
ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА В

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

**НИЖНИЙ НОВГОРОД
2007**

Иголкина С.Н., технолог отдела по производству тест-систем для выявления маркеров гепатита В

Шарипова И.Н., старший научный сотрудник отдела генно-инженерной биотехнологии

Уланова Т.И., д.б.н., директор по науке

Бурков А.Н., д.м.н., профессор, генеральный директор

ООО «НПО «Диагностические системы»

СОДЕРЖАНИЕ

Эпидемиология вирусного гепатита В	4
Мутанты вируса гепатита В	6
Маркеры вируса гепатита В	6
«ДС-ИФА-НВsAg»	14
«ИФА-АНТИ-НВс-М-СКРИН»	17
«ДС-ИФА-АНТИ-НВс»	18
«ДС-ИФА-НВеAg»	18
«ДС-ИФА-АНТИ-НВе»	21
«ДС-ИФА-АНТИ-НВs»	22
Литература	23

Гепатит В (ГВ) является одним из самых распространенных и опасных вирусных инфекционных заболеваний человека, что обусловлено высокой устойчивостью возбудителя во внешней среде и широким спектром клинико-эпидемиологических особенностей. Истинная распространенность гепатита В значительно превышает регистрируемую заболеваемость. Большое число лиц, инфицированных вирусом ГВ, становятся хроническими носителями этого вируса и резервуаром инфекции, иногда не подозревая об этом. ГВ опасен не только тяжестью течения, высокой летальностью, но и развитием хронических форм с переходом в цирроз и первичную карциному печени, особенно у лиц, которые были инфицированы в раннем детстве. Россия относится к регионам с высоким уровнем распространенности ГВ, что представляет реальную угрозу для здоровья населения. В конце 90-х годов наблюдался выраженный подъём заболеваемости ГВ, при этом неуклонно возрастало число носителей возбудителя. В последние годы существенно изменилась возрастная структура заболевших ГВ, среди которых от 70 до 80% составляют лица в возрасте от 15 до 29 лет, что обусловлено парентеральным употреблением наркотических веществ. (Онищенко, 2003).

Эффективных специфических средств лечения ГВ нет. Единственным действенным способом борьбы с ним является массовая профилактическая вакцинация населения. Благодаря внедрению национальной программы вакцинации, начиная с 2001 года наметилась некоторая тенденция к снижению заболеваемости ГВ. Повсеместное ис-

пользование одноразового медицинского инструментария, исследование образцов сывороток крови на маркеры ГВ с помощью высокочувствительных методов третьего поколения также вносят существенный вклад в дело борьбы с ГВ.

Однако, несмотря на принимаемые меры, эпидемическая ситуация с ГВ остается достаточно серьезной и требует постоянного расширения и совершенствования профилактических мероприятий.

Эпидемиология вирусного гепатита В

Вирусный гепатит В - инфекционное заболевание, которое характеризуется тяжелым воспалительным поражением печени (Tiollais, 1985; Ganem, 1987). Формы болезни - от носительства вируса до острой печеночной недостаточности, цирроза и рака печени. Исход заболевания определяется особенностями иммунного статуса и возрастом заболевшего. Источниками возбудителя инфекции являются больные острыми и хроническими формами болезни, а также лица с субклиническим течением инфекционного процесса и здоровые носители. Больные становятся инфекционно опасными с конца инкубационного периода. Как носители вируса, так и больные хроническими ГВ могут сохранять эпидемическое значение в течение всей жизни.

ГВ передается через кровь и контактным, преимущественно половым путем. Большому риску подвергаются медики, имеющие частые контакты с кровью. Вирус может передаваться от матери к ребенку во время беременности или непосредственно при родах.

До 80% новых случаев заражения ГВ связано с внутривенным употреблением наркотиков. Реализации путей передачи инфекции способствует продолжительная и интенсивная вирусемия у источников инфекции, часто не имеющих внешних признаков болезни. Для эффективного заражения достаточно 10^{-5} мл инфицированной сыворотки крови.

При ГВ отсутствуют сезонные подъемы заболеваемости. Регистрируются как спорадические случаи, так и вспышки ГВ. Лица, перенесшие гепатит В и имеющие антитела к поверхностному антигену вируса (анти-НВs), повторно не заражаются.

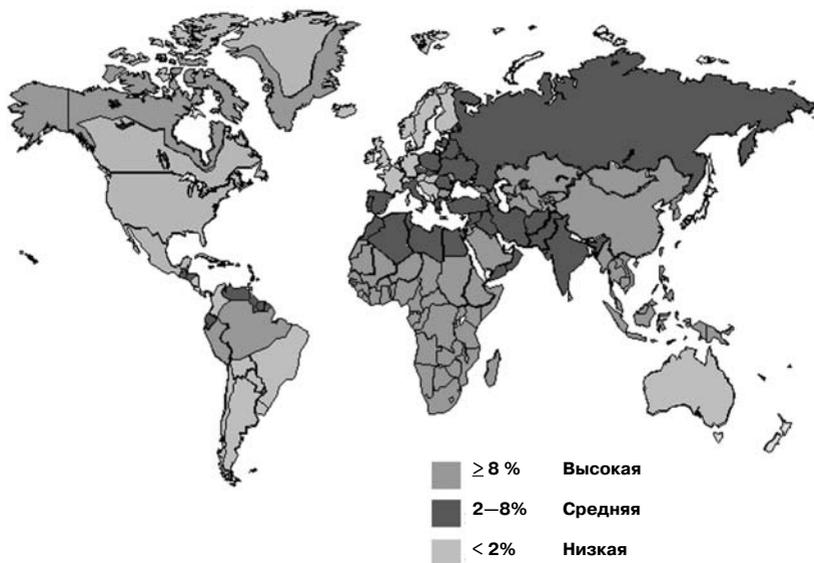
ВГВ высокоустойчив к внешним воздействиям. В условиях комнатной температуры вирус сохраняется 3 месяца,

в холодильнике 6 месяцев, в замороженном виде 15-20 лет, в высушенной плазме - 25 лет. Вирус теряет инфекционность при автоклавировании при температуре 120 °С через 45 минут, при стерилизации сухим паром - в течение 60 мин при 180 °С или при кипячении в течение 30 минут.

Показателем широты распространения ВГВ служит выявления поверхностного антигена ВГВ (НВsAg) и антител к сог-антигену ВГВ. Выделяют регионы с низкой (менее 2% населения) (Северная, Западная, Центральная Европа, Австралия, Северная Америка), со средней (2-8% населения) (Восточная Европа, Россия и др.) и высокой (8-20% населения) частотой носительства НВsAg (Юго-Восточная Азия, тропическая Африка и др.) (рис. 1).

Рисунок 1

Географическая распространённость гепатита В



Мутанты вируса гепатита В

Мутанты ВГВ - варианты вируса гепатита В, отличающиеся от прототипных штаммов ВГВ нуклеотидными последовательностями ДНК (Ющук, Климова, 2000). Возможность выявления мутантов появилась после разработки методов генной инженерии, позволяющих определить нуклеотидную последовательность генома различных изолятов вируса. ВГВ обладает высокой генетической вариабельностью из-за наличия в цикле репликации этапа обратной транскрипции с образованием прогена. Большинство мутаций не вызывают изменений свойств вируса, его антигенов или течения инфекционного процесса. Однако, выявлены мутантные штаммы, которые ассоциируются с такими изменениями.

