

Государственное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Курский государственный медицинский  
университет Федерального агентства по здравоохранению  
и социальному развитию».

На правах рукописи

04200954357

Бречка Алексей Васильевич

Клинико – иммунологическая эффективность цитокинотерапии в  
комплексном лечении вирусных гепатитов.

14.00.36 – аллергология и иммунология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
профессор С.М. Юдина

Курск - 2009



**СОДЕРЖАНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	8
1.1.Роль иммунных механизмов в патогенезе вирусных гепатитов.	8
1.2.Современные подходы к лечению вирусных гепатитов.	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	33
2.1.Клиническая характеристика больных вирусными гепатитами В и С.	33
2.2.Лабораторные и инструментальные методы исследования.	37
2.3.Методы оценки иммунного статуса.	37
2.4.Методы лечения.	38
2.5.Статистическая обработка результатов.	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	40
3.1.Клиническая эффективность цитокинотерапии в комплексном лечении вирусных гепатитов.	40
3.2.Характеристика иммунного статуса больных острыми вирусными гепатитами.	64
3.3.Динамика показателей иммунного статуса больных вирусными гепатитами на фоне лечения.	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

anti HCV – антитела к вирусу гепатита С

CD – кластер дифференцировки

Ig – иммуноглобулин

HBs-антиген, HBe-антиген, HBc-антиген – антигены вируса гепатита В

Th<sub>1</sub> – Т хелперы 1 типа

Th<sub>2</sub> – Т-хелперы 2 типа

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВГВ – острый вирусный гепатит В

ВГС – острый вирусный гепатит С

ВГВ и С – микст форма острого вирусного гепатита В и С

ВЭЖК – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГТФ – гуанозинтрифосфат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕК – естественные киллеры

ИЛ – интерлейкин

ИНФ – интерферон

ИФА – иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПТИ – протромбиновый индекс

РНК – рибонуклеиновая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ХАГ – хронический активный гепатит

ХПГ – хронический персистирующий гепатит

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Вирусные гепатиты представляют серьезную проблему для здравоохранения ввиду их повсеместного распространения, высокого уровня заболеваемости, особенно среди лиц молодого работоспособного возраста (95,94,96).

Особое место занимают вирусные гепатиты, передающиеся парентеральным путем, что обусловлено особенностями клинического течения, распространенностью стертых, латентно протекающих форм, чаще дающих хронизацию процесса и осложняющихся циррозом печени, а в ряде случаев гепатоцеллюлярной карциномой. По данным литературы хронические гепатиты развиваются у 10 % больных в ответ на острую HBV – и у 75 % - HVC – инфекцию (100,95,48,5).

Успехи в области клинической иммунологии позволили сформулировать вирусно-иммунологическую концепцию патогенеза вирусных гепатитов, согласно которой течение и исход заболевания определяется не только патогенностью возбудителя, но и интенсивностью иммунного ответа (46,187,194,128). При этом основная роль в иммунном ответе на развивающуюся вирусную инфекцию принадлежит клеточным иммунным реакциям.

Более глубокое понимание патогенеза заболевания и механизмов регуляции иммунного ответа, несмотря на несомненную перспективность проведения противовирусной терапии, способствует дальнейшему развитию новых подходов к оптимизации лечения вирусных гепатитов. Одним из них является комбинация методов непосредственной ингибиции вирусной репликации и индукции специфического иммунного ответа.

В связи с этим целью работы явилась оценка клинико - иммунологической эффективности цитокинотерапии в комплексе лечения острых вирусных гепатитов В и С.

В соответствии поставленной целью решались следующие задачи:

1. Исследовать показатели клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса больных острыми вирусными гепатитами В, С и микст формой.
2. Исследовать содержание неоптерина в сыворотке крови больных острыми вирусными гепатитами.
3. Оценить клиническую эффективность цитокинотерапии в комплексном лечении острых вирусных гепатитов В, С и микст формы.
4. Изучить влияние цитокинотерапии на динамику клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса больных острыми вирусными гепатитами.

**Научная новизна.** Установлена клиническая эффективность применения препарата Суперлимф в комплексном лечении острых вирусных гепатитов В, С и микст формы.

Показано, что препарат Суперлимф способствует более быстрой нормализации показателей клеточного звена иммунитета, цитокинового статуса и биохимических показателей больных острыми вирусными гепатитами.

Определена диагностическая информативность неоптерина сыворотки крови больных острыми вирусными гепатитами В, С и микст формы в прогнозировании рецидивов и хронизации заболевания.

**Практическая значимость работы.** В результате проведенных исследований установлено, что применение в комплексном лечении больных острыми вирусными гепатитами В, С и микст формы препарата Суперлимф улучшает результаты лечения, способствуя более быстрому и стойкому купированию воспалительного процесса в печени, снижению процента рецидивов и хронизации инфекции. Определение уровня неоптерина в сыворотке крови больных острыми вирусными гепатитами В, С и микст формы, может быть использовано для прогнозирования рецидивов и хронизации.

**Основные положения, выносимые на защиту.** Период разгара острых вирусных гепатитов В, С и микст формы характеризуется высоким содержанием провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИФН- $\gamma$ ) в сыворотке крови, снижением количества лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> фенотипа и повышением CD16<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> клеток.

Включение в комплексную терапию острых вирусных гепатитов В, С и микст формы препарата Суперлимф повышает эффективность лечения за счет более быстрого купирования воспалительного процесса в печени, уменьшения рецидивов и хронизации инфекции.

Препарат Суперлимф способствует более быстрой нормализации биохимических и иммунологических маркеров воспалительного процесса в печени, а также показателей клеточного звена иммунитета.

Определение уровня неоптерина в сыворотке крови больных острыми вирусными гепатитами В, С и микст формы позволяет прогнозировать рецидивы и хронизацию заболевания.

**Внедрение результатов диссертационного исследования.** Основные положения и результаты исследования внедрены в практическую работу ОГУЗ «Курская областная клиническая инфекционная больница им. Н.А. Семашко».

Полученные результаты используются в учебном и научном процессе кафедр инфекционных болезней, клинической иммунологии и аллергологии Курского государственного медицинского университета.

**Апробация работы и публикация материалов.** Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на научных конференциях Курского государственного медицинского университета (2004-2007), VI и VII Всероссийских научно-практических конференциях «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики» (Москва, 2005, 2007), Российской научно-практической конференции «Современные

технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия» (Курск, 2006), межкафедральной конференции КГМУ (16.12. 2008).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них в центральной – 5 и местной печати – 9.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 рисунками, 7 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также библиографического указателя, включающего 105 отечественных и 100 зарубежных источников.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Роль иммунных механизмов в патогенезе вирусных гепатитов.

Вирусные гепатиты в последние десятилетия являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины (63,62,101,94). Это обусловлено широким повсеместным распространением этих инфекций, угрозой жизни больных при развитии тяжелых комогенных форм, прогрессирующих хронических инфекций с исходом в цирроз печени и гепатокарциному. Хронические диффузные заболевания печени, имеющие преимущественно вирусную этиологию, снижают качество жизни пациентов, приводя к их инвалидизации.

В последние годы существенно расширены знания в области этиологии, иммуногенеза, патоморфологии этих заболеваний, увеличены возможности диагностики и специфической профилактики. Наиболее сложным и далеким от решения остается вопрос терапии больных острым и хроническим вирусными гепатитами (9,15,91,41,59).

Заболеваемость вирусными гепатитами имеет чрезвычайный характер, так как по темпам прироста и масштабам распространенности на земном шаре она значительно превосходит заболеваемость СПИДом. Считается, что почти треть населения земли инфицирована вирусом гепатита В. По данным ВОЗ, ежегодно около 50 млн. человек в мире заболевают гепатитом В (ОВГВ), а умирают до 2 млн. человек (19,77,7,73,95).

Такую же проблему представляет заболеваемость инфекционным гепатитом С (ОВГС). В мире насчитывается от 100 до 200 млн. человек, носителей этой инфекции. Причем острая форма гепатита С в подавляющем большинстве протекает в безжелтушном варианте, в 60 – 70% случаев заканчивается развитием хронического гепатита. По прогнозам ВОЗ, в последующие 10 – 20 лет хронический гепатит С станет основной проблемой национальных органов здравоохранения, так как ожидается, что в

результате повсеместного распространения этой формы гепатита на 60% может увеличиться количество больных циррозом печени, на 68% - гепатокарциномой, на 280% - печеночной декомпенсацией и в 2 раза вырасти смертность от заболеваний печени (100,61,48,5,96).

В патогенезе ВГВ и ВГС - инфекции, основным является взаимодействие факторов пораженного организма и вируса, которое определяет различное клиническое течение этих инфекций: от бессимптомного, острого – до хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Факторы пациента (вероятно, генетические) определяют тот или иной ответ на инфекцию: возможность персистенции, репликации вируса; продукцию антигенов и характер иммунного ответа (46,187,194,128). ВГВ - и ВГС – инфекция сопровождается специфическим и неспецифическим гуморальным ответом и нарушением клеточного ответа (10,26,52).

Ключевыми факторами, влияющими на прогноз вирусных гепатитов, являются большая вирусная нагрузка при заражении, высокая скорость репликации вируса, тропизм его к антигенпрезентирующим клеткам, устойчивость к иммунному ответу и иммунодефицитное состояние, что в итоге обуславливает высокий уровень виремии и истощение популяции лимфоцитов CD8+ фенотипа. Это определяет неэффективность Т – клеточного иммунного ответа больного и, как следствие, персистенции инфекции, хронизации и прогрессирования вирусного поражения печени (202,155,108).

ВГВ и ВГС вирусы, обладают высокой изменчивостью, в частности способностью к образованию квазиразновидностей и мутантных форм, позволяющей им ускользать от иммунного надзора хозяина (42,120,119,191,190).

Следствием этого является иммуносупрессия, возникающая при поступлении вируса в организм и обеспечивающая дальнейшее прогрессирование болезни (65,1,140,154).

На основании изучения морфологических изменений в печени под действием вирусов ВГВ и ВГС установлено их прямое цитотоксическое действие на гепатоциты (73,48,109,130,152).

Исследования последних лет, свидетельствующие о присутствии в клетках печени вирусоспецифических Т – лимфоцитов, повышении уровня вирусемии и развитии фульминантных форм гепатита на фоне иммуносупрессивной терапии, подтвердили иммуноопосредованный патогенез вирусных гепатитов (107,199,178). По мнению большинства исследователей, Т - клеточный иммунный ответ имеет основное значение в течение и исходе вирусных гепатитов (27,52,202,155).

Вместе с тем в механизмах развития острого вирусного гепатита В и С имеются существенные различия (4,48).

В настоящее время в иммунопатогенезе ВГВ выделяют 5 стадий. Первая, иммунотолерантная стадия, является значительной частью инкубационного периода инфекции, благоприятного для репликации вируса в печени. В этот период ВГВ эффекторные реакции иммунитета еще не задействованы и растущее число вирусных частиц постепенно инфицирует все большее количество гепатоцитов и многократно воспроизводится в них. В конце инкубационного периода интенсивность репликации вируса гепатита В максимальна.

Развитие противовирусного ингибирующего действия эффекторных реакций внутриклеточного иммунитета начинается в продромальной стадии инфекции, характеризующейся появлением зависимости в динамике концентрации вирусной ДНК в печени и периферической крови инфицированных. Этот этап максимума и быстрого снижения интенсивности

репликации вируса гепатита В может считаться началом развития второй, адаптационной стадии ВГВ-инфекции.

Клинически манифестная – третья стадия гепатита В, приходящаяся на третий-четвертый месяцы с начала инфекции, совпадает с развитием цитотоксических реакций иммунитета. Именно на эти недели максимального проявления симптомов инфекции приходится наибольшее содержание лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+ фенотипов в биопсийных образцах печени (186,122,159). Показано, что процессы иммунного цитолиза, апоптоза гепатоцитов, проявления клинических симптомов инфекции непосредственно связаны с максимальной пролиферацией и цитотоксичностью активированных лимфоцитов (73,4,97).

Антитела к HBe-антигену, как менее иммуногенному внутривиральному белку, появляются значительно позже начала экспрессии ранних антител класса IgM к HBc-антигену, после завершения основных цитотоксических реакций иммунитета в острой инфекции. На этом этапе в печени и сыворотке крови у начинающего выздоравливать пациента ДНК вируса гепатита В, как правило, не обнаруживается. Эта, четвертая стадия инфекции характеризуется продукцией IgG к внутренним HBe- и HBc-антигенам вируса.

Завершающая ступень развития иммунитета и последняя пятая стадия ВГВ-инфекции связаны с продукцией антител к поверхностному HBs-антигену вирусного гепатита В. Длительный, продолжающийся годы или пожизненно синтез вируснейтрализующих, иммунопротективных антител начинается после полной элиминации ДНК вируса гепатита В из печени и сыворотки реконвалесцентом только по истечении 5-6 месяцев после начала инфекции или спустя 3-4 месяцев со времени наиболее активной репликации вируса в острой инфекции. Из всех других маркеров инфекции в сыворотке сохраняется только экспрессия антител класса IgG к HBc-антигену. Пятая, иммунопротективная стадия инфекции связана также с образованием в

организме Т- и В - клеток иммунной памяти. Эти долгоживущие клоны клеток, по-видимому, не подвержены апоптозной гибели. При следующем инфицировании вирусом гепатита В гуморальные антитела к HBs-, HBc-антигенам и клетки памяти способны к более быстрому включению эффекторных реакций вируснейтрализующего протективного иммунитета, тем самым предотвращая повторное заболевание гепатитом В (163,165).

Характерно, что элиминация из организма ДНК вируса гепатита В происходит ранее, чем наблюдается цитотоксическая деструкция инфицированных клеток печени (135,121). Этот факт выходит за рамки распространенного мнения, что иммунологическая нейтрализация и элиминация вирусов из организма, как внутриклеточных патогенов, осуществляется главным образом путем разрушения инфицированных вирусом клеток посредством CD8<sup>+</sup>-клеток, рестриктированных антигенами HLA. Внутриклеточный иммунитет ВГВ-инфекции инициируется продукцией прежде всего ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  (103). Эти провоспалительные цитокины, связываясь со специфическими рецепторами инфицированных гепатоцитов, могут запустить внутриклеточные процессы подавления репликации ВГВ без разрушения гепатоцитов. Другой механизм, ингибирующий вирусную репликацию, может запускаться с участием ИФН- $\alpha$ , который обладает также внутриклеточной антивирусной активностью, подавляющей репликацию вируса гепатита В (116,118,115).

Резкое снижение интенсивности репликации вируса еще в продромальном этапе инкубационного периода гепатита В отражает очень важную стадию адаптации вируса гепатита В в организме. Начиная с этого времени, клеточный иммунитет макроорганизма постоянно в течение всей инфекции контролирует размножение вируса в печени. В общебиологическом плане ускоренная, неконтролируемая репликация вируса в таком жизненно важном органе, как печень, не выгодна, так как может быстро привести к катастрофической ее блокировке или разрушению,

гибельному как для макро-, так и для микроорганизмов. А поддержание интенсивности репликации вируса гепатита В на постоянном низком уровне вплоть до режима персистенции благодаря внутриклеточному адаптационному иммунитету позволяет длительно сохранить жизнеспособность как макроорганизма, так и вируса. Не исключено, что именно механизмом внутриклеточного адаптационного иммунитета создаются также условия для генетической интеграции вируса с гепатоцитами. В этом случае достигается наибольшая степень приспособления или адаптации внутриклеточного патогена в организме, и вирус, в конечном счете, может сохраняться в режиме латентной персистенции. Более того, в этих условиях вирус мало доступен для реализации цитотоксических механизмов иммунитета. Возбудитель инфекции может не переходить порог чувствительности основной цитотоксической стадии клеточного иммунитета и долго не запускать ее. Возможно, таким образом, у новорожденных, находящихся еще на стадии формирования функций иммунной системы, поддерживается латентная врожденная ВГВ-инфекция длительное время. В том случае, если возбудитель инфекции под контролем адаптационного иммунитета у части пациентов с дефицитом клеточного звена иммунитета запускает неполный алгоритм эффекторных механизмов цитотоксического и гуморального иммунитета, то развивается хроническая ВГВ-инфекция. Тем не менее, у абсолютного большинства взрослых пациентов с полностью сформированной иммунной системой, низкий уровень репликации вируса под контролем адаптационного иммунитета уверенно запускает полный алгоритм реакций клеточно-гуморального иммунитета циклической ВГВ - инфекции (4,99).

Таким образом, при ВГВ противовирусные функции иммунитета, в первую очередь, выполняются эффекторными клеточными реакциями, поэтому значительное число исследований посвящено изучению особенностей клеточного иммунитета при вирусных гепатитах с

определением уровня экспрессии CD-маркеров на лимфоцитах периферической крови.

Так, по данным литературы, содержание CD3+-клеток в сыворотке крови больных ВГВ с циклическим течением и благоприятным исходом подвержено незначительным колебаниям (в разгаре заболевания имеет тенденцию к некоторому снижению), не выходящим, как правило, за пределы нормальных величин. При сниженном количестве CD3+-клеток иммунный ответ будет слабым, в этом случае развивается легкая форма ВГВ, но с угрозой исхода в хронический процесс. При сильном и чрезмерном иммунном ответе (повышение количества CD3+-клеток) возникает тяжелое течение болезни и фульминантные ее формы, что может привести к летальному исходу (93,98,131).

У больных ВГВ отмечается снижение числа CD3+-лимфоцитов, более выраженное при ХАГ, чем при ХПГ (87,38).

Процентное содержание Т-клеток, несущих CD4+ снижается и при остром ВГВ в разгаре заболевания, и при хроническом ВГВ (87,93,97,38). Уровень же лимфоцитов, экспрессирующих CD8+, при ОВГВ с циклическим течением и благоприятным прогнозом, повышается на высоте гиперферментемии, что является важным фактором элиминации инфицированных вирусом клеток печени (123). У больных ВГВ, по данным Фролова В.М. (1996), отмечается снижение CD8+-клеток с повышением иммунорегуляторного индекса (87) . Другие исследователи отмечают повышение содержания CD8+-лимфоцитов, что связывают с повышением супрессивной активности и усилением репликации вируса гепатита В (38) .

Экспрессия CD19+ - общего популяционного рецептора В-лимфоцитов - повышается при ВГВ в фазе высокой репликации (2). Снижение содержания CD19+-клеток в сыворотке крови больных ОВГВ можно использовать в качестве прогностического критерия хронизации (11) .

Количество НК- и К-клеток, определенных как CD57+-позитивные лимфоциты, в сыворотке крови больных с циклическим течением ОБГВ и благоприятным прогнозом имеет тенденцию к повышению (90). При хроническом ВГВ в фазах репликации и интеграции повышается экспрессия CD16+ и CD56+, что указывает на активацию нормальных киллеров и их участие в антителозависимом клеточно-опосредованном цитолизе (2,69).

Экспрессия CD25+-маркера активации, отражающего готовность лимфоцитов активироваться и реализовать иммунный ответ на антиген, у больных ВГВ достоверно снижена (79).

Для оценки функциональной активности лимфоцитов в развитии клеточных реакций используют определение в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Динамика содержания воспалительных цитокинов - ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  при исследовании сыворотки от больных ОБГВ, полученной на высоте интоксикации и в период относительной клинико-лабораторной ремиссии, отражает адекватный клеточный и гуморальный иммунный ответ. Так, на высоте интоксикации отмечается значительное повышение уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  по сравнению с нормой, причем уровни цитокинов отражают выраженность клинических проявлений. В период клинико-лабораторной ремиссии уровни ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  снижаются, а уровень ИЛ-6 еще более значительно повышается (12,103,81).

При ВГВ уровень спонтанной продукции ИЛ-1 $\beta$  клетками периферической крови и содержание в сыворотке ФНО- $\alpha$  значительно превышает контрольные значения у здоровых людей и, отражая активность воспалительного процесса, возрастает с увеличением некротовоспалительной активности (18,69,83).

Повышение уровня ИЛ-6 отмечали, по данным Мамаева С.Н. (2000), у 33% больных ВГВ (53). Причем спонтанный синтез ИЛ-6 сравнительно выше в репликативной стадии. Высокий уровень цитолиза сочетается с

повышением уровня ИЛ-6, а холестатический синдром - со снижением его содержания в сыворотке крови (18) .

У больных, страдающих ВГВ, отмечается высокая спонтанная продукция ИЛ-2 лимфоцитами периферической крови. Уровень спонтанной продукции ИЛ-2 коррелирует с клинико-биохимической картиной заболевания и наиболее высок при ХАГ (110). У больных в стадии активной репликации выявлена более высокая по сравнению с нерепликативной стадией спонтанная продукция ИЛ-2. По мнению Петровской И.А. (1999), спонтанная продукция ИЛ-2 является результатом эндогенной активации иммунокомпетентных клеток, способных продуцировать ИЛ-2 вирусными антигенами. Данные о том что, что количество спонтанно продуцируемого ИЛ-2 у больных в НВе-позитивном периоде почти достигает значений, полученных у здоровых людей при индукции ФГА, может свидетельствовать о генерализованной сенсibilизации иммунокомпетентных клеток вирусассоциированным антигеном и сохранении способности клеток продуцировать ИЛ-2. Кроме того, феномен высокой спонтанной продукции ИЛ-2 у НВе-позитивных больных может свидетельствовать о том, что НВс-антиген и его дериват в сыворотке НВе-антиген обладают наиболее выраженными антигенными свойствами (64) .

Вместе с тем отмечено, что ФГА-индуцированный синтез ИЛ-2 у больных хроническим ВГВ достоверно снижен, что свидетельствует о недостаточности клеточного звена иммунитета и согласуется с результатом анализа числа клеток, экспрессирующих зрелые маркеры Т-лимфоцитов (69).

Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4, ограничивающего интенсивность воспаления, у больных ХВГВ повышено, по данным Логинова А.С. (2001) в 40% случаев (47).

Важное значение в прогнозировании течения и исходов ВГВ имеют результаты исследования интерферонового статуса на разных этапах болезни.

Так, наибольшее содержание эндогенного ИФ в плазме крови, максимальная продукция ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  регистрируется у больных острым ВГВ с исходом в выздоровление. Следовательно, данный показатель выработки сывороточного ИФ на первой неделе желтушного периода может предопределять благоприятный исход болезни (6,49,18,3,144).

Изучение неспецифической резистентности организма показало, что у больных ВГВ наблюдаются отклонения в системе фагоцитоза. Так, в острый период отмечается уменьшение фагоцитарной активности лейкоцитов по сравнению с нормой. В разгар заболевания регистрируется снижение показателей фагоцитоза: только половина клеток принимает участие в фагоцитозе, а у 2/3 больных имеется слабая стадия его завершенности (46,187,188).

Несмотря на общность механизмов развития вирусных гепатитов, в иммунопатогенезе вирусного гепатита С имеются существенные отличия от вирусного гепатита В.

После проникновения в организм человека вирус гепатита С, обладая гепатотропностью, реплицируется преимущественно в гепатоцитах, кроме того, как и при ВГВ, он может реплицироваться в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, в частности, в мононуклеарных клетках периферической крови. В отличие от вируса гепатита В, вирус гепатита С способен оказывать прямое цитопатическое действие на клетки-мишени (166,180,141,142,185).

Установлено, что «мишени» гуморального и клеточного иммунного ответа при ВГВ- и ВГС-инфекции различны. При ВГВ-инфекции специфический гуморальный иммунный ответ осуществляется на циркулирующие и клеточные антигены вируса (HBsAg, HBcAg, HBeAg), а также на печеночно-специфический липопротеин, тогда как при ВГС-инфекции - возникает на эпитопы вируса и core-эпитоп. Неспецифический гуморальный иммунный ответ как при ВГВ, так и при ВГС проявляется

нарастанием уровня сывороточных Ig, появлением антиядерных антител и антител к гладкомышечным клеткам, ревматоидного фактора, но при ВГС появляются, кроме того, антитела 1-го типа к микросомам печени и почек (153,139,37).

При ВГВ-инфекции клеточный иммунитет направлен на антигены вируса и печеночно-специфический липопротеин, а при ВГС-инфекции - на структурные и неструктурные антигены вируса (С, Е, NS4, NS5) и core-эпитоп (82,105).

Вирус гепатита С обладает слабой иммуногенностью, что определяет замедленный, неинтенсивный Т-клеточный и гуморальный ответ иммунной системы на инфекцию (10,86). Так, в острой стадии ВГС сероконверсия возникает на 1 -2 месяца позже появления признаков цитолиза гепатоцитов. Лишь через 2-10 недель от начала заболевания в крови больных начинают определяться антитела к ядерному антигену классов М, затем G. Однако они обладают слабым вируснейтрализующим действием (205). Антитела же к неструктурным белкам вируса гепатита С в острой фазе инфекции обычно не выявляются. Зато в крови в течение острой стадии болезни (и при реактивации - в хронической) определяется присутствие РНК вируса (113,45).

Устойчивость вируса гепатита С к специфическим факторам иммунитета обусловлена его высокой способностью к «ускользанию» из-под иммунологического надзора, одним из механизмов которого является репликация вируса с высоким уровнем мутаций, что определяет присутствие в организме множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов его (квазиразновидности) (29). Таким образом, слабость иммунного реагирования и мутационная изменчивость вируса во многом обуславливают высокий хроногенный потенциал данного заболевания (68,122).

По данным литературы, при ВГС, как острым, так и хроническом, отмечается снижение содержания CD3+ и CD4+ лимфоцитов, причем

значительное уменьшение их уровня при остром ВГС может использоваться как прогностический маркер хронизации (103,44,1,57) .

Уровень CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов при ОВГС также снижен (1), а при ВГС, по данным Ивашкина В.Т. (2001), несколько повышен по сравнению с контролем (26,44). Другие исследователи отмечают снижение CD8<sup>+</sup> с уменьшением иммунорегуляторного индекса, более выраженное, чем при ОВГВ, что расценивается как угнетение иммунного ответа при неадекватном функционировании регуляторного звена иммунитета (1,200).

