

АНАЛІЗ РІВНІВ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А У РІЗНІ СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ ЗБУДНИКА

Малий В.П., Асоян І.М., Бойко В.В.

Харківська медична академія післядипломної
освіти

Робота присвячена оптимізації діагностики ВГА, а саме аналізу взаємозв'язків між рівнями прозапальних, регуляторних та протизапальних цитокінів та виявленими генотипами захворювання. Визначено ряд патогенетичних особливостей розвитку інфекційного процесу за участю цитокінів (ІЛ-2, ФНП- α та ІЛ-4) залежно від генотипу ВГА. Виявлено наявність недостатності клітинно-опосередкованої ланки імунітету у хворих з генотипом III A ВГА, про що свідчить домінування протизапальних над прозапальними цитокінами. На підставі системного та факторного аналізу встановлено, що у хворих з генотипом вірусу III A у порівнянні з генотипом I A відзначається торпідність нормалізації рівнів цитокінів, що є фактором ризику формування затяжного перебігу хвороби.

Вступ

Вірусний гепатит А (ВГА) привертає все більше уваги клініцистів та епідеміологів, які справедливо відносять його до інфекцій, що періодично займають лідируючі позиції серед загальної інфекційної захворюваності. Так, за даними ВООЗ щорічно у світі на ВГА хворіє близько 1,5 млн. чоловік [1, 2]. Останнім часом, почастишали епізоди виявлення вірусу гепатиту А (ВГА) у доквітлі, зокрема, у річках на території України, що пропорційно віддзеркалюється на захворюваності. Тобто ВГА є актуальною соціальною хворобою і важливим питанням як у світі, так і в Україні [3] не лише через зростання захворюваності але й через тривалий перебіг із затяжним періодом реконвалесценції та залишковими явищами, а також через істотні матеріальні збитки та витрати на лікування [4, 5].

Сучасні методи діагностики ВГА засновані на застосуванні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та проведення генотипування методом аналізу поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. Генетична характеристика штамів ВГА призвела до ідентифікації різних генотипів і підтипів [6]. Зміни ендемічності ВГА, що відбуваються у різних частинах світу, ввезення генетично різноманітних штамів з географічно віддалених регіонів, зміщення генотипу, що спостерігається у деяких країнах, і розширення популяції, виявлені в останні десятиліття за допомогою філогенетичного аналізу, є важливими факторами, що сприяють негативній епідситуації щодо ВГА у багатьох країнах світу [7]. На жаль, аналіз генотипів ВГА, що циркулюють на території України, до цього часу не проводився.

Разом з тим дослідниками встановлено те, що різні генотипи ВГА значною мірою відрізняються патогенетичними особливостями, перебігом інфекційного процесу, його клінічними проявами, відповіддю на терапію та наслідками захворювання [8], тому актуальність визначення ізолятів ВГА очевидна.

У зв'язку з тим, що у хворих з різними генотипами ВГА виявлена різниця інтенсивності та тривалості клінічних проявів при різних ступенях тяжкості захворювання, виникає необхідність вивчення одного з головних ланок патогенезу, а саме особливостей імунної відповіді у цих групах хворих. Результати наукових досліджень щодо профілю цитокінів Тх1 і Тх2, що мають регуляторні та протизапальні властивості у хворих на ВГА є досить суперечливими і вимагають подальшого вивчення [9, 10]. Також не встановленими залишаються особливості продукції основних цитокінів залежно від генотипів та їх роль у патогенезі ВГА.

Таким чином, вивчення генотипів HAV, циркулюючих на території України та вплив їх на особливості імунної відповіді до теперішнього часу не проводилося, тому коло означених питань має безсумнівний інтерес для науки та клінічної практики.

Мета роботи: дослідження особливостей цитокінової реактивності у хворих з ВГА, у залежності від генотипу вірусу в різні стадії захворювання.

Матеріали та методи

Робота була виконана на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» та у відділеннях вірусних гепатитів міст Суми, Полтава, Донецьк, Ужгород, Миколаїв.

У ході проведення дисертаційної роботи був обстежений 141 хворий з ВГА, з яких 105 хворих (74,5%) були з I A генотипом ВГА, а 36 (25,5%) з III A генотипом. Середній вік хворих склав $26,5 \pm 2,2$ роки, із них вагому частку склали хворі молодого віку 77 (54,6 %). Серед усіх досліджуваних переважали хворі чоловічої статі (53,2 %).

Обстеження пацієнтів проводилось у динаміці у різні строки з моменту госпіталізації: перший період на висоті інтоксикаційного синдрому (період розпалу) до 10-го дня жовтяниці (у середньому $7,4 \pm 0,3$ дня), повторно на $22,7 \pm 1,6$ день від початку жовтяничної стадії перед випискою зі стаціонару, що відповідало періоду ранньої реконвалесценції і відносної нормалізації клініко-біохімічних показників.

Крім того, обстежено 20 практично здорових осіб, які склали контрольну групу, віком від 25 до 34 років (чоловіків-11, жінок-9), в анамнезі яких були відсутні супутні та хронічні захворювання.

Молекулярно-генетичні дослідження включали визначення реплікативної активності HAV на підставі виявлення у сироватці крові РНК HAV методом ПЛР із використанням праймерів, компліментарних консервативній ділянці S-гена. Генотипування проводилось методом аналізу поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів.

Для дослідження рівня ІЛ-2, ІЛ-4, ФНП- α застосовували тест-системи ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Росія).

Статистична обробка отриманих результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми STATISTIKA for Windows (Stat Soft Inc, США).