Мутации, происходящие в ДНК ВГВ, могут привести к модификации или элиминации эпитопов, изменению действия белков вируса на инфицированные гепатоциты, изменению репликации ДНК, сборки вирусных частиц и секреции вирусных белков.

С наличием множественных мутаций в различных генах ВГВ связывают случаи обнаружения ДНК ВГВ в печени больных острым и хроническим ГВ при отрицательных результатах тестирования серологических маркеров инфицирования вирусом.

Заболевание, вызванное мутантами ВГВ, может протекать с быстрой хронизацией или фульминантно.

В настоящее время описаны мутации всех 4 генов ВГВ.

Маркеры вируса гепатита В

Антигены ВГВ совместно с вырабатываемыми на них антителами пред-

ставляют комплекс специфических маркеров ГВ, индикация которых имеет важное диагностическое, прогностическое, клиническое и эпидемиологическое значение.

Поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) составляет наружную оболочку ВГВ (Холмс, 1989) и синтезируется в цитоплазме гепатоцитов обычно в избытке. Небольшое его количество участвует в формировании новых вирусных частиц, а остальная часть секретируется в межклеточное пространство и поступает в кровь.

Концентрация HBsAg в крови колеблется от нескольких пикограмм до сотен микрограмм и иногда приближается к концентрации нормальных сывороточных белков. По химическому составу HBsAg состоит из белков, гликопротеидов, липопротеидов и липидов (до 30% от общего состава) клеточного происхождения. Средняя молекулярная масса частиц HBsAg/adv от 3,7 до 4,6 kd (Chairez, 1975), константа седиментации колеблется от 39 S до 54 S. Частица HBsAg состоит из нескольких сотен молекул белков.

HBsAg является серологически гетерогенным и представляет собой сложный антигенный комплекс, в состав которого входят несколько антигенных детерминант: «а» - общая группоспецифическая детерминанта, «у» или «d», «г» или «w» - две пары аллельных или подтиповых детерминант. Известны антигенная гетерогенность w- детерминант и добавочные детерминанты, такие как q, x или g (Courouse-Pauty, 1974; Courouse, 1975).

Сочетание антигенных детерминант HBsAg определяет его субтипы. Выявлено десять основных субтипов антиге-

на: ауw 1, ауw 2, ауw 3, ауw 4, ауr, адw 2, адw 4, адr, адrq+, адrq- (Courouse, 1975; Козловская 1986). Встречаются сообщения о выделении на Дальнем Востоке необычных субтипов детерминант HBsAg (awr, адwr, адуw, адуr, адуwr) (Courouse, 1975).

До настоящего времени не обнаружена корреляция между видом субтипа и тяжестью заболевания, его течением или хронизацией острого ГВ. Указанные иммунологические варианты детерминированы изменением в S-гене.

При изучении уровня распространения субтипов в различных географических регионах мира было установлено, что на конкретных территориях наблюдается превалирование одного из них. По этому признаку вся территория земного шара разделена на четыре зоны.

- Зона «Y» (HBsAg/ау) - Средний Восток, Иран, Пакистан, Южно-Европейские страны, Африка. Частота выявле-

ния HBsAg субтипа ау в России, Украине и Узбекистане составляет 65-98%; в Литве, Латвии, Молдове - 72-84%.

- Зона «D» (HBsAg/адw) - Северные и Центральные районы Европы, Америки и Африки, Таиланд, Индонезия, Гвинея.

- Зона «R» (HBsAg/адr) - Юго-Восточная Азия (Китай, Япония, Корея), Дальний Восток.

- Смешанная зона - центральные зоны Океании.

Поскольку каждый субтип ассоциируется с конкретными географическими районами, их определение имеет большое значение в эпидемиологическом плане.

Общая группоспецифическая «а»-детерминанта HBsAg состоит из двух гидрофильных регионов («петель») (рис. 2).

В зонах «петель» происходят замены, обусловленные точечными мутациями ДНК-региона ВГВ, кодирующего «а»-детерминанту. Аминокислотная

Рисунок 2

Структурная модель детерминанты а

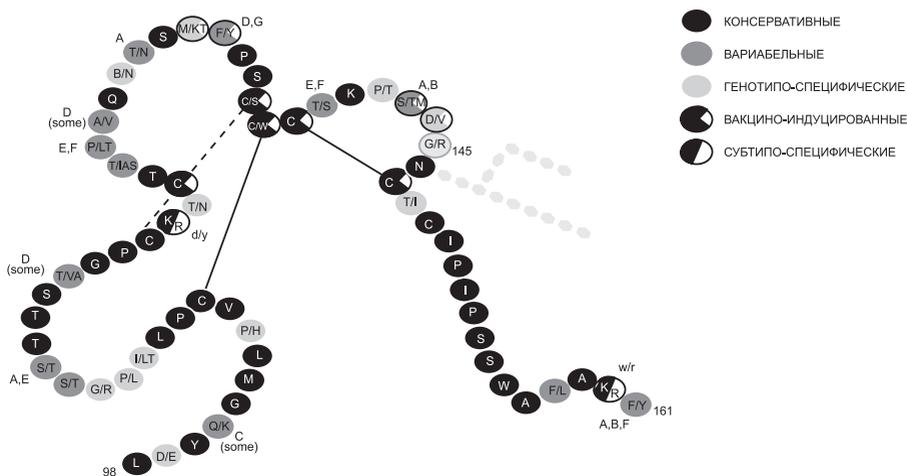
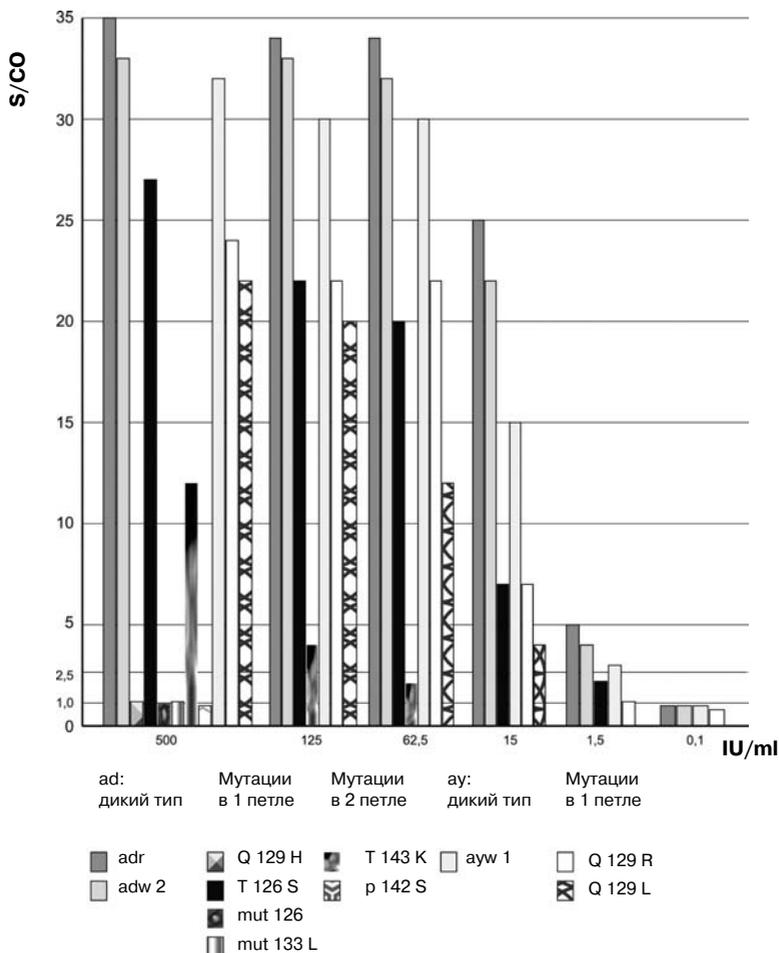