Процент клеток, экспрессирующих молекулы CD16<sup>+</sup>, у больных ВГС также уменьшен, что указывает на слабую активность К-клеток и их участие в антителозависимом клеточном цитолизе (44,57) .

Экспрессия антигена CD19<sup>+</sup> у больных ВГС повышается. Повышенная экспрессия CD19<sup>+</sup> - общего популяционного рецептора указывает на участие В-лимфоцитов в противовирусном иммунном ответе. Но вместе с тем их протективная способность ограничена. Причиной ускользания вируса от антител, несмотря на повышенную экспрессию CD19<sup>+</sup>, вероятно, является высокая мутационная изменчивость вирусного генома.

Экспрессия CD25<sup>+</sup> и HLA-DR-маркеров активации, по данным большинства исследователей, у больных хроническим ВГС повышена (44,57). Однако имеются сведения о том, что течение ВГС сопровождается нормальными показателями CD25<sup>+</sup> и повышением уровня HLA-DR-молекул (57).

Уровень клеток, экспрессирующих рецептор апоптоза CD95<sup>+</sup>, у больных ВГС значительно повышен, что отражает процессы избыточной и неэффективной поликлональной стимуляции лимфоцитов крови, на развитие иммунного ответа по пути апоптоза, что может играть важную роль в формировании вирусоспецифической анергии иммунной системы и неэффективности иммунного ответа при ВГС (60,90).

При ВГС, как и при ВГВ, имеет место изменение цитокинового статуса, что указывает на активацию системы цитокинов (34).

Известно, что характер иммунного ответа на вирусную инфекцию зависит от доминирующего участия клонов Т-лимфоцитов-хелперов (Th) 1 и 2 типов, которые различаются по спектру продуцируемых ими цитокинов. Активация Th1, продуцирующих ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ФНО- $\alpha$  и  $\beta$  ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в защите от внутриклеточных паразитов, включая вирусы. Th2 синтезируют ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-13, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета. Нарушение баланса продукции цитокинов Т-хелперами 1 и 2 типов играет важную роль в иммунопатогенезе хронизации и прогрессирования вирусных гепатитов (125,187,188,203,174).

Уровень воспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови при легком течении ОВГС, а именно незначительное повышение их содержания, отражает неадекватный иммунный ответ и может играть определенную роль в сохранении и персистенции вируса гепатита С. При среднетяжелом течении уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  повышается на высоте интоксикации и снижается, не достигая нормальных значений, в период ремиссии, что свидетельствует об адекватном иммунном ответе (93).

У больных хроническим ВГС, по данным Шульпеновой Ю.О. (2002) и Мамаева С.Н. (2000), уровень ИЛ-1 $\beta$  практически не отличается от контроля, несмотря на то, что он, являясь воспалительным цитокином, тесно вовлечен в патогенез повреждения печени и развития системной воспалительной реакции (60,66,54,102). Логинов А.С. (2001) отмечает повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  при ХВГС лишь у 26,3% больных (47). Вероятно, это обусловлено чрезвычайной лабильностью концентрации и быстрым распадом данного цитокина в сыворотке крови (60).

Повышение уровня ИЛ-6 у больных ВГС отмечается у трети больных (54,26). Основным вкладом ИЛ-6 в развитие воспалительных реакций является участие в синтезе острофазовых белков гепатоцитами, поэтому степень повышения этого цитокина коррелирует с активностью воспалительного процесса, определяемого по уровню АЛТ и данным гистологического исследования печени (60,201). Выявлена достоверная связь между содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови и выраженностью лихорадки, а также степенью увеличения селезенки (66).

Спонтанная и стимулированная ФГА продукция ФНО- $\alpha$  МНК больных ХВГС также достоверно выше, чем у здоровых, особенно в случаях высокой активности сывороточной АЛТ, что подтверждает вклад этого цитокина в процесс иммунного воспаления в печени (60,66). Высокий уровень аутолиза сочетается с повышением содержания ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови. (25) Имеется положительная корреляция между уровнем ФНО- $\alpha$  и степенью фиброза печени (102,28).

Уровень ИЛ-4 и ИЛ-10, ограничивающих интенсивность воспаления, повышен у больных ВГС (54).

Важное значение в прогнозировании течения и исходов вирусных гепатитов имеет интерфероновый статус. Как известно, интерфероны – это белки, обладающие противовирусной активностью, которые, препятствуя внутриклеточной репликации вируса на стадии трансляции и активируя нуклеазы, разрушают мРНК (15,16,80,32,20). Различают две серологические группы интерферонов: I – типа ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\beta$ , ИНФ- $\omega$  и II – типа ИНФ- $\gamma$ . Интерфероны I типа оказывают противовирусные эффекты а интерферон II – типа регулирует специфический иммунный ответ и неспецифическую резистентность (104,70,23,89,17). ИНФ- $\alpha$  обладает широким спектром иммунологической активности: стимулирует фагоцитоз, повышает активность естественных киллеров, индуцирует выработку цитокинов, усиливает экспрессию продуктов главного комплекса гистосовместимости I-

го класса и повышают устойчивость клеток к РНК-содержащим вирусам. ИНФ- $\gamma$  стимулирует активность Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и натуральных киллеров, усиливает экспрессию продуктов главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го класса. Содержание и продукция ИНФ- $\alpha$  и  $\gamma$  в значительной мере определяют благоприятный исход болезни - выздоровление. У больных ВГС продукция ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  снижена, причем в большей степени, чем при ВГВ (43,92,25,20).

Продукция интерферона не зависит от активности заболевания и выраженности основных биохимических синдромов, что является свидетельством неадекватности иммунного ответа при ВГС (25).

Таким образом, иммунные механизмы имеют определяющую роль в патогенезе вирусных гепатитов, что и обуславливает особенности лечения этих инфекций.

#### Диагностическая информативность неоптерина.

Как известно, использование современных методов клинической лабораторной диагностики и разработка новых технологий на основе иммуноферментного анализа позволило ввести в рутинную клиническую практику новые, либо малодоступные ранее клинико-лабораторные тесты, такие как неоптерин, определение некоторых гормонов и др.

Неоптерин относится к числу тестов, которые широко не распространены в клинической лабораторной практике. В то же время, определение неоптерина имеет большое значение для диагностики и прогнозирования различных заболеваний. Показана высокая диагностическая информативность неоптерина при инфекционных процессах, аутоиммунных заболеваниях, опухолях и др. (56,106,127).

Как известно, клеточный иммунитет играет ведущую роль в защите организма от вирусных инфекций, активное участие в реализации которого принимают Т-лимфоциты и система моноцитов/макрофагов. Полноценный иммунный ответ обеспечен только при активном взаимодействии между

клетками, которое осуществляется с помощью цитокинов (85,74). Однако определение концентрации отдельных цитокинов не может считаться адекватным подходом к оценке состояния клеточного иммунитета. Это связано с тем, что большинство цитокинов обладают низкой устойчивостью и, связываясь с клетками-мишенями, очень быстро исчезают из циркуляции. Более того, во многих случаях цитокины оказывают только локальное действие, а взаимодействие между ними может вести к модификации, потенцированию или снижению их специфического эффекта (84,74,111).

Альтернативный подход к изучению иммунных реакций связан с количественным анализом биохимических изменений, индуцируемых цитокинами. Определение концентрации неоптерина в биологических жидкостях и является таким подходом к исследованию определенного типа иммунологических реакций, а именно клеточного иммунного ответа (97,148).

Неоптерин относится к птеридинам, которые представляют собой гетерогенную группу веществ, производных гуанозинтрифосфата. По химической структуре неоптерин – промежуточный продукт превращения гуанозинтрифосфата в биооптерин. Известно, что биооптерин является кофактором окисления ароматических аминокислот – фенилаланина, тирозина, триптофана, а также участвует в синтезе таких нейромедиаторов, как серотонин и допамин. Биологическая функция неоптерина до сих пор до конца не выяснена, хотя установлено, что метаболиты неоптерина являются антиоксидантами. Исследования *in vitro* показали, что совместное действие ФНО- $\alpha$  и 7,8 – дигидронеоптерина усиливает апоптоз клеток за счет действия активного кислорода. Кроме этого, сам неоптерин играет определенную роль в механизме цитотоксической активности макрофагов (98,99).

У человека неоптерин был впервые описан в 1967 г. В 1979 г. появились первые сообщения об увеличении экскреции неоптерина с мочой у больных со злокачественными новообразованиями и вирусными инфекциями, что определило интерес к изучению этой проблемы при

иммунологически обусловленных заболеваниях человека. В начале 80-х годов в экспериментальных исследованиях было показано, что неоптерин накапливается в супернатантах культур моноклеарных клеток периферической крови человека, стимулированных антигенами.

Основными продуцентами неоптерина в организме являются моноциты/макрофаги, а индуктором синтеза неоптерина в этих клетках служит ИФН- $\gamma$  (ТН<sub>1</sub>-цитокин), синтезирующийся Т-лимфоцитами в процессе иммунного ответа, и в значительно меньшей степени – клетки сосудистого эпителия. Наряду с ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  также является мощным костимулятором синтеза неоптерина, а экзогенный неоптерин стимулирует синтез ФНО- $\alpha$  макрофагами человека и сосудистыми гладкомышечными клетками (99,127).

К настоящему времени увеличение синтеза неоптерина выявлено при различных инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных болезнях и др. (56,106,134,148).

Как уже отмечалось, на синтез неоптерина в организме человека влияет высвобождающийся из Т-лимфоцитов ИФН- $\gamma$ , который активирует ключевой фермент в цепочке превращения ГТФ в неоптерин. Клинико-лабораторные исследования подтвердили участие лимфокинов в контроле за экскрецией неоптерина, поскольку заболевания, при которых происходит нарастание содержания интерферона, сопровождаются повышенным уровнем неоптерина (97,98,111).

В клинической практике используют измерение уровня неоптерина в различных биологических жидкостях: чаще исследуют сыворотку крови и мочу, реже концентрацию неоптерина определяют в синовиальной, спинномозговой и даже амниотической жидкостях (99,127,148,134).

Первый метод, использованный для количественного определения неоптерина – высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Однако применение ВЭЖХ в лабораторной практике затруднено в силу

технологических характеристик метода (необходимость дорогостоящего оборудования, специально обученного персонала, длительного анализа и др.)

В настоящее время разработан и внедрен в клинико-лабораторную практику метод радиоиммунного анализа, позволяющий провести измерение уровня неоптерина за 50 минут, и иммуноферментный метод, с помощью которого содержание неоптерина можно определить за 2 часа. По чувствительности эти методы равноценны: она составляет 0,3 и 0,7 нмоль/мл, соответственно. Безусловно, для широкого применения более удобным является определение неоптерина иммуноферментным методом (98).

Определение неоптерина имеет очень важное значение с клинической точки зрения. Особенно информативным является определение концентрации неоптерина, увеличение уровня которого в биологических жидкостях отражает активацию клеточного иммунитета при многих видах патологии (99,106).

Любое инфекционное заболевание независимо от вида возбудителя, сопровождается активацией иммунной системы, что приводит к повышению содержания неоптерина в крови. Наибольшие концентрации неоптерина в крови и моче отмечены у пациентов с инфекционными заболеваниями вирусной этиологии (88,98,127).

Так, у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов содержание неоптерина в крови было повышено даже при отсутствии клинических проявлений (97,127). Особенно выраженное увеличение содержания неоптерина характерно для инфекционного мононуклеоза и цитомегаловирусной инфекции (149,134).

Существенное увеличение содержания неоптерина наблюдается у больных острыми и хроническими гепатитами, что позволяет дифференцировать их с поражениями печени невирусной этиологии (134).

При острых вирусных гепатитах повышение уровня неоптерина отмечается уже в конце инкубационного периода, до появления клинических

признаков заболевания. В период реконвалесценции концентрация неоптерина уменьшается, нормализуясь тем быстрее, чем успешнее иммунная система борется с вирусным антигеном.

Гипернеоптеринемия обнаруживается при острых вирусных гепатитах, коррелируя с активностью процесса. По данным Самсонова М.Ю. (1992), при легком и среднетяжелом течении острого ВГВ уровень неоптерина остается в пределах нормы, а при тяжелом течении с исходом в выздоровление в сроки от 4 до 8 недель, повышается, отражая адекватный иммунный ответ, обеспечивающий элиминацию вируса. У больных с фульминантным течением острого ВГВ и неблагоприятным прогнозом отмечено нормальное содержание неоптерина в сыворотке крови. Это может быть связано со снижением синтеза неоптерина, возникшим на фоне выраженной интоксикации и почечно-печеночной недостаточности, приводящих к подавлению функции Т-лимфоцитов и макрофагов. Таким образом, нормальная концентрация неоптерина при тяжелом ВГВ является неблагоприятным признаком. При хроническом ВГВ описано повышение концентрации неоптерина в сыворотке крови. У клинически здоровых носителей HBsAg концентрация неоптерина остается в пределах нормы (72).

Таким образом, уровень неоптерина эффективно отражает ход болезни при гепатите вирусной этиологии, что позволяет использовать его в качестве прогностического маркера течения заболевания.

## **1.2. Современные подходы к лечению вирусных гепатитов.**

С учетом этиопатогенетических механизмов вирусных гепатитов в настоящее время разработаны методы лечения, основанные на применении препаратов, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Одними из таких препаратов являются интерфероны. Внедрение препаратов интерферона альфа (ИФН- $\alpha$ ) в клиническую практику в середине

80-х гг. открыло новую эру в лечении вирусных заболеваний печени, позволив проводить этиотропную и патогенетическую терапию этих болезней (39,146,132,129,145). В настоящее время препараты ИФН- $\alpha$  являются самыми распространенными и наиболее изученными противовирусными агентами, применяемыми в лечении вирусных заболеваний печени (201,150,117,138,169).

ИФН- $\alpha$  - цитокин, вырабатываемый мононуклеарами и трансформированными В-клетками в ответ на вирусную или антигенную стимуляцию, обладающий противовирусной и менее выраженной иммуномодулирующей активностью. Среди более чем 20 подтипов ИФН- $\alpha$  наиболее биологически значим ИФН- $\alpha$ 2, рекомбинантными аналогами которого являются препараты Роферон (Швейцария), и Интрон-АТ (США), а также отечественный Реаферон. В клинической практике широко используются также смеси различных подтипов ИФН- $\alpha$ , представленные на российском рынке лейкоцитарным интерфероном. Все импортные препараты сравнимы по эффективности в лечении вирусных заболеваний печени, но наибольший опыт применения в России нашли схемы лечения с использованием Интрона А (76,24,51,52).

В качестве патогенетической терапии использовались и другие отечественные препараты Веллферон (58), Реаферон (50,103) и Ронколейкин (21,36,75,78), Беталейкин (22,30,71) Глутаксим (35,31).

Перспективным представляется внедрение в клиническую практику пролонгированных (пегилированных) препаратов рекомбинантных ИФН- $\alpha$ , фармакокинетика которых позволяет вводить их 1 раз в неделю - Пег-Интрон® (США) и Пегасис® (Швейцария). За счет конъюгации молекулы ИФН $\alpha$  и молекулы полиэтиленгликоля, имеющего линейную структуру с молекулярной массой 12кДа (ПегИнтрон), или ветвистую структуру с молекулярной массой 40кДа (Пегасис), достигается увеличение периода

полувыведения ИФН-а, что приводит к увеличению эффективности лечения (58).

Целью лечения больных вирусными гепатитами является увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Это достигается при прекращении репликации вирусов, исчезновении HBeAg из сыворотки крови больных, сопровождающемся появлением antiHBe (сероконверсия), нормализации показателей сывороточных aminотрансфераз, уменьшении гистологических признаков активности. В зависимости от динамики этих показателей различают "вирусологический", "биохимический" и "гистологический" ответ на лечение. В зависимости от сроков наблюдаемого улучшения оценивают ранний (через 1-3 мес. после начала лечения), непосредственный (по окончании лечения), стойкий (через 6 мес. по окончании лечения) и длительный (более 12 мес. по окончании лечения) ответ.

До 1998г. единственным одобренным международными экспертами препаратом, применявшимся для лечения вирусного гепатита В являлся ИФН-α (ИнтронаА, Веллферон), рекомендованный в дозах 5 млн. МЕ е/д или 10 млн. МЕ через день в течение 4-6 месяцев (175). Такая схема лечения позволяет достичь стойкой ремиссии у трети больных HBeAg-положительным и у 15-20% больных анти-HBe-положительным (124,171,157).

В процессе лечения больных HBeAg-положительным вирусным гепатитом обычно отмечается обострение болезни ("цитолитический криз"), проявляющийся значительным увеличением активности АЛТ, АСТ, а в ряде случаев - декомпенсацией болезни, что ограничивает использование ИФН-α при циррозе. Нецелесообразно лечение ИФН-α носителей HBsAg с нормальными показателями трансаминаз, а также больных, получающих иммуносупрессивное лечение. Факторы, увеличивающие вероятность ответа на лечение ИФН-α: высокие лабораторные и морфологические показатели активности гепатита, низкий уровень виремии, небольшая длительность

болезни. Если после 4-6 месяцев терапии в сыворотке крови сохраняется ДНК ВГВ лечение целесообразно продлить, что увеличит вероятность достижения стойкого ответа.

В настоящее время в лечении больных вирусного гепатита В изучается возможность использования нуклеозидных аналогов, наиболее изученным из которых является ламивудин (ЗеффиксТ, Великобритания) (162,182,171,158). Основным механизмом действия ламивудина считается подавление синтеза РНК-зависимой ДНК полимеразы ВГВ. Ламивудин принимается ежедневно однократно в дозе 100 мг внутрь вне связи с приемом пищи и даже при длительном применении не вызывает существенных побочных эффектов. Назначение препарата в течение 12 мес. приводит к быстрому снижению уровня ДНК ВГВ, нормализации трансаминаз в 70% и достижению стойкого ответа в 15-20% случаев. Это сопровождается улучшением гистологической картины в печени и замедлением прогрессирования болезни. Увеличение длительности лечения приводит к увеличению частоты развития стойкого иммунного ответа. Имеется опыт эффективного и безопасного использования ламивудина у больных декомпенсированным циррозом печени (167,168). Ламивудин может применяться в качестве монотерапии, однако после его отмены наблюдается высокая частота рецидивов заболевания (серореверсия). Возможен феномен рикошета, приводящий к тяжелым обострениям болезни после отмены ламивудина (179,160).

Экспериментальную проверку проходят также новые нуклеозиды Адефовир (181,126,193), Энтековир (176,161,198). Сочетание ламивудина с ИФН- $\alpha$  увеличивает эффективность лечения и представляется наиболее целесообразным в связи с принципиально различными механизмами противовирусного действия этих препаратов.

Основной проблемой, ставящей под сомнение перспективность использования аналогов нуклеозидов в качестве монотерапии вирусных гепатитов, является развитие устойчивости к препаратам. К году лечения у

15-25% больных наблюдается селекция устойчивых к ламивудину штаммов ВГВ, вероятность их появления нарастает с увеличением длительности лечения (124,137,112,195,197). Этот процесс, как правило, сопровождается увеличением активности антител до уровня ниже исходного и не требует отмены лечения. Существуют данные, что подобное обострение в течение болезни является хорошим прогностическим признаком развития сероконверсии. Уровень виремии у таких больных ниже, чем был до лечения, а отдаленные результаты сравнимы с таковыми у больных, инфицированных "диким" (немутантным) типом ВГВ. Для преодоления устойчивости перспективным является сочетание ламивудина с другими нуклеозидными аналогами (адефовиrom, энтекавиrom) (173,164,172,136).

До 1998г. стандартом лечения больных гепатитом С являлась монотерапия препаратами ИФН- $\alpha$  (ИнтронА, Веллферон), который назначался в/м или п/к по 3 млн МЕ x 3 раза в неделю в течение 12 месяцев. При этом стойкий ответ на лечение наблюдался в 20-25% случаев. Помимо указанных выше, специфическим для гепатита С побочным эффектом лечения ИФН- $\alpha$  является парадоксальное увеличение активности болезни, наблюдающееся в 2-5% случаев. Это ухудшение связывают с индукцией ИФН- $\alpha$  аутоиммунного гепатита, и лечение должно быть прервано, если уровень антител двукратно превысит имевшийся до начала лечения (151,204,170,192).

В настоящее время в качестве "золотого стандарта" лечения больных гепатитом С рекомендуется сочетанная терапия ПегИнтроном и рибавирином (РебетолТ, США) (40,133,156,177).

Рибавирин - нуклеозидный аналог, обладающий не только противовирусной активностью, особенно в отношении РНК-содержащих вирусов, но выраженной иммунологической активностью (114,189,196). Рибавирин принимается внутрь в два приема вне связи с приемом пищи и, как правило, хорошо переносится. Рекомендуемые дозы 1000 мг/сут (при

весе <75 кг) и 1200 мг/сут (при весе >75 кг). Монотерапия Рибавирином гепатита С приводит к значительному снижению активности антител и улучшению гистологической картины в печени. Монотерапия Рибавирином не приводит к стойкому ответу, и при прерывании лечения у всех больных наступает рецидив.

Основными факторами, неблагоприятно влияющими на успех лечения, являются: мужской пол, возраст старше 40 лет, наличие распространенного фиброза и цирроза печени, 1 генотип ВГС и высокий уровень виремии ( $>3,5 \times 10^6$  копий/мл).

Использование ПегИнтрона в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз/нед. вместо обычного ИФН- $\alpha$  позволяет при необходимости уменьшить дозу Рибавирина до 800 мг/день. При хорошей переносимости обоих препаратов оптимальным является сочетание ПегИнтрона в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю и Рибавирин в суточной дозе  $13 \text{ мг/кг} \pm 2 \text{ мг/кг}$  ежедневно. Такой протокол позволяет достичь стойкого ответа более чем в 60% случаев, в том числе в 92% случаев у больных, инфицированных ВГС 2 или 3 генотипа (67,184,177).

Вопросы лечения пациентов с острым гепатитом В и С остаются недостаточно изученными. Данная проблема в настоящее время становится все более актуальной в практическом здравоохранении и требует выработки конкретных рекомендаций по тактике ведения этой многочисленной категории больных с острым гепатитом В, С и микст формы. Несмотря на несомненную перспективность проведения противовирусной терапии в остром периоде болезни с целью снижения риска развития хронического гепатита и надежного купирования инфекционного процесса, проводимых исследований по использованию новых препаратов недостаточно. Более глубокое понимание патогенеза заболевания и механизмов регуляции иммунного ответа будет способствовать развитию новых подходов к оптимизации лечения вирусных гепатитов В и С. Комбинация методов непосредственной ингибиции вирусной репликации и индукции сильного

специфичного иммунного ответа является обнадеживающей перспективой лечения больных вирусным гепатитом.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

### 2.1. Клиническая характеристика больных вирусными гепатитами В и С.

Под нашим наблюдением было 116 больных с парентеральными вирусными гепатитами, находившихся на обследовании и лечении в Областной клинической инфекционной больнице им. Н.А. Семашко города Курска в период с 2005 по 2007 годы. Среди них больных с острым вирусным гепатитом В (ОВГВ) – 38, острым вирусным гепатитом С (ОВГС) – 40, вирусным гепатитом В и С (ОВГВ и С) – 38 пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Распределение обследованных больных по нозологическим формам.

Нозологические формы	Количество больных	
	абс.	%
Острый вирусный гепатит С (ОВГС)	38	32,76%
Острый вирусный гепатит В (ОВГВ)	40	34,48%
Острый вирусный гепатит В и С (ОВГВ и С)	38	32,76%
Всего	116	100

Контрольную группу составили 33 практически здоровых человека - доноры крови, в возрасте от 20 до 45 лет.

Диагноз вирусного гепатита В и С ставился на основании эпидемиологических данных (наличия в анамнезе парентеральных вмешательств, в том числе переливаний плазмы и других препаратов крови, парентерального употребления наркотических средств, частой смены половых партнеров и др.); клинических данных: острого нарастания симптомов интоксикации, желтухи, болевого синдрома, увеличения печени, селезенки, медленным обратным развитием желтухи; лабораторных данных: наличия специфических маркеров вирусных гепатитов (HbsAg, ДНК вируса

гепатита В, anti HCV и РНК вируса гепатита С), а также высоких показателей билирубина, трансаминаз в сыворотке крови.

Таблица 2

Распределение больных вирусными гепатитами по полу и возрасту.

Нозологические формы	Всего	Мужчин	Женщин	Средний возраст
Острый вирусный гепатит В	38	24	14	29,6±1,3
Остры вирусный гепатит С	40	25	15	31,2±1,2
Острый вирусный гепатит В и С	38	22	16	34,5±1,7
Доноры	116	71	45	30,8±0,6

Как видно из данных, представленных в таблице 2, все больные в группах были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст больных вирусным гепатитом В – составил 29,6±1,3 года (мужчин - 24, женщин - 14), больных вирусным гепатитом С – 31,2±1,2 года (мужчин 25, женщин 15), больных с вирусным гепатитом В и С 34,5± 1,7 года (мужчин – 22, женщин – 16). Средний возраст больных контрольной группы составил 30,8±0,6 года (мужчин – 17 и женщин – 16).

Таким образом, большинство пациентов были в молодом работоспособном возрасте, от 25 до 34 лет.

Сопутствующая патология была выявлена у 25,5% больных с острыми вирусными гепатитами, у 8,8% больных с ОВГВ, у 5,5% больных с ОВГС, у 11,1% больных с ОВГВ и С. У больных ОВГВ структура сопутствующей патологии была следующей: хронический холецистит – у 3 больных, хронический панкреатит – у 1, хронический гастрит – у 3, гипохромная анемия – у 1; у больных ОВГС: хронический холецистит – у 1 больного, хронический панкреатит – у 2, сахарный диабет – у 1, дизбактериоз кишечника – у 1; у больных ОВГВ и С: хронический холецистит – у 3

больных, хронический панкреатит – у 3, хронический гастрит – у 2, гипохромная анемия – у 1, сахарный диабет – у 1.

