doi: 10.17116/terarkh20158711134-138

© Т.Ц. Гармаева, С.М. Куликов, 2015

Доноры и реципиенты компонентов крови как сцепленные объекты изучения в эпидемиологических популяционных исследованиях

Т.Ц. ГАРМАЕВА[1, 2], С.М. КУЛИКОВ[1]

[1]ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Blood component donors and recipients as linked study objects in epidemiological population-based surveys

T.Ts. GARMAEVA[1, 2], S.M. KULIKOV[1]

[1]Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Аннотация

Популяция онкогематологических больных, как реципиентов множественных компонентов крови, и популяция доноров компонентов крови и костного мозга взаимосвязаны общим событием «инфицирование» вирусами гемотрансмиссивных инфекций, происходящего и обнаруживаемого в период длительного лечения и наблюдения. Для них характерны общие черты взаимодействия и разнообразные механизмы связи, для изучения которых требуются комплексные взаимосвязанные исследования в обеих группах с обязательным эпидемиологическим доказательным расследованием всех случаев посттрансфузионных вирусных гепатитов В и/или С. Изучение инцидентности инфицирования вирусами гепатитов В и С, вирусом иммунодефицита человека и их связь между собой необходимо проводить одновременно в популяциях и доноров, и реципиентов компонентов крови и костного мозга.

Ключевые слова: доноры и реципиенты компонентов крови, популяционные исследования, посттрансфузионные осложнения.

A population of hematological cancer patients as recipients of many blood components and that of donors of blood components and bone marrow are related to the common event of contamination with viruses of blood-borne infections, which occurs and is detectable during long-term treatment and follow-up. They share interaction traits and diverse communication mechanisms, which call for complex interrelated trials in both groups with a mandatory epidemiological evidenced-based investigation of all cases of posttransfusion hepatitis B and/or C. The identity of infection with hepatitis B and C viruses, human immunodeficiency virus, and their association should be simultaneously studied in the populations of both donors and recipients of blood components and bone marrow.

Key words: donors and recipients of blood components, population-based surveys, posttransfusion complications.

АлАТ — аланинаминотрансфераза
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
КМ — костный мозг
ОРТИ — остаточный риск трансфузионного инфицирования
ФР — фактор риска
HBV — вирус гепатита В
HCV — вирус гепатита С