Рисунок 3

Степень реактивности различных субтипов диких и мутантных форм HBsAg в тест-системе «ДС-ИФА-HBsAg»



гетерогенность «а» - детерминанты HBsAg может оказывать существенное влияние на его антигенные свойства.

На рисунке 3 представлены результаты исследования иммунореактивности различных субтипов диких и мутантных форм HBsAg. Дикие типы - adr и adw2 в отличие от мутантных выявляются в

ИФА с более высокими показателями оптической плотности. Мутации во второй петле (138-147 ак) HBsAg приводят к более значительному снижению реактивности (степени реагирования) HBsAg с антителами, чем мутации в первой петле (124-137 ак). При концентрации HBsAg 0,1 МЕ/мл выявляются

только дикие формы HBsAg и один из вариантов субтипа ау с мутацией в первой петле (Q129R). Следовательно, мутации во второй петле детерминанты «а» оказывают большее влияние на антигенную структуру HBsAg, чем мутации, возникающие в первой петле.

Детерминанта «а» является основной мишенью для нейтрализующих антител, поэтому иммунизация не всегда дает защиту против вариантов ВГВ, имеющих аминокислотные замены внутри этого региона (Zuckerman, 2000). Всеобщая вакцинация ускорила накопление мутантов по «а» детерминанте HBsAg, т. е. изменение аминокислотных последовательностей, критичных для иммунного ускользания у вакцинированных, что привело к необходимости разработки новых стратегий вакцинации.

HBsAg является основным серологическим маркером ВГВ, свидетельствующим о возможном его присутствии при острой или хронической инфекции или носительстве вируса. Он играет ключевую роль в диагностике и изучении этиологии, патогенеза, клиники и профилактики этой инфекции (Михайлов, 1988). При установлении этиологического диагноза ГВ HBsAg может быть первым маркером инфекции и служить одним из основных индикаторов для постановки диагноза.

HBsAg появляется в крови через 1-2 недели после инфицирования, т.е. может быть обнаружен в инкубационном периоде до появления клинических симптомов, иногда одновременно с вирусной ДНК, ДНК-полимеразой и несколько опережает появление HBsAg. Концентрация HBsAg в этот период может быть очень незначительной. При дальнейшем развитии инфекции кон-

центрация HBsAg существенно увеличивается вместе с подъемом активности АЛАТ и в период разгара болезни достигает 100-500 мкг в 1 мл крови.

Момент появления HBsAg в крови зависит от инфицирующей дозы вируса, индивидуальных особенностей иммунной системы организма.

Раннее выявление HBsAg может соответствовать высокой инфицирующей дозе, например, при посттрансфузионном гепатите, а преимущественная продолжительность циркуляции - более высокой исходной концентрации, а также тяжести течения заболевания. Если в процессе развития заболевания HBsAg перестает обнаруживаться в крови, это не обязательно соответствует полной санации организма и выздоровлению. У части больных в крови присутствует ВГВ-ДНК, что характеризует их потенциальную эпидемическую опасность (Elghouzzi, 1995). С другой стороны, обнаружение HBsAg не обязательно свидетельствует об инфекционной опасности больного, т.к. он не является маркером активной репликации ВГВ (Соринсон, 1997).

При проведении динамического контроля за заболеванием HBsAg может служить маркером, позволяющим прогнозировать течение инфекции.

При исходных низких титрах HBsAg у больных острым ГВ продолжительность его циркуляции обычно не превышает 30 дней, что свидетельствует о благоприятном прогнозе течения заболевания. Если концентрация HBsAg в начальном периоде болезни высока, то только через 60 дней наблюдения можно прогнозировать его исчезновение из циркуляции.

Если HBsAg исчезает из циркуляции

через 1,5 месяца, то это свидетельствует о выздоровлении после острого ГВ. Если HBsAg циркулирует в крови около 3-х месяцев, а затем исчезает, то это означает выздоровление после прогредиентного течения ГВ. Сохранение HBsAg в крови более 6 месяцев свидетельствует о хронизации патологического процесса.

Быстрое исчезновение HBsAg в первые дни желтухи с появлением анти-HBs и анти-HBe служит неблагоприятным прогностическим признаком и нередко предшествует фульминантному гепатиту. При этом имеет место гипериммунный или гиперреактивный вариант фульминантного ГВ.

Длительное пожизненное выявление HBsAg в крови людей, без каких-либо клинических проявлений инфекции, означает «носительство» HBsAg. Чаще всего это состояние возникает при клинически латентной интегративной форме хронического ГВ. Обычно это хроническое носительство не отдельного HBsAg, а полного вириона. В этом случае в крови носителей HBsAg можно обнаружить антитела к HBcorAg класса IgG, а при высокой концентрации HBsAg в крови носителей могут обнаруживаться HBeAg и ДНК, что характеризует активную вирусную репликацию. Встречаются и HBeAg-негативные носители HBsAg, которые менее инфекционно опасны. Однако среди них могут оказаться лица с мутантным е-минус штаммом ВГВ. В крови этих носителей методом ПЦР может обнаруживаться вирусная ДНК. Формирование хронического носительства HBsAg обусловлено снижением иммунологической реактивности у этой группы больных.

В ряде случаев ДНК вируса встраивается в ДНК гепатоцита не полностью, а частично, только тем участком, который кодирует синтез HBsAg. В этих случаях HBsAg синтезируется без других компонентов вириона. Такая ситуация возникает при здоровом носительстве HBsAg.

Изучение распространенности HBsAg среди населения показало наличие бессимптомных носителей HBsAg, могло установить их роль как основного резервуара инфекции, способствовало уточнению групп риска. В службе переливания крови отстранение от донорства лиц с наличием HBsAg привело к существенному снижению пост-трансфузионных вирусных гепатитов.

Методы выявления HBsAg условно разделяются на три поколения:

- 1) реакция преципитации в геле;
- 2) реакция встречного иммуноэлектрофореза; реакция связывания комплекса; реакция латекс-агглютинации; метод флюоресцирующих антител; иммуно-электронная микроскопия;
- 3) реакция обратной пассивной гемагглютинации; радиоиммунный, иммуноферментный анализы.