Анализ клинических симптомов в преджелтушном периоде острых вирусных гепатитов показал, что для большинства больных (93,2 %) было характерно подострое развитие заболевания по артралгическому и смешанному типу. Длительность преджелтушного периода составила в среднем  $26,2 \pm 3,4$  дня: при ОВГВ –  $22,6 \pm 4,1$  дня; при ОВГС –  $25,7 \pm 2,1$  и ОВГВ и С –  $30,3 \pm 3,5$  дня.

У всех больных отмечалось среднетяжелое течение заболевания. Ведущими синдромами были астеновегетативный и диспепсический. Астеновегетативный синдром, наблюдаемый у 68% пациентов, проявлялся нарушением сна, утомляемостью, потливостью, снижением аппетита и эмоциональной лабильностью.

Диспептический синдром (тошнота, отрыжка, чувство распирания и боли в эпигастрии, правом подреберье, диспептические расстройства) был выявлен у 50% пациентов. Увеличение печени на 2 - 5 см. ниже края реберной дуги наблюдалось у 87% больных. Увеличение селезенки отмечено только у 20% больных. «Малые» печеночные знаки (телеангиэктазии, пальмарная эритема и др.) были выявлены у 15% больных. Следует отметить, что существенных различий в клинических симптомах у больных различными формами вирусных гепатитов не наблюдалось.

При оценке степени желтухи значительная выраженность ее отмечена у 48,3% больных ОВГВ, 51,3% – ОВГС, 49,3% – ОВГВ и С; умеренно выраженная желтуха наблюдалась у 18,7%, 16,8% и 21,4% больных; незначительная степень выраженности – у 30% больных, 31% и 28,3%, соответственно.

Длительность желтушного периода при острых вирусных гепатитах В, С и их комбинации составила  $35 \pm 3$  дня,  $27 \pm 4$  и  $25 \pm 6$  дней, соответственно.

Наряду с особенностями клинического течения острых вирусных гепатитов были проанализированы лабораторные показатели, которые показали, что у большинства больных в периферической крови наблюдалась лейкопения: при ОВГВ – у 57,3%, ОВГС – 54,8%, ОВГВ и С – 52,3% пациентов. Лейкоцитоз выявлен только у 7,8% больных ОВГВ, и 4,5% - ОВГС. Лимфоцитоз при ОВГВ отмечался у 72% больных, ОВГС – 76%, ОВГВ и С – 68%. Лимфопения выявлена у 4% больных ОВГВ, 6% - ОВГС, 10% - ОВГВ и С. Эозинофилия наблюдалась при ОВГВ у 19,5% больных, ОВГС – 22%, ОВГВ и С – 24,3%. Моноцитоз отмечался у большинства пациентов: при ОВГВ – у 89%, при ОВГС – 79%, при ОВГВ и С – 92%. Что касается СОЭ, то в желтушном периоде она была замедлена у 76,4% больных ОВГВ, 77% - ОВГС и 54% - ОВГВ и С. Количество эритроцитов в периферической крови у больных ОВГ на протяжении болезни не менялось.

Как известно, в оценке тяжести течения и исходов вирусных гепатитов важное значение имеют биохимические показатели, отражающие степень функциональных нарушений печени. При анализе уровня билирубина в сыворотке крови больных острыми вирусными гепатитами было установлено, что содержание его превышало нормальные значения у больных ОВГВ в 10 раз, при ОВГС – в 5 раз, при ОВГВ и С – в 15 раз. Содержание трансаминаз в сыворотке крови превышало значения нормы у больных ОВГВ – в 4 раза, ОВГС – в 3 раза и ОВГВ и С – в 5 раз.

Снижение уровня протромбина в сыворотке крови отмечалось у большинства больных и составило при ОВГВ до 70 – 76 ед., ОВГС - до 68 – 73 ед., ОВГВ и С - до 65 – 69 ед.

У всех больных выявлено повышение тимоловой пробы в сыворотке крови при ОВГВ – до 20 – 25 ед., ОВГС – до 19 – 22 ед. и ОВГВ и С – до 23 – 28 ед.

Существенных различий в уровне щелочной фосфатазы при ОВГ не выявлено.

## **2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования.**

Общеклинические лабораторные методы выполнялись на базе клинической лаборатории областной клинической инфекционной больницы им Н.А. Семашко г. Курска и включали определение биохимических показателей (билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, протромбинового индекса, тимоловой пробы). Биохимические исследования выполнялись по стандартным методикам на биохимическом проточном фотометре «Clima» (Испания).

Определение специфических маркеров вирусных гепатитов проводилось методом ИФА с использованием диагностической тест системы (HBsAg, anti-HCV) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с качественным и количественным определением ДНК- ВГВ и РНК- ВГС.

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование печени на аппарате – цветной цифровой ультразвуковой сканер MYLAB 50 (Италия). При анализе выраженности изменений в печени при ультразвуковом исследовании отмечено, что нарастание ультразвуковых признаков поражения печени (эхогенности, выраженности сосудистого рисунка, неоднородности паренхимы и структуры органа, расширения внутри и внепеченочных желчных протоков) происходило соответственно тяжести течения и этиологии заболевания.

Ряду больных с диагностической целью была проведена пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием биоптата.

## **2.3. Методы оценки иммунного статуса.**

Иммунологические исследования проводились на кафедре клинической иммунологии и аллергологии КГМУ и иммунологическом отделе КДЛ ОГУЗ «Областной детской клинической инфекционной больницы» г. Курска.

С целью оценки показателей системного иммунитета изучали субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, экспрессию ими

активационных маркеров, содержание цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ1-Ra, ФНО- $\alpha$ , , ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови.

Лимфоциты выделяли, используя двойной градиент плотности фиколл-верографина (1,077 г/см<sup>3</sup>) по общепринятой методике. Фенотип лимфоцитов определяли непрямим иммунопероксидазным методом с использованием моноклональных антител к структурам CD4+, CD8+, CD20+, CD25+, HLA-DR, CD95+ (ТОО «Сорбент», г. Москва), согласно прилагаемым инструкциям и рекомендациям.

Количественная оценка уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ1-Ra, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови проводилась методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ProCon (НПО "Протеиновый Контур", г. Санкт-Петербург).

Содержание неоптерина в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием диагностических наборов (IBL Hamburg, Германия).

#### **2.4. Методы лечения.**

Цитокиноterapia применена в комплексном лечении 58 больных вирусными гепатитами. Лечение назначали в день поступления больного в стационар (после забора анализов на биохимические показатели) и проводили параллельно с началом традиционной терапии. Для проведения цитокинотерапии использовали препарат Суперлимф (ФСП 32-0185-0573-00 от 22 ноября 2000 г), представляющий комплекс иммунопептидов, среди которых определена активность цитокинов: ИЛ-1,-2,-6, ФНО, МИФ, ТФР. Препарат является мощным стимулятором функциональной активности клеток фагоцитарной системы: увеличивает фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов и способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию макрофагов и лейкоцитов. Суперлимф вводили ежедневно per rectum в виде суппозиторий. Курс лечения составлял 10 дней.

Традиционное лечение включало дезинтоксикационную терапию, (внутривенное капельное введение глюкозо-солевых, полиионных растворов, в объеме 800-1200 мл., на протяжении 6-7 дней), гепатопротекторы (Карсил, Урсофальк, Гептрал, Фосфоглив), адсорбенты (Смекта, Полифепан, Энтеросгель, активированный уголь), ферменты (Мезим форте, Панкреатин), витамины (аскорбиновая кислота, Аевит, поливитамины), режим и диету.

Эффективность лечения оценивали по 4-балльной системе, при этом учитывали выраженность основных симптомов заболевания в динамике (табл. 3).

**2.5. Статистическую обработку результатов** исследования проводили путем вычисления средней арифметической ( $M$ ) и средней ошибки средней ( $m$ ) с помощью программного комплекса «Microsoft® Office 2003» и «SPSS 11.5 for Windows» для IBM PC. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли с помощью  $t$  критерия Стьюдента.

Определение достоверности разницы двух наблюдаемых частот с вероятностью 95% производилось по формуле (13):

$$t = (p_1 - p_2) \times \frac{n_1 \times n_2}{p(1-p)(n_1 + n_2)}$$

где  $p_1 = \frac{m_1}{n_1}$  и  $p_2 = \frac{m_2}{n_2}$  - сравниваемые опытные частоты, а

$P = \frac{m_1 + m_2}{n_1 + n_2}$  - средняя частота появления признака по обеим группам.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

### 3.1. Клиническая эффективность цитокинотерапии в комплексном лечении вирусных гепатитов.

Под нашим наблюдением находилось 116 больных с вирусными гепатитами, среди них 38 – ОВГВ, 40 – ОВГС, 38 – ОВГВ и С. В зависимости от способа лечения все пациенты были разделены на 2 группы: контрольную и основную. Контрольную группу составили 58 больных, среди них больных с ОВГВ – 19, ОВГС – 20 и ОВГВ и С – 19. Пациентам этой группы проводилось традиционное лечение, включавшее дезинтоксикационную терапию, (внутривенное капельное введение глюкозо-солевых, полийонных растворов в объеме 800-1200 мл., на протяжении 6-7 дней), гепатопротекторы (Карсил, Урсофальк, Гептрал, Фосфоглив), адсорбенты (Смекта, Полифепан, Энтеросгель, активированный уголь), ферменты (Мезим форте, Панкреатин), витамины (аскорбиновая кислота, Аевит, поливитамины), режим и диету.

Основную группу составили 58 больных, среди них ОВГВ – 19, ОВГС – 20 и ОВГВ и С – 19. Пациентам этой группы, наряду с традиционным лечением, назначали препарат Суперлимф, который вводили ежедневно *per rectum* в виде суппозиторий. Курс лечения составлял 10 дней. Суперлимф назначали со 2-го дня пребывания больного в стационаре после забора крови на биохимические и иммунологические исследования.

Все пациенты в группах были сопоставимы по тяжести течения и клиническим проявлениям заболевания, полу и возрасту.

Эффективность лечения оценивали в 4-балльной системе по динамике купирования основных симптомов заболевания на 1, 10 и 20 дни лечения. Клинические симптомы воспалительного процесса в печени оценивали по выраженности интоксикационного синдрома (лихорадки, головной боли, вялости, адинамии), диспепсического синдрома (тошноты и рвоты), интенсивности желтухи и кожного зуда, размеров печени и селезенки (табл.

3). Кроме этого учитывалась динамика следующих лабораторных показателей: билирубина, АЛТ, тимоловой пробы и ПТИ.

Таблица 3

Оценка выраженности симптомов у больных вирусными гепатитами

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Лихорадка	до 37°	37°-38°	38,1°-39°	39,1°-40°
Головная боль	отсутствует	незначительная	умеренная	выраженная
Вялость, адинамия	отсутствует	незначительная	умеренная	выраженная
Тошнота, рвота	отсутствует	незначительная	умеренная	выраженная
Выраженность желтухи	отсутствует	незначительная	умеренная	выраженная
Размеры печени	у края реберной дуги	+1 – 2 см	+2 – 3 см	более 3 см
Размеры селезенки	у края реберной дуги	+ 1 см	+1 – 2 см	более 2 см
Кожный зуд	отсутствует	незначительный	умеренный	интенсивный
Билирубин (мкмоль/л)	до 21	21 – 69	70 – 150	более 150
АЛТ (ед/л)	до 64	64 – 99	100 – 200	более 200
Тимоловая проба (ед)	до 4	4 – 9	10 – 15	более 15
ПТИ (%)	90 – 100	80 – 89	60 – 79	менее 60

Тяжесть состояния в каждом конкретном случае характеризовалось суммой баллов по отдельным синдромам и симптомам, а также лабораторным показателям. Клинические симптомы оценивали при поступлении в стационар до лечения, в динамике на 10 сутки лечения и перед выпиской на 20 сутки.

#### Оценка клинической эффективности цитокинотерапии в комплексном лечении вирусного гепатита В.

При поступлении выраженность симптомов вирусного гепатита В по сумме баллов составила  $27,5 \pm 0,65$  у больных контрольной группы и  $27,1 \pm 0,68$  балла – у больных основной группы. У большинства больных обеих групп лихорадка была в пределах  $37 - 38^{\circ}\text{C}$  (у 96% пациентов - в контрольной и у 97% - в основной группе). Большинство больных жаловались на головную боль, интенсивность которой была умеренной у 73% больных контрольной группы и 69% - основной группы, выраженной - у 15% контрольной и у 17% - основной группы, незначительной - у 12% и 14%, соответственно. Проявлением интоксикационного синдрома была также вялость и адинамия, наблюдавшаяся у всех больных в той или иной степени тяжести. Вялость и адинамия была умеренно выраженной у 65% больных контрольной группы и 67% основной группы, выраженной – у 18% контрольной группы и у 20% - основной группы, незначительной – у 17% и 13% пациентов, соответственно. Кроме этого, у 87% пациентов основной группы и 89% контрольной отмечался диспепсический синдром в виде тошноты и позывов на рвоту, степень выраженности которого была умеренной у 49% основной и 53% больных контрольной группы, незначительной – у 38% и 36%, соответственно.

У большинства больных обеих групп наблюдалась интенсивная желтуха (у 92% - контрольной и у 89% - основной группы). Это сочеталось с увеличением печени на 3 – 4 см. ниже реберной дуги у 96% больных

контрольной и 97% - основной группы. Селезенка у всех больных при пальпации определялась у края реберной дуги.

По интенсивности кожного зуда больные распределялись следующим образом: выраженный кожный зуд наблюдался у 76% больных контрольной и 75% основной группы, умеренный – у 22% контрольной и 23% основной группы, незначительный – у 2% и 2%, соответственно. Таким образом, у большинства больных обеих групп при поступлении отмечался выраженный интоксикационный синдром, интенсивная желтуха, кожный зуд и увеличение печени.

При анализе биохимических показателей установлено, что уровень билирубина у 76% больных контрольной и 77% основной группы превышал 150 мкмоль/л, у 24% больных контрольной и 23% основной группы был в пределах 70-150 мкмоль/л. Отражением выраженного цитолитического синдрома являлись показатели АЛТ, которые у 96% больных контрольной и 97% основной группы достигали 100 – 200 ед/л и лишь у 4% контрольной и 3% основной группы они были в пределах 64 – 100 ед/л. Кроме этого, у всех больных отмечался высокий уровень тимоловой пробы более 15 ед.

Как известно, протромбиновый индекс является одним из наиболее важных показателей степени тяжести вирусного гепатита. В нашем наблюдении у 88% больных контрольной и 89% основной группы ПТИ был в пределах 60-79%, у 12% контрольной и у 11% основной группы – в пределах 80-89%.

Далее мы проанализировали динамику регрессии симптомов и лабораторных показателей больных на фоне лечения. При анализе динамики клинических симптомов заболевания на фоне лечения было установлено, что к 10 дню выраженность симптомов вирусного гепатита В у больных контрольной группы составила  $13,8 \pm 0,9$  и больных основной группы  $8,2 \pm 0,5$  балла (рис. 1).

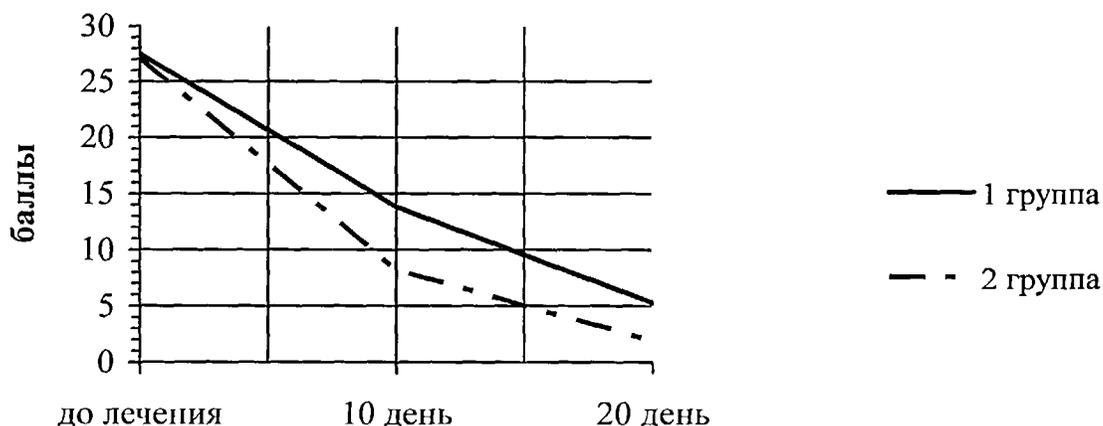


Рисунок 1. Динамика клинической эффективности цитокинотерапии у больных острым вирусным гепатитом В.

1 группа – больные, получавшие традиционное лечение.

2 группа – больные, получавшие цитокинотерапию.

У всех больных основной группы нормализовалась температура тела, вместе с тем, у 13% больных контрольной группы еще сохранялся субфебрилитет. Интоксикационный синдром в виде вялости, адинамии полностью купировался у 74% больных основной и только у 55% пациентов контрольной группы. Тошнота и позывы на рвоту купировались у большинства больных обеих групп. На фоне лечения интенсивность желтухи уменьшилась до умеренной у 72% больных основной и 57% - контрольной группы. Такая же положительная динамика, но более выраженная к этим срокам лечения у пациентов основной группы, наблюдалась и в отношении размеров печени. Так, если у 54% больных основной группы печень сократилась на 1 см и у 46% - на 2 см, то у больных контрольной группы – у 67% и 38%, соответственно. На фоне снижения желтухи интенсивность кожного зуда у больных обеих групп также уменьшилась. У 43% основной группы и 67% пациентов контрольной группы он стал умеренным, у 37% основной группы и 23% контрольной группы – незначительным и у 20% и 10%, соответственно полностью исчез.

При анализе биохимических показателей выявлена также положительная динамика, более выраженная у пациентов основной группы. К 10 дню лечения у большинства больных основной группы (87%) уровень билирубина снизился в среднем до 45 мкмоль/л и у 13% больных – до значений нормы. В контрольной группе снижение уровня билирубина в сыворотке крови до 45 мкмоль/л отмечено у 68% пациентов, до 30 мкмоль/л – у 28% больных и только у 4% больных уровень билирубина приблизился к норме. Параллельно уровню билирубина у 91% больных основной группы снизилась активность АЛТ до 99 ед, и только у 9% она превышала 100 ед. Подобная динамика АЛТ наблюдалась у 81% контрольной группы и 19% пациентов, соответственно.

В отношении тимоловой пробы также отмечена положительная динамика. Снижение этого показателя до 12 ед отмечено у 79% больных основной группы и до 6,5 ед – у 21%. Иная картина наблюдалась у больных контрольной группы: у 27% пациентов тимоловая проба снизилась до 15 ед, у 56% - до 12 ед и только у 17% - до 6,5 ед.

Существенных различий в отношении ПТИ у больных основной и контрольной групп не отмечено. Повышение ПТИ до 80 – 82% отмечено в обеих группах.

При анализе клинического состояния на 20 день лечения у больных основной группы выраженность клинических симптомов заболевания снизилась до  $1,9 \pm 0,7$  баллов и контрольной группы – до  $5,3 \pm 0,4$  балла (рис. 1). Анализ динамики клинических симптомов заболевания показал, что у больных обеих групп к этим срокам лечения полностью купировался интоксикационный и диспепсический синдромы, кожный зуд. У 93% пациентов основной группы исчезла желтуха и только у 7% отмечалась субиктеричность слизистых, у 87% нормализовались размеры печени. Вместе с тем, у больных контрольной группы полное исчезновение желтухи наблюдалось в 77% случаев, а у 23% еще сохранялась незначительная

желтуха. У 66% больных этой группы размеры печени нормализовались, но у 44% печень ещё пальпировалась на 1 – 1,5 см ниже реберной дуги.

При анализе биохимических показателей также отмечена положительная динамика. У 90% больных основной группы уровень билирубина снизился до нормы и только у 10% был в пределах 21-30 мкмоль/л (у пациентов контрольной группы у 75% и 25%, соответственно). Показатель АЛТ также был в пределах нормы у 87% больных основной и 74% контрольной группы, но у 26% больных контрольной группы был в пределах 100 – 64 ед/л. Тимоловая проба и протромбиновый индекс нормализовались у всех больных вирусным гепатитом В.

#### Оценка клинической эффективности цитокинотерапии

##### в комплексном лечении вирусного гепатита С.

При поступлении выраженность симптомов острого вирусного гепатита С по сумме баллов составила  $25,5 \pm 0,8$  у больных контрольной группы и  $25,1 \pm 0,6$  балла – у больных основной группы. Лихорадка как проявление интоксикации была в пределах  $37 - 38^{\circ}\text{C}$  у больных обеих групп. Интенсивность головной боли умеренно выраженная отмечалась у 88% больных контрольной группы и 91% - основной группы, незначительная – у 12% и 9%, соответственно. Проявлением интоксикационного синдрома была также вялость и адинамия, выраженность которых была умеренной у 65% больных контрольной группы, 67% основной группы и незначительной – у 35% и у 33% пациентов, соответственно. Диспепсический синдром в виде тошноты и позывов на рвоту наблюдался у 76% больных контрольной и 75% основной группы, степень выраженности его была умеренной у 47% больных контрольной и 48% основной группы, незначительной – у 29% и 28%, соответственно. Тяжесть интоксикационного синдрома сочеталось с интенсивностью желтухи, наибольшая степень выраженности которой наблюдалось у 86% больных контрольной и 84% основной группы. Это сочеталось с увеличением печени на 3 – 4 см. ниже реберной дуги у 97%

пациентов контрольной и 95% основной группы. Размеры селезенки у всех больных были в норме.

При поступлении в стационар 85% больных основной и 86% контрольной группы беспокоил выраженный кожный зуд, у 14% и 15% пациентов, соответственно он был умеренным.

Таким образом, у большинства больных обеих групп при поступлении наблюдалась выраженная интоксикация, желтуха, кожный зуд и увеличение печени.

При анализе биохимических показателей установлено, что уровень билирубина у 67% больных контрольной группы и у 65% основной группы превышал 150 мкмоль/л, у 33% больных контрольной и 35% основной группы был в пределах 70-150 мкмоль/л. Показатель АЛТ у 98% больных контрольной группы и 97% основной группы достигал 100 – 200 ед/л, и только у 2% контрольной и 3% основной группы был в пределах 64 – 100 ед/л. У всех пациентов отмечался высокий уровень тимоловой пробы более 15 ед. Кроме этого, при оценке тяжести течения вирусного гепатита учитывался протромбиновый индекс, который у 92% больных контрольной и 93% основной группы был в пределах 60-79%, а у 8% контрольной и 7% основной группы – в пределах 80-89%.

Далее мы проанализировали динамику регрессии симптомов и лабораторных показателей больных на фоне лечения.

Установлено, что к 10 дню лечения выраженность симптомов вирусного гепатита С по сумме баллов снизилась до  $14,2 \pm 0,8$  у больных контрольной группы и до  $9,3 \pm 0,6$  баллов – у больных основной группы (рис.2).

Интоксикационный синдром в виде лихорадки, головной боли, вялости и адинамии, полностью купировался у 76% пациентов основной и у 68% контрольной группы.

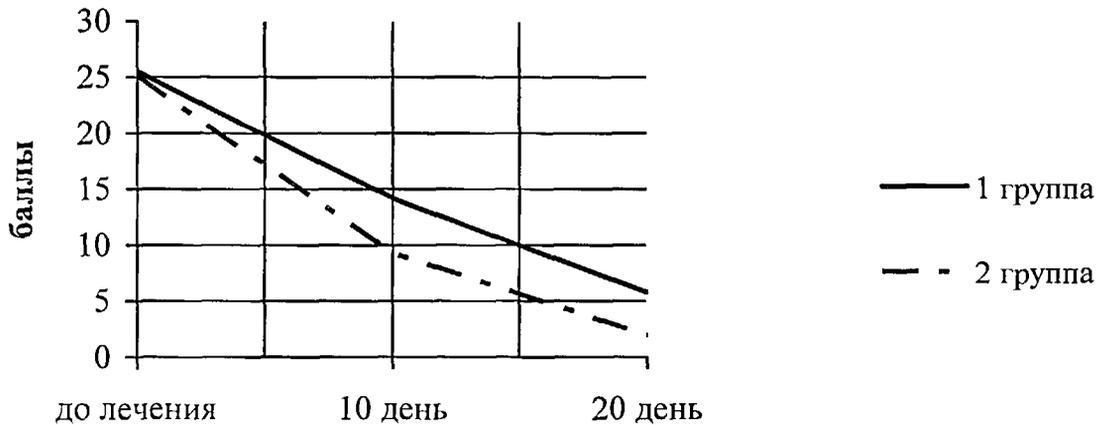


Рисунок 2. Динамика клинической эффективности цитокинотерапии у больных острым вирусным гепатитом С.

1 группа – больные, получавшие традиционное лечение.

2 группа – больные, получавшие цитокинотерапию.

Тошнота и позывы на рвоту купировались у большинства больных обеих групп. На фоне лечения интенсивность желтухи уменьшилась до умеренной у 61% больных основной и 79% контрольной группы. Положительная динамика наблюдалась и в отношении размеров печени. У 57% больных основной группы печень сократилась на 1 см и у 43% - на 2 см, в контрольной группе – у 62% и 38%, соответственно. На фоне снижения интоксикации и желтухи наблюдалось уменьшение кожного зуда. Так у 60% основной группы и у 78% - контрольной зуд стал незначительным, отсутствовал у 40% и 22%, соответственно.

Такая же положительная динамика отмечена по результатам биохимических показателей. К этим срокам лечения у 89% больных основной группы (89%) уровень билирубина снизился до 45 мкмоль/л и у 11% - до значений нормы. У 65% пациентов контрольной группы наблюдалось снижение уровня билирубина в сыворотке крови до 45 мкмоль/л, у 34% - до 30 мкмоль/л и только у 1% больных уровень билирубина приблизился к норме. Параллельно уровню билирубина у 81% больных основной группы снизилась активность АЛТ до 99 ед и только у

19% она превышала 100 ед, в контрольной группе - у 76% и 24%, соответственно. В отношении тимоловой пробы отмечена также положительная динамика: у 75% больных основной группы она снизилась в среднем до 12 ед и у 25% - до 6,5 ед. Иная картина наблюдалась у больных контрольной группы, а именно: у 37% пациентов тимоловая проба снизилась до 15 ед, у 47% - до 12 ед и только у 16% - до 6,5 ед. Существенных различий в отношении ПТИ у больных основной и контрольной групп не отмечено. Протромбиновый индекс повысился в обеих группах до 80 – 82%.

