2500 фмоль/л). Все пациенты и/или их законные представители дали информированное согласие на проведение данного исследования.

Всем детям проводилось клиническое обследование с обязательным сбором анамнеза. Общий и биохимический анализы крови проводились стандартными методами, ультразвуковое исследование органов брюшной полости в отделении функциональной диагностики 9 ДГКБ. Стадия фиброза определялась у 8-и детей методом фиброэластографии (аппарат Fibroscan, «Echosense», Франция) на кафедре РМАПО, у 3-ех — «FibroTest» («BioPredictive», Франция) в коммерческой лаборатории, у 20-и детей — методом УЗИ на кафедре инфекционных болезней у детей по разработанным ранее протоколам [28].

Обнаружение РНК HCV и количественная оценка проводилась в ЦНИИ эпидемиологии и НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского методом ОТ-ПЦР с высокой чувствительностью (15 МЕ/мл), используя тест-набор «РеалБест РНК ВГС» («Вектор-Бест», Россия). Генотипирование вируса проводилось, как описано ранее [29], определение core-Ag в сыворотке крови выполняли, используя тест-систему «ВГС core-антиген-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия) в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского. Количественное определение содержания антигена в сыворотке крови проводилась в лаборатории 9 ДГКБ с использованием иммунохемилюминесцентного анализатора Architect i2000 (Abbot, США). Антитела к структурным и неструктурным антигенам HCV определяли в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского методом ИФА в тест-системах «РекомбиБест анти-ВГС-IgM» и «РекомбиБест анти-ВГС — спектр» («Вектор-Бест», Россия). Оценку содержания специфических антител выполняли титрованием.

Достоверность различий сравниваемых показателей определяли параметрическими и непараметрическими методами, корреляционную зависимость по методу Спирмена. Количественные показатели результатов исследований представлены как среднее арифметическое (M) и средняя ошибка среднего арифметического (m). Для статистической обработки полученных результатов использовались программа Microsoft Office Excel 2007 и STATISTICA 6.0.

Результаты и их обсуждение

У всех больных, имевших РНК HCV, был обнаружен core-Ag. Получена прямая сильная корреляция ($r = 0,91$; $p < 0,0001$) между концентрацией HCV core-Ag и ВН, не зависящая от генотипа вируса. Генетическое типирование вируса проведено у 31 больного гепатитом С: субтип 3a выявлен у 13 детей (41,9%), 1b — у 10 (32,2%), 1a — у 5 (16,1%), 2b — субтип у 1 (3,2%), рекомбинантная форма 2k/1b — у 2 детей (6,4%). Надо отметить, что в некоторых работах недооценка вирусной репликации была показана для HCV генотипа 2 (преимущественно субтипа 2a) [17, 20]. В нашем исследовании не было пациентов, инфицированных вирусом субтипа 2a.

У детей ХГС протекал преимущественно с минимальной биохимической активностью (в 64,5% случаев) и не тяжелым поражением печени (70%). Умеренно выраженный и выраженный фиброз встречался редко, в 12,9% случаев. На 2-ом этапе исследования впервые выявлена прямая корреляционная зависимость между HCV core-Ag и фиброзом ($r = 0,37$, $p < 0,05$), а также между ВН и фиброзом ($r = 0,35$, $p < 0,05$), АЛТ и фиброзом ($r = 0,36$, $p < 0,05$). При сопоставлении анамнестических, биохимических, иммунологических и вирусологических данных было установлено, что ни длительность инфицирования, ни клинико-биохимические показатели: количество тромбоцитов, альбумина, билирубина, общего холестерина,

Таблица 1. Значения клинико-лабораторных данных при различном содержании HCV core-Ag в сыворотке крови детей с ХГС