Широкое применение в здравоохранении и в научных исследованиях нашли методы третьего поколения. Центральное место при этом занимают диагностические системы для иммуноферментного анализа из-за их высокой чувствительности (от 0,05 до 0,1 нг/мл), экспрессности, возможности проведения массовых обследований. Высокая специфичность этих систем обеспечивается обязательным проведением подтверждающего теста.

Сердцевинный антиген (HBcorAg) вы-

является в ядрах пораженных гепатоцитов гистохимическими методами при биопсии печени. В сыворотке и плазме крови HBsAg в свободном виде не определяется, однако, являясь сильным иммуногеном, вызывает образование антител (анти-HBcor).

Антитела класса IgM против HBsAg (анти-HBcor-IgM) являются маркером активной вирусной репликации и показателем острой фазы ГВ. Они появляются через 1—2 недели после обнаружения HBsAg, достигают максимальных значений на высоте желтушного периода через 2-3 месяца с момента обнаружения HBsAg, а затем их уровень снижается (Михайлов, 1990). При хроническом ГВ с активной вирусной репликацией анти-HBcor-IgM, как правило, определяются у всех больных. Для хронического ГВ без активной репликации характерно транзиторное появление анти-HBcor-IgM, а их исчезновение указывает на благоприятный прогноз.

Особенно информативным бывает определение анти-HBcor-IgM в случае возникновения микстгепатита. Обнаружение HBsAg в этих случаях, казалось бы, подтверждает ГВ, но отрицательные результаты на анти-HBcor-IgM позволяют однозначно интерпретировать такие случаи, как наложение другого вирусного гепатита на хроническое носительство ВГВ. И, наоборот, выявление анти-HBcor-IgM, независимо от наличия HBsAg указывает на активно текущий ГВ. У части больных (4-20%) при невозможности обнаружения поверхностного антигена анти-HBc-IgM является единственным серологическим маркером инфицирования HBV (Бюргер, Новицкий, 1988).

Антитела класса IgG против HBsAg (анти-HBcor-IgG) появляются в сыворотке после обнаружения анти-HBcor-IgM или почти одновременно с ними. Однако титры IgM и IgG анти-HBcor существенно различаются. Анти-HBcor-IgG достигают максимальных титров через 5—6 месяцев после появления HBsAg и пожизненно циркулируют в крови, нередко в довольно высоких титрах.

Выявление анти-HBcor является важным критерием диагностики ГВ, особенно при прекращении индикации HBsAg. В фазу так называемого «окна», после исчезновения HBsAg и до появления анти-HBs, анти-HBcor становятся единственными серологическими маркерами ВГВ.

Е-антиген ВГВ (HBeAg) ассоциируется с высокой инфекционностью крови, свидетельствуя об активной репликации ВГВ (Mark, 2000). Установлено, что высокие титры HBeAg соответствуют высокой ДНК-полимеразной активности, всегда сочетаются с обнаружением полных частиц Дейна. При попадании сыворотки, содержащей HBeAg, в кровь здорового человека опасность заражения во много раз выше, чем при контаминации кровью уже после наступления сероконверсии.

При остром ГВ HBeAg обнаруживается в крови на ранних этапах инфекционного процесса уже при первых клинических проявлениях болезни, отставая на неделю от HBsAg. При циклическом течении острого ГВ, особенно при легкой форме болезни, его циркуляция транзиторна. HBeAg, как правило, перестает обнаруживаться в крови при еще продолжающейся HBs-антигемии (Соринсон, 1997).

Обнаружение HBeAg в крови пациентов после 2-х месяцев заболевания обозначает хронизацию патологического процесса (Жданов с соавт., 1986).

Хронический ГВ с высокой репликативной активностью (репликативный ГВ) характеризуется циркуляцией свободного HBsAg в крови в течение длительного времени после инфицирования (6 месяцев - несколько лет).

Хронический ГВ с низкой репликативной активностью (интегративный ГВ) характеризуется тем, что спустя 6 месяцев от начала заболевания в результате сероконверсии в крови пациентов появляются антитела к HBeAg, а сам он перестает обнаруживаться.

Были идентифицированы вирусы, у которых в пре-ядерном регионе обнаруживался стоп-кодон, вследствие чего блокировался синтез HBeAg (Jinghsung ou, 1997; Carman, 1989; Shunichi Sato, 1995). У больных, инфицированных этим мутантом определялись HBsAg, анти-HBe, ВГВ-ДНК, но не обнаруживался HBeAg. Такие больные имеют обычно гистологическую картину, быстро прогрессирующую в направлении цирроза.

Антитела к HBeAg (анти-HBe) при остром ГВ циклического течения обнаруживаются в крови в сравнительно ранние сроки. Уже при первичном обследовании у значительной части больных свободный HBeAg не обнаруживается. Вскоре, с небольшим разрывом, появляются анти-HBe. Обычно это происходит на 2—3 неделе желтушного периода, что позволяет прогнозировать благоприятный исход заболевания.

Циркулируют анти-HBe в крови чаще на протяжении 2-5 лет, реже несколько

месяцев. Наступление сероконверсии HBeAg-анти-HBe знаменует резкое снижение активности инфекционного процесса (Ющук, Климова, 2000).

Благоприятному прогнозу с потенциальной вероятностью выздоровления в отдаленном будущем соответствует быстрое нарастание содержания анти-HBe. И, наоборот, монотонные показатели титров анти-HBe без тенденции к их нарастанию, преимущественно регистрируются у хронических латентных носителей HBsAg или при малосимптомных формах хронического ГВ.

В случае хронического ГВ с высокой репликативной активностью анти-HBe могут образовываться спустя много лет после появления антител к HBeAg или вовсе не появляться.

Антитела к поверхностному антигену (анти-HBs) вырабатываются в ответ на HBsAg в период реконвалесценции спустя 3—4 недели, а иногда через 6 недель после исчезновения HBsAg. Сроки появления анти-HBs зависят от особенностей иммунологического статуса больного, активности его ответной реакции.

Антитела к HBsAg свидетельствуют о ранее перенесенной инфекции или о наличии поствакцинальных антител (по данным ВОЗ, защитный уровень анти-HBsAg против ВГВ—10 мМЕ/мл).

Анти-HBs достигают максимальной концентрации через 1—2 года, с последующим постепенным снижением уровня вплоть до не обнаруживаемых концентраций. Титр анти-HBs редко бывает высоким. У 10—15% реконвалесцентов после острого ГВ, даже спустя годы после исчезновения HBsAg, анти-HBs не обнаруживаются. С другой

стороны, анти-НВs могут сохраняться пожизненно. При хроническом течении ГВ у части больных анти-НВs обнаруживаются при продолжающейся НВs-антигенемии.