Під час дослідження особливостей імунної відповіді у періоді розпаду у хворих з І А генотипом відмічалось статистично значиме збільшення прозапального ФНП- α у 2,3 рази ($p < 0,001$), регуляторного ІЛ-2 у 3 рази ($p < 0,001$) та зниження протизапального ІЛ-4 у 2 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з показниками контрольної групи (рис. 1).

Результати та обговорення

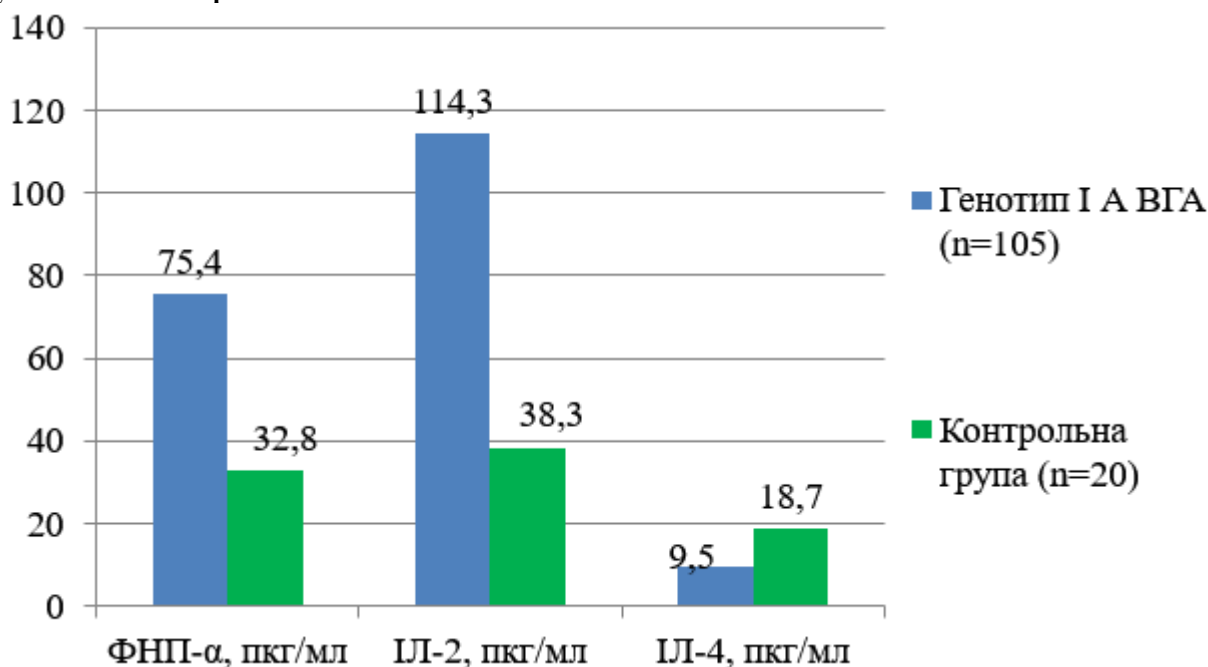


Рисунок 1. Рівні цитокінів у групі контролю та пацієнтів з І А генотипом ВГА у розпаді хвороби

Для визначення ступеня зростання рівня цитокінів був використаний нормований показник t-критерій. Як слідує з рис. 2 у хворих з генотипом І А ВГА у розпаді хвороби у порівнянні з контролем відмічалось значне відхилення ($10,0 > t \geq 6,0$) по відношенню збільшення регуляторного ІЛ-2 ($t=8,2$; $p < 0,001$, перший ранг),

помірні відмінності ($6,0 > t \geq 3,31$) відмічені по відношенню зниження концентрації протизапального ІЛ-4 ($t=5,4$; $p < 0,001$, друге рангове місце) та збільшення вмісту прозапального цитокіну ФНП- α ($t=5,3$; $p < 0,001$, третій ранг).

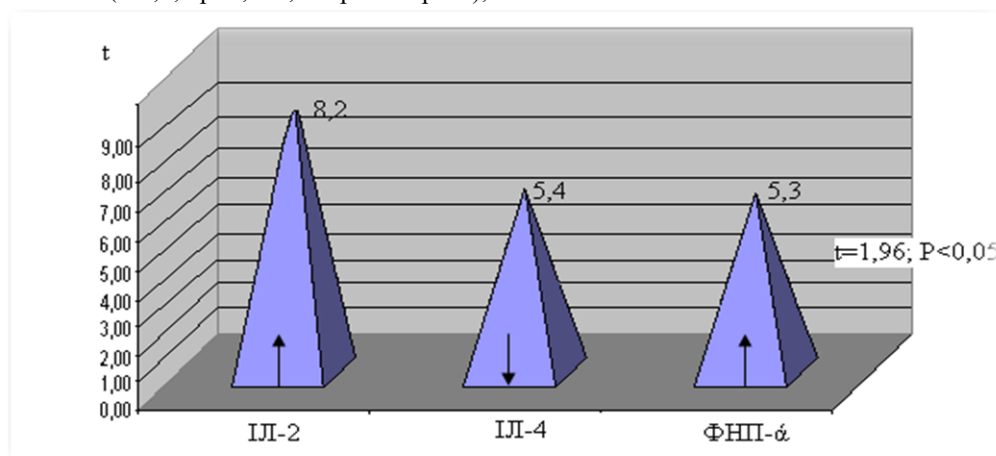


Рисунок 2. Ступінь відхилення від показників контрольної групи рівнів цитокінів у хворих з генотипом І А ВГА у розпаді хвороби.

У пацієнтів з ІІ А генотипом у період розпаду спостерігалось достовірне збільшення концентрацій усіх досліджуваних цитокінів: ФНП- α у 3,8 разів

($p < 0,001$), ІЛ-2 у 1,3 раз ($p < 0,001$) та вмісту ІЛ-4 у 1,6 раз ($p < 0,001$) у порівнянні з групою контролю (рис. 3).