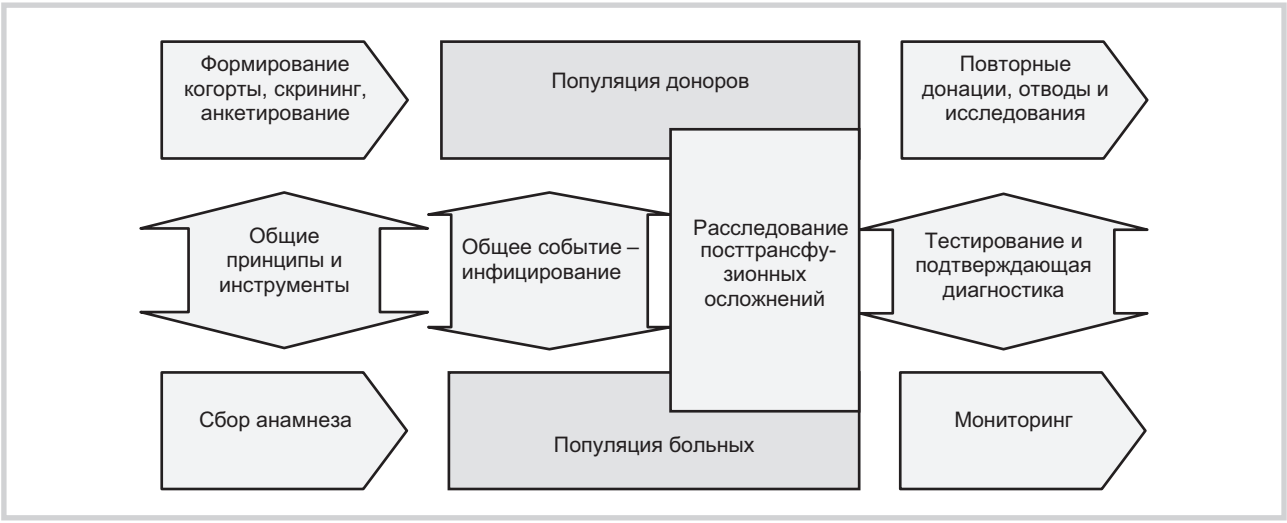
Для популяции онкогематологических больных, в частности больных острыми лейкозами и депрессиями кроветворения, характерна длительность поэтапной (курсовой) программной терапии, включающей выполнение трансплантации аллогенного или аутологичного костного мозга (КМ) [1]. Поэтому этим пациентам показаны повторные госпитализации в гематологический стационар с дальнейшим длительным наблюдением и оценкой отдаленных последствий химиотерапевтического лечения. Онкогематологические больные, являясь реципиентами множественных компонентов крови от большого числа доноров, подвержены высокой трансфузионной, а также манипуляционной нагрузкам в период лечения [2]. Вследствие этих причин они представляют группу повышенного риска вероятного инфицирования вирусами социально-значимых гемотрансмиссивных инфекций — вирусами гепатитов В и С (HBV, HCV), вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), парвовирусом В19, цитомегаловирусом и другими вирусами герпетической группы [3—5]. На основании данных длительного (2004—2008 гг.) практически ежедневного мониторинга вирусологического статуса по HBV и HCV когорты больных гемобластозами и депрессиями кроветворения в ФГБУ ГНЦ Минздрава России разработана клинико-эпидемиологическая, математическая статистическая модель вероятного инфицирования HBV и HCV реципиентов множественных трансфузий компонентов крови и впервые в нашей стране осуществлена оценка остаточного риска трансфузионного инфицирования (ОРТИ)

Сведения об авторах:

Куликов Сергей Михайлович — к.т.н., зав. информационно-аналитическим отд.; e-mail: kulikov@blood.ru

Контактная информация:

Гармаева Татьяна Цыреновна — д.м.н., зав. научно-организационным отд. по гематологии, трансфузиологии, донорству ФГБУ ГНЦ МЗ России, доц. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики РУДН; тел.: +7(903)252-7919, +7(495)612-6463; e-mail: garmaeva@yandex.ru



Процедуры, инструменты и события, определяющие взаимосвязь популяций больных и доноров компонентов крови.

HCV, который составил 1600 на 1 млн перелитых компонентов крови [6, 7]. Кроме того, с целью проверки и контроля полученного значения, выполнены оценки ОРТИ HCV из двух других отдельных источников информации: по данным скринингового тестирования доноров компонентов крови в 1999—2006 гг. отдела заготовки крови и ее компонентов ГНЦ, станций переливания крови Железногорска и Курска и по результатам повторного контроля плазмы крови для фракционирования 29 станций переливаний крови Российской Федерации в 2006 г., которые составили 940 на 1 млн кроводач и 630 на 1 млн единиц компонентов крови соответственно. Эти три объективные оценки ОРТИ HCV, полученные различными методами по данным из независимых друг от друга источников, совпали по порядку величин, что подтверждает их объективность и соответственно достоверность. Таким образом, ОРТИ HCV оценен приблизительно как 1 случай на 1000 перелитых компонентов крови, что превышает аналогичный показатель службы крови экономически развитых стран мира практически в 100—1000 раз [8]. Основной причиной такой высокой инфицированности HCV заготовленных компонентов крови являются недоработки формирования донорской популяции, мониторинга вирусологического статуса доноров и контроля инцидентности новых случаев инфицирования среди них.