Обнаружение анти-НВs на фоне клинического улучшения у больных ГВ, особенно в сочетании с анти-НВе, рассматривают как надежный критерий

развития постинфекционного протективного иммунитета, выздоровления после острого ГВ. Накопление анти-НВs в крови является наиболее информативным тест-контролем, подтверждающим эффективность вакцинации против ВГВ-инфекции. Обнаружение анти-НВs в острую фазу ГВ рассматривается как прогностически неблагоприятный признак,

Предлагаем вашему вниманию следующие препараты производства ООО «НПО «Диагностические системы»:

ДС-ИФА-НВsAg

ДС-ИФА-НВsAg-0,01

ИФА-НВsAg - подтверждающий тест

ДС-ЭРИТРО-НВsAg

ДС-ИФА-АНТИ-НВs

ДС-ЭРИТРО-АНТИ-НВs

ДС-ИФА-АНТИ-НВс

ИФА-АНТИ-НВс-М-СКРИН

ДС-ИФА-АНТИ-НВе

ДС-ИФА-НВеAg

ОСО НВsAg 42-28-311-06П

**Контрольная панель сывороток,
содержащих и не содержащих НВsAg**

**Контрольная панель мутантных вариантов
НВsAg субтипов ауw1 и adw2**

ВЛК-НВsAg

предвещающий угрозу фульминантно-го течения ГВ с гипериммунной комой (Соринсон, 1997).

«ДС-ИФА-НВsAg»

Тест-система «ДС-ИФА-НВsAg» была разработана в ООО «НПО «Диагностические системы» в 1997 году. Высокое качество диагностикума было подтверждено на сравнительных испытаниях диагностических иммуноферментных тест-систем, которые проводились МЗ РФ совместно с ГИСК им. Л.А.Тарасевича 1 апреля 1998 г., 28 марта 2000 г., 1 апреля 2002 г. «ДС-ИФА-НВsAg» была единственной отечественной тест-системой, которая по чувствительности (0,1 нг/мл) и специфичности не уступала зарубежным аналогам фирм: «Roche» (Швейцария), «Organon Teknika» (Нидерланды), «Sanofi Diagnostics Paster» (Франция), «Behring» (Германия). В 1998 году согласно приказу МЗ РФ от 29.09.98 г. № 282, в 2000 году согласно приказу МЗ РФ от 30.10.2000 г. № 384, в 2002 году согласно приказу МЗ РФ от 21.10.2002 № 322 она была рекомендована для обследования доноров крови, органов и тканей человека, больных острыми и хроническими гепатитами и скрининга населения.

Схема проведения иммуноферментного анализа представлена на рисунке 4.

Тест-система позволяет выявлять НВsAg в сыворотке (плазме) крови человека в концентрации от 0,1 до 0,05 нг/мл. Указанная чувствительность была подтверждена при исследовании панелей сывороток и стандартов, содержащих НВsAg (табл. 1, табл. 2).

В отделе по проблемам вирусных гепатитов Центра по контролю заболеваемости (г. Атланта, США), в феврале 2004 г. проведено исследование чувствительности тест-системы «ДС-ИФА-НВsAg» с использованием панели Boston Biomedica, Inc. (Табл. 3, табл. 4). Чувствительность тест-системы «ДС-ИФА-НВsAg» аттестована по отраслевому стандартному образцу НВsAg ВГВ «ОСО-НВsAg», разработанному в ООО «НПО «Диагностические системы» совместно с ГИСК им. Л.А.Тарасевича. «ОСО-НВsAg» аттестован по международным стандартам и рекомендован ГИСК им. Л.А.Тарасевича для определения чувствительности иммуноферментных тест-систем и концентрации НВsAg в сыворотке или плазме крови. Международный стандарт «International Standard for hepatitis B Surface antigen» (subtype ad) (NIBSC code 80/549) и второй НВsAg британский рабочий стандарт (Second British working standard for НВsAg - 0,5 UI/ml - NIBSC code: 99/640-002-WI) были получены из Лондонского

Рисунок 4

Схема проведения иммуноферментного анализа



Таблица 1

**Результаты выявления HBsAg на сравнительных испытаниях 2002 г.
(ВВИ Panel MHA 402)**

№	Концентрация HBsAg нг/мл	ООО «НПО «Диагностические системы», «ДС-ИФА-HBsAg» ОПобр./ОПкр.	“BIO-RAD”, “Monolisa-AgHBs Plus» ОПобр./ОПкр.	ЗАО «Ниармедик-плюс», «Мигех HBsAg Версия 3» ОПобр./ОПкр.
1	отр.	0,7	0,6	0,56
2	отр.	0,5	0,6	0,56
3	отр.	0,5	0,5	0,56
4	отр.	0,5	0,4	0,58
5	1,0 ad	6,6	4,4	3,2
6	0,6 ad	4,6	3,5	3,9
7	0,2 ad	2,0	1,2	1,2
8	0,9 ay	7,0	3,7	4,5
9	0,8 ay	6,7	4,6	4,2
10	0,6 ay	5,6	3,6	2,7
11	0,4 ay	3,5	2,5	2,5
12	0,2 ay	1,7	1,0	1,3
13	0,1 ay	1,5	0,9	1,9
14	Поз. 2-3	20,3	4,6	17,1
15	Поз. 2-3	18,5	4,4	15,8
16	Поз. 1-1,5	11,7	7,8	8,0
17	Поз. 0,5-0,7	5,0	2,5	2,9
18	Поз. 0,5-0,7	5,0	2,8	5,6
19	Поз. 0,1-0,25	1,5	1,3	1,9
20	Поз. 0,1-0,25	1,2	0,9	1,5

Таблица 2

**Результаты выявления HBsAg на сравнительных испытаниях 2002 г.
при использовании отраслевого образца ОСО 42-28-31-00**

№	Концентрация HBsAg нг/мл	ООО «НПО «Диагностические системы», «ДС-ИФА-HBsAg» ОПобр./ОПкр.	«BIO-RAD», «Monolisa-AgHBs Plus» ОПобр./ОПкр.	ЗАО «Ниармедик-плюс», «Мигех HBsAg Версия 3» ОПобр./ОПкр.
1	2,0	25,8	11,1	16,8
2	1,0	14,4	6,3	9,6
3	0,5	9,2	3,6	5,3
4	0,25	4,8	1,8	2,7
5	0,1	2,4	1,2	1,6
6	0,05	1,2	0,7	0,9

Таблица 3

**Оценка чувствительности тест-системы «ДС-ИФА-НВsAg»
(панель Boston Biomedica, Inc Hepatitis B
Surface Antigen Sensitivity Panel 1 (РНА 807))**

№	Субтип	Конц., МЕ/мл	ООО «НПО «Диагностические системы», «ДС-ИФА-НВsAg» ОПобр./ОПкр.	«Abbott», «Auszyme Monoclonal» ОПобр./ОПкр.
РИА 807-01	Ad	0.89	10.1	11.8
РИА 807-02	Ad	0.43	6.3	6.3
РИА 807-30	Ad	0.28	3.5	3.9
РНА 807-04	Ad	0.23	2.4	3.3
РИА 807-05	Ad	0.17	2.3	2.5
РНА 807-06	Ad	0.13	1.7	2.0
РНА 807-07	Ad	0,12	1,6	1,7
РНА 807-08	Ad	0.08	1,4	1.1
РНА 807-09	Ad	0.05	13	0.9
РНА 807-10	Ad	0.02	0.8	0.4
РНА 807-11	Ay	0.82	10.6	8.8
РНА 807-1 2	Ay	0.4	3.8	4.8
РНА 807-13	Ay	0.28	4.1	4.6
РНА 807-1 4	Ay	0.23	3.0	3.2
РНА 807-1 5	Ay	0.18	2.5	2.6
РНА 807-1 6	Ay	0.13	2.1	1.9
РНА 807-1 7	Ay	0.10	1.9	1.4
РНА 807-1 8	Ay	0.07	1.4	1.2
РНА 807-1 9	Ay	0.05	0.9	0.9
ОРНА 807-20	Ay	0.02	0.6	0.4
РНА 807-21		0.00	0.3	0.0