При анализе клинического состояния на 20 день пребывания больных в стационаре выраженность клинических симптомов заболевания составила  $2,0 \pm 0,6$  баллов в основной группе и  $5,8 \pm 0,5$  в контрольной (рис. 2). У больных обеих групп к этим срокам лечения полностью купировался интоксикационный и диспепсический синдромы, кожный зуд. У 97% пациентов основной группы полностью исчезла желтуха и только у 3% отмечалась субиктеричность слизистых, у 86% нормализовались размеры печени. Вместе с тем, у больных контрольной группы полное исчезновение желтухи наблюдалось в 87% случаев, а у 13% еще сохранялась незначительная желтуха. У 64% больных этой группы размеры печени нормализовались, но у 46% пациентов печень еще пальпировалась на 1 – 1,5 см ниже реберной дуги.

При анализе биохимических показателей также отмечена положительная динамика. У 86% больных основной группы уровень билирубина снизился до нормы и только у 14% он был в пределах 21-30 мкмоль/л, в контрольной группе – у 74% и 26%, соответственно. Показатель АЛТ также был в пределах нормы у 89% больных основной и 76% контрольной группы. Однако, у 24% больных контрольной группы активность АЛТ была в пределах 64-100 ед/л. Тимоловая проба и протромбиновый индекс нормализовались у всех больных.

Оценка клинической эффективности цитокинотерапии в комплексном лечении микст формы вирусного гепатита.

При поступлении выраженность симптомов микст формы вирусного гепатита по сумме баллов составила  $30,5 \pm 0,9$  у больных контрольной группы и  $29,4 \pm 0,7$  балла – у больных основной группы (рис. 3). Симптомы интоксикации в виде лихорадки, головной боли и вялости и адинамии наблюдались у всех больных, выраженность этих проявлений была больше, чем при ОВГВ и ОВГС. Лихорадка в пределах  $38^{\circ}$ - $38,5^{\circ}$ С отмечалась у 46% больных основной и 45% контрольной группы,  $37 - 38^{\circ}$ С - у 54% и у 55%, соответственно. Интенсивность головной боли была выраженной у 40% больных основной и 39% контрольной группы, умеренной у 60% и у 61%, соответственно. Больше количество больных беспокоили вялость и адинамия, которая была выраженной у 56% больных основной и 53% контрольной группы, умеренной у 44% и 47%, соответственно. Кроме этого, у 97% пациентов обеих групп отмечался диспепсический синдром, в виде тошноты и позывов на рвоту, выраженность которого была умеренной у 89% больных основной и 88% контрольной группы, незначительной у 11% и 12%, соответственно. У большинства больных основной (97%) и контрольной (98%) желтуха была выраженной. Это сочеталось с увеличением печени на 3 – 4 см. ниже реберной дуги у 97% больных основной и 98% контрольной группы. Селезенка у всех больных при пальпации определялась на уровне края реберной дуги. Выраженная желтуха сопровождалась интенсивным кожным зудом у 87% больных основной и 88% контрольной группы.

При анализе биохимических показателей установлено, что уровень билирубина при поступлении в стационар был более 150 мкмоль/л у 95% пациентов основной и 92% контрольной группы, в пределах 70 - 150 мкмоль/л у 5% больных и 8%, соответственно. Сочетание поражения печени вирусами В и С сопровождалось более выраженным цитолизом гепатоцитов,

и как следствие, повышением АЛТ, более 200 ед/л у 57% больных контрольной и 56% - основной группы, до 100 – 200 ед/л – у 43% и 44%, соответственно. Тимоловая проба у всех больных была более 15 ед. Протромбиновый индекс при этой форме вирусного гепатита не значительно отличался от ОВГВ и ОВГС и был в пределах 60-79% у 94% больных контрольной группы и у 95% - основной группы, 80-89% - у 6% пациентов и 5%, соответственно.

Динамика регрессии клинических симптомов микст гепатита и лабораторных показателей на фоне лечения представлена на рисунке 3.

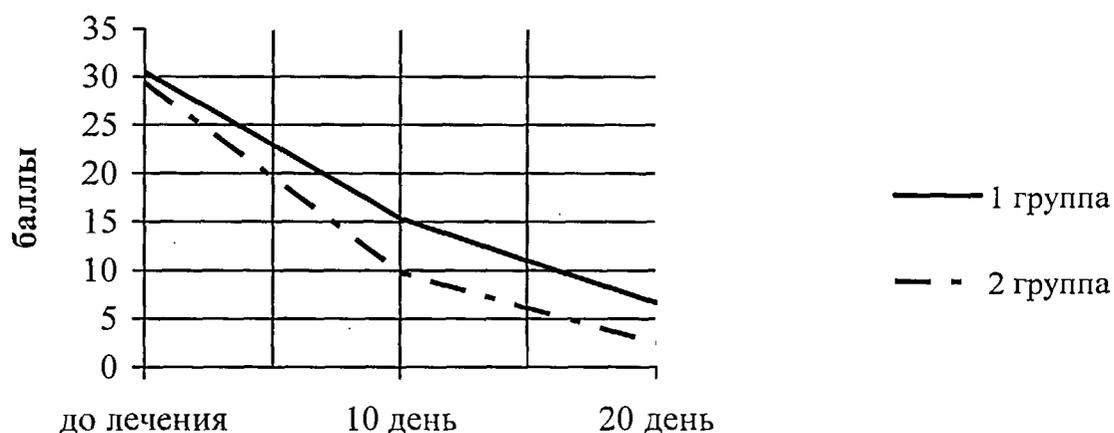


Рисунок 3. Динамика клинической эффективности цитокинотерапии у больных микст формы вирусного гепатита.

1 группа – больные, получавшие традиционное лечение.

2 группа – больные, получавшие цитокинотерапию.

Как следует из рисунка 3, к 10 дню лечения выраженность симптомов микст формы вирусного гепатита у больных контрольной группы составила  $15,4 \pm 0,4$  и у больных основной группы  $9,8 \pm 0,5$  баллов. У всех больных основной группы температура тела не превышала  $37^{\circ}\text{C}$ , у 19% пациентов контрольной группы сохранялся субфебрилитет. Проявления интоксикационного синдрома в виде головной боли, вялости и адинамии сохранялись у 25% пациентов контрольной группы и у 10% основной. Тошнота и позывы на рвоту купировались у всех больных основной группы,

но сохранялись еще у 15% пациентов контрольной группы. На фоне проводимой терапии интенсивность желтухи уменьшилась до умеренной у 76% больных контрольной и у 63% основной группы. Уменьшение размеров печени происходило более медленно, по сравнению с больными ОВГВ и ОВГС. Так, у 54% больных контрольной и 43% основной группы печень сократилась на 1 см, от исходных размеров, а у 46% больных контрольной и 57% основной группы на 2-3 см. Кожный зуд беспокоил меньше, был умеренный у 47% больных контрольной и 35% основной группы, незначительный у 33% пациентов и у 41% и отсутствовал у 20% и 15%, соответственно.

Анализ биохимических показателей выявил, что к этим срокам лечения уровень билирубина у 75% больных основной группы снизился до 65 мкмоль/л и у 35% - до 45 мкмоль/л. У больных контрольной группы снижение уровня билирубина в сыворотке крови отмечено у 88% и 12%, соответственно. Снижение АЛТ до 99 ед наблюдалось у 76% пациентов основной группы, у 24% превышало 100 ед. В контрольной группе - у 61% и у 39%, соответственно. В отношении тимоловой пробы также отмечена положительная динамика. Снижение этого показателя до 12 ед. констатировано у 76% больных основной группы и до 6,5 ед. – у 24%. У больных контрольной группы динамика была следующей: у 87% пациентов тимоловая проба снизилась до 12 ед и только у 13% - до 6,5 ед. Существенных различий в отношении ПТИ у больных основной и контрольной групп не отмечено. Протромбиновый индекс повысился в обеих группах до 80 – 82%.

При анализе клинического состояния на 20 день лечения у больных основной группы выраженность симптомов заболевания составила  $2,5 \pm 0,7$  баллов и контрольной группы  $5,3 \pm 0,4$  баллов. У больных обеих групп к этим срокам лечения полностью купировался интоксикационный и диспепсический синдромы, кожный зуд. У 93% пациентов основной группы

исчезла желтуха и только у 7% отмечалась субъиктеричность слизистых, у 61% нормализовались размеры печени. Вместе с тем, у больных контрольной группы полное исчезновение желтухи наблюдалось в 81% случаев, а у 19% еще сохранялась незначительная желтуха. У 44% пациентов этой группы размеры печени нормализовались, а у 56% печень еще пальпировалась на 1 – 1,5 см ниже реберной дуги.

При анализе биохимических показателей также отмечена положительная динамика. У 88% больных основной группы уровень билирубина снизился до нормы и только у 12% он был в пределах 21-30 мкмоль/л, у пациентов контрольной группы - у 75% и 25%, соответственно. Показатель АЛТ также был в пределах нормы у 84% больных основной и 70% контрольной группы, но у 16% больных основной и 24% больных контрольной группы был в пределах 100 – 64 ед/л. Тимоловая проба и протромбиновый индекс нормализовались у пациентов обеих групп.

Таким образом, у пациентов основной группы, получавших наряду с традиционной терапией иммуномодулятор Суперлимф, отмечено более быстрое купирование клинических симптомов заболевания и лабораторных показателей, по сравнению с больными контрольной группы. Это способствовало более быстрому купированию воспалительного процесса в печени и позволяло на 3 – 4 дня сократить сроки лечения, по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение.

В качестве примеров эффективности цитокинотерапии в комплексном лечении вирусных гепатитов, приводим следующие клинические наблюдения.

Больная С. 19 лет, история № 78, находилась на стационарном лечении в ОГУЗ «Областная инфекционная больница им. Н.А. Семашко» с 5.06.2006 по 29.06.2006 года, с диагнозом: Острый вирусный гепатит В, желтушная форма, средней тяжести.

В анамнезе – парентеральные вмешательства отрицает. За неделю до поступления в стационар повышение температуры тела до 38,5°C, слабость, боли в суставах, тошнота и боли в животе. За 2 дня до поступления в стационар потемнение мочи, обесцвечивание кала, желтушная окраска кожи и склер.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела – 37,4°C, жалобы на головную боль, вялость и адинамию, тяжесть в животе после еды и тошноту.

При осмотре интенсивное окрашивание кожи и склер, увеличение печени на 4 см ниже реберной дуги, некоторое ее уплотнение. Выражен кожный зуд со следами расчесов на коже.

УЗИ органов брюшной полости наличие гепатомегалии и диффузных изменений паренхимы печени.

Биохимические анализы крови: билирубин общий - 174,85 ммоль/л, прямой – 135,37 ммоль/л, непрямой - 39,48 ммоль/л; АЛТ – 240 ед; тимоловая проба – 17 ед; ПТИ – 67% . В сыворотке крови обнаружены HBsAg, anti-HCV и anti-HAV не обнаружены. Уровень неоптерина 6,5 нмоль/мл.

Лечение включало соблюдение режима, диета №5, дезинтоксикационная терапия (внутривенное капельное введение глюкозо-солевых растворов, в объеме 1200 мл., на протяжении 9 дней), гепатопротекторы (Фосфоглиф), адсорбенты (Полифепан), ферменты (Панкреатин), витамины (аскорбиновая кислота, Аевит) и препарат Суперлимф, который вводили ежедневно per rectum в виде суппозиторий, в течении 10 дней.

На фоне проводимой терапии к 10 дню лечения симптомы интоксикации купировались, интенсивность желтухи уменьшилось, размеры печени сократились до 2 см. ниже реберной дуги.

Биохимические анализы крови: билирубин общий - 45,12 ммоль/л, прямой – 25,38 ммоль/л, непрямой - 19,74 ммоль/л; АЛТ – 89 ед; тимоловая проба – 9 ед; ПТИ – 86%.

На 20 день пребывания в стационаре у больного отмечалось полное исчезновение симптомов заболевания: отсутствие интоксикации, нормальный цвет кожи и склер, печень по краю реберной дуги.

Биохимические анализы крови: билирубин общий – 22,4 ммоль/л, прямой – 5,38 ммоль/л, непрямой - 17,02 ммоль/л; АЛТ – 45 ед; тимоловая проба – 5 ед; ПТИ – 89%. Уровень неоптерина 2,2 нмоль/мл.

Больной был выписан с клиническим выздоровлением под наблюдение инфекциониста по месту жительства с рекомендациями на 24 сутки от начала лечения.

Больной Е. 34 года, история № 97, находился на стационарном лечении в ОГУЗ «Областная инфекционная больница им. Н.А. Семашко» с 7.02.2005 по 28.02.2005 года, с диагнозом: Острый вирусный гепатит С, желтушная форма, средней тяжести.

В анамнезе – перенес хирургическое удаление двух зубов. За месяц до поступления в стационар отметил слабость, недомогание, снижение аппетита, через две недели потемнение мочи, обесцвечивание кала, за 3 дня до поступления в стационар – желтушное окрашивание кожи и склер. Обратился в инфекционный стационар.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 37,7°C, жалобы на умеренную головную боль, вялость и адинамию, тяжесть в животе после еды, тошноту и зуд кожи.

При осмотре интенсивное окрашивание кожи и склер, увеличение печени на 3 см ниже реберной дуги, некоторое ее уплотнение.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, гепатомегалия.

Биохимические анализы крови: билирубин общий – 200,22 ммоль/л, прямой – 107,98 ммоль/л, непрямой - 92,24 ммоль/л; АЛТ – 215 ед; тимоловая проба – 20 ед; ПТИ – 70%. В сыворотке крови обнаружены anti-HCV, HBsAg и anti-HAV не обнаружены. Уровень неоптерина 5,5 нмоль/мл.

Лечение включало соблюдение режима, диета №5, дезинтоксикационная терапия (внутривенное капельное введение глюкозо-солевых растворов, в объеме 800-1200 мл., на протяжении 7 дней), гепатопротекторы (Карсил), адсорбенты (Полифепан), ферменты (Панкреатин), витамины (аскорбиновая кислота, Аевит) и препарат Суперлимф, который вводили ежедневно per rectum в виде суппозиториев, в течении 10 дней.

На фоне проводимой терапии к 10 дню лечения симптомы интоксикации купировались, интенсивность желтухи уменьшилось, размеры печени сократились до 1 см. ниже реберной дуги.

Биохимические анализы крови: билирубин общий – 50,76 ммоль/л, прямой – 36,6 ммоль/л, непрямой - 14,1 ммоль/л, которое сочеталось со снижением активности АЛТ до 100 ед. Тимоловая проба снизилась до 12 ед. Протромбиновый индекс – 87%.

На 20 день пребывания в стационаре у больного отмечалось полное исчезновение симптомов заболевания: отсутствие интоксикации, нормальный цвет кожи и склер, печень по краю реберной дуги.

Биохимические анализы крови: билирубин общий – 22,56 ммоль/л, прямой – 11,28 ммоль/л, непрямой - 11,28 ммоль/л; АЛТ – 42 ед; тимоловая проба – 5 ед; ПТИ – 92%. Уровень неоптерина 1,9 нмоль/мл. Больной был выписан с клиническим выздоровлением под наблюдение инфекциониста по месту жительства с рекомендациями на 21 сутки от начала лечения.

Больной Д. 29 лет, история №74, находился на стационарном лечении в ОГУЗ «Областная инфекционная больница им. Н.А. Семашко» с 3.08.2004 по

1.09.2004 года, с диагнозом: Острый вирусный гепатит В и С, желтушная форма, средней тяжести.

В анамнезе – парентеральное введение наркотиков. Начало заболевания постепенное, за две недели до поступления в стационар, со слабости, тошноты и боли в животе, повышения температуры тела до 38,5°C. Потемнения мочи и желтушной окраски кожи и склер за день до поступления в стационар. Обратился в инфекционный стационар.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 37,9°C, жалобы на головную боль, вялость и адинамию, тяжесть в животе после еды, тошноту.

При осмотре интенсивное окрашивание кожи и склер, увеличение печени на 4-5 см ниже реберной дуги, которое сочеталось с интенсивным зудом кожи.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, гепатомегалия.

Биохимические анализы крови: билирубин общий – 375,06 ммоль/л, прямой – 262,26 ммоль/л, непрямой - 112,8 ммоль/л; АЛТ – 350 ед; тимоловая проба – 25 ед; ПТИ – 67%. В сыворотке крови обнаружены anti-HCV и HBsAg, anti-HAV не обнаружены. Уровень неоптерина 6,1 нмоль/мл.

Лечение включало соблюдение режима, диета №5, дезинтоксикационная терапия (внутривенное капельное введение глюкозо-солевых растворов, в объеме 800-1200 мл., на протяжении 10 дней), гепатопротекторы (Гептрал), адсорбенты (Энтеросгель), ферменты (Панкреатин), витамины (аскорбиновая кислота, Аевит) и препарат Суперлимф, который вводили ежедневно per rectum в виде суппозиторий, в течении 10 дней.

На фоне проводимой терапии к 10 дню лечения симптомы интоксикации меньшей выраженности: купировалась лихорадка и головные боли, сохранялась умеренная слабость. Тошноты и боли в животе не было.

Интенсивность желтухи уменьшилась, кожный зуд купировался. Размеры печени сократились до 3 см. ниже реберной дуги.

Биохимические анализы крови: билирубин общий – 107,16 ммоль/л, прямой – 62,04 ммоль/л, непрямой - 14,1 ммоль/л; АЛТ – 100 ед; тимоловая проба – 12 ед; ПТИ – 83%.

На 20 день пребывания в стационаре у больного отмечалось полное исчезновение симптомов заболевания: отсутствие интоксикации, нормальный цвет кожи и склер, печень сократилась до 1 см ниже края реберной дуги.

При обследовании уровень билирубина, тимоловая проба и протромбиновый индекс в пределах нормы. Активность АЛТ – 88 ед/л. Уровень неоптерина 2,2 нмоль/мл. Больной был выписан с клиническим выздоровлением под наблюдение инфекциониста по месту жительства с рекомендациями на 27 сутки от начала лечения.

Больной С. 25 лет, история №182, находился на стационарном лечении в ОГУЗ «Областная инфекционная больница им. Н.А. Семашко» с 02.12.2005 по 26.12.2005 года, с диагнозом: Острый вирусный гепатит С, желтушная форма, средней тяжести.

В анамнезе – парентеральное введение наркотиков. Начало заболевания постепенное, за две недели до поступления в стационар, со слабости, тошноты, повышения температуры тела до 37,5°C. Потемнения мочи и желтушной окраски кожи и склер за день до поступления в стационар. Обратился в инфекционный стационар.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 37°C, жалобы на вялость и адинамию, тяжесть в животе после еды, тошноту.

При осмотре интенсивное окрашивание кожи и склер, увеличение печени на 3-4 см ниже реберной дуги, которое сочеталось с умеренным зудом кожи.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, гепатомегалия.

Биохимические анализы крови: билирубин общий – 285,16 ммоль/л, прямой – 208,06 ммоль/л, непрямой - 78,1 ммоль/л; АЛТ – 320 ед; тимоловая проба – 25 ед; ПТИ – 67%. В сыворотке крови обнаружены anti-HCV, HBsAg и anti-HAV не обнаружены. Уровень неоптерина сыворотки крови – 8,0 нмоль/мл.

Лечение включало соблюдение режима, диета №5, дезинтоксикационная терапия (внутривенное капельное введение глюкозо-солевых растворов, в объеме 800-1200 мл., на протяжении 6 дней), гепатопротекторы (Гептрал), адсорбенты (Энтеросгель), ферменты (Панкреатин), витамины (аскорбиновая кислота, Аевит) и препарат Суперлимф, который вводили ежедневно per rectum в виде суппозиторий, в течении 10 дней.

На фоне проводимой терапии к 10 дню лечения симптомы интоксикации меньшей выраженности: купировалась лихорадка и головные боли, сохранялась умеренная слабость. Тошноты не было. Интенсивность желтухи уменьшилось, кожный зуд купировался. Размеры печени сократились до 2 см. ниже реберной дуги.

Биохимические анализы крови: билирубин общий – 85,62 ммоль/л, прямой – 51,32 ммоль/л, непрямой - 34,30 ммоль/л; АЛТ – 93 ед; тимоловая проба – 12 ед; ПТИ – 83%.

На 20 день пребывания в стационаре у больного отмечалось полное исчезновение симптомов заболевания: отсутствие интоксикации, нормальный цвет кожи и склер, печень сократилась до 1 см ниже края реберной дуги.

При обследовании уровень билирубина, тимоловая проба и протромбиновый индекс в пределах нормы. Активность АЛТ – 53 ед/л. Больной был выписан с клиническим выздоровлением под наблюдение

инфекциониста по месту жительства с рекомендациями на 24 сутки от начала лечения. Перед выпиской из стационара содержание неоптерина - 3,8 нмоль/мл.

Через 3 месяца после выписки больной обратился за медицинской помощью, с повторными жалобами на слабость, тяжесть и боли в правом подреберье после физической нагрузки. Ухудшение состояния расценено как рецидив заболевания.

При осмотре кожные покровы и склеры обычной окраски, увеличение печени на 2 см ниже реберной дуги.

В лабораторном контроле: билирубин не превышал 20,5 ммоль/л, АЛТ – 100 ед; тимоловая проба – 8 ед; ПТИ – 88%. Уровень неоптерина 3,6 нмоль/мл. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, гепатомегалия.

Проведена симптоматическая терапия: гепатопротекторы (Фосфоглиф), поливитамины (Мультитабс), ферменты (Мезим-форте).

На фоне лечения состояние больного улучшилось: боли в животе купировались, тошноты и рвоты нет, слабости не было. Больной был выписан на 10 сутки под наблюдение инфекциониста по месту жительства.

Через 6 месяцев после выписки больной обратился за медицинской помощью, с жалобами на слабость, тяжесть и боли в правом подреберье после физической нагрузки. Ухудшение состояния расценено как рецидив заболевания, с переходом в хроническую форму вирусного гепатита.

При осмотре кожные покровы и склеры обычной окраски, увеличение печени на 2 см ниже реберной дуги.

В лабораторном контроле: билирубин общий 20,4 ммоль/л, прямой – 14,2 ммоль/л, непрямой - 6,2 ммоль/л, АЛТ – 58 ед; тимоловая проба – 5 ед; ПТИ – 96%. Уровень неоптерина 3,0 нмоль/мл. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, гепатомегалия.

Проведена симптоматическая терапия: гепатопротекторы (Фосфоглиф), поливитамины (Мульти tabs), ферменты (Мезим-форте).

На фоне лечения состояние больного улучшилось: боли в животе купировались, тошноты и рвоты нет, слабости не было. Больной был выписан на 10 суток под наблюдение инфекциониста по месту жительства.

Больной К. 29 лет, история №104, находился на стационарном лечении в ОГУЗ «Областная инфекционная больница им. Н.А. Семашко» с 14.06.2005 по 11.07.2005 года, с диагнозом: Острый вирусный гепатит В и С, желтушная форма, средней тяжести.

В анамнезе – парентеральное введение наркотиков. Начало заболевания постепенное, за две недели до поступления в стационар, со слабости, тошноты и боли в животе, повышения температуры тела до 38,5°C. Потемнения мочи и желтушной окраски кожи и склер за день до поступления в стационар. Обратился в инфекционный стационар.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 38°C, жалобы на головную боль, вялость и адинамию, тяжесть в животе после еды, тошноту и рвоту 2-3 раза в день съеденной пищей.

При осмотре интенсивное окрашивание кожи и склер, увеличение печени на 4-5 см ниже реберной дуги, которое сочеталось с интенсивным зудом кожи.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, гепатомегалия.

Биохимические анализы крови: билирубин общий – 381,06 ммоль/л, прямой – 268,26 ммоль/л, непрямой - 112,8 ммоль/л; АЛТ – 380 ед; тимоловая проба – 25 ед; ПТИ – 65%. В сыворотке крови обнаружены anti-HCV и HBsAg, anti-HAV не обнаружены. Уровень неоптерина сыворотки крови – 8,8 нмоль/мл.

Лечение включало соблюдение режима, диета №5, дезинтоксикационная терапия (внутривенное капельное введение глюкозо-

солевых растворов, в объеме 800-1200 мл., на протяжении 10 дней), гепатопротекторы (Гептрал), адсорбенты (Энтеросгель), ферменты (Панкреатин), витамины (аскорбиновая кислота, Аевит) и препарат Суперлимф, который вводили ежедневно per rectum в виде суппозиториев, в течении 10 дней.

На фоне проводимой терапии к 10 дню лечения симптомы интоксикации меньшей выраженности: купировалась лихорадка и головные боли, сохранялась умеренная слабость. Тошноты и боли в животе не было. Интенсивность желтухи уменьшилось, кожный зуд купировался. Размеры печени сократились до 3 см. ниже реберной дуги.

Биохимические анализы крови: билирубин общий – 125,36 ммоль/л, прямой – 101,3 ммоль/л, непрямой - 24,06 ммоль/л; АЛТ – 100 ед; тимоловая проба – 12 ед; ПТИ – 83%.

На 20 день пребывания в стационаре у больного отмечалось полное исчезновение симптомов заболевания: отсутствие интоксикации, нормальный цвет кожи и склер, печень сократилась до 1 см ниже края реберной дуги.

При обследовании уровень билирубина, тимоловая проба и протромбиновый индекс в пределах нормы. Активность АЛТ – 80 ед/л. Больной был выписан с клиническим выздоровлением под наблюдение инфекциониста по месту жительства с рекомендациями на 27 сутки от начала лечения. Перед выпиской из стационара содержание неоптерина - 4,4 нмоль/мл.

Через 3 месяца после выписки больной обратился за медицинской помощью, с повторными жалобами на слабость тяжесть и боли в правом подреберье после физической нагрузки. Ухудшение состояния расценено как рецидив заболевания.