Непрерывное мониторирование инфекционного статуса когорты больных острыми лейкозами и депрессиями кроветворения по основным гемотрансмиссивным вирусным инфекциям позволяет обнаружить новые случаи инфицирования и/или реактивации инфекционного процесса. Однако различать эти два события в клинической практике бывает крайне затруднительно, а чаще всего невозможно, поэтому так важно своевременное проведение доказательных эпидемиологических расследований с филогенетическим анализом [8].

Основной задачей службы крови является обеспечение вирусной безопасности трансфузионной терапии как одной из базовых составляющих программного лечения онкогематологических больных. Тем не менее результаты проведенного проспективного клинико-эпидемиологического исследования показали высокую частоту обнаружения положительных тестов на маркеры HBV (в 7 раз) и HCV (в 4 раза) в популяции этих больных за период лечения и наблюдения, обусловленную высокой трансфузионной нагрузкой. Высокая вероятность инфицирования и коинфицирования вирусами HBV и HCV, неизбежность клинической реализации инфицирования с развитием вирусного гепатита В и/или С оказывают крайне негативное влияние на конечный результат — эффективность терапии основного заболевания, долгосрочную выживаемость больных, увеличивая риск смерти больных, инфицированных вирусом HBV, в 2,5 раза. Несмотря на очевидность существования и других, не менее вероятных источников инфицирования вирусами гемотрансмиссивных инфекций в гематологическом стационаре, доказано, что ведущим фактором риска (ФР) внутрибольничного инфицирования вирусами HBV и HCV больных заболеваниями системы крови является трансфузионный.

Риски появления новых случаев инфицирования в популяции доноров компонентов крови с передачей вирусных агентов реципиентам зависят от многих объективных и субъективных факторов. Основные факторы включают ряд популяционных характеристик. Это и соматический статус донора, и мотивация донорства — платное или безвозмездное, и социальный статус потенциального донора, и частота кроводач. Это могут быть индивидуальные поведенческие риски у каждого донора, социальные и профессиональные группы риска, которые они формируют. Кроме того, сюда могут быть отнесены внешние факторы — организация работы с донорской популяцией: процедуры рекрутирования, отбора и удержания в когорте; процедуры мониторинга, контроля, отвода, исключения из донорской популяции; организационные мероприятия по карантинизации компонентов крови и их утилизации в качестве брака.

Очевидность взаимосвязи популяций больных и доноров с общими чертами взаимодействий, разнообразными механизмами связи, у которых возможны только комплексные, неразрывные друг с другом исследования, в частности по изучению общего события «инфицирование» в обеих группах с эпидемиологическим расследованием случаев посттрансфузионных вирусных осложнений, представлена на **рисунке**.

Для оценки вирусологического статуса больного при поступлении в стационар обязателен подробный сбор эпидемиологического анамнеза о ранее перенесенных гепатитах, вызванных HBV и/или HCV, и других гемотрансмиссивных инфекциях (в том числе у родственников и среди близкого окружения больного), вакцинации против вируса HBV, социально-демографических, профессиональных и медицинских ФР. При формировании когорты доноров компонентов крови для реципиентов множественных трансфузий на этапе скрининга также необходимо проводить тщательное анкетирование и опрос о ранее перенесенных инфекциях HBV и HCV и других социально-значимых гемотрансмиссивных вирусных инфекциях, вакцинации против HBV, выявлять потенциальные ФР, признаки «рискового» поведения, социально-демографические, профессиональные и медицинские ФР. Таким образом, в обеих популяциях на данном этапе присутствуют общие принципы и инструменты для сбора эпидемиологического анамнеза, выявления ФР и распознавания «рискового» поведения. Опыт работы по сбору и клиническому анализу

анамнестических данных гематологических больных и анкетированием с опросом потенциальных доноров компонентов крови и КМ взаимно дополняет и обогащает полезной и необходимой для проведения эпидемиологических расследований информацией. Так, в нашем клинико-эпидемиологическом исследовании для сбора данных о вероятных ФР у гематологических больных успешно использован модифицированный опросник доноров Американской ассоциации банков крови [9]. По результатам проведенного исследования, с помощью опросника можно получить нужную, дополнительную информацию об индивидуальных особенностях социального поведения, мотивации и рисках инфицирования HBV и HCV. Известно, какие именно вопросы наиболее значимы, а какие — следует детализировать. Таким образом, специально разработанный опросник по выявлению ФР инфицирования HBV и HCV пригоден и для реципиентов, и для доноров компонентов крови.