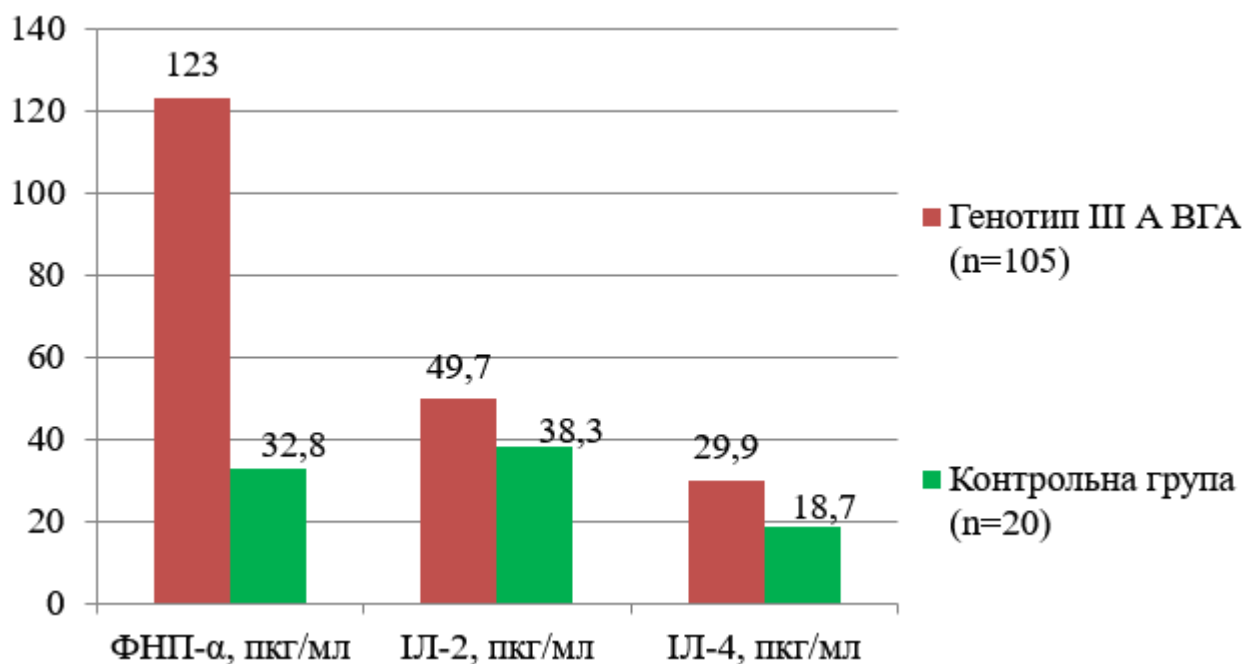


Рисунок 3. Концентрації цитокінів у контрольній групі та у хворих з III А генотипом ВГА у розпалі хвороби.

Аналізуючи ступені відхилення рівня цитокінів від контролю (рис. 4), можна сказати, що найістотніше збільшення було характерно для ФНП-α ($t=9,5$; $p<0,001$, перший ранг), помірне підвищення встановлено по відношенню ІЛ-4 ($t=4,2$; $P<0,001$, друге рангове місце), а незначне підвищення ($3,30>t\geq 1,96$) для ІЛ-2 ($t=2,7$; $p<0,01$, третє рангове місце).

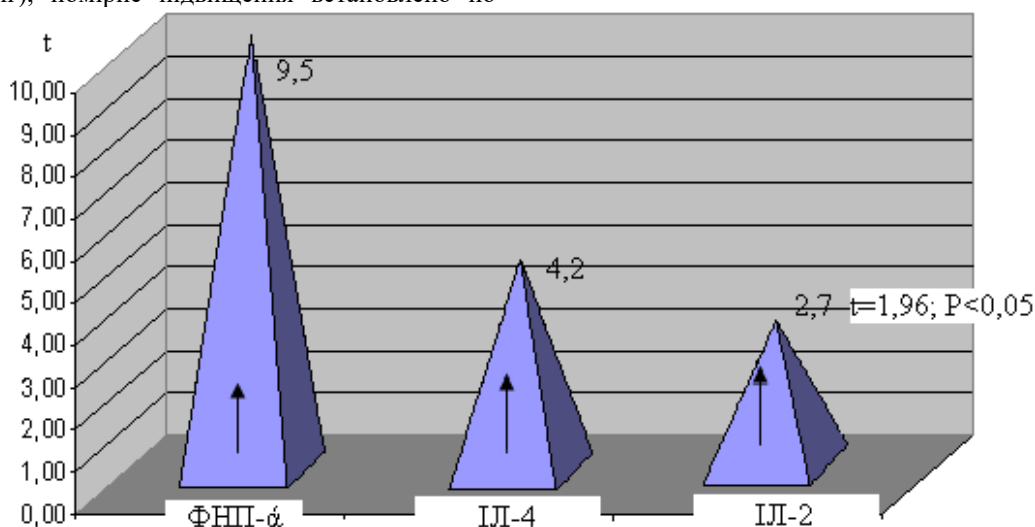


Рисунок 4. Ступінь відхилення від нормативу рівня цитокінів у хворих з генотипом III А ВГА в розпалі хвороби.