При осмотре кожные покровы и склеры обычной окраски, увеличение печени на 2 см ниже реберной дуги.

В лабораторном контроле: билирубин не превышал 20,5 ммоль/л, АЛТ – 100 ед; тимоловая проба – 8 ед; ПТИ – 88%. Уровень неоптерина 3,9 нмоль/мл. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, гепатомегалия.

Проведена симптоматическая терапия: гепатопротекторы (Фосфоглиф), поливитамины (Мультитабс), ферменты (Мезим-форте).

На фоне лечения состояние больного улучшилось: боли в животе купировались, тошноты и рвоты нет, слабости не было. Больной был выписан на 10 сутки под наблюдение инфекциониста по месту жительства.

Через 6 месяцев после выписки больной обратился за медицинской помощью, с жалобами на слабость тяжесть и боли в правом подреберье после физической нагрузки. Ухудшение состояния расценено как рецидив заболевания, с переходом в хроническую форму вирусного гепатита.

При осмотре кожные покровы и склеры обычной окраски, увеличение печени на 2 см ниже реберной дуги.

В лабораторном контроле: билирубин общий 25,4 ммоль/л, прямой – 17,2 ммоль/л, непрямой - 8,2 ммоль/л, АЛТ – 68 ед; тимоловая проба – 5 ед; ПТИ – 96%. Уровень неоптерина 2,9 нмоль/мл. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, гепатомегалия.

Проведена симптоматическая терапия: гепатопротекторы (Фосфоглиф), поливитамины (Мультитабс), ферменты (Мезим-форте).

На фоне лечения состояние больного улучшилось: боли в животе купировались, тошноты и рвоты нет, слабости не было. Больной был выписан на 10 сутки под наблюдение инфекциониста по месту жительства.

### 3.2. Характеристика иммунного статуса больных острыми вирусными гепатитами.

Как известно, вирусные гепатиты являются иммунологически опосредованной инфекцией, течение и исход которой обусловлены не столько патогенными свойствами вирусов, сколько реакцией иммунной системы на внедрившиеся в гепатоциты вирусы (202,155,108). Основная роль в иммунном ответе на вирусы гепатита принадлежит клеточному звену иммунитета.

Согласно нашим данным, полученным при обследовании больных ОВГВ было установлено, что в разгар заболевания на фоне интоксикации, желтухи у больных наблюдалось достоверное снижение количества лимфоцитов CD4+ фенотипа (до  $31,6 \pm 1,5\%$ ) и CD8+ фенотипа (до  $19,1 \pm 0,7\%$ ), повышение CD16+ и CD95+ клеток (до  $14,3 \pm 1,0\%$  и  $17,42 \pm 1,3\%$ , соответственно). Не отмечено достоверной динамики в отношении CD20+ и CD25+ лимфоцитов. Кроме этого отмечалось уменьшение количества лимфоцитов экспрессирующих активационные маркеры HLA-DR (до  $16,6 \pm 1,2\%$ ), что косвенно свидетельствует о снижении их функциональной активности (рис. 4). Следует также отметить повышение экспрессии на лимфоцитах больных индукторного фактора апоптоза CD95+ (до  $17,4 \pm 1,3\%$ ).

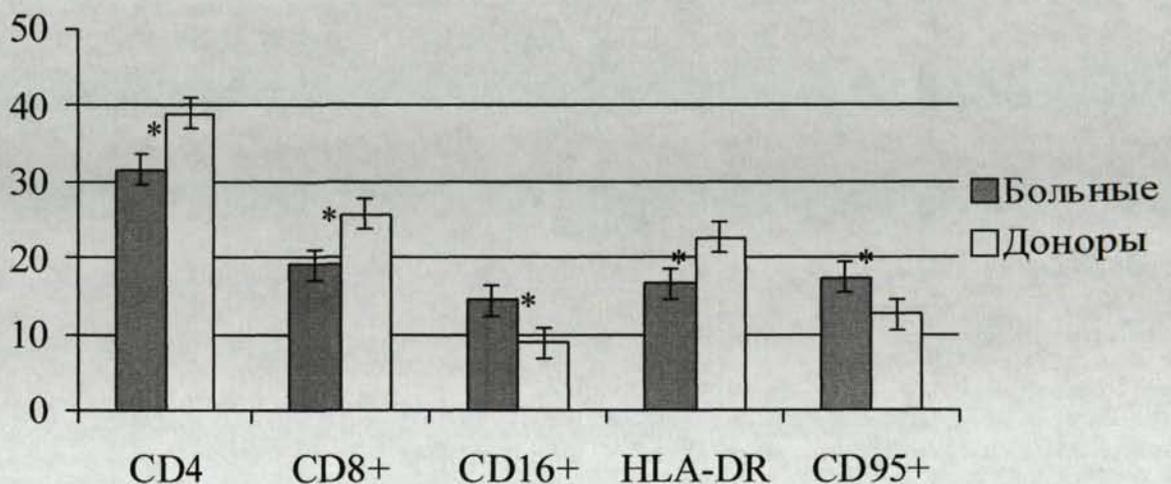


Рис. 4. Фенотип лимфоцитов периферической крови больных ОВГВ.

\* -  $p < 0,001$  по сравнению с донорами (на рис. 4, 5, 6).

Полученные результаты о состоянии клеточного звена иммунитета согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что Т-лимфоцитопения при ОВГ обусловлена накоплением лимфоцитингибирующего фактора, токсическим действием билирубина, миграцией лимфоцитов в печень (25,52,202,155). Снижению функциональной активности Т-клеток способствуют также метаболические изменения, происходящие в результате репликации вируса в лимфоцитах (178,185).

При исследовании фенотипа лимфоцитов периферической крови больных острым вирусным гепатитом С получены следующие результаты (рис. 5). В разгар заболевания наблюдалось достоверное снижение количества лимфоцитов CD4+, CD8+ и HLA-DR фенотипа (до  $30,9 \pm 1,38\%$ ,  $18,45 \pm 0,86\%$  и  $16,85 \pm 1,38\%$ , соответственно), повышение CD16+ клеток (до  $14,64 \pm 0,98\%$ ). Не отмечено достоверной динамики в отношении CD25+, CD20+ и CD95+ лимфоцитов.

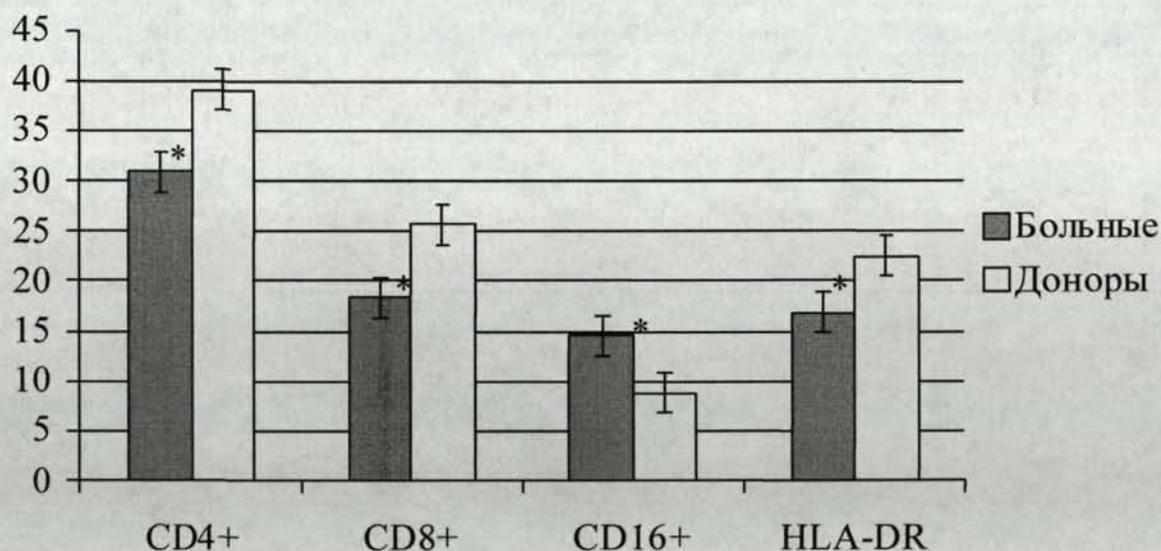


Рис. 5. Фенотип лимфоцитов периферической крови больных ОВГС.

Аналогичная картина наблюдалась у больных микст формой ОВГ (рис. 6). В разгар заболевания наблюдалось достоверное снижение количества CD4+, CD8+ и HLA-DR (до  $30,63 \pm 1,32\%$ ,  $18,1 \pm 0,78\%$  и  $16,47 \pm 1,39\%$ , соответственно), повышение CD16+ и CD95+ клеток (до  $14,64 \pm 0,98\%$  и  $19,68 \pm 1,42\%$ , соответственно) и не отмечено достоверной динамики в

отношении CD25+ и CD20+ лимфоцитов. При сравнении изменения показателей вирусных гепатитов В, С и микст гепатита выраженных различий не получено.

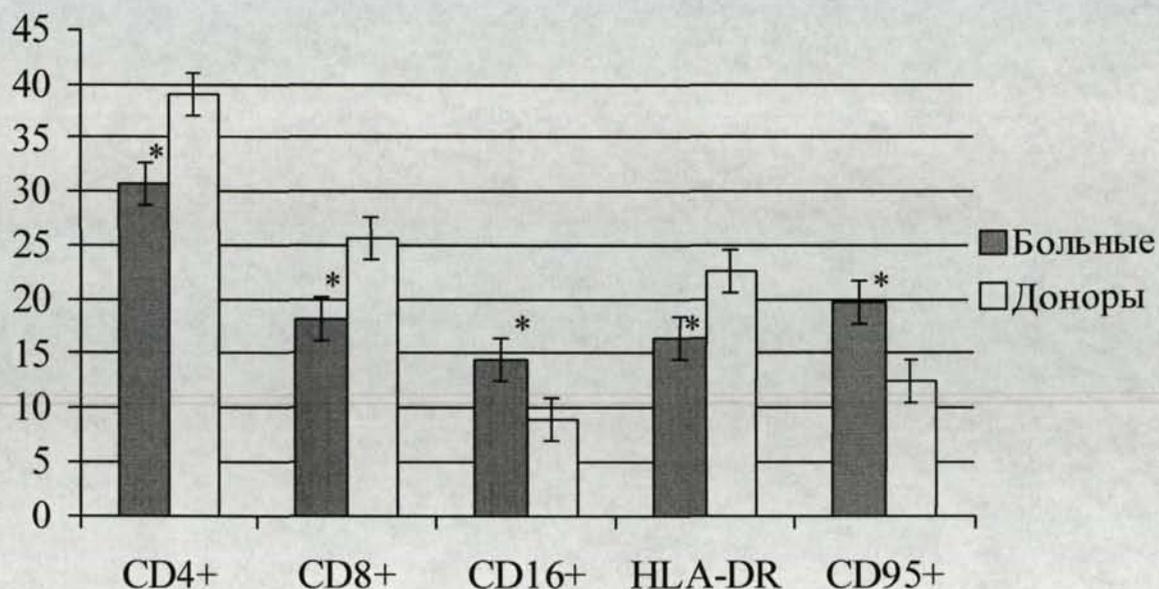


Рис. 6. Фенотип лимфоцитов периферической крови больных микст формой.

Таким образом, у больных ОБГ в остром периоде заболевания на фоне выраженной интоксикации и желтухи отмечается супрессия клеточного звена иммунитета.

Важную роль в иммунопатогенезе вирусных гепатитов имеет нарушение баланса продукции цитокинов Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub> клетками. Большинство исследователей сходятся во мнении о том, что спектр цитокинов, продуцируемых Th<sub>2</sub> клетками ассоциируется с персистенцией и хронизацией процесса, а Th<sub>1</sub> – со спонтанным выздоровлением и элиминацией возбудителя из организма.

С учетом этого нами исследовано содержание ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-1Ra у больных ОБГ в разгар заболевания на высоте интоксикации и выраженности желтухи.

При исследовании спектра указанных цитокинов в периферической крови больных ОБГ получены следующие результаты (табл 4).

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ОВГ

Уровень цитокинов (пкг/мл)	доноры (n=20)	ОВГВ (n=19)	ОВГС (n=20)	ОВГВ и С (n=19)
ФНО- $\alpha$	42,6 $\pm$ 1,8	270 $\pm$ 12,79*	280,15 $\pm$ 14,86*	272 $\pm$ 16,15*
ИЛ-1 $\beta$	48,2 $\pm$ 1,5	278,95 $\pm$ 40,1*	301,75 $\pm$ 24,5*	305,32 $\pm$ 24,95*
ИЛ-1Ra	33,2 $\pm$ 5,5	18,97 $\pm$ 1,64*	17,55 $\pm$ 1,52*	16,99 $\pm$ 1,47*
ИНФ- $\gamma$	56,3 $\pm$ 2,6	603,43 $\pm$ 46,44*	606,7 $\pm$ 43,21*	619,53 $\pm$ 42,7*

Примечание: \* -  $p < 0,001$  по сравнению с донорами.

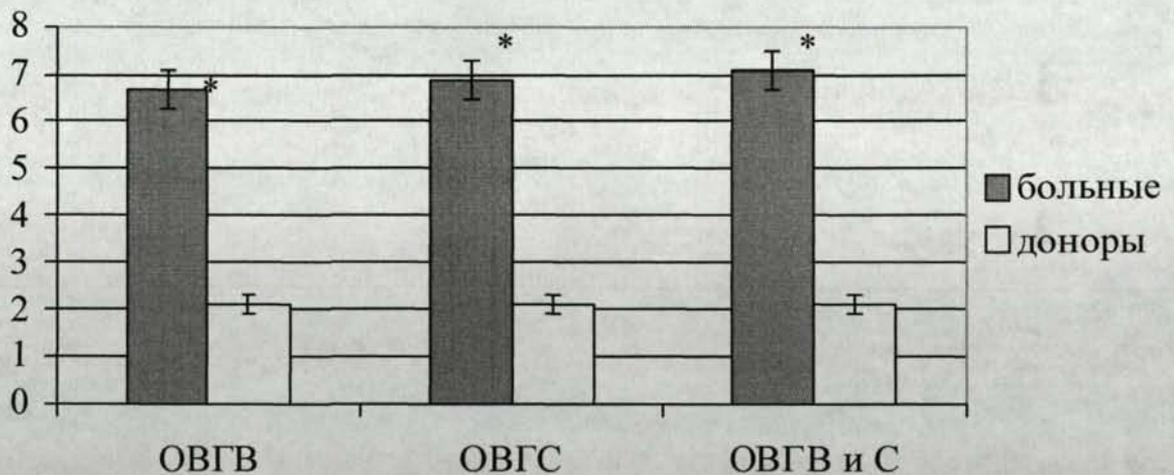
Как следует из данных, представленных в таблице 4, у больных ОВГВ уровень ФНО- $\alpha$  превышал значение доноров в 6,4 раза (270 $\pm$ 12,79 пкг/мл у больных ОВГВ, 42,6 $\pm$ 1,8 – у доноров), ИЛ-1 $\beta$  – в 5,8 раза (278,95 $\pm$ 40,1 пкг/мл и 48,2 $\pm$ 1,5 пкг/мл, соответственно), ИНФ- $\gamma$  – в 10,7 раза (603,43 $\pm$ 46,44 пкг/мл и 56,3 $\pm$ 2,6 пкг/мл, соответственно). Содержание антагониста рецептора ИЛ-1 $\beta$  (ИЛ-1Ra), являющегося противовоспалительным медиатором, снижалось в 1,8 раза (18,97 $\pm$ 1,64 пкг/мл – у больных ОВГВ и 33,2 $\pm$ 5,5 пкг/мл – у доноров).

Аналогичная динамика, исследуемых цитокинов, наблюдалась у больных ОВГС: уровень ФНО- $\alpha$  превышал значение доноров в 6,6 раза (280,15 $\pm$ 14,86 пкг/мл у больных ОВГС, 42,6 $\pm$ 1,8 – у доноров), ИЛ-1 $\beta$  – в 6,3 раза (301,75 $\pm$ 24,5 пкг/мл и 48,2 $\pm$ 1,5 пкг/мл, соответственно) и ИНФ- $\gamma$  – в 10,8 раза (606,7 $\pm$ 43,21 пкг/мл и 56,3 $\pm$ 2,6 пкг/мл, соответственно). Содержание антагониста рецептора ИЛ-1 $\beta$  (ИЛ-1Ra) снижалось в 1,9 раза (17,55 $\pm$ 1,52 пкг/мл – у больных ОВГС и 33,2 $\pm$ 5,5 пкг/мл – у доноров).

Существенных различий в уровне цитокинов у больных ОВГВ и С не выявлено. Содержание ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови было повышено в 6,4 раза (272 $\pm$ 16,15 пкг/мл у больных, 42,6 $\pm$ 1,8 – у доноров), ИЛ-1 $\beta$  – в 6,3 раза (305,32 $\pm$ 24,95 пкг/мл и 48,2 $\pm$ 1,5 пкг/мл, соответственно) и ИНФ- $\gamma$  – в 11 раз

( $619,53 \pm 42,7$  пкг/мл и  $56,3 \pm 2,6$  пкг/мл, соответственно). Содержание ИЛ-1Ra снижалось в 1,9 раза ( $16,99 \pm 1,47$  пкг/мл – у больных и  $33,2 \pm 5,5$  пкг/мл – у доноров).

В последние годы установлено, что одним из показателей, отражающих состояние клеточного иммунного ответа, особенно при инфекциях, является неоптерин, на синтез которого макрофагами существенное влияние оказывает ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . С учетом этого мы исследовали содержание неоптерина у больных ОВГ. При этом было установлено, что уровень сывороточного неоптерина у пациентов с различными формами острых вирусных гепатитов был значительно повышен. У больных ОВГВ этот показатель превышал нормальное значение в 3,1 раза ( $6,66 \pm 0,5$  нмоль/мл), у больных ОВГС – в 3,25 раз ( $6,89 \pm 0,4$  нмоль/мл) и у больных с ОВГВ и С – в 3,4 раза ( $7,1 \pm 0,45$  нмоль/мл), по сравнению с донорами –  $2,12 \pm 0,16$  нмоль/мл (рис. 7).



\* -  $p < 0,001$  по сравнению с донорами.

Рис. 7. Содержание сывороточного неоптерина у больных ОВГ.

Существенной разницы между этиологической формой ОВГ и уровнем неоптерина не выявлено.

Учитывая, что индукторами синтеза неоптерина активированными макрофагами в процессе иммунного ответа являются ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , мы сопоставили содержание неоптерина с уровнем этих медиаторов.

Как следует из данных, представленных в таблице 5, между содержанием цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ), при различных вирусных гепатитах, и неоптерином выявлена высокая корреляционная зависимость. Между уровнем ИФН- $\gamma$  и неоптерином выявлена также высокая, но обратная корреляционная связь, а именно чем ниже было содержание ИФН- $\gamma$ , тем более высоким был уровень неоптерина. При ОВГВ корреляционная зависимость между ФНО- $\alpha$  и неоптерином и ИЛ-1 $\beta$  и неоптерином составила – 0,75 и 0,62, соответственно. Аналогичная тенденция отмечалась при ОВГС – 0,69 и 0,74, при микст гепатите – 0,66 и 0,66, соответственно. При анализе корреляционной зависимости при ОВГВ, ОВГС и микст гепатите, между ИФН- $\gamma$  и неоптерином получены следующие результаты – 0,60, 0,69 и 0,60, соответственно.

Таблица 5

Корреляционная зависимость между содержанием цитокинов и неоптерина при различных вирусных гепатитах.

Показатели	Уровень неоптерина		
	ФНО- $\alpha$	ИЛ-1 $\beta$	ИФН- $\gamma$
ОВГВ	$r = 0,75$	$r = 0,62$	$r = - 0,60$
ОВГС	$r = 0,69$	$r = 0,74$	$r = - 0,69$
ОВГВ и С	$r = 0,66$	$r = 0,66$	$r = - 0,60$

Таким образом, повышенное содержание ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови больных, а также снижение ИФН- $\gamma$  сочеталось с высоким уровнем неоптерина. Такая динамика исследуемых показателей наблюдалась у большинства больных с различными этиологическими формами вирусного гепатита.

### 3.3. Динамика показателей иммунного статуса больных вирусными гепатитами на фоне лечения.

С учетом важной роли клеточного иммунитета в течение и исходе вирусных гепатитов нами были исследованы некоторые показатели, отражающие состояние клеточного звена иммунитета, на фоне различных методов лечения. Результатами проведенных исследований было установлено, что до лечения у больных со всеми нозологическими формами вирусного гепатита наблюдалось уменьшение в периферической крови количества лимфоцитов CD4+, CD8+-фенотипа. При этом число лимфоцитов экспрессирующих активационные маркеры также уменьшалось. Это сочеталось с повышением числа CD95+ и CD16+ положительных клеток.

На рисунке 8 представлена динамика изучаемых показателей на фоне лечения у больных ОВГВ.

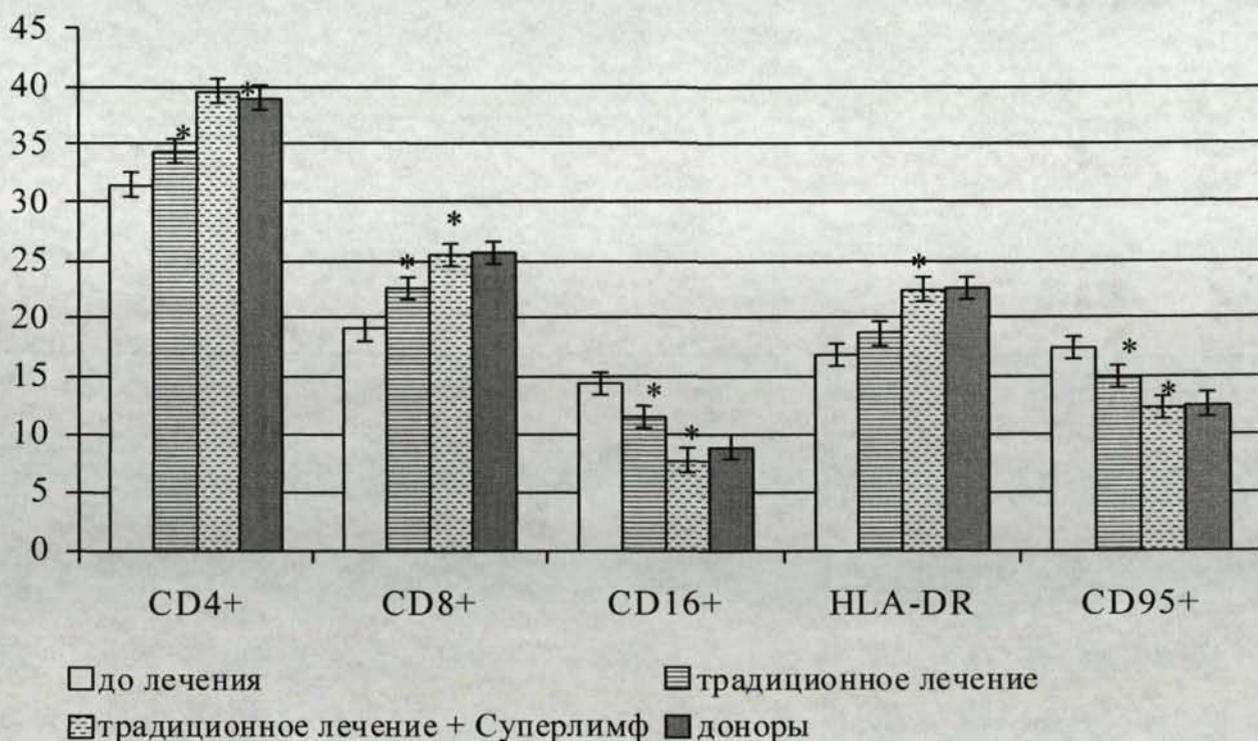


Рис 8. Фенотип лимфоцитов периферической крови больных ОВГВ на фоне лечения. \* -  $p < 0,001$  по сравнению с показателями до лечения.

Из представленных данных видно, что у большинства больных, получавших цитокинотерапию, по окончании курса лечения количество

CD4<sup>+</sup> (до лечения 31,5±1,4% и после лечения 39,6±0,7%) и CD8<sup>+</sup> (до лечения 18,7±0,7% и после лечения 25,5±0,2%) клеток возрастало до нормальных значений по сравнению с больными контрольной группы, у которых полной нормализации их еще не наблюдалось (до лечения 31,6±1,5% и после лечения 34,4±1,2%; до лечения 19,0±0,7% и после лечения 22,6±0,7%, соответственно). Это сочеталось с усилением экспрессии активационных маркеров HLA-DR (до лечения 16,3±1,3% и после лечения 22,5±0,3%), а также снижением до нормы числа CD16<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> положительных лимфоцитов (до лечения 14,4±1,0% и после лечения 7,7±0,4%; до лечения 17,4±1,7% и после лечения 12,2±0,5%, соответственно).

При исследовании фенотипа лимфоцитов периферической крови больных острым вирусным гепатитом С получены аналогичные результаты (рис. 9).