Регистрация изменений инфекционного (вирусологического) статуса с отрицательного на положительный у донора и больного являются общими, взаимосвязанными и главное взаимообусловленными событиями в совместных, комплексных донор—реципиент эпидемиологических исследованиях. Обнаружение или подозрение на внутрибольничное посттрансфузионное инфицирование HBV- и HCV-реципиента обусловливает необходимость проведения эпидемиологического расследования с констатацией в случае подтверждения посттрансфузионного вирусного гепатита В и/или С. Для проведения этого сложного, трудоемкого расследования необходимы четкие представления об общих методах лабораторного вирусологического скрининга и реципиентов, и доноров, а также о подтверждающих методах лабораторной вирусологической диагностики и тестирования, особенно доноров компонентов крови. Для изучения причин инфицирования HBV и HCV с развитием посттрансфузионных вирусных гепатитов В и/или С в популяции доноров и реципиентов необходимо осуществлять подробный, тщательный анкетный и лабораторный мониторинг всех предыдущих кроводач донора, причины его временных отводов, а также вирусологический статус больных — реципиентов компонентов крови данного донора. Целесообразно проводить научные многоцентровые, междисциплинарные социально-эпидемиологические исследования донорской популяции для изучения взаимосвязи социальных, профессиональных, медицинских ФР, а также поведенческих пристрастий и привычек доноров с риском передачи социально-значимых гемотрансмиссивных инфекций.

Специализация компонентной терапии и заготовки компонентов крови привела к специализации донорской популяции и соответственно к различиям характеристик донорских когорт в зависимости от типа кроводач (тромбоциты, плазма, эритроциты), что может определять дополнительные задачи для эпидемиологических исследований в службе крови.

Каждый случай посттрансфузионного внутрибольничного инфицирования HBV и HCV больного как реципиента множественных компонентов крови должен сопровождаться эпидемиологическим расследованием кроводач всех доноров, участвовавших в трансфузионном обеспечении данного реципиента. Каждый новый случай обнаружения положительных тестов на маркеры HBV и/или HCV у повторных доноров компонентов крови обязательно должен расследоваться для оценки возможной передачи инфекции во время кроводачи в серонегативный период. Эти процедуры должны послужить поводом не только однократного (разового) тестирования инфекционного статуса реципиентов, связанных с донором, но и активного дальнейшего мониторинга их вирусологического статуса.

Изучение частоты *de novo* инфицирования вирусами HBV и HCV, ВИЧ необходимо проводить в популяциях и доноров, и реципиентов. В популяции реципиентов крайне важным является своевременное обнаружение инфицирования. Это поможет не только повлиять на изменение общей терапевтической тактики, но и уменьшить «ареал» поиска возможных источников инфицирования. Необходимо, строго соблюдая временной регламент, выполнять протокол расширенного тестирования на все возможные маркеры HBV и HCV в разных биологических образцах больных (сыворотка крови, аспираты и биоптаты КМ, биоптаты печени и ткани удаленных селезенок), что повышает вероятность обнаружения зачастую «завуалированного» инфицирование HBV и HCV у онкогематологических больных, а также латентное течение инфекционного заболевания [10]. В популяции доноров изучение частоты новых случаев необходимо для усовершенствования процедур обследования, анкетирования, постоянного или временного отвода от кроводач, протоколов карантинизации компонентов крови.