Таблица 4

**Оценка чувствительности тест-системы
«ДС-ИФА-НВsAg» (панель Boston Biomedica, Inc
Hepatitis B seroconversion Panel (PHM 933), Subtype ad)**

№	Дни с первого забора крови	ООО «НПО «Диагностические системы», «ДС-ИФА-НВsAg» ОПобр./ОПкр.	«Abbott», «Auszyme Monoclonal» ОПобр./ОПкр.	«Ortho-Clinical Diagnostics», «Ortho Test System 3» ОПобр./ОПкр.
РИМ 933-01	0	0,8	0,2	0,5
РНМ 933-02	3	1,2	0,3	0,2
РИМ 933-03	7	1,4	1,4	1,2
РНМ 933-04	10	1,8	2,9	3,3
РНМ 933-05	14	5,7	15,2	16,7
РНМ 933-06	84	50,3	over	>81,2

Национального института биологических стандартов и контролей. 1 нг/мл эквивалентен 1 МЕ/мл.

Как видно из таблицы 3, чувствительность тест-системы «ДС-ИФА-НВsAg» составляет 0,05 - 0,07 нг/мл (МЕ/мл).

В 2007 году начат выпуск тест-системы для определения НВsAg с чувствительностью 0,01 МЕ/мл - «ДС-ИФА-НВsAg-0,01».

«ИФА-НВsAg-подтверждающий тест»

Одноэтапный тест для подтверждения специфичности результатов выявления НВsAg в сыворотке (плазме) крови человека.

«ИФА-НВsAg-подтверждающий тест» содержит два компонента: нейтрализующий и контрольный реагенты. Тест основан на реакции между НВsAg, содержащемся в образце, и поликлональными антителами козы к НВsAg (нейтрализующий реагент), дополнительно введенными в инкубационную смесь. В качестве контроля используются иммуноглобулины козы, не содержащие анти-НВs (контрольный реагент).

Цветные лиофилизированные контрольный и нейтрализующий реагенты позволяют избежать ошибок при постановке реакции. Наборы могут быть использованы для подтверждения специфичности результатов выявления НВsAg тест-системами других фирм-производителей.

«ИФА-АНТИ-НВс-М-СКРИН»

В 2003 году в ООО «НПО «Диагностические системы» разработана иммуноферментная тест-система «ИФА-АНТИ-НВс-М-СКРИН», предназначенная для выявления антител класса IgM к НВсog антигену ВГВ в сыворотке крови человека.

Присутствующие в образце специфические антитела связываются с рекомбинантным НВсog антигеном (производства ООО «НПО «Диагностические системы»), сорбированным на твердой фазе, и с мышинными моноклональными антителами против IgM человека, меченными пероксидазой хрена.

Определение титра антител класса IgM в сыворотках больных ГВ позволило установить, что чувствительность

Таблица 5

Сравнительный анализ чувствительности тест-систем для выявления анти-НВсog-IgM

№ сыворотки	Максимальные разведения сывороток, дающие положительную реакцию на анти-НВсog-IgM	
	«ИФА-АНТИ-НВс-М-СКРИН»	«Hepanostica НВс-IgM»
1	1:1024	1:512
2	1:512	1:256
3	1:1024	1:1024
4	1:1024	1:1024

разработанной тест-системы соответствует уровню чувствительности тест-систем ведущих мировых производителей (табл. 5).

Наиболее опасными в плане передачи ВГВ трансфузионным путём являются доноры, негативные по HBsAg, но имеющие анти-HBcor-IgM. Поэтому дополнительное тестирование доноров на анти-HBcor-IgM может повысить качество скрининга донорской крови.

С помощью тест-системы «ИФА-АНТИ-НВс-М-СКРИН» было проверено 1360 образцов донорских сывороток. Из них 4 сыворотки (0,3%) содержали анти-HBcor-IgM, анти-HBcor-IgG и были отрицательными на HBsAg, что может свидетельствовать о возможной инфекции.

Данные, полученные при испытании панелей производства Boston Biomedical inc, подтверждают высокую чувствительность теста (табл. 6).

Тест-система «ИФА-АНТИ-НВс-М-СКРИН» позволяет выявлять анти-HBcor-IgM в сыворотке (плазме) крови человека с высокой чувствительностью и специфичностью, удобна в применении и может быть использована для массового скрининга населения.

«ДС-ИФА-АНТИ-НВс»

Предназначена для выявления суммарных антител к HBcor антигену в сыворотке (плазме) крови человека. Тест-система построена по типу конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа. В лунках планшета иммобилизован HBcorAg (производства ООО «НПО «Диагностические системы»). Антитела к HBcorAg в анализируемой пробе конкурируют за

связывание с мечеными пероксидазой антителами. Чем больше в исследуемом образце антител, тем меньше меченных ферментом антител свяжется с иммуносорбентом. Интенсивность окраски будет снижена. Образец сыворотки крови в объеме 50 мкл анализируется не разведенным. Процедура исследования проводится в одну стадию. Общая продолжительность инкубаций 2 ч 30 мин.

Тест-система имеет высокую чувствительность и специфичность, что подтверждается в сравнительных испытаниях с тестами ведущих мировых производителей.

Исследование 36 образцов сывороток крови с помощью тест-систем: «ДС-ИФА-АНТИ-НВс» и «Heponostica анти-НВс» («Organon Technica», Нидерланды) показало полное совпадение результатов (табл. 7).

«ДС-ИФА-НВеAg»

Тест-система разработана в 2002 году. Предназначена для выявления е-антигена вируса гепатита В в сыворотке (плазме) крови людей методом иммуноферментного анализа и может быть использована для специфической диагностики, определения активности инфекционного процесса, прогнозирования тяжести и исхода гепатита В.

Была проведена апробация тест-системы «ДС-ИФА-НВеAg» в сравнении с аналогичным тестом «Monolisa НВе» («BIO-RAD», Франция) с использованием 49 образцов сывороток крови, положительных на HBsAg, анти-НВс IgM, анти-НВс-IgG (табл. 8).

Результаты определения НВеAg, полученные с помощью двух тест-систем, полностью совпадают.