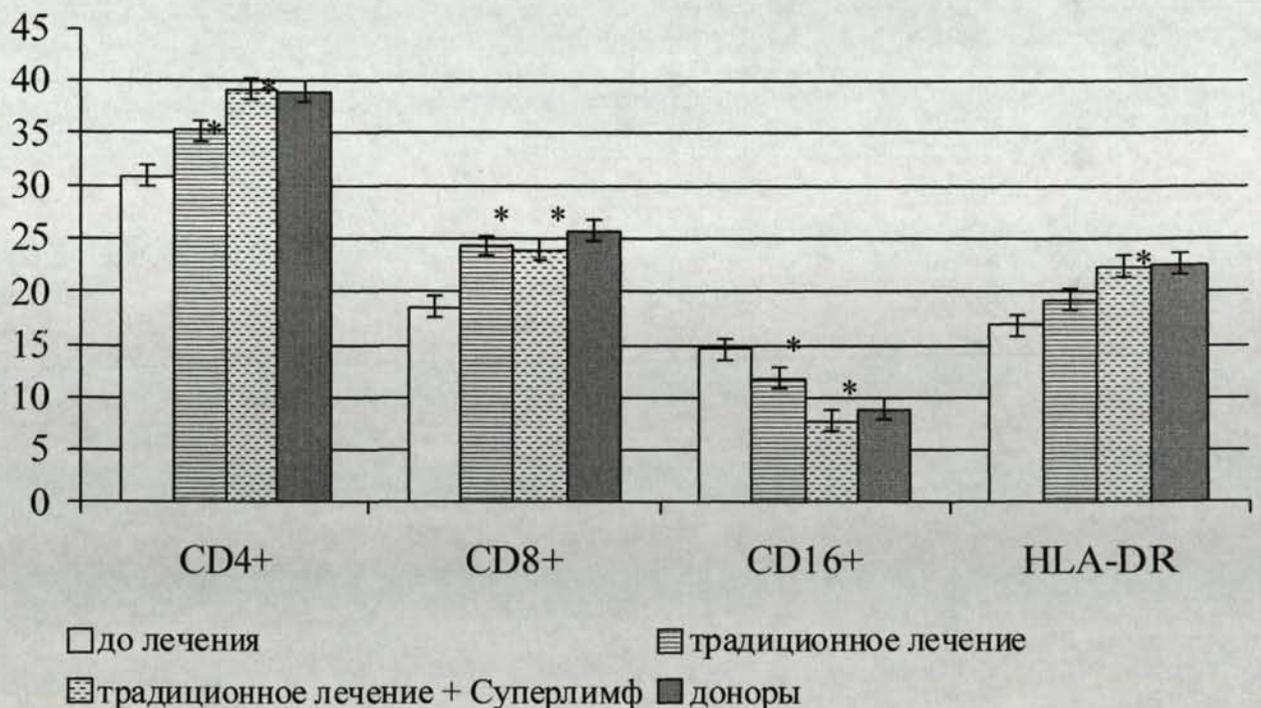


Рис 9. Фенотип лимфоцитов периферической крови больных ОВГС на фоне лечения. \* -  $p < 0,001$  по сравнению с показателями до лечения.

Из рисунка следует, что у больных вирусным гепатитом С, динамика показателей клеточного иммунитета была такой же, как и у пациентов с

вирусным гепатитом В за исключением количества CD8+ клеток. По окончании курса лечения количество CD4+ (до лечения  $30,7 \pm 1,0\%$  и после лечения  $39,2 \pm 0,6\%$ ) и CD8+ (до лечения  $18,2 \pm 0,7\%$  и после лечения  $23,5 \pm 0,8\%$ ) клеток возрастало до нормальных значений по сравнению с больными контрольной группы, у которых полной нормализации их еще не наблюдалось (до лечения  $30,9 \pm 1,3\%$  и после лечения  $35,3 \pm 0,9\%$ ; до лечения  $18,5 \pm 0,9\%$  и после лечения  $24,3 \pm 1,3\%$ , соответственно). Это сочеталось с усилением экспрессии активационных маркеров HLA-DR (до лечения  $16,6 \pm 1,4\%$  и после лечения  $22,4 \pm 0,5\%$ ), а также снижением до нормы числа CD16+ и CD95+ положительных лимфоцитов (до лечения  $14,6 \pm 0,9\%$  и после лечения  $7,8 \pm 0,6\%$ ; до лечения  $18,1 \pm 2,0\%$  и после лечения  $12,2 \pm 0,4\%$ , соответственно).

Аналогичная динамика наблюдалась и у больных микст формой ОБГ (рис. 10). По окончании курса лечения количество CD4+ (до лечения  $30,5 \pm 1,3\%$  и после лечения  $39,0 \pm 0,7\%$ ) и CD8+ (до лечения  $18,1 \pm 0,7\%$  и после лечения  $25,3 \pm 0,6\%$ ) клеток возрастало до нормальных значений по сравнению с больными контрольной группы, у которых полной нормализации их еще не наблюдалось (до лечения  $30,6 \pm 1,3\%$  и после лечения  $34,9 \pm 0,9\%$ ; до лечения  $18,1 \pm 0,7\%$  и после лечения  $21,8 \pm 0,7\%$ , соответственно). Это сочеталось с усилением экспрессии активационных маркеров HLA-DR (до лечения  $16,6 \pm 1,4\%$  и после лечения  $22,8 \pm 0,4\%$ ), а также снижением до нормы числа CD16+ и CD95+ положительных лимфоцитов (до лечения  $14,4 \pm 0,9\%$  и после лечения  $7,8 \pm 0,5\%$ ; до лечения  $19,6 \pm 1,5\%$  и после лечения  $12,2 \pm 0,5\%$ , соответственно).

Как уже отмечалось, важную роль в иммунопатогенезе вирусных гепатитов имеет нарушение баланса продукции цитокинов Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub> клетками. С учетом этого было исследовано содержание в сыворотке крови больных с вирусными гепатитами цитокинов, на фоне различных методов лечения.

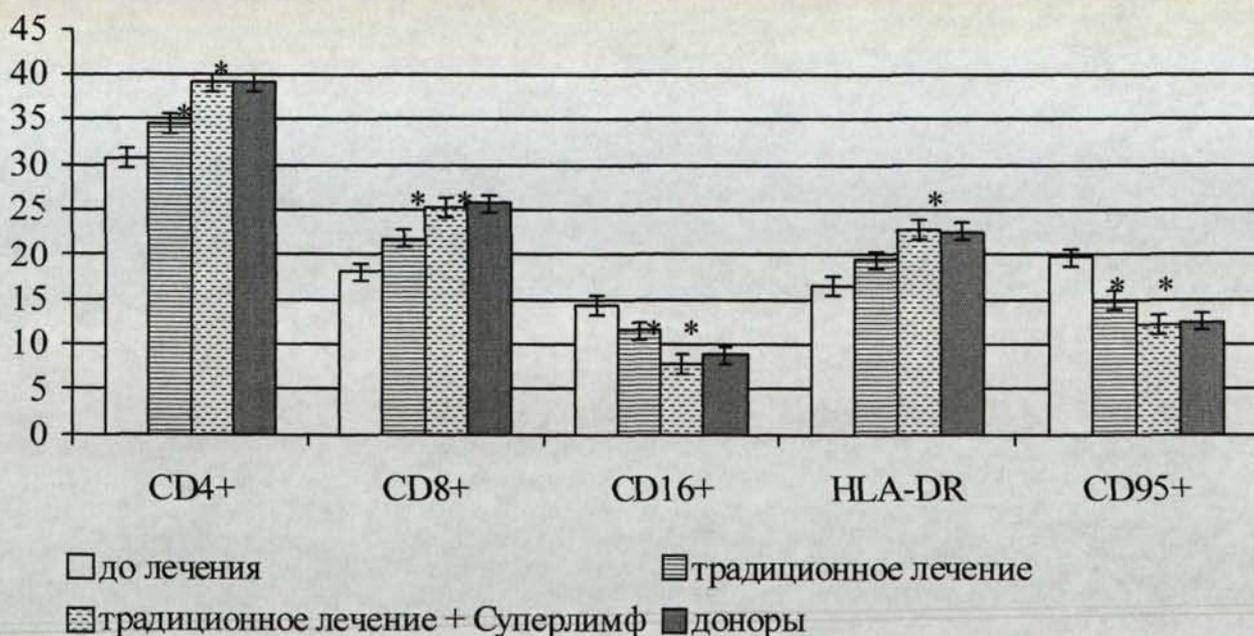


Рис 10. Фенотип лимфоцитов периферической крови больных ОВГВ и С на фоне лечения. \* -  $p < 0,001$  по сравнению с показателями до лечения.

До лечения содержание ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  у больных с различными нозологическими формами вирусных гепатитов значительно превышало нормальные показатели, а уровень антагониста рецептора ИЛ-1 $\beta$  (ИЛ-1Ra) являющегося противовоспалительным медиатором, снижалось в среднем в 2 раза.

В таблице 5 приведено содержание ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-1Ra в периферической крови больных вирусными гепатитами.

До лечения у всех больных с ОВГВ содержание ФНО- $\alpha$  составляло  $270 \pm 12,7$  пкг/мл, ИЛ-1 $\beta$  –  $299,2 \pm 31,6$  пкг/мл и ИНФ- $\gamma$  –  $600,1 \pm 46,4$  пкг/мл, то есть отмечалось значительное повышение уровня исследуемых цитокинов в среднем 6,5 раз, а также снижение ИЛ-1Ra до  $19,0 \pm 1,8$  пкг/мл, что в 1,8 раза меньше по сравнению с донорами.

Аналогичная динамика отмечалась до лечения и у больных ОВГС. Так, содержание ФНО- $\alpha$  составляло  $278,5 \pm 14,9$  пкг/мл, ИЛ-1 $\beta$  –  $301,1 \pm 24,9$  пкг/мл и ИНФ- $\gamma$  –  $606,4 \pm 43,1$  пкг/мл, то есть отмечалось повышение цитокинов в среднем 6,8 раз и снижение ИЛ-1Ra до  $17,4 \pm 1,5$  пкг/мл, что в 2 раза ниже по сравнению с донорами.

Более выраженные изменения цитокинов до лечения отмечались у больных микст гепатитом В и С. Содержание ФНО- $\alpha$  составляло  $272 \pm 14,7$  пкг/мл, ИЛ-1 $\beta$  –  $303,4 \pm 25,1$  пкг/мл и ИНФ- $\gamma$  –  $619,7 \pm 42,7$  пкг/мл, то есть отмечалось значительное повышение цитокинов, в среднем 7 раз, и снижение ИЛ-1Ra в 2 раза по сравнению с донорами (до  $17,0 \pm 1,4$  пкг/мл).

Таблица 6

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных  
ОВГ на фоне лечения

Группы больных		Уровень цитокинов (пкг/мл)			
		ФНО- $\alpha$	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-1Ra	ИНФ- $\gamma$
Доноры (n=20)		$42,6 \pm 1,8$	$48,2 \pm 1,5$	$33,2 \pm 5,5$	$56,3 \pm 2,6$
ОВГВ	До лечения	$270 \pm 13,65^*$	$299,2 \pm 31,6^*$	$19,0 \pm 1,77^*$	$600,1 \pm 46,4^*$
	Контрольная гр.	$67,7 \pm 6,2^*$	$79,9 \pm 4,4^*$	$24,4 \pm 1,6^*$	$83,8 \pm 4,9^*$
	Основная гр.	$43,8 \pm 0,9^*$	$47,4 \pm 1^*$	$31,1 \pm 0,6^*$	$56,8 \pm 1,2^*$
ОВГС	До лечения	$278,5 \pm 14,9^*$	$301,1 \pm 24,9^*$	$17,4 \pm 1,5^*$	$606,4 \pm 43,1^*$
	Контрольная гр.	$67,9 \pm 5,1^*$	$78,8 \pm 3,8^*$	$22,3 \pm 1,6^*$	$80,5 \pm 3,4^*$
	Основная гр.	$41,9 \pm 0,9^*$	$46,8 \pm 0,7^*$	$31,2 \pm 0,8^*$	$56,4 \pm 1^*$
ОВГВ и С	До лечения	$272,9 \pm 14,8^*$	$303,4 \pm 25,2^*$	$17,04 \pm 1,47^*$	$619,7 \pm 42,7^*$
	Контрольная гр.	$70,5 \pm 5,2^*$	$82 \pm 3,98^*$	$24 \pm 1,45^*$	$81,9 \pm 4,1^*$
	Основная гр.	$43,5 \pm 25,2^*$	$46,9 \pm 0,99^*$	$31,6 \pm 0,6^*$	$56,3 \pm 1,1^*$

Примечание: \*  $\approx p < 0,001$  по сравнению с донорами.

После лечения у больных, получавших цитокинотерапию, содержание ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИНФ- $\gamma$  снизилось до нормальных значений, а ИЛ-1Ra повышалось до нормы. У больных ОВГВ содержание ФНО- $\alpha$  снизилось до  $43,8 \pm 0,9$  пкг/мл, ИЛ-1 $\beta$  –  $43,4 \pm 1,0$  пкг/мл и ИНФ- $\gamma$  –  $56,8 \pm 1,2$  пкг/мл, а ИЛ-1Ra повысилось до  $31,1 \pm 0,6$  пкг/мл. Аналогичная динамика наблюдалась при ОВГС, содержание ФНО- $\alpha$  снизилось до  $41,8 \pm 0,9$  пкг/мл, ИЛ-1 $\beta$  –  $46,8 \pm 0,7$  пкг/мл и ИНФ- $\gamma$  –  $56,4 \pm 1,1$  пкг/мл, а ИЛ-1Ra повысилось до  $31,2 \pm 0,6$  пкг/мл. При микст форме гепатита содержание ФНО- $\alpha$  снизилось до  $43,5 \pm 0,9$  пкг/мл,

ИЛ-1 $\beta$  –  $46,9 \pm 0,9$  пкг/мл и ИНФ- $\gamma$  –  $56,3 \pm 1,1$  пкг/мл, а ИЛ-1Ra повысилось до  $31,6 \pm 0,6$  пкг/мл.

При исследовании уровня сывороточного неоптерина у пациентов острыми вирусными гепатитами было установлено, что этот показатель до лечения превышал значение доноров, в среднем 3 раза при ОВГВ –  $6,66 \pm 0,5$  нмоль/мл, ОВГС –  $6,89 \pm 0,4$  нмоль/мл и ОВГВ и С –  $7,1 \pm 0,45$  нмоль/мл.

На фоне проводимой терапии, у 67,2% больных контрольной и 79,3% основной группы уровень неоптерина нормализовался.

Вместе с тем у 32,8% больных (19 пациентов) контрольной и 20,7% (12 пациентов) основной группы уровень неоптерина в сыворотке крови превышал значение нормы в среднем 1,5 – 2 раза (рис. 7). У больных вирусным гепатитом В этот показатель составил –  $3,86 \pm 0,8$  нмоль/мл, гепатитом С –  $4,01 \pm 1,0$  нмоль/мл и микст формой –  $4,2 \pm 0,9$  нмоль/мл.



Рис 11. Количество больных с нормальным и повышенным уровнем неоптерина после лечения.

Из данных, представленных на рисунке 11 следует, что после курса лечения нормализация уровня неоптерина в сыворотке крови наблюдалась у

73,7% пациентов ОВГВ контрольной и 89,5% - основной группы, а повышенный уровень отмечался у 26,3% и 10,5%, соответственно.

Процент больных ОВГС с нормальным уровнем неоптерина после лечения составил 70% в контрольной группе и 80,% - в основной, был повышен у 30% и 20% соответственно.

У больных микст формой ОВГ нормальный уровень неоптерина определялся у 57,9% - контрольной и 68,4% - основной группы, повышенный у 42,1% и 31,6%, соответственно.

С учетом полученных данных мы проанализировали отдаленные результаты лечения вирусных гепатитов В, С и микст формы, которые оценивались через 3 и 6 месяцев после лечения.

Таблица 7

## Отдаленные результаты лечения вирусных гепатитов

ОВГ	Контрольная группа			Основная группа		
	частота рецидивов		Хронизация	частота рецидивов		Хронизация
	3мес.	6мес.		3мес.	6мес.	
ОВГВ	2(10,5%)	3(15,8%)	3(15,8%)	-	2(10,5)	2(10,5%)
ОВГС	2(10%)	5(25%)	5(25%)	1(5%)	3(15%)	3(15%)
ОВГВ и С	2(10,5%)	6(31,6%)	6(31,6%)	2(10,5%)	4(21%)	4(21%)
Всего	6(10,3%)	14(24,1%)	14(24,1%)	3(5,2%)	9(15,6%)	9(15,6%)

При анализе отдаленных результатов лечения в контрольной группе через 3 месяца рецидивы заболевания отмечены у 2 (10,5%) больных ОВГВ, 2 (10%) – ОВГС и 2 (10,5%) – микст формой (табл. 8).

У пациентов основной группы с ОВГВ через 3 месяца, рецидивов не наблюдалось, ОВГС – только у 1 больного (5%) и микст формой – у 2 (10,5%).

При дальнейшем наблюдении через 6 месяцев рецидивы заболевания в контрольной группе отмечены у 3 (15,8%) больных ОВГВ, 5 (25%) – ОВГС и 6 (31,6%) – микст формой.

Число рецидивов у больных основной группы через 6 месяцев после лечения также было меньше: у 2 (10,5%) больных ОВГВ, 3 (15%) – ОВГС и 4 (21%) микст формой ОВГ.

Переход в хроническую форму заболевания отмечался через 6 месяцев наблюдения за больными, при сохранении признаков активности вирусного гепатита. Хронизация заболевания в контрольной группе была следующей: у 3 (15,8%) больных ОВГВ, у 5 (25%) - ОВГС и 6 (31,6%) – микст формой ОВГ, у больных основной группы – 2 (10,5%), 3 (15%) и 4 (21%) пациентов, соответственно.

Таким образом, у больных основной группы, в комплексное лечение которых был включен Суперлимф, число рецидивов было в 1,5 раза меньше, чем у больных контрольной группы. Среди всех форм острого вирусного гепатита – микст форма поражения печени чаще приводила к рецидивам и хронизации заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В последние годы отмечается значительное увеличение заболеваемости острыми и хроническими вирусными гепатитами, особенно среди лиц молодого работоспособного возраста, с преобладанием тяжелых и среднетяжелых форм заболевания и высоким уровнем хронизации (63,62,101,94).

Многочисленными исследованиями установлено, что вирусные гепатиты являются иммунологически опосредованными инфекциями (10,26,52). Их течение и исход определяется не только патогенностью возбудителя, но, в гораздо большей степени, интенсивностью иммунного ответа на развивающуюся вирусную инфекцию. При этом основная роль в иммунном ответе на вирусы гепатитов В и С принадлежит клеточным иммунным реакциям.

С учетом этого в настоящее время разрабатываются подходы к лечению больных вирусными гепатитами, так как комбинация противовирусной терапии, способствующей непосредственной ингибции вирусной репликации, и препаратов, влияющих на силу специфического иммунного ответа, является патогенетически обоснованной перспективой лечения больных.

В связи с этим целью работы явилась оценка клинико - иммунологической эффективности цитокинотерапии в комплексном лечении острых вирусных гепатитов В и С.

В соответствии поставленной целью решались следующие задачи:

1. Исследовать показатели клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса больных острыми вирусными гепатитами В, С и микст формой.
2. Исследовать содержание неоптерина в сыворотке крови больных острыми вирусными гепатитами.
3. Оценить клиническую эффективность цитокинотерапии в комплексном лечении острых вирусных гепатитов В, С и микст формы.

4. Изучить влияние цитокинотерапии на динамику клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса больных острыми вирусными гепатитами.

Под нашим наблюдением было 116 больных с парентеральными вирусными гепатитами, находившихся на обследовании и лечении в Областной клинической инфекционной больнице им. Н.А. Семашко города Курска в период с 2005 по 2007 годы. Среди них больных с острым вирусным гепатитом В (ОВГВ) – 38, острым вирусным гепатитом С (ОВГС) – 40, вирусным гепатитом В и С (ОВГВ и С) – 38 пациентов.

Средний возраст больных вирусным гепатитом В – составил  $29,6 \pm 1,3$  года (мужчин - 24, женщин - 14), вирусным гепатитом С –  $31,2 \pm 1,2$  года (мужчин 25, женщин 15) и вирусным гепатитом В и С  $34,5 \pm 1,7$  года (мужчин – 22, женщин – 16).

Диагноз вирусного гепатита В, С и микст формы ставился на основании эпидемиологических данных (наличия в анамнезе парентеральных вмешательств, в том числе переливаний плазмы и других препаратов крови, парентерального употребления наркотических средств, частой смены половых партнеров и др.); клинических данных: острого нарастания симптомов интоксикации, желтухи, болевого и гепатолиенального синдрома, медленной регрессии желтухи; лабораторных данных: наличия специфических маркеров вирусных гепатитов (HbsAg, ДНК вируса гепатита В, anti HCV и РНК вируса гепатита С), а также высоких показателей билирубина, трансаминаз в сыворотке крови.

В зависимости от способа лечения все пациенты были разделены на 2 группы: контрольную и основную. Контрольную группу составили 58 больных, среди них больных с ОВГВ – 19, ОВГС – 20 и ОВГВ и С – 19. Пациентам этой группы проводилось традиционное лечение включавшее, дезинтоксикационную терапию, (внутривенное капельное введение глюкозо-солевых, полийонных растворов в объеме 800-1200 мл., на протяжении 6-

7 дней), гепатопротекторы (Карсил, Урсофальк, Гептрал, Фосфоглив), адсорбенты (Смекта, Полифепан, Энтеросгель, активированный уголь), ферменты, витамины, режим и диету.

Основную группу составили 58 больных, среди них ОВГВ – 19, ОВГС – 20 и ОВГВ и С – 19. Пациентам этой группы, наряду с традиционным лечением, назначали препарат Суперлимф, который вводили ежедневно *per rectum* в виде суппозиторий. Курс лечения составлял 10 дней. Суперлимф назначали со 2-го дня пребывания больного в стационаре после забора крови на биохимические и иммунологические исследования.

Все пациенты в группах были сопоставимы по тяжести течения и клиническим проявлениям заболевания, полу и возрасту.

Сопутствующая патология выявлена у 25,5% больных преимущественно в виде хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронического гастрита, холецистита, панкреатита, дисбактериоза кишечника).

Анализ клинических симптомов в преджелтушном периоде острых вирусных гепатитов показал, что для большинства больных (93,2 %) было характерно подострое развитие заболевания по артралгическому и смешанному типу. Длительность преджелтушного периода составила в среднем  $26,2 \pm 3,4$  дня: при ОВГВ –  $22,6 \pm 4,1$  дня; при ОВГС –  $25,7 \pm 2,1$  и ОВГВ и С –  $30,3 \pm 3,5$  дня.

Эффективность лечения оценивали в 4-х балльной системе по динамике купирования основных симптомов заболевания на 1, 10 и 20 дни лечения (табл. 3). Клинические симптомы воспалительного процесса в печени оценивали по выраженности интоксикационного синдрома (лихорадки, головной боли, вялости, адинамии), диспепсического синдрома (тошноты и рвоты), интенсивности желтухи и кожного зуда, размеров печени и селезенки. Кроме этого учитывалась динамика следующих лабораторных показателей: билирубина, АЛТ, тимоловой пробы и ПТИ.

При поступлении выраженность симптомов заболевания по сумме баллов у больных острым вирусным гепатитом В составила  $27,1 \pm 0,68$  в основной группе и  $27,5 \pm 0,65$  в контрольной группе, острым вирусным гепатитом С –  $25,1 \pm 0,6$  и  $25,5 \pm 0,8$ , соответственно и острым вирусным гепатита В и С –  $29,4 \pm 0,7$  и  $30,5 \pm 0,9$ .

Большинство больных жаловались на проявления интоксикационного синдрома в виде головной боли, вялости и адинамии, который проявлялся в той или иной степени тяжести, но у 75% больных оценивался, как умеренный. Такая же зависимость отмечалась при оценке диспепсического синдрома (в виде тошноты и позывов на рвоту), которая оценивалась как умеренная у 49% больных основной и 53% основной группы. У 90% больных обеих групп отмечалась интенсивная желтуха, что сочеталось с увеличением печени на 3-4 см ниже реберной дуги у 96% основной и 97% контрольной группы. Селезенка у всех больных при пальпации определялась на уровне края реберной дуги. У 76% пациентов обеих групп отмечался выраженный кожный зуд.

Выраженность симптомов заболевания преобладала у больных микст формой гепатита, за счет большей интоксикации, проявлявшейся лихорадкой до  $38,5^{\circ}\text{C}$  - у 45% больных и выраженной головной боли - у 40%, интенсивной желтухи - у 97% и увеличением печени на 3-4 см. ниже уровня края реберной дуги - у 97% пациентов.

У больных вирусным гепатитом С выраженность симптомов заболевания была наименьшей, среди всех форм вирусных гепатитов. Лихорадка была в пределах  $37-38^{\circ}\text{C}$  – у 100% больных, головная боль умеренная – у 90%, вялость и адинамия умеренная – у 66%, желтуха выраженной – у 85% пациентов.

При анализе лабораторных показателей было выявлено, что уровень билирубина у 75% больных превышал  $150 \text{ мкмоль/л}$ , АЛТ у 96% больных была в пределах  $100-200 \text{ ед/л}$ . У всех пациентов отмечался высокий уровень

тимоловой пробы - более 15 ед. ПТИ, как показатель степени тяжести вирусных гепатитов, у 80% больных был снижен до 60-79%.

Аналогичная картина наблюдалась при оценке лабораторных показателей. Большая сумма баллов ( $29,4 \pm 0,7$  в основной и  $30,5 \pm 0,9$  в контрольной группе) отмечалась у больных микст формой гепатита, меньшая ( $25,1 \pm 0,6$  и  $25,5 \pm 0,8$ , соответственно) - вирусным гепатитом С. Это вероятно, обусловлено сочетанным поражением печени вирусами В и С, следствием которого являлся более выраженный цитолиз гепатоцитов, и соответственно, повышение уровня билирубина у большинства больных более 150 мкмоль/л (93%), АЛТ - более 200 ед/л - у 56% больных. У больных с острым вирусным гепатитом С уровень билирубина у 66% больных превышал 150 мкмоль/л, а АЛТ у 97% больных достигал 100 – 200 ед/л.

Таким образом, клинические проявления заболевания при поступлении в стационар, среди больных основной и контрольной групп всех форм парентерального вирусного гепатита были одинаковы. Сумма баллов была большей среди больных с микст формой вирусного гепатита, меньшей у больных вирусным гепатитом С.

При анализе динамики клинических симптомов заболевания на фоне лечения было установлено, что к 10 дню выраженность симптомов вирусных гепатитов по сумме баллов у больных контрольной группы с гепатитом В составила  $13,8 \pm 0,9$  и основной –  $8,2 \pm 0,5$  балла основной группы, гепатитом С –  $14,2 \pm 0,8$  и  $9,3 \pm 0,6$  баллов и микст формы гепатита –  $15,4 \pm 0,4$  и  $9,8 \pm 0,5$  баллов, соответственно.