Специализация формирования донорских когорт зависит не столько от типа заготовленного компонента: плазма, эритроциты или тромбоциты, сколько от требований и возможностей обеспечения вирусной безопасности трансфузионных сред. Максимальные требования гарантированной безопасности должны предъявляться к компонентам крови коротких сроков хранения, например тромбоцитам, которые не подлежат карантинизации и вирусной инактивации, но крайне необходимы для незамедлительной заместительной терапии у онкогематологических больных.

Тромбоциты, эритроциты редких групп крови заготавливают от повторных донаций регулярных доноров. Для когорты повторных доноров тест-системы «работают» на пределе своей специфичности (0,1—0,01%) и частота новых случаев среди повторных доноров примерно составляет десятые доли от 1% (0,2—0,08%). Существующая проблема ложноположительных результатов тестирования, необходимость выполнения подтверждающих тестов способствуют актуализации совершенствования комплексных процедур скрининга и мониторинга лабораторной вирусологической диагностики, увеличения чувствительности и специфичности всего регламента. Этой цели можно достигнуть путем введения в протоколы и регламенты обследования доноров дополнительных неспецифических показателей. Поэтому целенаправленный сбор и наличие любой другой косвенной информации (опросники, собеседование, повышение значений печеночных ферментов, в частности аланинаминотрансферазы — АлАТ), касающейся выявления ФР у потенциального донора, может в десятки раз повысить статистические характеристики всей процедуры отбора. Какие-либо модернизированные процедуры скрининга доноров перед законодательным оформлением и последующим массовым внедрением должны проходить обязательную апробацию с экспертной оценкой, полученной в ходе сцепленных популяционных исследований донор—реципиент.

Для онкогематологических больных наиболее целесообразна именно специализированная трансфузиология, подразумевающая не только компонентную терапию, но и компонентное донорство, и компонентную заготовку. Необходимо всеми возможными путями уменьшать число привлеченных доноров на 1 больного, ни в коей мере не снижая общий необходимый объем заместительных трансфузий [11, 12]. Шире использовать современный передовой опыт специальных процедур привлечения и удержания доноров компонентов крови и КМ [13]. Вводить более строгие процедуры тестирования и тщательного мониторинга вирусологического статуса именно регулярных доноров с первичным, но совсем необязательно окончательным, отводом. Ответственный подход с позиций доказательности к оценке значимости косвенных, неспецифических индикаторов вероятного инфицирования HBV и/или HCV позволит своевременно выявлять особенности социального поведения и мотивации донора. Любое расширение спектра лабораторных тестов должно быть аргументировано с помощью доказанных, подтвержденных случаев трансмиссии вируса у пары донор—реципиент либо на другом уровне — подтверждение единого генотипа вируса у разных реципиентов, получавших компоненты крови от одного инфицированного донора.

Доказательные эпидемиологические расследования проводят методом филогенетического анализа [14]. Филогенетический анализ важен для исследований по мониторингу вирусного взаимодействия, динамики, кинетики, изучения механизмов взаимного ингибирования при коинфицировании. В настоящее время мы владеем статистическими вероятностными аргументами, полученными в результате создания эпидемиологических, математических статистических моделей, можем опираться на данные литературы, приводя в качестве примера опыт зарубежных служб

Частота обнаружения положительных тестов на маркеры HBV и HCV у больных при госпитализации в зависимости от наличия или отсутствия неспецифических индикаторов инфицирования — показателей функционального состояния печени

Индикатор	Число больных, у которых нет индикатора		Число больных, у которых есть индикатор		ОР (94% ДИ)	*p*
	абс.	%	абс.	%		
Для гепатита С:						
АлАТ >40 ед/л	9 из 202	4,5	12 из 46	26,1	7,6 (от 3,0 до 19,3)	<0,0001
АсАТ >40 ед/л	13 из 221	5,9	8 из 27	29,6	6,7 (от 2,5 до 18,3)	0,0005
билирубин >20 мкмоль/л	15 из 218	6,9	6 из 30	20,0	3,4 (от 1,2 до 9,5)	0,03
Для гепатита В:						
АлАТ 40 ед/л	30 из 172	17,4	14 из 35	40,0	3,2 (от 1,4 до 6,9)	0,004