Концентрация HCVcore-Ag	До 300 фмоль/л (n = 6)	300—2500 фмоль/л (n = 15)	Более 2500 фмоль/л (n = 10)
Анализируемые параметры			
Длительность инфицирования, г.	7,66 ± 1,7	9,4 ± 1,33	7,4 ± 1,35
Тромбоциты, тыс/мкл	245 ± 45,8	263,6 ± 16,32	241,2 ± 11,9
Альбумин, г/л	43,8 ± 1,93	40,69 ± 0,86	42 ± 0,26
Билирубин, мкмоль/л	13,8 ± 4,95	15 ± 3,5	10,12 ± 1,68
АЛТ, превышение нормы	1,78 ± 0,49	1,396 ± 0,114	1,9 ± 0,348
Фиброз, стадия	0,33 ± 0,247*	0,75 ± 0,25	1,1 ± 0,221*
HCV субтип 3a, %	20 ± 20	23 ± 12,1*	70 ± 15,2*
HCV генотип 1, %	80 ± 20*	61,5 ± 14	20 ± 13,3*
Anti-HCV IgM, log ₂ 1/титр	1 ± 0,63	3,71 ± 1,66	0,9 ± 0,87
Отсутствие anti-HCV IgM %	66 ± 21,2*	14,2 ± 9,68*	70 ± 15,3*
Anti-core IgG, log ₂ 1/титр	11,5 ± 0,56	11,86 ± 0,29*	8,6 ± 1,45*
Anti-NS3 IgG, log ₂ 1/титр	6,2 ± 1,44	6,35 ± 1,13	5,4 ± 0,8
Anti-NS4 IgG, log ₂ 1/титр	5,66 ± 2,0*	2,14 ± 0,67	1,1 ± 0,48*
Anti-NS5 IgG, log ₂ 1/титр	1,7 ± 2,0	1,35 ± 0,95	1 ± 0,80

* — $p < 0,05$

уровня АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) — не зависят от содержания core-Ag в сыворотке крови (табл. 1). Корреляция между HCV core-Ag и АЛТ в нашем исследовании не выявлена. Однако ряд зарубежных авторов сообщают о наличии такой связи ($r = 0,7$) [7, 18]. Очевидно, необходимо дальнейшее изучение этой зависимости.

В группе с высоким содержанием HCV core-Ag (выше 2500 фмоль/л) получены косвенные данные в пользу иммуносупрессивного действия core-белка. Об этом свидетельствует различная частота выявления anti-HCV IgM, anti-core IgG и anti-NS4ab IgG в группах. При сравнении групп с умеренным и высоким содержанием core-Ag обнаружено достоверно более частое отсутствие anti-HCV IgM в группе с высокой концентрацией данного Ag ($p < 0,02$). Титры anti-core IgG также достоверно ($p < 0,05$) различались (табл. 1). При сравнении групп с низким и высоким содержанием core-Ag обнаружено различие в титрах anti-NS4ab IgG. В группе с высоким содержанием core-Ag титры anti-NS4ab IgG были достоверно ($p < 0,05$) ниже (табл. 1). У детей с высокими значениями HCV core-Ag в сыворотке крови обнаружено преобладание HCV субтипа 3a ($p < 0,05$) и более частое выявление ($p < 0,05$) фиброза ткани печени (табл. 1).

Соотношение РНК HCV на 1 фмоль/л core-Ag в нашем исследовании в среднем составило 379,9 МЕ/мл. В некоторых работах показано влияние генотипа на это соотношение [17]. Ряд авторов, исходя из теоретического

анализа и практических подсчетов, показали, что около 20% core-Ag связано с РНК [11, 18, 19]. Остальная доля core-белка может быть связана с дефектными нуклеокапсидами, не содержащими РНК [30]. При сравнении групп с умеренными и высокими значениями core-Ag нами обнаружено, что соотношение РНК HCV / HCV core-Ag не постоянно. В группе с умеренными и высокими значениями core-Ag это соотношение в среднем по группе равно $341 \pm 28,5$ и 499 ± 76 соответственно. Различия в этих группах имели характер тенденции ($t = 1,94$, а $p < 0,05$ при $t = 2,06$). Схожие данные приводятся и в других работах [18].