Таким образом, к 10 дню лечения существенной разницы в сумме баллов у больных (ОВГВ, ОВГС и ОВГВ и С) контрольной и основной групп, не отмечалось. Отличия наблюдались лишь в динамике купирования различных клинических симптомов.

Динамика клинических симптомов по сумме баллов у больных, получавших цитокинотерапию, снизилась в среднем до  $9,1 \pm 0,5$  балла, тогда

как у больных контрольной группы – только до  $14,5 \pm 0,7$  балла, т.е. на 5,4 балла меньше чем у больных основной группы.

Положительная динамика течения заболевания у больных основной группы, характеризовалась более быстрым купированием симптомов интоксикации у 74% больных, снижением интенсивности желтухи и кожного зуда - у 62% пациентов, уменьшением размеров печени на 2 см у 50% больных. У пациентов контрольной группы, при всех формах вирусного гепатита, также отмечалась положительная, но менее выраженная динамика. Так, интоксикация к этому сроку лечения купировалась у 55% больных, интенсивность желтухи и кожного зуда уменьшилась у 57% пациентов, а размеры печени сократились в среднем на 1 см у 61% пациентов.

Аналогичная динамика выявлена при анализе биохимических показателей. У 86% больных основной группы уровень билирубина снизился до 45 мкмоль/л, АЛТ – до 100 ед (у 86% больных). Это сочеталось со снижением тимоловой пробы у 75% больных в среднем до 12 ед.

Иная картина наблюдалась у пациентов контрольной группы, а именно, снижение уровня билирубина до 100 мкмоль/л и менее отмечено только у 68% больных, АЛТ - у 67% больных, тимоловой пробы - у 56% пациентов.

На 20 день лечения сумма баллов больных с вирусным гепатитом В снизилась до  $1,9 \pm 0,7$  баллов в основной группе и до  $5,3 \pm 0,4$  балла в контрольной, с вирусным гепатитом С до  $2,0 \pm 0,6$  баллов в основной группе и  $5,8 \pm 0,5$  в контрольной, с острым вирусным гепатитом В и С до  $2,5 \pm 0,7$  баллов в основной группе и  $5,3 \pm 0,4$  баллов контрольной. Как видно из приведенных данных у больных основной группы выраженность симптомов уменьшилась до  $2,2 \pm 0,4$  балла, тогда как у больных контрольной группы – только до  $5,9 \pm 0,8$  балла, т.е. на 3,7 балла больше чем у больных основной группы. Это связано с тем, что у больных контрольной группы независимо от формы гепатита еще сохранялась субиктеричность склер у 23% пациентов и увеличение печени на 1 см ниже края реберной дуги у 44%.

При анализе биохимических показателей среди больных контрольной группы у 36% пациентов еще сохранялись увеличение показателей билирубина и АЛТ. В основной группе больных у 10% сохранялось повышение АЛТ до 55 ед/л, остальные были в пределах нормы.

Таким образом, у пациентов основной группы, получавших наряду с традиционной терапией Суперлимф, отмечено более быстрое купирование клинических симптомов заболевания и биохимических показателей, по сравнению с больными контрольной группы.

Как известно, вирусные гепатиты являются иммунологически опосредованной инфекцией, течение и исход которой обусловлены не столько патогенными свойствами вирусов, сколько реакцией иммунной системы на внедрившиеся в гепатоциты вирусы (202,155,108). Основная роль в иммунном ответе на вирус гепатита В принадлежит клеточному звену иммунитета.

Согласно результатам, полученным при обследовании больных ОБГ было установлено, что в разгар заболевания на фоне интоксикации и желтухи у больных наблюдалось достоверное снижение количества лимфоцитов CD4+ и CD8+ фенотипа и повышение CD16+ и CD95+ клеток. Так при вирусном гепатите В отмечено снижение CD4+ до  $31,6 \pm 1,5\%$  и CD8+ до  $19,1 \pm 0,7\%$  лимфоцитов и повышение CD16+ и CD95+ до  $14,3 \pm 1,0\%$  и  $17,42 \pm 1,3\%$ , соответственно. При вирусном гепатите С наблюдалось уменьшение количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов до  $30,9 \pm 1,38\%$ ,  $18,45 \pm 0,86\%$ , соответственно и повышение CD16+ и CD95+ клеток до  $14,64 \pm 0,98\%$  и  $17,9 \pm 1,9\%$ , соответственно. Аналогичная динамика отмечалась и у больных микст формой вирусного гепатита: снижение CD4+ и CD8+ до  $30,6 \pm 1,32\%$ ,  $18,1 \pm 0,78\%$ , соответственно, и повышение CD16+ и CD95+ клеток до  $14,64 \pm 0,98\%$  и  $19,68 \pm 1,42\%$ .

Кроме этого отмечалось уменьшение количества лимфоцитов экспрессирующих активационные маркеры HLA-DR и CD25+, что косвенно свидетельствует о снижении их функциональной активности.

На фоне проводимой терапии у большинства пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика показателей клеточного звена иммунитета. По окончании курса лечения при ОБГВ нормализация CD4+ и CD8+ наблюдалось у 89,4% пациентов основной группы и только у 43% - контрольной; при ОБГС – у 88,8% и 39,4% и ОБГВ и С – у 86,8% и 40,2%, соответственно.

Это сочеталось с усилением экспрессии активационных маркеров HLA-DR и CD25+: при ОБГВ у 92% больных основной группы и только у 39,8% - контрольной; при ОБГС у 91,8% и 40,2% соответственно; ОБГВ и С – у 90,6% и 40,8%, соответственно.

Нормализация количества CD16+ и CD95+ лимфоцитов отмечена у 92,4% и 90,8% основной группы при ОБГВ и только у 38,8% и 40,8%, соответственно, в контрольной группе. При ОБГС такая динамика наблюдалась – у 91,8% и 92%, соответственно, в основной группе и у 40,2% и 41% - в контрольной и при ОБГВ и С – у 90,6% и 91,4% в основной и только у 39,8% и 40,6%, соответственно, в контрольной.

Оценка исходного содержания ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-1Ra у больных ОБГ выявила значительное повышение уровня ФНО- $\alpha$  в среднем в 6,4 раза, ИЛ-1 $\beta$  – в 6,0 раза и ИНФ- $\gamma$  – в 10,7 раза, а также снижение антагониста рецептора ИЛ-1 $\beta$  (ИЛ-1Ra), являющегося противовоспалительным медиатором, в 2 раза.

После лечения у больных, получавших Суперлимф, содержание ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИНФ- $\gamma$  снизилось, а ИЛ-1Ra повысилось до нормальных значений. После курса традиционной терапии уровни исследуемых медиаторов достоверно снижались, однако значений нормы достигли лишь у 16,4% больных ОБГВ, 14,6% - ОБГС и 19,8% - ОБГВ и С.

Одним из показателей, отражающих состояние клеточного иммунного ответа, особенно при инфекциях, является неоптерин, на синтез которого макрофагами существенное влияние оказывает ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . С учетом этого мы исследовали содержание неоптерина у больных ОВГ до лечения. При этом было установлено, что уровень сывороточного неоптерина у пациентов с различными формами острых вирусных гепатитов был значительно повышен. У больных ОВГВ этот показатель превышал нормальное значение в 3,1 раза ( $6,66 \pm 0,5$  нмоль/мл), у больных ОВГС – в 3,25 раз ( $6,89 \pm 0,4$  нмоль/мл) и у больных с ОВГВ и С – в 3,4 раза ( $7,1 \pm 0,45$  нмоль/мл), по сравнению с донорами –  $2,12 \pm 0,16$  нмоль/мл.

Как следует из полученных данных, существенной разницы между этиологической формой ОВГ и уровнем неоптерина не было.

Учитывая, что индукторами синтеза неоптерина активированными макрофагами в процессе иммунного ответа являются ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , мы сопоставили содержание неоптерина с уровнем этих медиаторов.

Между содержанием цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ), при различных формах вирусных гепатитов, и неоптерином выявлена высокая корреляционная зависимость. Между уровнем ИФН- $\gamma$  и неоптерином выявлена также высокая, но обратная корреляционная связь, а именно чем ниже было содержание ИФН- $\gamma$ , тем более высоким был уровень неоптерина. При ОВГВ корреляционная зависимость между ФНО- $\alpha$  и неоптерином и ИЛ-1 $\beta$  и неоптерином составила – 0,75 и 0,62, соответственно. Аналогичная тенденция отмечалась при ОВГС – 0,69 и 0,74, при микст гепатите – 0,66 и 0,66, соответственно. При анализе корреляционной зависимости при ОВГВ, ОВГС и микст гепатите, между ИФН- $\gamma$  и неоптерином получены следующие результаты – 0,60, 0,69 и 0,60, соответственно.

Таким образом, повышенное содержание ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови больных, а также снижение ИФН- $\gamma$  сочеталось с высоким уровнем

неоптерина. Такая динамика исследуемых показателей наблюдалась у большинства больных острым вирусным гепатитом В, С и микст формой.

На фоне проводимой терапии, у 67,2% больных контрольной и 79,3% основной группы уровень неоптерина нормализовался.

Вместе с тем у 32,8% больных (19 пациентов) контрольной и 20,7% (12 пациентов) основной группы уровень неоптерина в сыворотке крови превышал значение нормы в среднем в 1,5 – 2 раза. У больных вирусным гепатитом В этот показатель составил –  $3,86 \pm 0,8$  нмоль/мл, гепатитом С –  $4,01 \pm 1,0$  нмоль/мл и микст формой –  $4,2 \pm 0,9$  нмоль/мл.

После курса лечения нормализация уровня неоптерина в сыворотке крови наблюдалась у 73,7% пациентов ОВГВ контрольной и 89,5% – основной группы, а повышенный уровень отмечался у 26,3% и 10,5%, соответственно.

Процент больных ОВГС с нормальным уровнем неоптерина после лечения составил 70% в контрольной группе и 80,% - в основной, был повышен у 30% и 20% соответственно.

У больных микст формой ОВГ нормальный уровень неоптерина определялся у 57,9% - контрольной и 68,4% - основной группы, повышенный у 42,1% и 31,6%, соответственно.

С учетом полученных данных мы проанализировали отдаленные результаты лечения вирусных гепатитом В, С и микст формы.

У больных контрольной группы через 3 месяца частота рецидивов была 6 (10,3%) и через 6 месяцев – 14 (24,1%), у больных основной группы – 3 (5,2%) и 9 (15,6%), соответственно.

Хронизация заболевания наблюдалась у больных контрольной группы – 14 (24,1%), а у больных основной группы – 9 (15,6%).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что включение в комплексное лечение ОВГ препарата Суперлимф способствует более быстрому купированию инфекционного процесса, нормализации

биохимических маркеров воспаления в печени, а также показателей клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса.

Оценка клинической эффективности цитокинотерапии, показала, что она приводит к сокращению сроков стационарного лечения больных, а также числа рецидивов и хронизации заболевания.

## ВЫВОДЫ.

1. Для больных острыми вирусными гепатитами В, С и микст формой в период разгара заболевания на фоне интоксикации и желтухи характерно снижение в периферической крови лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> фенотипа, повышение CD16<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> клеток, а также уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  в среднем в 6,2 раза, ИФН- $\gamma$  – в 10,7 раз; снижение содержания ИЛ-1Ra в 2 раза.
2. Применение в комплексном лечении острых вирусных гепатитов В, С и микст формы препарата Суперлимф способствует более быстрому регрессированию воспалительного процесса в печени, сокращению в 1,5 раза числа рецидивов и хронизации инфекции.
3. На фоне цитокинотерапии происходит более быстрая, по сравнению с традиционным лечением, нормализация уровня «воспалительных» цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-1Ra), показателей клеточного звена иммунитета (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>), а также биохимических показателей (билирубина, трансаминаз и белковых осадочных проб).
4. В период реконвалесценции у 31,4% больных острым вирусным гепатитом В, С и микст формой, сохраняется повышенный уровень неоптерина (в 1,5-2 раза по сравнению с нормой), коррелирующий с частотой рецидивов и хронизацией заболевания.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Для достижения более быстрого купирования воспалительного процесса в печени, сокращения частоты рецидивов и хронизации инфекции в комплексное лечение больных острыми вирусными гепатитами В, С и микст формы рекомендуется включать препарат Суперлимф. Препарат применяется ежедневно по 1 свече per rectum в течение 10 дней.
2. С целью прогнозирования рецидивов и хронизации острых вирусных гепатитов рекомендуется исследование в сыворотке крови содержания неоптерина.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдухарова, М.А. Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С/ М.А. Абдухарова// Иммунология. – 2002. - №1. – С. 47-50.
2. Аблухаев, Ф.А. Иммунный ответ при хроническом вирусном гепатите В/ Ф.А. Аблухаев// Мед. иммунология. – 2002. – Том 4. - №2. – С.10-14.
3. Алешкин, В.А. Диагностическая и прогностическая значимость показателей противовирусной активности сывороточного интерферона при острых и хронических диффузных заболеваниях печени/ В.А. Алешкин// Клин. и лаб. диагностика. – 2002. - №8. – С. 48-50.
4. Аммосов, А.Д. Гепатит В/ А.Д. Амосов. – 2-е издание. – Кольцово, 2003. – 128 с.
5. Асратян, А.А. Тенденции и анализ эпидемической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам В и С в РФ и отдельных регионах/ А.А. Асратян, О.В. Исаева, М.И. Михайлов// Журн. микробиологии. – 2005. - №4. – С.40-45.
6. Ахмедова, М.Д. Интерфероновый статус и клеточный иммунитет у беременных женщин, больных вирусным гепатитом В/ М.Д. Ахмедова // Журн. микробиологии. – 1997. - №5. – С.17-20.
7. Балаян, М.С. Энциклопедический словарь – вирусные гепатиты/ М.С. Балаян, М.И. Михайлов. – 2-е издание. – М.: Амипресс, 1999. – 301 с.
8. Бахуташвили, А.В. Состояние Т-клеточного иммунитета и метаболизм циклического аденозинмонофосфата в мононуклеарных клетках периферической крови при остром вирусном гепатите В/ А.В. Бахуташвили// Журн. микробиологии. – 1997. - №4. – С.37-40.
9. Блохина, Н.П. Новые стратегии интерферонотерапии больных, хроническим гепатитом С/ Н.П. Блохина// Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 1999. - №2. – С. 11-18.
10. Богач, В.В. Реакции иммунного ответа при вирусных гепатитах/ В.В. Богач// Иммунология. – 1996. - №5. – С.54-57.

11. Бондаренко, А.Л. Прогнозирование хронического вирусного гепатита/ А.Л. Бондаренко// Рос. мед. журн. – 1998. - №1. – С.15-17.
12. Буковская, С.Н. Динамика Синтеза ИЛ-1 $\beta$  у больных и вакцинированных против вирусного гепатита В/ С.Н. Буковская// Журн. микробиологии. – 1999. - №7. – С.54-56.
13. Венчиков, А.И. Основные приёмы обработки статистических результатов наблюдений в области физиологии / А.И. Венчиков, В.А. Венчиков. – М.: Медицина, 1974. – 152с.
14. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение./ ред. Ю.В. Лобзина. – С-ПБ.: «Фолиант», 2003. – 104с.
15. Волкова, М.А. Интерфероны и их противовирусное действие/ М.А. Волкова// Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 1999. - №2. – С. 3-11.
16. Волкова, М.А. Основные представления об интерферонах./М.А. Волкова// Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т.44, №4. – С. 32-37.
17. Воробьев, А.А. Иммунология и аллергология: учебное пособие/ А.А. Воробьев. – М.: «Практическая Медицина», 2006. – 290 с.
18. Гейдванова, Н.И. Медиаторы воспаления в диагностике и лечении хронических вирусных заболеваний печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 08.10.1197: защищена 30.11.2001/ Н.И. Гейдванова Н.И.; – Ставропольская медицинская академия. – Ставрополь, 2001. – 21 с.
19. Отдаленные исходы острых вирусных гепатитов В, С и D/ И.П. Горбарец, Т.Л. Яшина//Всерос.науч. – практ.конф. «Гепатит В, С и D – проблемы изучения, диагностики, лечения, профилактики». – 20-22 июня. – Москва., 1995. – С.39.
20. Ершов, Ф. И. Взаимоотношение вирусов и система интерферона/ Ф.И. Ершов, О.И. Киселев// В кн.: Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М., 2005. – С. 39–180.

21. Журкин, А.Т. Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С/ А.Т. Журкин, С.Л. Фирсов, М.В. Маркова// Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. - №5. – С. 28-31.
22. Влияние терапии рекомбинантным ИЛ-1 (беталейкином) на биохимические и иммунологические показатели больных хроническим гепатитом С / А.Т. Журкин, Н.М. Калинина, А.С. Симбирцев, Н.В. Тюренкова // Междунар. научн.-практ. шк.-конф. «Цитокины. Воспаление. Иммунитет».- СПб., 2002. – С.113.
23. Змызгова, А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов/ А.В. Змызгова. – Новосибирск, 2002. – 110 с.
24. Ивашкин, В.Т Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С/ В.Т. Ивашкин, С.Н. Мамаев, Е.Н. Лукина// Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. - №3. – 24-29.
25. Ивашкин, В.Т. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы организма/ В.Т. Ивашкин// Клин. и лаб. диагностика. – 2001. - №7. – С. 45-47.
26. Ивашкин, В.Т. Особенности иммунного статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С/ В.Т. Ивашкин// Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. – 2001. - №3. – С. 17-20.
27. Ивашкин, В.Т. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени/ В.Т. Ивашкин// Иммунология. – 2001. - №1. – С.46-49.
28. Ивкова, А.Н. Роль цитокинов в развитии фиброза печени/ А.Н. Ивкова, И.Г. Федоров, Г.И. Сторожаков// Клин. перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. - №1. – С.2-9.
29. Игнатова, Т.М. Патогенез хронического гепатита С/ Т.М. Игнатова, В.В. Серов// Архив патологии. — 2001. — №3. — С. 54—59.

30. Комбинированная терапия хронического вирусного гепатита С с использованием Беталейкина и интерферона / В.И. Кабанова, Е.С. Романова, Н.И. Кузнецов, А.С. Симбирцев // Междунар. научн.-практ. шк.-конф. «Цитокины. Воспаление. Иммунитет». – СПб.: 2002. – С.116.
31. Применение Глутаксима в терапии больных хроническим гепатитом/ К.С. Казначеев, С.П. Авдошина, Л.Ф. Казначеева, В.В. Массерова// IX Рос. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». – М., 2002. – С. 187.
32. Киселев О.И. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: Пособие для врачей / О.И. Киселев, В.И. Мазуров, В.В. Малиновская. – СПб., 2002. – 25с.
33. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. — М.: Медицина, 2000. — С. 122—139.
34. Ковальчук, Л.В. Система цитокинов/ Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Э.И. Рубакова. – М., 1999. – 37с.
35. Кожемякин, Л.А. Новые возможности в терапии вирусных гепатитов/ Л.А. Кожемякин, О.С. Кетлинская, С.Ю. Романова// Леч. врач. – 2001. - №1. – С.34-35.
36. Козлов, В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорригирующая эффективность и клиническое применение./ В.К. Козлов. – СПб., - 2002. – 82 с.
37. Козловская, Л.В. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С/ Л.В. Козловская// Практическая гепатология. – 2005. – С. 177-185.
38. Кокорева, Д.К. Содержание цитокинов Th1 и Th2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С/ Д.К. Кокорева// Журн. микробиологии. – 2001. - №1. – С.57-61.

39. Кокорева, Л.Н. Проблема интерферонотерапии больных хроническим вирусным гепатитом/ Л.Н. Кокорева, А.В. Змызгова, Н.Б. Шальгина// Журн. микробиологии. – 1995. - №5. – С. 101-104.
40. Крель, П.Е. Комбинированная терапия Интроном А и Ребетолом хронического гепатита С: наиболее эффективный режим лечения/ П.Е. Крель, Е.Н. Никулкина, Т.Н. Лопаткина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. - 2002. - Т. XII, № 2. - С. 51-54.
41. Крель, П.Е. Современные представления о терапии вирусных гепатитов/ П.Е. Крель// Материалы научно-практического семинара (4 октября 2001 г.). – 2001. – С. 27-41.
42. Кузин, С.Н. Распространение гепатита С и отдельных генотипов вируса гепатита С в регионе с умеренной активностью эпидемического процесса/ С.Н. Кузин, Е.В. Лисицина, Е.И. Самохвалов // Вопр. вирусологии – 1999. - №2. – С.79-82.
43. Кузнецов, В.П. Интерфероны как средство иммуномодуляции/В.П. Кузнецов// Иммунология. – 1987. - №4. – С. 30-33.
44. Курамшин, Д.К. Содержание цитокинов Th1 и Th2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С/ Д.К. Курамшин// Журн. микробиологии. – 2001. - №1. – С. 57-61.
45. Лакина, Е.И. Выявление позитивных (геномных) и негативных (репликативных) цепей РНК вируса гепатита С в сыворотке крови, лимфоцитах и ткани печени больных хроническим гепатитом С с помощью полимеразной цепной реакции/ Е.И. Лакина, Е.И. Самохвалов, О.Г. Левченко// Вопр. вирусологии. – 2000. - №4. – С.37-41.
46. Логинов, А.С. Иммунная система и болезни органов пищеварения/ А.С. Логинов. – М., 1986. – 170с.
47. Логинов, А.С. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите/ А.С. Логинов// Тер. архив. – 2001. - №2. – С. 17-20.

48. Майер, К-П. Гепатит и последствия гепатита/ К-П. Майер; пер с немецкого М.И. Сикачева; науч. ред. В.М. Махов. – 2-е издание. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 717с.
49. Малиновская, В.В. Интерфероновый статус в прогнозировании исходов острого вирусного гепатита В/ В.В. Малиновская// Журн. микробиологии. – 1997. - №5. – С.174-177.
50. Малиновская, В.В. Интерфероновый статус в прогнозировании исходов острого вирусного гепатита В / В.В. Малиновская, М.В. Неумонова, С.В. Буданов// Журн. микробиологии. – 1995. - №3. – С. 174-177.
51. Мамаев, С.Н. Продукция цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии интерфероном- $\alpha$ / С.Н. Мамаев, Е.А. Лукина, С.А. Луговская // Клин. и лаб.диагностика. – 2001. - №8. – С. 45-48.
52. Мамаев, С.Н. Показатели клеточного и гуморального иммунитета больных хроническим гепатитом С при лечении интерфероном- $\alpha$ / С.Н. Мамаев// Мед. иммунология. – 2001. – Т.3, №4. – С. 557-562.
53. Мамаев, С.Н. Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях/ С.Н. Мамаев// Клин. и лаб. диагностика. – 2001. - №12. – С. 37-39.
54. Мамаев, С.Н. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени/ С.Н. Мамаев//Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. – 2000. - №5. – С. 30-34.
55. Механизмы иммунопатологии / под ред. Ю.М. Зарецкой: Пер. с англ. М.: Медицина, 1983. — 397 с.
56. Насонов, Е.Л. Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Г. Тилз, Д. Фукс // Клин. Мед. – 2000. - №8. – С.43-46.

57. Никитин, В.Ю. Особенности цитокинового ответа и состояния системы комплемента у больных хроническим гепатитом С/ В.Ю. Никитин// Мед. иммунология. – 2002. – Том 4, №2. – С. 33-37.
58. Никитин, И.Г. Интерферонотерапия хронического гепатита С. Клеточно опосредованный иммунитет/ И.Г. Никитин, С.Л. Кузнецов, Л.Н. Мордвинова // Клин. медицина. – 1999. - №6. – С. 33-37.
59. Никитин, И.Г. Пегелированные лекарственные препараты: современное состояние проблемы и перспективы/ И.Г. Никитин, Т.Н. Сторожаков// Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 2001. - №3. – С. 3-8.
60. Нисевич, Н.И. Значение функционального состояния мононуклеарных фагоцитов и комплемента в формировании внепеченочной персистенции вирусов у детей с хроническими гепатитами В и D/ Н.И. Нисевич// Педиатрия. – 1996. - №2. – С. 31-35.
61. Онищенко, Г.Г. Вирусные гепатиты в России./ Г.Г. Онищенко, И.В. Шахгильдян, И.М. Михайлов// Мир вирусных гепатитов. – 2003. - №7-8. – С.9-11.
62. Онищенко, Г.Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости инфекционными гепатитами. / Г.Г. Онищенко //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - №3. – С. 4-9.
63. Онищенко, Г.Г. О состоянии заболеваемости вирусными гепатитами в Российской Федерации и неотложных медицинских мерах по ее стабилизации. / Г.Г.Онищенко //Журн. микробиологии. - 2001. - №3. – С. 4-7.
64. Петровская, И.А. Активность ИЛ-2 при хронической HBV-инфекции: ассоциация с вирусной репликацией/ И.А. Покровская// Журн. микробиологии. – 1999. - №6. – С.39-40.
65. Подымова, С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. – М.: Медицина, 1993. – с.151.

66. Подымова, С.Д. Клиническое значение факторов клеточного иммунитета у больных с хроническими заболеваниями печени/ С.Д. Подымова// Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии. – 1996. - №4. – С. 39-41.
67. Радченко, В.Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С/ В.Г. Радченко. – СПб., 2004. – 165 с.
68. Рахманова, А.Г. Вирусные гепатиты: пособие для врачей/ А.Г. Рахманова, В.А. Неверов. – Кольцово, 2003. – 58 с.
69. Ризопулу, А.П. Спонтанная и митогениндуцированная продукция ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  у больных хроническим гепатитом В/ А.П. Ризопулу// Мед. иммунология. – 2002. – том 1, №2. – С. 41-44.
70. Ройт, А. Иммунология/ А. Ройт, Дж Бростофф, Д. Мейл. – М.:Мир, 2000. – 582 с.
71. Романова, Е.С. Рекомбинантный интерлейкин 1b человека (Беталейкин) в лечении хронического вирусного гепатита С / Е.С. Романова, В.И. Кабанова, Н.И. Кузнецов // Междунар. научн.-практ. шк.-конф. «Цитокины. Воспаление. Иммунитет». СПб., 2002. – С.126.
72. Самсонов, М.Ю. Сывороточный неоптерин при вирусном гепатите В/ М.Ю. Самсонов, Т.Д. Голбан, Е.Л. Насонов // Клинич. медицина. – 1992. – Т.70. - №3/4. – С. 40-42.
73. Серов, В.В. Хронический вирусный гепатит/ В.В. Серов, З.Г. Апросина – М.: Медицина, 2002. – 384 с.
74. Симбирцев, А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. – Т.1, №1. – С.9-16.
75. Скляр, Л.Ф. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  в сыворотке крови и биоптатах печени у больных с хроническим вирусным гепатитом С и его коррекция Ронколейкином / Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова// Междунар. научн.-практ. шк.-конф. «Цитокины. Воспаление. Иммунитет». – СПб., 2002. - С. 128.