Примечание. АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

крови. Однако вероятностных оценок рисков трансфузионного инфицирования недостаточно для доказательства необходимости модернизации службы крови с целью повышения гарантий вирусной безопасности трансфузий и в повседневной клинической практике для принятия административных мер. В каждом конкретном случае должна осуществляться прямая верификация источника заражения реципиента — будь то донор компонентов крови, донор КМ или другой возможный источник — медицинский персонал, другой пациент (сосед по палате), родственник больного и т.д. [15, 16]. Проведение подобного филогенетического исследования необходимо для определения и различий последовательного инфицирования и/или коинфицирования HBV- и HCV-реципиентов. Модернизация повседневных процедур тестирования доноров компонентов крови невозможна без качественно проведенного доказательного филогенетического расследования.

Для того чтобы провести полноценное эпидемиологическое расследование, нужно четко представлять дату вероятного инфицирования больного, что обусловливает необходимость активного перманентного мониторинга вирусологического статуса и реципиента множественных компонентов крови, и донора повторных донаций с тщательной регистрацией всех дат событий в научно-исследовательских протоколах с подробными информационными протоколами выполненных трансфузий. Это позволит более точно отследить дату произошедшего инфицирования. При проведении ретроспективного расследования нельзя обойтись без банка долговременно хранящихся биологических образцов и доноров, и реципиентов.

В качестве примера особого значения неспецифических индикаторов инфицирования вирусами HBV и HCV в **таблице** представлена высокая корреляция серопозитивного статуса больных гемобластозами и депрессиями кроветворения с повышенными значениями билирубина и печеночных ферментов, особенно АлАТ. Доказано, что выполнение данного лабораторного теста незаменимо по своей важности, так как повышает чувствительность выявления потенциально инфицированных реципиентов и доноров компонентов крови и КМ.

Заключение

Любые клинико-эпидемиологические доказательные расследования сопряжены со значительной долей ответственности, обусловленной этическими и юридическими рисками. В настоящее время в стране практически отсутствует официальная статистическая информация о доказанных случаях посттрансфузионных вирусных гепатитов HBV и/или HCV. Система отчетности построена таким образом, что информирование о посттрансфузионных осложнениях не только не поощряется, но фактически наказывается, что неизбежно приводит к сокрытию данной информации. Подобная практика представляет официальную статистику в искаженном виде, абсолютно непригодной к анализу и статистическим оценкам. Поэтому источником надежной, реальной информации могут служить только научные, планируемые, проспективные, взаимосвязанные донор—реципиент эпидемиологические популяционные исследования. В информационном дизайне подобных популяционных исследований изучения целевых объектов донор—реципиент могут и должны присутствовать схожие по содержанию принципы и инструменты сбора данных, сцепленные математические модели эпидемиологического процесса, коррелированные эпидемиологические характеристики. Проведение эпидемиологических расследований — трудоемкий процесс, но в каждом конкретном случае только этот путь позволяет с уверенностью назвать истинные причины заражения реципиента, несмотря на большое количество окружающих и тесно взаимодействующих между собой ФР инфицирования вирусами гемотрансмиссивных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови*. Под ред. Савченко В.Г. М.: Практика; 2012.
2. Савченко В.Г., Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Филатов Ф.П., Судариков А.Б., Михайлова Е.А. Эффективность и безопасность трансфузионной терапии гематологических больных. *Терапевтический архив*. 2006;7:12-18.
3. Февралева И.С., Глинщикова О.А., Элижбаева М.А., Гармаева Т.Ц., Зингерман Б.В., Гудилина Ю.Ю., Куликов С.М., Судариков А.Б., Савченко В.Г. Распространенность парвовируса B19 среди больных патологией системы крови. *Гематология и трансфузиология*. 2011;56(6):24-28.
4. Савченко В.Г., Троицкая В.В., Мисюрин А.В., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г., Менделеева Л.П., Любимова Л.С., Демидова И.А., Аксенова Е.В., Филатов Ф.П., Гаранжа Т.А., Устинова Е.Н., Грибанова Е.О., Галстян Г.М. Цитомегаловирусная инфекция у больных гемобластозами. *Терапевтический архив*. 2003;75(7):52-58.
5. Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Троицкая В.В., Суворова П.А., Ярославцева Н.Г., Туполева Т.А., Грумбкова Л.О., Иг-