Таблица 6

**Сравнительная оценка чувствительности тест-систем
«ИФА-анти-НВс-М-скрин»
(ООО «НПО «Диагностические системы», Россия)
и «Согсуте-М» («Abbott», США)**

Название панели	PHE 102 (ВВИ)*		PHC 201 (ВВИ)**		PHE 202 (ВВИ)***	
	«ИФА-АНТИ-НВсМ-СКРИН» ОПобр./ОПкр.	«СогсутеМ» ОПобр./ОПкр.	«ИФА-АНТИ-НВсМ-СКРИН» ОПобр./ОПф.	«Согсуте-М» ОПобр./ОПкр.	«ИФА-АНТИ-НВсМ-СКРИН» ОПобр./ОПкр.	«Согсуте-М» ОПобр./ОПкр.
Тест-система № Сывороток						
1	2.7	5.9	21.2	9	8.3	9
2	5.8	9	6.7	9	17	9
3	4.4	7.8	20.3	9	18.7	9
4	7.2	4.3	1.5	1.8	22.5	9
5	22	7	9.2	9	21	5.4
6	12	9	2.7	9	0.4	0.2
7	0.4	0.238	5.2	9	22.5	9
8	1.5	5.6	5.2	9	17.6	9
9	16.7	9	7.1	9	2.2	9
10	6.2	6.4	14.7	9	1.2	2.1
11	4.8	4.3	11.1	2.2	22.5	9
12	22.4	8.9	11.2	9	7.7	9
13	1.6	8.5	21	9	15	7.7
14	4	5.2	22.5	9	21	6.4
15	13.9	9	18.4	9	21.8	9
16			12.7	9	22.5	8.5
17			8.9	9	22.5	5
18			7.4	9	21	9
19			15.3	9	0.825	0.5
20			13	6.6	11.9	9
21			10	7.9	22.5	8.4
22			20	9	9.6	9
23			22.5	6.04	3	4.7
24			14	9	10	9
25			14	9	10	9

* «Anti-HBcor-IgM Low Titer Performance Panel» (PHE 102)

** «Anti-HBs Mixed Titer Performance Panel» (PHC 201)

*** «Anti-HBcor-IgM Mixed Titer Performance Panel» (PHE 202)№ сыворотки

Таблица 7
**Сравнительная оценка чувствительности и специфичности тест-системы
 «ДС-ИФА-АНТИ-НВс» и «Нерanostica анти-НВс» («Organon Teknica»)**

№ сыворотки	ООО «НПО «ДС» «ИФА-анти-НВс» ОПобр/ОПкр	«Organon Teknica», «Нерanostica анти-НВс» ОПобр/ОПкр	№ сыворотки	ООО «НПО «ДС» «ИФА-анти-НВс» ОПобр/ОПкр	«Organon Teknica», «Нерanostica анти-НВс» ОПобр/ОПкр
1	3,337 -	2,345 -	19	0,116 +	0,087 +
2	2,989 -	3,495-	20	2,685 -	7,563 -
3	3,084 -	2,731 -	21	0,014 +	0,068 +
4	0,007 +	0,054 +	22	3,123 -	3,220 -
5	0,004 +	0,030 +	23	3,411-	3,035 -
6	0,005 +	0,038 +	24	2,861 -	2,864 -
7	0,016 +	0,057 +	25	0,007 +	0,049 +
8	3,485 -	3,063 -	26	3,204 -	1,264 -
9	3,311 -	3,068 -	27	3,520 -	4,516 -
10	0,953 +	0,391 +	28	3,114 -	3,459 -
11	3,030 -	1,239 -	29	2,861 -	4,448 -
12	3,388 -	5,552 -	30	0,044 +	0,076 +
13	0,012 +	0,049 +	31	0,040 +	0,073 +
14	0,044 +	0,060 +	32	3,028 -	3,880 -
15	3,028 -	1,236 -	33	2,988 -	3,734 -
16	2,851 -	3,484 -	34	0,014 +	0,109 +
17	2,879 -	3,856 -	35	0,012 +	0,951 +
18	3,033 -	3,424 -	36	0,603 +	1,495 +

Таблица 8
**Сравнительная оценка чувствительности тест-систем
 «ДС-ИФА-НВеAg» и «Monolisa НВе» («BIO-RAD», Франция)**

Показатель	ООО «НПО «ДС», «ДС-ИФА-НВеAg»	«BIO-RAD», «Monolisa НВе»
Количество исследованных сывороток	49	49
Выявлено положительных сывороток	47	47
Выявлено отрицательных сывороток	2	2

«ДС-ИФА-АНТИ-НВе»

Тест-система «ДС-ИФА-АНТИ-НВе» разработана в 2003 году. Тест-система «ДС-ИФА-АНТИ-НВе» предназначена для выявления антител класса IgG к е-антигену ВГВ в сыворотке (плазме) крови человека и может быть использована при прогнозе течения инфекционного процесса и контроле проводимой терапии при ГВ. Повышение специфичности тест-системы было достигнуто за счет исполь-

зования рекомбинантного НВеAg (АНВ 102, производство ООО «НПО «Диагностические системы»), сорбированного на твёрдой фазе, конъюгата анти-IgG с пероксидазой хрена и изменения схемы проведения анализа.

Исследование 32-х образцов сывороток с помощью тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-НВе» и «Monolisa НВе» («BIO-RAD», Франция) показало полное совпадение результатов (табл.9).

Таблица 9

Сравнительная оценка чувствительности и специфичности тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-НВе» и «Monolisa НВе» («BIO-RAD», Франция)

№	«ДС-ИФА-АНТИ-НВе» ОП обр/ОПкр	«Monolisa НВе» ОП обр/ОПкр	№	«ДС-ИФА-АНТИ-НВе» ОПобр/ОПкр	«Monolisa НВе» ОПобр/ОПкр
1	0,705 -	1,889-	17	0,486 -	1,457 -
2	1,473 +	0,404 +	18	1,514 +	4470 +
3	0,750 -	2,037 -	19	0,764 -	2,039 -
4	2,136 +	0,027 +	20	0,600 -	2,143 -
5	10,168 +	0,019 +	21	0,259 -	1,812 -
6	2,045 +	0,780	22	0,073 -	2,239 -
7	1,109 -	2,257 -	23	4,064 +	0,092 +
8	2,264 -	0,118 +	24	0,027 -	1,821 -
9	1,873 +	0,690 +	25	0,177-	1,876 -
10	9,382 +	0,024 +	26	7,855 +	0,020 +
11	3,045 +	0,477 +	27	5,250 +	0,048 +
12	4,532 +	0,383 +	28	0,136 -	1,729 -
13	1,923 +	0,938 +	29	0,686 -	2,153 -
14	0,832 -	1,641 -	30	0,127 -	2,073 -
15	1,114 -	2,180 -	31	1,314 -	1,872 -
16	3,023 +	0,093 +	32	13,695 +	0,020 +

«ДС-ИФА-АНТИ-НВs»

Выявляет антитела к поверхностному антигену ВГВ с целью специфической диагностики инфекции, определения тяжести течения и прогноза заболевания, для изучения иммунного статуса населения в предвакцинальный период и оценки эффективности вакцинации, а так же при выборе плазмы с высоким содержанием анти-НВs для приготовления специфических иммуноглобулинов. Препарат может быть использован для оценки иммуногенности вакцин против ГВ на животных.

При конструировании диагностикума использована сгрептавидин-биотино-

вая система. Достоинством разработанного препарата является высокая чувствительность регистрации образуемого иммунологического комплекса - 5 мМЕ/мл (защитный уровень анти-НВsAg - 10 мМЕ/мл).

Клинические испытания тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-НВs» и «Monolisa Anti НВs 3,0» («ВІО-RAD», Франция), проведенные на образцах сывороток реконвалесцентов после перенесённого ГВ и вакцинированных лиц, показали, что результаты выявления антител к НВsAg, полученные с помощью двух препаратов полностью совпадают (табл. 10,11).