76. Сологуб, Т.В., Комбинированная терапия Интроном А и Ребетолом – современный стандарт в лечении гепатита С/ Т.В. Сологуб, И.В. Волчек, Н.Н. Нестеров // Terra Medica nova. - 2000. - № 3. – С. 3–4.
77. Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты/ С.Н. Соринсон. – 2-е изд. – СПб., 1998. – 304 с.
78. Степанов, А.В. Ронколейкин от эксперимента к практическому применению при опасных вирусных инфекциях/ А.В. Степанов, В.М. Добрынин, Г.В. Цикаришвили. – СПб., 2004. – 83 с.
79. Тарасюк, В.В. Экспрессия адгезивных и активационных маркеров моноклеаров периферической крови при вирусном гепатите С/ В.В.Тарасюк// Мед. иммунология. – 2002. – том 4, №2. – С. 14-23.
80. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы/ А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231с.
81. Умбетова, К.Т. Значение провоспалительных цитокинов в течении и исходах вирусных гепатитов А,В, и С./К.Т. Умбетова// Клин. и лаб. диагностика. – 2001. - №10. – С. 18.
82. Федорченко, С.В. Клеточный иммунитет при вирусном гепатите В и переходе его в хроническую форму/ С.В. Федорченко// Врачеб. дело. – 1991. - №1. – С. 84-87.
83. Филимонов, П.Н. Уровень ФНО $\alpha$  в в сыворотке и степень фиброза печени у детей с хроническим вирусным гепатитом В, С, и В+С при лечении интерфероном  $\alpha$ / П.Н. Филимонов// Журн. микробиологии. – 2002. - №2. – С.69-72.
84. Фрейдлин, И.С. Дефекты цитокиновой сети и принципы их коррекции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. — 1998. — №6. - С.23-24.
85. Фрейдлин, И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети / И.С. Фрейдлин // Иммунология. — 1995. - №3. — С. 44-48.

86. Фридлянд, И.Ф. Хронический вирусный гепатит С: особенности иммунитета у больных с персистенцией вируса в мононуклеарных клетках/ И.Ф. Фридлянд// Иммунология. – 2002. - №2. – С. 121-124.
87. Фролов, В.М. Клинико-иммунологические особенности типичной и атипичной форм вирусного гепатита А у детей/ В.М. Фролов// Врачеб. дело. – 1996. - №10-12. – С. 144-146.
88. Фукс Д. Клиническое значение неоптерина при заболеваниях человека/ Д. Фукс, М.Ю. Самсонов, Г. Вейс// Терапевт. арх. – 1993. - №5. – С. 80-87.
89. Хаитов, Р.М. Иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2002. – 432 с.
90. Худякова, Н.Е. Сывороточный уровень растворимых форм HLA-DR антигенов при вирусном гепатите G/ Н.Е. Худякова// Мед. иммунология. – 2002. – Том 4. - №2. – С.21-25.
91. Цодиков, Г.В. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов: Учебное пособие / Г.В.Цодиков, В.И.Баранов. – М: МОНИКИ, 2000. – 48 с.
92. Чекнев, С. Б. Препараты интерферона и спектр их противовирусного действия/ С.Б. Чекнев// Materia Medica. – 1996. - №2. – С. 29-44.
93. Чешик, С.Г. Некоторые особенности иммунного ответа при остром вирусном гепатите В/ С.Г. Чешик// Журн. микробиологии. 1996. - №5. – С.64-68.
94. Шаханина, И.Л. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции./ И.Л. Шаханина, Л.А.Осипова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. - №4. – С. 19-25.

95. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика)/И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – М., 2003. – С. 171-236.
96. Современная эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов (гепатитов В и С) в Российской Федерации/ И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, П.А. Хухлович, Г.Г. Онищенко // VI всерос. науч.-прак. конф. «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики». – М., 2005. – С.380-384.
97. Шевченко, О.П. Использование неоптерина для оценки активации клеточного иммунитета / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, О.В. Орлова // Лаборатория. – 2000. - №4. – С.6.
98. Шевченко, О.П. Неоптерин / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, О.В. Орлова // Лаб. медицина. – 2001. - №4. – С.55-61.
99. Шевченко, О.П. Неоптерин / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, О.В. Орлова. – М.: Реафарм, 2003. – 64 с.
100. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей/ Ш. Шерлок, Дж. Дули; практич. рук.; пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 1999 - 864с.
101. Гепатиты В, С, Д, - проблемы диагностики, лечения и профилактики. /Л.И. Шляхтенко // V всерос. науч. –прак. конф. «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики» – М., 2003. – С. 346-347.
102. Шульпекова, Ю.С. Характеристика цитокинового профиля сыворотки крови больных хроническим вирусным гепатитом С/ Ю.С. Шульпекова // Мед. иммунология. – 2002. – Том 4, №2. – С. 34-37.
103. Ягода, А.В. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  при хронических вирусных гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции/ А.В. Ягода, Н.И. Гейвандова, Ш.М. Хубиев // Иммунология. – 2000. - №2. – С.36-38.

104. Ярилин, А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
105. Ястребова, О.Н. Гепатит С: информационно-методическое пособие/ О.Н. Ястребова. – Кольцово, 2003. – 36 с.
106. Abate, G. Prognostic advance of urinary neopterin in non – Hodgkins lymphomas /G. Abate, P. Comella, A. Marfella// Cancer (Philadel.)- 1989. – V. 63. – P.484-489.
107. Abrignani, S. Immune response throughout hepatitis C virus (HCV) infection: HCV from immune system point of view/ S. Abrignani // Springer Semin. Immunopathol. – 1997. -№19. –P. 47-55.
108. Accapezzato, D. Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8+ T cell population in chronic hepatitis C infection/ D. Accapezzato, V. Francavilla, M. Paroli // J. Clin Invest. – 2004. – V. 113, №7. – P. 963-972.
109. Adinolfi, L.E. HCV RNA levels in serum, liver, and peripheral blood mononuclear cells of chronic hepatitis C patients and their relationship to liver injury/ L.E. Adinolfi, A. Andreana, R. Utili // Am. J. Gastroenterol. - 1998. – V.93, №11. – P.2162-2166.
110. Artillo, S. Controlled Trial of Interleukin-2 Treatment of Chronic Hepatitis B/ S. Artillo, G. Pastore // J. Med. Virol. – 1999. - №5. – P. 215-220.
111. Barak, M. Neopterin augmentation of tumor necrosis factor production/ M. Barak, N. Gruener// Immunol. Lett. – 1991.- V. 30. – P.101-106.
112. Bartholomeusz, A, Hepatitis B virus mutations associated with antiviral therapy/ A. Bartholomeusz, S. Locarnini // J. Med. Virol. – 2006. - №78. – P.52-55.
113. Battegay, M. Immunity to hepatitis C virus. A Futher piece to the pazzle/ M. Battegay// Hepatology. – 1999. – V. 24, №4. – P. 961-964.
114. Bergamini, A. Treatment with ribavirin and interferon-alpha reduces interferon-gamma expression in patients with chronic hepatitis C/ A. Bergamini, F. Bolacchi, M. Cepparulo // Clin. Exp. Immunol. – 2001. - №123(3) – P.459-464.

115. Berger, A. Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection/ A. Berger, G. Branger // *Intervirol.* – 2001. - №46. – P.24-34.
116. Biron, C.A. Initial and Innate Responses to Viral Infections – Pattern Setting in Immunity or Disease / C. A. Biron// *Curr. Opin. Microbiol.* – 1999. - №2. – 374-381.
117. Boccato, S. Therapy of acute hepatitis C/ S. Boccato, A. Alberti, A. Vario // *Hepatology.* -2002. - №36. – P. 195–200.
118. Bucher, W. Kinetics of Hepatitis B Surface Antigen-Specific Immune Responses in Acute and Chronic Hepatitis B or After HBs vaccination: Stimulation of the in vitro Antibody Response by Interferon gamma/ W. Bucher, S. Herzog-hauff, J. Schlaak // *Hepatology.* – 1999. – V.29, №1.- P.238-244
119. Bukh, J. The hepatitis C virus// *American Association for the Study of Liver Diseases Post-graduate Course 2000, Update on Viral Hepatitis/ J. Bukh.* – Dallas - Texas. – 2000. - P.102-111.
120. Bukh, J. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes/ J. Bukh, R.H. Miller, R.H. Purcell // *Semin Liver Dis.* – 1995. – V.15, №1. – P.41-63.
121. Cacciola, I. Quantification of intrahepatic hepatitis B virus DNA in patients with chronic HBV infection/ I. Cacciola, T. Pollicino, G. Squadrito // *Hepatology.* – 2000. – V.31, №2. – P.508-511.
122. Chang, K.M. Immunopathology of hepatitis C/ K.M. Chang, B. Reherman, F.V. Chisari // *Immunopathology.* – 1997. – V. 19, - P. 57-68.
123. Chisari, F.V. Cytotoxic T cell and viral hepatitis/ F.V. Chisari // *J. Clin. Invest.* – 2001. - №9. – P. 46-52.
124. Cooksley, W.G. Treatment with interferons in patients with hepatitis B / W.G. Cooksley // *Semin. Liver Dis.* – 2004. - №24. – P. 45-53.

125. Cramp, M.E. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia/ M.E. Cramp, P. Carucci, S. Rossol // *Hepatology*. – 1999. - №44 – P. 424-429.
126. Dando, T. Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B/ T. Dando, G. Plosker // *Drugs*. – 2003. - №63. – P.2215-2234.
127. Dens, H. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections/ H.Dens, D.Fuchs, A.Hausen// *Klin. Wschr.* - 1990. – Bd.68. – S.218-222.
128. Deuffic, S. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France/ S. Deuffic, L. Buffat, T. Poynard, A. Valleron // *Hepatology*. – 1999. – V. 29, №5. – P. 596-1601.
129. Diago, M. Multicenter randomized study comparing initial daily induction with high dose interferon vs. standard interferon treatment for chronic hepatitis C/ M.Diago, D.Suarez, L.Garcia Villareal // *J. Med. Virol.* – 2001. – V. 64(4). – P. 460-465.
130. Dries, V. Detection of hepatitis C virus in paraffin-embedded liver biopsies of patients negative for viral RNA in serum/ V.Dries, I. von Both, M.Muller // *Hepatology*. - 1999. – V.28, №1. – P.223-229.
131. Fagan, E.A. Fulminant viral hepatitis/ E.A.Fagan, R.Williams // *Brit. Med. Bull.* – 1990. – V. 46, №2. – P. 462-480.
132. Fried, M.W. A multicenter, randomized trial of daily high dose interferon alfa 2b for the treatment of chronic hepatitis C pretreatment stratification by viral burden and genotype / M.W. Fried, M. Shiffman, R.K. Sterling // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – V. 95 (11). – P. 3225-3229.
133. Friend, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection/ M.W.Friend, M.L.Shiffman, R.Reddy // *N. Engl. J. Med.* – 2002. - №347. – P.975-982.
134. Fuchs, D. Neopterin as an immunodiagnostic parameter/ D.Fuchs, G.Baier-Bitterlich, A.Hausen// *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1995. – V. 120(16). – P.

567-570.

135. Fukuda, R. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance/ R.Fukuda, N.Ishimura, M.Niigaki // *J. Med. Virol.* – 1999. – V.58. – P.201-207.
136. Fung, S.K. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic Hepatitis B/ S.K.Fung, H.B.Chae, R.J.Fontana // *Hepatology.* – 2006. - №44. – P.283-290.
137. Gaia, S. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B/ S.Gaia, A.Marzano, A.Smedile // *Aliment Pharmacol.* – 2004. – V.20, №3. – P. 281-287.
138. Gerlach, J.T. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance/ J.T.Gerlach, H.M.Diepolder, R.Zachoval // *Gastroenterology.* - 2003. - №125. – P. 80–88.
139. Giannico, G. Treatment of glomerulonephritides associated with hepatitis C virus infection/ G.Giannico, C.Manno, F.P.Schena // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. - №15. – P.34-38.
140. Gonzales-Peralta, R.P. Modulation of hepatitis C virus quasispecies heterogeneity by interferon-alfa and ribavirin therapy/ R.P.Gonzales-Peralta, W.Z.Liu, G.L.Davis // *J. of Viral Hepatitis.* – 1997. - №4. – P. 99-106.
141. Gowans, E.J. Distribution of markers of hepatitis C virus infection throughout the body / E.J.Gowans // *Semin. Liver Dis.* – 2000. – V.20, №1. – P.85-102.
142. Grovatto, M. Peripheral blood neutrophils from hepatitis C virus infected patients are replication sites of the virus/ M.Grovatto, S.Pozzato, F.Zorat // *Haematologica.* – 2000. – V.85, №4. – P.356-361.
143. Guidotti, L.G. Cytokine-Induced Viral Purging – Role in Viral Pathogenesis/ L.G.Guidotti, F.V.Chisari // *Microbiology.* – 1999. - №2. – P. 388-391.

144. Guidotti, L.G. Nitric oxide inhibits hepatitis B virus replication in the livers of transgenic mice/ L.G.Guidotti, H.McClary, J.M.Loudis// J Exp Med. - 2000. – V. 191. – P. 1247–1252.
145. Hadziyannis, A.S. Induction interferon therapy in naive patients with chronic hepatitis C: increased end-of-treatment virological responses but absence of long-term benefit/ A.S.Hadziyannis, C.Papaioannou, F.Spanou // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – V. 15 (4). – P. 551-557.
146. Haria, M. Interferon- alpha-2a. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of viral hepatitis / M.Haria, P.Benfeld //Drugs. - 1995 - №50(5) – P. 873-896
147. Hayashi, N. Fas system and apoptosis in viral hepatitis/ N.Hayashi, E.Mita // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – V.12. – P.223-226.
148. Henderson, D. C. Cytokine Induction of Neopterin Production/ D.C.Henderson, J.Sheldon, P.Riches //Clin. exp. Immunol.- 1991.-V.83. – P.479-482.
149. Holinger, M. Neopterin screening and cytomegalovirus infections in blood donors/ M.Holinger, D.Fuchs, G.Reibnegger // J. Clin. Invest. -1992. – V.70.- P.63.
150. Jaeckel, E. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha–2b / E.Jaeckel, M.Cornberg, H.Wedemeyer // N Engl J Med. – 2001. - №345. – P. 1452–1457.
151. Jaeckel, E. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b/ E.Jaeckel, M.Cornberg // N. Engl. J. Med. – 2002. - №312. – P.1253-1258.
152. Jamal, M.M. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States/ M.M.Jamal, A.Soni, P.G.Quinn // Hepatology. - 1999. – V.30, №5. – P.1307-1311.

153. Jonson, R.J. Membrano-proliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection/ R.J.Jonson, D.R.Gretch, H.Yamabe // *N. Engl. J. Med.* – 1993. - №328 – P.465-470.
154. Juki, N. Relation of Disease Activity During Chronic Hepatitis C Infection to Complexity of Hypervariable Region 1 Quasispecies/ N.Juki, N.Hayashi, T.Moribe // *Hepatology.* - 1997. - №25. - P. 439-444.
155. Kakimi, K. Immune-based novel therapies for chronic hepatitis C virus infection/ K.Kakimi // *Hum. Cell.* – 2003. – V. 16, №4. – P. 191-197.
156. Kamal, S.M. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics/ S.M.Kamal, A.Ismail, C.S.Graham // *Hepatology.* – 2004. - №39. – P.1721-1731.
157. Kaymakoglu, S. Long-term results of interferon alpha monotherapy in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B/ S.Kaymakoglu, A.Danalioglu, K.Demir // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. - №20. – 70-79.
158. Klein, C. Inhibition of hepatitis B virus replication by nucleoside analogues, interferons and siRNA/ C.Klein, C.T.Bock, H.Wedemeyer // *Gastroenterology.* – 2005. - №125. – P.9-18.
159. Koziel, M.G. Characteristics of the intrahepatic cytotoxic T lymphocyte response in chronic hepatitis C virus infection/ M.G.Koziel, B.D.Walker // *Springer Semin. Immunopathol.* – 1997. - №19. – P.69-83.
160. Kumar, M. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B/ M.Kumar, S.Satopathy, R.Monga // *Hepatology.* – 2007. - №45(1). – P.97-101.
161. Lai, C.L. Entecavir is superior to lamivudin in reducing hepatitis virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection/ C.L.Lai, M.Rosmawati, J.Lao // *Gastroenterology.* – 2002. - №123. – P.1831-1838.
162. Lai, C.L. A One-year Trial of Lamivudine for Chronic Hepatitis B/ C.L.Lai, R.N.Chein, N.W.Leung// *N. Engl. J. Med.* – 1998. - №339. – P. 61-68.

163. Lau, J.Y. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B/ J.Y.Lau, T.L.Wright // *Lancet*. – 1993. - №342. – P.1335-1340.
164. Lavanchy, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, current and emerging prevention and control measures/ D.Lavanchy // *J. Viral Hepat.* – 2005. - №11. – P.97-107.
165. Lee, W.M. Hepatitis B Virus Infection/ W.M.Lee // *New Engl. J. Med.* – 1999. - №24. – P.1733-1745.
166. Lerat, H. Specific detection of hepatitis C minus strand RNA in hematopoietic cells / H.Lerat, F.Berby, M.A.Trabaud // *J. Clin. Invest.* – 1996. – V.97, №3. – P.845-851.
167. Liaw, Y.F. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B/ Y.F.Liaw, N.W.Cheung, T.T.Chang // *Gastroenterology*. – 2000. - №119. – P.172-180.
168. Liaw, Y.F. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease/ Y.F.Liaw, J.J.Sung, W.C.Chow // *N. Engl. J. Med.* – 2004. - №351. – P. 1521-1527.
169. Licata, A. When and how to treat acute hepatitis C / A.Licata, D.D.Bona, C.Camma // *J Hepatology*. – 2003 - №39. – P. 1056–1062.
170. Licata, A. When and how to treat acute hepatitis C/ A.Licata, D.Di bona, F.Schepis // *Hepatology*. – 2004. - №35. – P.956-962.
171. Lim, Y.S. Current antiviral therapy for chronic hepatitis B/ Y.S.Lim, D.J.Suh // *J. Korean Med. Sci.* – 2004. - №19. – P. 489-494.
172. Lo, C. Liver transplantation for chronic Hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutant using add-on adefovir dipivoxil plus lamivudine/ C.Lo, C.Li, G.Lau // *Liver Transplant.* – 2005. - №11. – P.807-813.
173. Lok, A.S. Practice Guidelines Committee, Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B: update of recommendation/ A.S.Lok, B.J.McMahon // *Hepatology*. – 2004. - №39. – P.857-861.

174. Maino, V.C. Cytokine flow cytometry: a multiparametric approach for assessing cellular immune responses to viral antigens/ V.C.Maino, H.T.Maecker // Clin. Immunol. – 2004. - №110(3). – P.222-231.
175. Malik, A.H. Chronic hepatitis B infection: treatment strategies for the next millennium/ A.H.Malik, W.Lee // Ann. Intern. Med. – 2000. - №132. – P.723–731.
176. Man, R. A study of oral entecavir given for 28 days in both treatment-naive and pre-treated subjects with chronic hepatitis/ R.Man, L.Wolters, F.Nevens // Hepatology. – 2000 - №32 – P.376.
177. Manns, M.P. Adherence to combination therapy: influence on sustained virologic response and economic impact/ M.P.Manns // Gastroenterology. – 2004. - №33. – P.11-24.
178. Naoumov, NV. Hepatitis C virus-specific CD4+ T cells: do they help or damage/ N.V.Naoumov // Gastroenterology. – 1999. – V.117. – P.1012-1014.
179. Niesters H.G.M. Identification of More than One Mutation in the Hepatitis B Virus Polymerase Gene Arising During Prolonged Lamivudine Treatment/ H.G.M. Niesters, P.Honkoop, E.B. Haagsma // J. Infect. Diseases. – 1998. - №177 – P. 1382-1385.
180. Okumura, A. Different constitution of hepatitis C virus population in peripheral blood mononuclear cells and plasma in patients with type C chronic liver disease / A.Okumura, K.Yoshioka, T.Aiyama // Dig. Dis. Sci. – 1998. – V.43, №2. – P.377-383.
181. Perrillo, R. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants/ R.Perrillo, E.Schiff, E.Yoshida // Hepatology. - 2000. - №32. – P.129-134.
182. Pianko, S. Chronic hepatitis B: new therapies on the horizon/ S.Pianko, J.McHutchison // Lancet. – 1999. - №48 – P. 1662–1663.

183. Poynard, T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C/ T.Poynard, P.Bedossa, P.Opolon // *Lancet*. – 1997. – V. 349. - P. 825-832. (CTP2)
184. Poynard, T. Impact of Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin on Liver Fibrosis in patients With Chronic Hepatitis C/ T.Poynard, J.McHutchison, M.Manns // *Gastroenterology*. - 2002. - V. 122. - P. 1303-1313.
185. Radkowski, M. Detection of active hepatitis C virus and hepatitis G virus/GB virus C replication in bone marrow in human subjects/ M.Radkowski, J.Kubicka, E.Kisiel // *Blood*. – 2000. – V. 95, №12. – P.3986-3989.
186. Rehermann, B. Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection/ B.Rehermann, K.M.Chang, J.G.McHutchison // *J.Clin.Invest*. – 1996 - №98. – P.1432-1440.
187. Rehermann, B. Cell mediated immune response to the hepatitis C virus/ B.Rehermann // *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. – 2000. - №242. – P. 299-325.
188. Rehermann, B. Intrahepatic T cells in hepatitis B: viral control versus liver cell injury/ B.Rehermann // *J Exp Med*. – 2000. – V. 191. – P. 1263–1268.
189. Reyes, G.R. Ribavirin: recent insights into antiviral mechanisms of action/ G.R.Reyes // *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel*. – 2001 - №4(5) – P.651-656.
190. Roque-Afonso, A.M. Hbs antigen mutants: prevalence, clinical and diagnostic implications/ A.M.Roque-Afonso, M.P.Ferey, D.Belkhiri// *Pathol. Biol*. – 2005. - №53(8-9). – P. 563-568.
191. Rosen, H.R. Hepatitis C pathogenesis: mechanisms of viral clearance and liver injury/ H.R.Rosen // *Liver Transpl*. – 2003. – V. 9, №11. – P. 35-43.
192. Santantonio, T. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance/ T.Santantonio, M.Fasano, E.Sinisi // *Hepatology*. – 2005. - №42. – P.329-333.

193. Schiff, E.R. Adefovir dipovoxil therapy for lamivudine-resistant Hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients/ E.R. Schiff, C.L. Lai, S.J.Hadziyannis // *Hepatology*. – 2003. - №38. – P.1419-1427.
194. Seeff, L.B. The natural history of hepatitis C-A quandary/ L.B.Seeff // *Hepatology*. - 1998. – V. 26, №6. – P. 1710-1712.
195. Sheldon J. Mutations affecting the replication capacity of the hepatitis B virus/ J.Sheldon, B.Rodes, F.Zoulim // *J Viral Hepat.* – 2006. - №13(7). – P.427-434.
196. Shiina, M. Ribavirin upregulates interleukin-12 receptor and induces T cell differentiation towards type 1 in chronic hepatitis C/ M.Shiina, K.Kobayashi, H. Satoh // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. - №19(5) – P.558-564.
197. Suzuki F. Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants and evolution of HBV sequences during adefovir dipivoxil therapy/ F. Suzuki, H.Kumada, H.Nakamura // *J Med Virol.* – 2006. - №78(8). – P.1025-1034.
198. Tenney, D.J. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudin/ D.J.Tenney, S.M.Levine, R.E.Rose // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. - №48. – P.3498-3507.
199. Tran, A. Phenotyping of intrahepatic and peripheral blood lymphocytes in patients with chronic hepatitis C/ A.Tran, G.Yang, A.Doglio // *Dig.Dis.Sci.* – 1997. - №42. – P. 2495-2500.
200. Urbani, S. Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4+ function and maturation of antiviral memory CD8+ responses/ S.Urbani, B.Amadei, P.Fisicaro // *Hepatology*. – 2006. - №44(1). – P.126-139.
201. Villano, SA. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. / S.A.Villano, D.Vlahov, K.E.Nelson // *Hepatology*. – 1999. - №29. – P. 908–914. .

202. Ward, S. Cellular immune responses against hepatitis C virus: the evidence base 2002/ S.Ward, G.Lauer, R.Isba // Clin. Exp. Immunol. – 2002. – V. 128, №2. – P. 195-203.
203. Wedemeyer, H. Immunopathogenesis and therapy of hepatitis C/ H.Wedemeyer, M.P.Manns // Liver Immunology. – 2003. - №16. – C.223-248.
204. Wiegand, J. 24 weeks of monotherapy with pegylated interferon alpha-2b in patients with acute hepatitis C infection/ J.Wiegand, W.Boecher, P.Buggisch // Hepatology. – 2003. - №38. – P.277.
205. Zibert, A. Early Antibody Response Against Hypervariable Region 1 is Associated With Acute Self-Limiting Infections of Hepatitis C Virus/ A.Zibert, H.Meisel, W.Kraas // Hepatology. – 1997. - №26. – P. 779-789.