Під час дослідження рівнів цитокінів у розпалі захворювання у залежності від генотипу ВГА (табл. 1) було виявлено, що у пацієнтів з III А генотипом відмічалось статистично значиме збільшення концентрації прозапального ФНП-α в 1,6 раз ($p<0,001$) та регуляторного ІЛ-2 в 3,1 раз ($p<0,001$), а також зменшення потизапального ІЛ-4 в 2,3 раз ($p<0,001$) по відношенню до показників у хворих з I А генотипом.

Таблиця 1. Показники рівнів ЦК у розпалі захворювання у хворих на ВГА з генотипом вірусу I А та III А

Показники	Генотип I А ВГА (n=105)	Генотип III А ВГА (n=36)
ФНП-α, пкг/мл	75,4±6,5	123,0±8,6 ($p<0,001$)
ІЛ-2, пкг/мл	114,3±4,2	49,7±1,9 ($p<0,01$)
ІЛ-4, пкг/мл	9,5±1,6	29,9±4,6 ($p<0,001$)

Примітка: p - рівень достовірності відмінностей показників між групами з I А та III А генотипами ВГА у період розпаду.

При аналізі рангових структур ступеня відхилення рівня цитокінів у групах з різними генотипами ВГА визначено, що у групі з генотипом I А ВГА перший ранг займає збільшення рівня ІЛ-2, а

останній збільшення вмісту ФНП- α , то у хворих з генотипом III A ВГА все з точністю до навпаки, тобто збільшенню рівня ФНП- α належить перша рангова позиція, а ІЛ-2 останній ранг.

те, що існує зв'язок між генотипом ВГА і специфікою функціонування цитокинової ланки. При цьому, як слідує з табл. 1, принципіальна різниця між генотипами I A та III A полягає у продукції ІЛ-4. Так для генотипу I A характерно зниження ІЛ-4 у порівнянні з нормативом, то при III A генотипі,

Звідси коефіцієнт рангової кореляції між структурами виявив максимальну величину зі зворотним знаком ($r_s = -1,0$). Отримані результати свідчать про

навпаки, відбувається збільшення його рівня у сироватці крові. Ураховуючи те, що ІЛ-4 продукується Тх2-лімфоцитами, а ІЛ-2 – Тх1-лімфоцитами був проведений аналіз характеру балансу Тх1/Тх2 по співвідношенню показників ІЛ-2/ІЛ-4 (рис. 5).

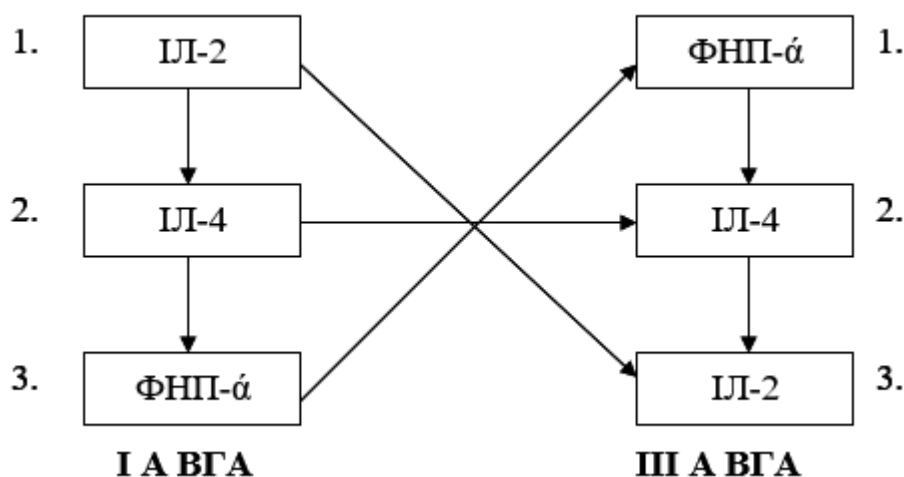


Рисунок 5. Рангова структура ступеню відхилення від нормативу рівня цитокінів у хворих з різним генотипом ВГА.

Слід відмітити, що форма розподілення значень показника в обох досліджуваних групах приближається до нормальної (рис. 6). Однак, мода розподілень різниться. У хворих з генотипом I A вона приходить на інтервал 0,71-0,80, а у пацієнтів з генотипом III A – на інтервал 0,81-1,00 ця різниця відбилася і на середньоарифметичних значеннях. У хворих з генотипом I A його вершина перевищувала одиницю і

склала $1,27 \pm 0,19$ Од, а у носіїв генотипу III A у 2 рази менше ($0,64 \pm 0,11$ Од, $P < 0,01$). З цього слідує, що у пацієнтів з I A генотипом переважає продукція ІЛ-2, синтезуючого Тх1-лімфоцитами над продукцією ІЛ-4, синтезуючого Тх2-лімфоцитами, а у хворих з генотипом III A, навпаки, продукція ІЛ-4 домінує над ІЛ-2.

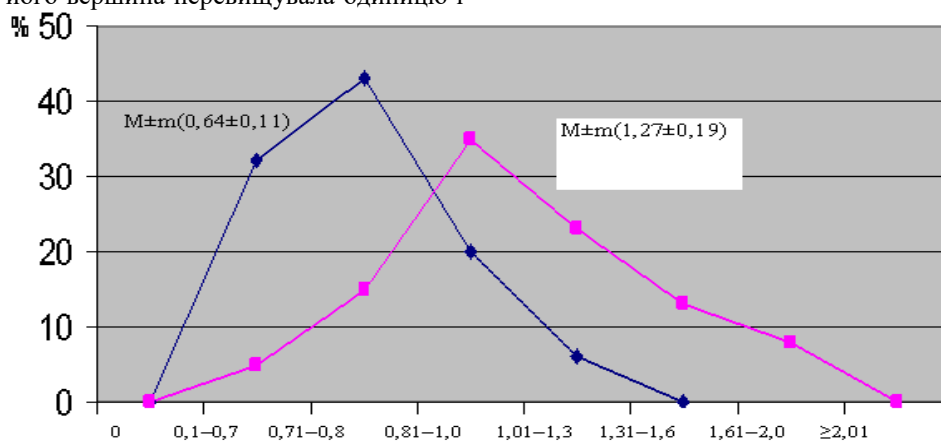


Рисунок 6. Характер розподілу значень показника ІЛ-2/ІЛ-4 залежно від генотипу ВГА I A та III A.