Заключение

Нами показано, что HCV core-Ag имеет высокую степень корреляционной зависимости с содержанием HCV РНК в сыворотке крови. HCV core-Ag является прямым маркером интенсивности репликации. Получены косвенные данные в пользу иммуносупрессивного действия HCV core-Ag при его содержании выше 2500 фмоль/л в сыворотке крови. Необходимо дальнейшее изучение причин данного явления. У детей с высокими значениями HCV core-Ag в сыворотке крови достоверно чаще выявляется фиброз ткани печени.

Содержание вирусной РНК и core-Ag в сыворотке не эквивалентные параметры. Дальнейшее сравнение их

связей с клиническими данными может выявить новую информацию о патогенезе и течении HCV-инфекции.

Определение HCV core-Ag может быть использовано как подтверждающий тест для оценки репликативной активности вируса, учитывая возможность быстрого получения результата исследования, и его низкую себестоимость. В случае хранения и транспортировки сыворотки с возможным нарушением правил температурного режима предпочтение лучше отдавать HCV core-Ag, как более стабильному маркеру. Также количественное определение HCV core-Ag ввиду хорошей корреляционной зависимости с ВН может служить более экономичным решением задач, направленных на назначение и контроля терапии.

Литература:

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2007–2013 годы в РФ. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии РФ. <http://75.rosпотребнадзор.ru>
2. Demonstration of a hepatitis C virus-specific antigen predicted from the putative core gene in the circulation of infected hosts / Takahashi K., Okamoto H., Kishimoto S., Munekata E. et al. // *Journal of General Virology*. — 1992. — 73. — P. 667–672.
3. Simple fluorescent enzyme immunoassay for detection and quantification of hepatitis C viremia / Tanaka T., Lau J.Y., Mizokami M., Orito E. et al. // *J. Hepatol*. — 1995. — 23 (6). — P. 742–745.
4. Serum levels of HCV RNA and core protein before and after incubation at 37 degrees C for 24 h / Nakamura M., Shimohashi N., Tada S., Kinukawa N. et al. // *Hepatol. Res.* — 2001. — 26; 19 (3). — P. 254–262.
5. High stability of enzyme immunoassay for hepatitis C virus core antigen-evaluation before and after incubation at room temperature / Tanaka Y., Takagi K., Fujihara T., Kitsugi K. et al. // *Hepatol. Res.* — 2003. — 26(4). — P. 261–267.
6. Development of a simple and highly sensitive enzyme immunoassay for hepatitis C virus core antigen / Aoyagi K., Ohue C., Iida K., Kimura T. et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 1999. — 37. — P. 1802–1808.
7. Komatsu F. Determination of serum hepatitis C virus (HCV) core protein using a novel approach for quantitative evaluation of HCV viraemia in anti-HCV-positive patients / Komatsu F., Takasaki K. // *Liver*. — 1999. — 19 (5). — P. 375–380.
8. A new assay for hepatitis C virus (HCV) core antigen detection: an alternative to nucleic acid technologies in positive or indeterminate anti-HCV subjects? / Icardi G., Bruzzone B., Gota F., Torre F. et al. // *Ann Ig.* — 2003. — 15 (6). — P. 863–870.
9. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period / Courouc A.M., Le Marrec N., Bouchardeau F., Razer A. et al. // *Transfusion*. — 2000. — 40 (10). — P. 1198–1202.
10. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative 'window' phase of hepatitis C infection / Peterson J., Green G., Iida K., Caldwell B. et al. // *Vox Sang.* — 2000. — 78. — P. 80–85.
11. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication / Bouvier-Alias M., Patel K., Dahari H., Beaucourt S. et al. // *Hepatology*. — 2002. — 36(1). — P. 211–218.
12. Comparative evaluation of the total hepatitis C virus core antigen, branched-DNA, and amplicor monitor assays in determining viremia for patients with chronic hepatitis C during interferon plus ribavirin combination therapy / Veillon P., Payan C., Picchio G., Maniez-Montreuil M. et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — 41 (7). — P. 3212–3220.