Таблица 10

Оценка чувствительности и специфичности тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-НВs» и «Monolisa Anti НВs 3,0» («ВІО-RAD», Франция)

№ сывороток	ООО «НПО «Диагностические системы», «ИФА-АНТИ-НВs» ОПобр/ОПкрит	«ВІО-RAD», «Monolisa Anti НВs 3,0» ОПобр/ОПкрит
1	3,050	2,092
2	20,437	25,131
3	20,109	14,885
4	25,303	24,538
5	2,176	1,115
6	1,908	2,361
7	1,966	16,054
8	2,395	2,346
9	1,857	3,685
10	0,504	0,261
11	0,638	0,292
12	0,723	0,3
13	0,538	0,431
14	0,824	0,562
15	0,529	0,3

Таблица 11

**Оценка чувствительности тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-НВс»
с помощью «Monolisa anti-HBs Standards» и «СОС 42-28-320-00»**

Концентрация мМЕ/мл	Стандарт Anti HBs, ОП/ОПкрит	
	«BIO-RAD», «Monolisa anti-HBs Standards» ОПобр./ОПкр.	НПО «Биомед», «СОС 42-28-320-00» ОПобр./ОПкр.
150	15,0	14,5
100	12,5	10,8
50	8,0	7,9
10	2,8	2,6
5	1,2	1,18
2,5	0,9	0,85

Литература

- Балаян М.С. Вирусные гепатиты / М.С. Балаян, М.И. Михайлов // Энциклопедический словарь. - М.: Амипресс, 1999. - С. 302.
- Бюргер А. Вирусные гепатиты / А. Бюргер, И. Но-вицкий. - Рига: Звайгзне, 1988. - 412 с.
- Жданов В.М. Вирусные гепатиты / В.М. Жданов, ВА Ананьев, В.М. Стаханова. - М.: 1986. - 256 с.
- Козловская Т. М. Структура и экспрессия гена поверхностного антигена вируса гепатита В человека / Т.М. Козловская, П.П. Пумпен // Молекулярная биология. - 1986. - Т. 20. - С. 884-886.
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. / К.П. Майер; Ред А.А. Шептулина. - М.: ГЕОТАР Медицина, 1999. - 432 с.
- Михайлов М.И. Гепатит В - аспекты изучения / М.И. Михайлов // Вопросы вирусологии. - 1990. - №4. - С. 268-278.
- Михайлов М.И. Гепатит В и гепаднавирусы: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. - М., 1988.
- Онищенко Г.Г. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности / Г.Г. Онищенко, Л А Дементьева // Журн. микробиол. - 2003. - № 4. - С. 93-94.
- Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н. Соринсон. - Санкт-Петербург: Теза, 1997. - С.89-90.
- Холмс К. Вирусология: Пер. с англ. / К. Холмс, Д. Ливингстон, И. Бикел. - М.: Мир, 1989. - 493 с.
- Шамшева О.В. Профилактика гепатита В у детей с хроническими заболеваниями с помощью вакцины «Эувакс В» / О.В. Шамшаева, О.В. Кладова, С.Н. Кузин // Вакцинация. - 2001. - Т.18, №6. - С. 10-14.
- Юшук Н.Д. Острые вирусные гепатиты / Н.Д. Юшук, ЕА Климова // Русский медицинский журнал. - 2000. - Т.8, № 17. - С. 1-19.
- Baumeister MA. Hepatitis B Virus e Antigen Specific Epitopes and Limitations of Commercial Anti-Hbe Immunoassays / Mark A. Baumeister // Journal of Medical Virology. - 2000. - N 60. - P 256-263.
- Carman W.F. Mutations preventing formations of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection / W.F. Carman, M.R. Jacyna, S. Hadriyan-nis et al. // Lancet. - 1989. - N 2. - P. 588-90.
- Chairez R. Comparative Biophysical Studies of hepatitis B antigen, subtypes adw and ayw/ RChairez, F.B. Hoilinger//J. Viroi. -1975. - N 15. - P 182-190.
- Courouce A.M. HBsAg antigen subtypes: proceedings of the international workshop on HBs antigen subtypes / A.M. Courouce, P.V. Holland, J.V. Muller, J.P. Soulier // Haematologica. -1975. - N 42. - P1-158.
- Courouce-Panty A.M. Antigen and anti two categories of chronic carriers of hepatitis B surface antigen / A.M. Courouce-Panty, A Plancon // Vox. Sang. - 1978. -N34. -P. 231-238.
- Courouce-Panty A.M. Further data on HBs antigen subtypes - geographical distribution // A.M. Courouce-Panty // Vox Sang. - 1974. - N 27. - P. 533-549.
- Elghouzi M.H. Transmission of hepatitis B virus by HBV - negative blood transfusion / M.H. Elghouzi, A.M. Courouce, L.O. Magnius et al. // Lancet. - 1995. - Vol. 346, N 8980. - P. 968.
- Ganem D The molecular biology of the hepatitis B viruses / D Ganem, H.E. Varmus // Annu Rev Biochem. -1987. - N 56. - P 651 -93.
- Jing-hsiung Molecular biology of hepatitis B virus e antigen. / Jing-hsiung // Journal of Gastroenterology and Hepatology. -1997. - N 12. - P 178-187.
- Lok A.S.F Prevalence of isolated antibody to hepatitis B in an area endemic for hepatitis B / A.S.F. Lok, C.L. Lai, P.C. Wu // Hepatology. - 1988. - N 8. - P. 766-770
- Shunichi Sato. Hepatitis' B Virus Strains with Mutations in the Core Promoter in Patients with Fulminant Hepatitis / Shunichi Sato, Kazuyuki Suzuki // Annals of Internal Medicine. -1995. - N 122. - P. 241 -248.
- Tiollais P. The hepatitis B virus / P. Tiollais, C. Pourcel, A. Dejean // Nature. - 1985. -N317. -P. 489-495.
- Zuckerman A.J. Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination / A.J. Zuckerman // Lancet. - 2000. - N 355. - P. 1382-1383.

В 2007 году начат выпуск новых препаратов:

Контрольная панель мутантных вариантов HBsAg субтипов ауw1 и adw2

Предназначена для оценки способности иммуноферментных тест-систем выявлять мутантные варианты HBsAg. Мутантные варианты HBsAg содержат известные точечные мутации в **a** детерминанте субтипов ауw1 и adw2. Каждый мутантный вариант HBsAg в панели представлен в двух разведениях. Комплект состоит из 26 лиофильно высушенных образцов. Срок годности—12 месяцев.

**ВЛК-HBsAg
образец для внутрилабораторного контроля качества исследований на HBsAg**

Предназначен для обеспечения внутрилабораторного контроля качества исследований при постановке иммуноферментного анализа на определение HBsAg в сыворотке крови, оценки сходимости и воспроизводимости результатов измерений HBsAg в ежедневной практике лабораторий и выявления систематических и случайных ошибок при постановке ИФА. Комплект включает 24 флакона с лиофильно высушенным образцом сыворотки; инструкцию по применению. Срок годности—24 месяца.