Отже, представлена динаміка цитокінів у хворих з III A генотипом свідчить про превалювання відповіді Тх2-лімфоцитів та розвитку дефекту клітинно-опосередкованого імунного захисту.

Показники цитокінів у хворих з генотипом I A ВГА у період ранньої реконвалесценції (рис. 7) виявило

достовірно підвищення у сироватці крові вмісту ІЛ-2 ($p < 0,01$) та ІЛ-4 у 1,6 разів ($p < 0,05$), а концентрація ФНП- α мала лише тенденцію до підвищення ($p > 0,05$) у порівнянні з показниками контрольної групи.

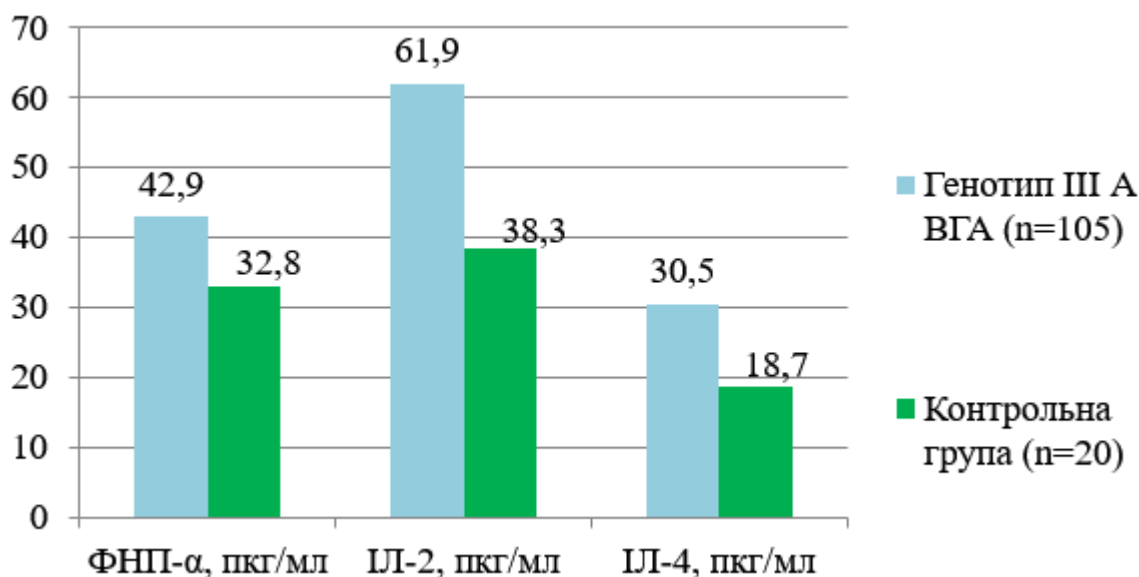


Рисунок 7. Рівні цитокінів у групі контролю та у хворих з І А генотипом ВГА у періоді ранньої реконвалесценції.

При зіставленні рангових структур ступеня відмінностей показників цитокінів у хворих з генотипом І А ВГА у період реконвалесценції (рис. 8) перше рангове місце займає незначне ($t=2,6$; $p<0,01$) збільшення рівня прозапального цитокіну ІЛ-2. Другий

ранг належить незначному зниженню ($t=2,4$; $p<0,05$) вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4, а остання рангова позиція засвідчує тенденцію до підвищення ($t=0,8$; $p>0,05$) ФНП-α.

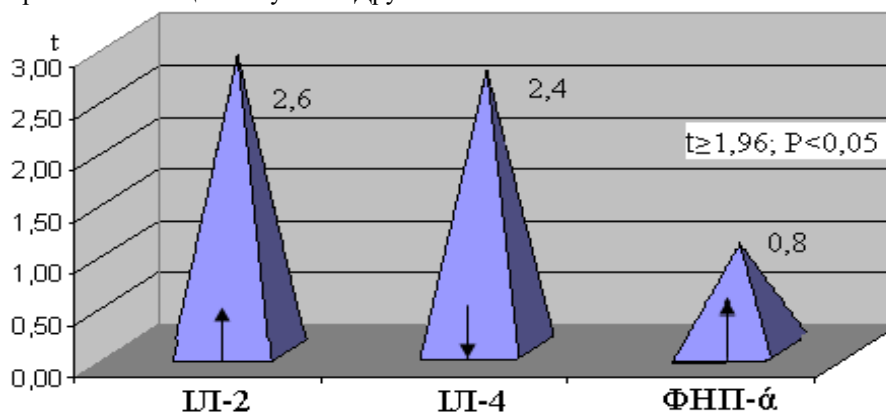


Рисунок 8. Ступінь відхилення від нормативу рівнів цитокінів у хворих з генотипом І А ВГА у періоді ранньої реконвалесценції.

У пацієнтів з генотипом III А ВГА у період ранньої реконвалесценції (рис. 9), зберігається достовірне збільшення рівня ІЛ-2 в 1,4 ($p<0,05$) і ІЛ-4 в

2,7 ($p<0,05$) рази у порівнянні із середніми значеннями контролю, а ФНП-α мав лише тенденцію до підвищення ($p>0,05$).