13. Serum levels of hepatitis C virus core antigen as a marker of infection and response to therapy / Soffredini R.I., Rumi M.G., Parravicini M.L., Ronchi G. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — 99 (9). — P. 1738–1743.
14. Evaluation of the core antigen assay as a second-line supplemental test for diagnosis of active hepatitis C virus infection / Krajden M.I., Shivji R., Gunadasa K., Mak A. et al. // *J Clin Microbiol.* — 2004; 42 (9). — P. 4054–4059.
15. Detection of HCV core antigen in human serum and plasma with an automated chemiluminescent immunoassay / Muerhoff A.S., Jiang L., Shah D.O., Gutierrez R.A. et al. // *Transfusion*. — 2002. — 42. — P. 349–356.
16. A new sensitive and automated chemiluminescent microparticle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen / Morota K., Fujinami R., Kinukawa H., Machida T. et al. // *J. Virol. Methods*. — 2009. — 157 (1). — P. 8–14.
17. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification / Ross R.S., Viazov S., Salloum S., Hilgard P. et al. // *Clin Microbiol.* — 2010. — 48 (4). — P. 1161–1168.
18. New automated hepatitis C virus (HCV) core antigen assay as an alternative to real-time PCR for HCV RNA quantification / Park Y., Lee J.H., Kim B.S., Kim do Y. et al. // *J Clin Microbiol.* — 2010. — 48(6). — P. 2253–2256.
19. Strong correlation between liver and serum levels of hepatitis C virus core antigen and RNA in chronically infected patients / Descamps V., O.P. de Beecq A., Plassart C., Brochet E. et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2012. — 50(2): 465–458.
20. Japanese reference panel of blood specimens for evaluation of hepatitis C virus RNA and core antigen quantitative assays / Murayama A., Sugiyama N., Watashi K., Masaki T. et al. // *Clin Microbiol.* — 2012. — 50 (6). — P. 1943–1949.
21. Performance and clinical utility of a novel fully automated quantitative HCV-core antigen assay / Mederacke I., Wedemeyer H., Ciesek S., Steinmann E. et al. // *J. Clin. Virol.* — 2009. — 46. — P. 210–215.
22. Therapy-induced clearance of HCV core antigen from plasma predicts an end of treatment viral response / R.S. Tedder, P. Tuke, N. Wallis, M. Wright et al. // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2013. — 20. — P. 65–71.
23. О диагностической значимости определения core-антигена вируса гепатита С / Е.Н. Кудрявцева, М.И. Корабельникова, К.С. Красавченко, О.Н. Ястребова и др. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2013. — № 6(73). — С. 32–36.
24. Hepatitis C virus core protein binds to apolipoprotein All and its secretion is modulated by fibrates / Sabile A., Perlemuter G., Bono F., Kohara K. et al. // *Hepatology*. — 1999. — 30. — P. 1064–1076.
25. Hepatitis C virus core protein-induced loss of LZIP function correlates with cellular transformation / Jin D.Y., Wang H.L., Zhou Y., Chun A.C. et al. // *EMBO J.* — 2000. — 19. — P. 729–740.
26. Large MK. Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence / Large M.K., Kittlesen D.J., Hahn Y.S. // *J. Immunol.* — 1999. — 162 (2). — P. 931–938.
27. Demonstration and distribution of HCV RNA sequences by in situ hybridization and HCV-related proteins by immunohistochemistry in the liver tissue of patients with chronic HCV infection / Sansonno D., Cornacchiolo V., Iacobelli A.R., Gatti P. et al. // *Pathobiology*. — 1995. — 63 (5). — P. 239–248.
28. Писарев А.Г. Ультразвуковая оценка степени фиброзирования печени при хронических вирусных гепатитах у детей // *Мед. визуализация*. — 2001. — Спец. вып. — С. 48–53.
29. Генетический полиморфизм и эффективность противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С / Л.И. Николаева, Е.И. Самохвалов, С.В. Альховский, А.В. Колотвин и др. // *Вестник РУДН, серия «Медицина»*. — 2012. — № 2. — С. 81–88
30. Nonenveloped nucleocapsids of Hepatitis C Virus in the Serum of Infected Patients / P. Maillard, K. Krawczynski, J. Nitkiewicz, C. Bronnert, M. et al. // *J. Virol.* — 2001. — 75 (17). — P. 8240–8246.