натова Е.Н., Романова Т.Ю., Филатов Ф.П., Савченко В.Г. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций у больных острыми лейкозами. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54(1):19-21.

6. Куликов С.М., Гармаева Т.Ц., Зингерман Б.В., Филатов Ф.П., Судариков А.Б., Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Загоскина Т.П., Беляев В.В., Горовой В.П. Остаточный риск инфицирования HCV как объективный показатель вирусной безопасности трансфузий. Под ред. Покровского В.И. Сборник трудов 6-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика — 2007». том III. М.; 2007:224-227.
7. Куликов С.М., Гармаева Т.Ц., Зингерман Б.В., Филатов Ф.П., Судариков А.Б., Михайлова Е.А., Терентьева Л.А., Карякин А.В., Савченко В.Г., Загоскина Т.П., Беляев В.В., Горовой В.П. Вирусная безопасность гемотрансфузий и методы ее оценки. *Гематология и трансфузиология*. 2008;4:3-5.
8. de Oliveira AM, White KL, Leschinsky DP, Beecham BD, Vogt TM, Moolenaar RL, Perz JF, Safranek TJ. An outbreak of hepatitis C virus infections among outpatients at a hematology/oncology clinic. *Ann Intern Med*. 2005;142(11):898-902.

   doi:10.7326/0003-4819-142-11-200506070-00007.
9. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Михайлова Е.А., Савченко В.Г. Использование опросника у больных с заболеваниями системы крови при поступлении в стационар для определения вероятных факторов риска инфицированности вирусами гепатитов В и С. *Гематология и трансфузиология*. 2011;3:3-10.
10. Гармаева Т.Ц., Михайлова Е.А., Куликов С.М., Филатов Ф.П., Судариков А.Б., Савченко В.Г. Протокол мониторинга вирусологического статуса больных заболеваниями системы крови как группы высокого риска внутрибольничного инфицирования гемотрансмиссивными вирусными инфекциями. Под ред. Савченко В.Г. *Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови*. М.: Практика; 2012:881-900.
11. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Ажигирова М.А. Программа безопасности гемотрансфузионной терапии. *Терапевтический архив*. 1996;7:5-8.
12. Hitzler WE. Single-donor (apheresis) platelets and pooled whole-blood-derived platelets — significance and assessment of both blood products. *Clin Lab*. 2014;60(4):1-39.
13. Хальзов К.В., Моор Ю.В., Поспелова Т.И. Доверие к службе крови — главный фактор в привлечении доноров. Материалы II Конгресса гематологов России, 17—19 апреля 2014 года. *Гематология и трансфузиология*. 2014;1(Прил. 1):28.
14. De Bruyn A, Martin DP, Lefeuvre P. Phylogenetic reconstruction methods: an overview. *Methods Mol Biol*. 2014;1115:257-277.

   doi:10.1007/978-1-62703-767-9_13.
15. Holmberg SD. Molecular epidemiology of health care-associated transmission of hepatitis B and C viruses. *Clin Liver Dis*. 2010;14(1):37-48.

   doi:10.1016/j.cld.2009.11.008.
16. Wenzel RP, Edmond MB. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med*. 2005;142(11):940-941.

   doi:10.7326/0003-4819-142-11-200506070-00014.

Поступила 19.02.2015