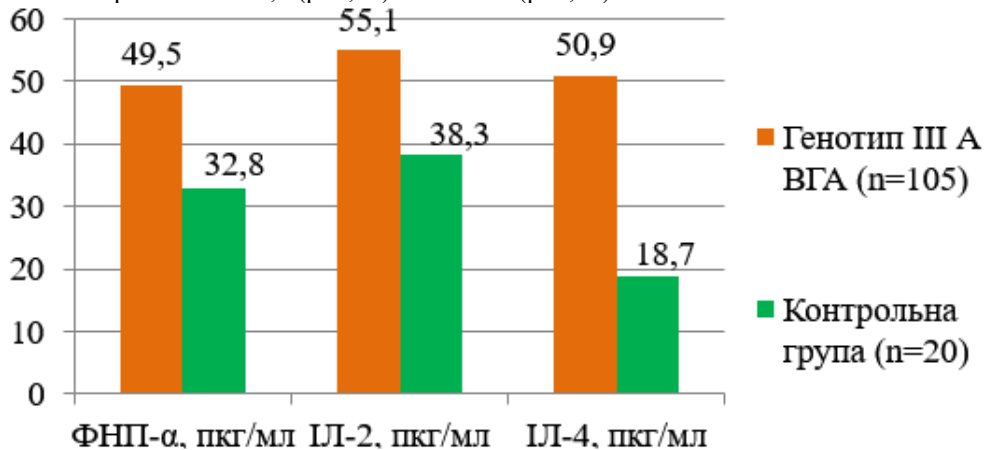


Рисунок 9. Концентрації цитокінів у контрольній групі та у хворих з III А генотипом ВГА у періоді ранньої реконвалесценції.

При зіставленні рангових структур ступеню відмінностей показників ЦК в хворих з генотипом III A ВГА у період реконвалесценції (рис. 10) перше рангове місце займає ІЛ-2 ($t=2,6$; $p<0,05$), другий ранг належить

вірогідному зниженню ІЛ-4 ($t=1,96$; $p<0,05$), а останнє рангове місце характерно для тенденції підвищення рівня ФНП- α ($t=1,80$; $p>0,05$).

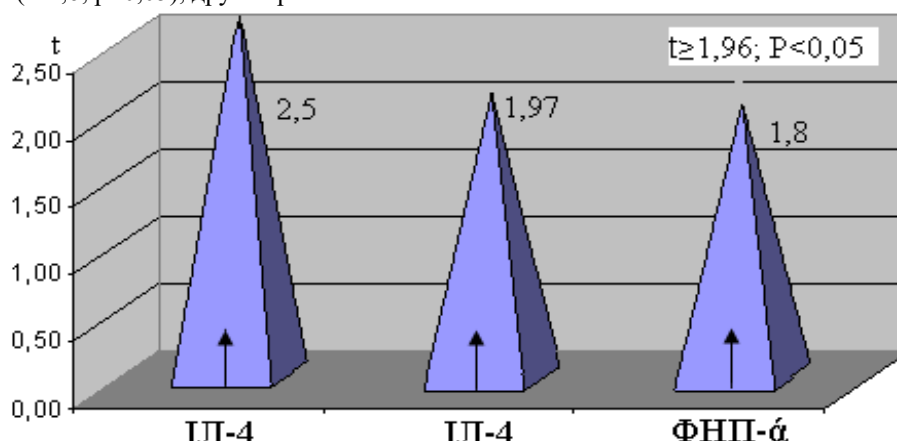


Рисунок 10. Ступінь відхилення від контролю рівня ЦК у хворих з генотипом III A ВГА у періоді ранньої реконвалесценції.

При співставленні значень цитокінів у хворих із різними генотипами ВГА у період ранньої реконвалесценції виявлено (табл. 2), що у пацієнтів з генотипом III A в порівнянні з генотипом I A

відмічається достовірно вищий в 1,7 рази вміст ІЛ-4 ($p<0,05$) та не вірогідне зростання ФНП- α ($p>0,05$) і зниження ІЛ-2 ($p>0,05$).

Таблиця 2. Показники рівнів цитокінів у хворих на ВГА при генотипах вірусу I A та III A у періоді ранньої реконвалесценції

Показники	Генотип I A ВГА (n=105)	Генотип III A ВГА (n=36)
ФНП- α , пкг/мл	42,9 \pm 5,5	49,5 \pm 5,6 ($p>0,05$)
ІЛ-2, пкг/мл	61,9 \pm 4,1	55,1 \pm 1,8 ($p>0,05$)
ІЛ-4, пкг/мл	30,5 \pm 1,4	50,9 \pm 4,2 ($p<0,05$)

Примітка: p - рівень достовірності відмінностей показників між групами з I A та III A генотипами ВГА у періоді ранньої реконвалесценції

При аналізі рангових структур ступеня відхилення показників цитокінів у групах з різними генотипами ВГА у період ранньої реконвалесценції виявлено (рис. 11), що їх різниця полягає у рангових позиціях ІЛ-2 і ІЛ-4. Якщо у хворих з генотипом I A

значимість збільшення вмісту ІЛ-2 потрапляє у перший ранг, а зниження рівня ІЛ-4 у друге рангове місце, то у пацієнтів з генотипом III A значимість збільшення рівня ІЛ-4 знаходиться на першій ранговій позиції, а ІЛ-2 на другій. Ці дані свідчать про присутність специфіки між метаболізмом цитокінів і генотипом ВГА.

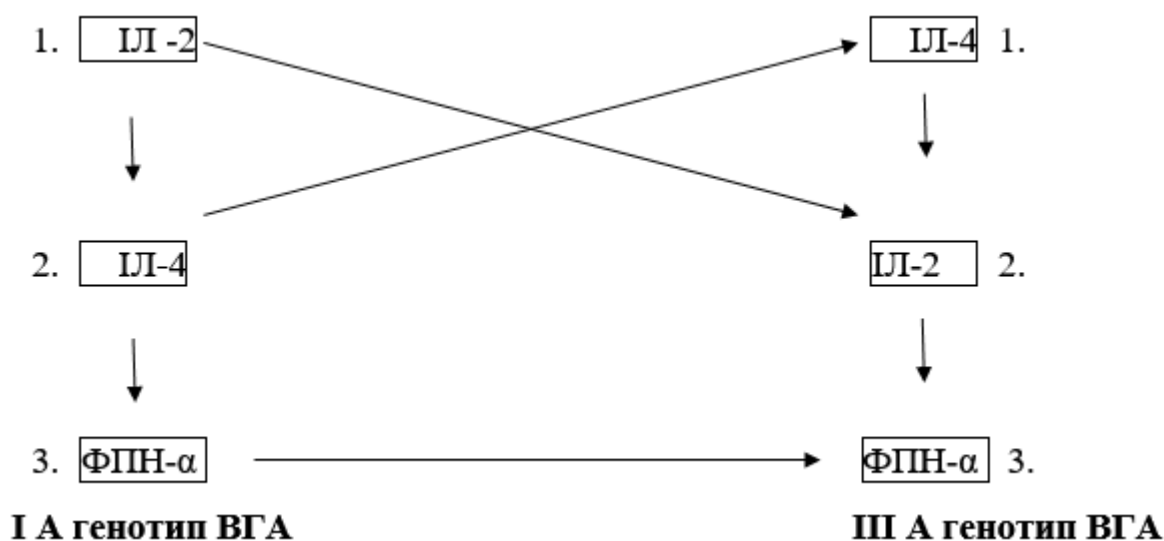


Рисунок 11. Рангові структури ступеня відхилення від контролю цитокінів у хворих, у залежності від генотипу ВГА у періоді реконвалесценції.

При цьому, як слідує, принципова різниця між генотипами I A і III A полягає у співвідношенні ІЛ-2/ІЛ-4. Так, низькі $\leq 0,70$ у. о. значення співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 достовірно частіше (в 4 рази; $p < 0,01$) зустрічаються у хворих з генотипом III A ВГА. Значення показника у діапазоні 0,71 - 1,20 у. о. відмічалось з однаковою частотою у групах ($p > 0,05$), та його значення $\geq 1,21$ у. о. було характерно для хворих з генотипом I A ВГА, так як воно визначалося у 4 рази частіше серед пацієнтів з генотипом III A ВГА ($p < 0,001$).

Превалювання відповіді Тх2-лімфоцитів у хворих з III A генотипом, ймовірно, свідчить про розвиток поглибленого дефекту клітинно-опосередкованого імунного захисту та ймовірно, може виступати в якості предиктора затяжного перебігу ВГА.

Для підтвердження цього припущення були проаналізовані матеріали історії хвороб 18 пацієнтів із затяжним перебігом у залежності від генотипу ВГА. У результаті аналізу було виявлено, що серед хворих з генотипом III A відсоток випадків із затяжним перебігом хвороби склав 66,6% ($p < 0,05$), що у 2 рази перевищував відсоток серед хворих з генотипом I A (33,4%).

Висновки:

1. Вивчення цитокінового статусу у хворих на ВГА виявило суттєві відмінності залежно від генотипу. Так, у пацієнтів з генотипом III A у порівнянні з I A генотипом у періоди розпалу виявлені більш виражене ($p < 0,001$) відхилення рівня цитокінів.
2. Особливості дисбалансу гомеостазу ЦК полягає в наступному: у хворих з генотипом I A переважає продукція ІЛ-2 над ІЛ-4, а у хворих з III A генотипом, навпаки ІЛ-4 над ІЛ-2, що свідчить про розвиток у останніх дефіциту клітинно-опосередкованого захисту.
3. У хворих з генотипом III A в порівнянні з генотипом I A відмічається торпідність нормалізації вмісту цитокінів у сироватці крові, що створює передумови для затяжного перебігу захворювання.
4. У зв'язку з цим, можливо припустити, що саме генотип III A є фактором розвитку затяжного перебігу захворювання, так як частка хворих з затяжним перебігом у пацієнтів з генотипом III A становила 66,6% ($p < 0,05$), а серед таких з генотипом I A ВГА - 33,4%.

Література

1. Nelson N. P. (2017). Hepatitis A. In: CDC yellow book 2018: health information for international travel N. P. Nelson / New York, NY: Oxford University Press, <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-a>
2. Hofmeister, M. G., Foster, M. A., & Teshale, E. H. (2018). Epidemiology and transmission of hepatitis A virus and hepatitis E virus infections in the United States. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, a033431.
3. Serdyuk, AM, & Skaletsky, Yu. M. (2016). Biological safety of Ukraine: realities and problems. *Ukraine. Health of the nation*, (4 (1)), 7-12.
4. M. Bura, M. Michalak, M. K. Chojnicki, L. Loretta [et al.] (2015). Viral Hepatite A in 108 Adult Patients During

- an Eight-Year Observation at a Single Center in Poland *Adv. Clin. Exp. Med.*, – Vol. 24, N 5. – P. 829-836.
5. Hofmeister, M. G., Foster, M. A., & Teshale, E. H. (2018). Epidemiology and transmission of hepatitis A virus and hepatitis E virus infections in the United States. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, a033431.
6. Smith, D. B., & Simmonds, P. (2018). Classification and genomic diversity of enterically transmitted hepatitis viruses. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(9), a031880.
7. S. Mukomolov, M. Kontio, N. Zheleznova, [et al.] (2012). Increased circulation of hepatitis A virus genotype IIIA over the last decade in St. Petersburg, Russia // *J. Med. Virol.*, – Vol. 84, – N10. – P. 1528-1534.
8. Bruni, R., Taffon, S., Equestre, M., Cella, E., Presti, A. L., Costantino, A., ... & Ciccozzi, M. (2017). Hepatitis A virus genotypes and strains from an endemic area of Europe, Bulgaria 2012–2014. *BMC infectious diseases*, 17(1), 497.
9. Shin, S. Y., Jeong, S. H., Sung, P. S., Lee, J., Kim, H. J., Lee, H. W., & Shin, E. C. (2016). Comparative Analysis of Liver Injury-Associated Cytokines in Acute Hepatitis A and B. *Yonsei medical journal*, 57(3), 652-657.
10. Castro-García, F. P., Corral-Jara, K. F., Escobedo-Melendez, G., Sandoval-Hernandez, M. A., Rosenstein, Y., Roman, S., ... & Fierro, N. A. (2014). Conjugated bilirubin affects cytokine profiles in hepatitis A virus infection by modulating function of signal transducer and activator of transcription factors. *Immunology*, 143(4), 578-587.

ANALYSIS OF CYTOKINES LEVELS IN PATIENTS HAVING HAV DEPENDING ON GENOTYPE AND A PERIOD OF DISEASE DURATION

Maliy V.P., Asoyan I.N., Bojko V.V.

Introduction. This article is devoted to the research of connection between different viral Hepatitis A genotypes revealed in Ukrainian territory and peculiarities of the main cytokines production. (ФНП a ІЛ-2 ІЛ-4). **Material & methods.** During the dissertation 141 patients having HAV (ВГА) were examined. The medical check-up was conducting in the next dynamic: on the inflammation stage and in the early recovering period. Molecular-genetic investigations were carried out with ПЛР(PCR) method. Genotyping was conducting with the help of restrictive fragment length polymorphisms analysis method. In ІЛ 2 ІЛ 4 ФНА a researching were applied such testing systems as ООО Протеиновый контур (Russia St.- Petersburg). Analysis of statistics and processing results were made with the help of the following program Statistika for Windows (Stat Soft Inc USA). **Results & discussion.** During cytokines levels research on the inflammation stage of disease depending on ВГА genotype was revealed that the patients with 3 A genotype were marked with significant increase in anti-inflammatory ФНП a concentration by 1.6 ($p < 0,001$) times and regulating ІЛ 2 by 3.1 ($p < 0,001$) times and decrease anti-inflammatory ІЛ-4 by 2,3 ($p < 0,001$) times as well in comparison with patients having 1 A genotype. When analysing rank structure of cytokines deviation degree in groups with different genotypes ВГА (HAV) was found out that the first rank in 1 A ВГА group possesses increase of ІЛ 2

level and the last rank in this category has increase of ФНП a. It's exactly the opposite situation for patients with genotype 3 A ВГА –they have increase of ФНП a level on the dominate rank position and ИЛ-2 belongs to the last rank category. Total results indicate on the relations between ВГА(HAV) genotype and functional specification of cytokines link. In this case according to the table 1, the potential difference between 1 A and 3 A lies in ИЛ-4 production. Taking into account that ИЛ-4 is produced by Тх2 Lymphocytes and ИЛ-2 by Тх1 Lymphocytes there was undertaken the analysis in order to elect the character of Тх1/Тх2 balance in the ratio of ИЛ-2 /ИЛ-4 indexes. It implies that the state of cytokines exchanges that patients with genotype 3 A have shows us the prevailing of Тх2 Lymphocytes response and developing of cell-mediated immune protection defect. Comparisons between cytokines indexes in patients with different genotypes ВГА during the early recovering stage revealed that patients with 3 A genotype in comparison with ones having 1 A genotype own much higher level of ИЛ-4 amounts (p 0,005) increased thus by 1.7 times and inaccurate growing of ФНП a (p 0,05) and decrease of ИЛ-2 (p 0,05). When analysing rank structure of cytokines deviation degree in groups with different genotypes ВГА on the early recovering stage it was revealed that their difference lies in rank positions ИЛ-2 and ИЛ-4. If 1 A genotype patients have significant increase of ИЛ-2 amounts and thus it takes the first rank, then decrease of ИЛ-4 amounts takes the second rank. According to 3 A genotype patients –they have increase of ИЛ-4 amounts on the first rank position and increase of ИЛ-2 takes the second position in the rank position. This represents the existence of specific metabolism of cytokines and ВГА genotype. Prevailing of Тх2 Lymphocytes in 3 A genotype patients unfolds probably the developing of cell-mediated immune protection defect and it also likely acts the role of the unfavourable ВГА duration predictor. **Conclusion.** Learning cytokines status in ВГА patients has revealed the essential differences depending on the genotype. Thereby 3 A genotype patients in comparison with 1 A genotype ones have more emphasized (p 0,001) cytokines level deviation from controlling indicators on the inflammation stage. The main features of ИК homeostasis disbalance is in the following things: 1 A genotype patients have predominance of ИЛ-2 over ИЛ-4 and Contrariwise 3 A genotype patients have predominance of ИЛ-4 over ИЛ-2. This fact gives evidence of the developing of cell-mediated immune protection defect. 3 A genotype patients in comparison with 1 A genotype patients are identified as having rapid growth of normal amounts of cytokines in blood serum and this leads to the protracted disease stage. **Key words:** hepatitis A, genotype, cytokines, diagnostics.