Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО

На правах рукопису

**Дьяченко Павло Анатолійович**

УДК 616.36-002.2-022:578.891]-092:612.017

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ І ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

|  |
| --- |
| **Вовк** Алла Дмитрівна,доктор медичних наук, професор |

 **Федорченко** Сергій Валерійович,

 доктор медичних наук

Київ – 2009

###  ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 4  |
| ВСТУП | 5  |
| РОЗДІЛ 1 | ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 20  |
|  | 1.1.Епідеміологія вірусного гепатиту С  | 20 |
|  | 1.2 Відносини вірусу гепатиту С і хазяїна | 23 |
|  | 1.3 Клініка хронічного вірусного гепатиту С | 32 |
|  | 1.4 Діагностика вірусного гепатиту С  | 35 |
|  | 1.5 Лікування хронічного вірусного гепатиту C  | 42 |
| РОЗДІЛ 2  | ОБ’ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ | 62 |
| РОЗДІЛ 3 | КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С  | 68  |
|  |  3.1 Клінічна характеристика хворих на хронічний гепатит С  | 68 |
|  | 3.2 Печінкові прояви  | 71 |
|  | 3.3 Позапечінкові прояви  | 74 |
|  | 3.4 Лабораторні показники при ХГС  | 76 |
| РОЗДІЛ 4  | ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ХГС  | 81  |
|  | 4.1. Результати аналізу субпопуляційної структури імунокомпетентних клітин  | 81 |
|  | 4.2 Експресія активаційних маркерів на мононуклеарних клітинах крові хворих на ХГС  | 83 |
| РОЗДІЛ 5 | ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С  | 86 |
| РОЗДІЛ 6 | ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ Т-ЛІМФОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С  | 90 |
| РОЗДІЛ 7 | ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ РОНКОЛЕЙКІНУ ДЛЯ МОНО- ТА КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХГС  | 92 |
|  | 7.1 Монотерапія ронколейкіном | 92 |
|  | 7.2 Комбінована терапія ронколейкіном і ІФН  | 94 |
| ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 99  |
| ВИСНОВКИ | 124  |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 126 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 127  |

#  Перелік умовних ПОЗНАЧЕНЬ, символів, скорочень і термінів

|  |  |
| --- | --- |
| *АлАТ*Анти-ВГС, AbHCVАнти-НВсАсАТАлАТHВVHCVВІЛ (HІV)ВООЗВГВВГСГГТПГЦКДВЗЕНЖКІПСШІГАІЛ (IL)ІФАІФН (IFN)ЛПРЛФМІПВТДНКРНКСІНСМХГХГВХГСУДХКУЗДЦІКЦПIgAIgGIgMHBeAgHBsAg | аланінамінотрансферазасумарні антитіла до вірусу гепатиту Сантитіла до корового антигену вірусу гепатиту Васпартатамінотрансферазааланінамінотрансферазавірус гепатиту Ввірус гепатиту Свірус імунодефіциту людиниВсесвітня організація охорони здоров’я вірусний гепатит Ввірусний гепатит Сгама-глутамілтранспептидазагепатоцелюлярна карциномадисеміноване внутрішньосудинне згортанняепідеміологічний нагляджовчні кислотиінфекції, що передаються статевим шляхоміндекс гістологічної активностіінтерлейкіни (цитокіни)імуноферментний аналізінтерферонланцюгова полімеразна реакціялужна фосфатаза“метаболічна інтоксикація”противірусна терапіядезоксирибонуклеїнова кислотарибонуклеїнова кислотаспоживачі ін’єкційних наркотиків“середні молекули”хронічний гепатитхронічний гепатит Вхронічний гепатит Сурсодезоксихолієва кислотаультразвукове дослідженняциркулюючі імунні комплексицироз печінкиімуноглобуліни класу Aімуноглобуліни класу Gімуноглобуліни класу Ме-антиген вірусу гепатиту Вповерхневий антиген вірусу гепатиту В |

#### В С Т У П

###### Актуальність теми

Бурхливий прогрес науки і техніки в ХІХ – ХХ столітті створив передумови для формування сучасної гепатології і уявлень про багатогранність клінічних проявів вірусних хвороб печінки, як наслідок взаємодії факторів хворого (хазяїна), вірусу і зовнішнього середовища [1].

Завдяки новітнім відкриттям в галузі молекулярної біології, імунології та вірусології погляди на проблему вірусних гепатитів і наукові уявлення про них значно змінились за останні роки.

В недалекому минулому для характеристики природи жовтяниці користувались одним збірним терміном – хвороба Боткина.

На сьогодні відкрито й охарактеризовано 9 вірусів, які уражують гепатоцити і викликають гострі чи хронічні запалення печінки, серед яких найбільше медико-соціальне значення мають парентеральні гепатити В і С.

Медичне і соціальне значення вірусних гепатитів (ВГ) визначається не тільки їх широким розповсюдженням, досить високим рівнем захворюваності, швидкою і глибокою інвалідізацією, але й надзвичайно несприятливими наслідками – формуванням цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [2-6]. За даними [7] в світі 52 % (2300000) випадків ГЦК обумовлені хронічною інфекцією, спричиненою вірусом ГВ (HBV), а 25 % (110000) випадків – інфекцією, викликаною вірусом ГС (HСV).

Вірусний гепатит С (ВГС) є основною причиною хронічних хвороб печінки і однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини та інфекційної патології людини як у всьому світі [8-16], так і в Україні [1,2,17,18]. На тлі стабілізації і навіть зменшення у багатьох країнах захворюваності на вірусний гепатит В (ВГВ) внаслідок активної вакцинопрофілактики груп ризику і ретельного контролю донорської крові на вміст маркерів HBV-інфекції захворюваність на ВГС стрімко зростає і охоплює все нові популяційні контингенти, захворюваність яких на ВГС раніше була дуже низькою, або зовсім не відзначалася. За порівняно короткий час, що минув з моменту відкриття збудника ГС у 1989 р., отримані дані про широке розповсюдження та постійне зростання захворюваності у більшості країн світу. Поширеність вірусу ГС у загальній популяції коливається від 0,15% (Скандинавія) до 44% (Єгипет, Камерун) [19]. Великою мірою гострий гепатит С (ГГС) перебігає в інапарантній, доклінічній формі (за різними оцінками, від 30 до 80%). Проте не залежно від тяжкості захворювання в 50% випадків і більше захворювання переходить в хронічну форму, і як тільки вона встановлюється, спонтанне видужання унеможливлюється. За експертними оцінками, у світі вірусом ГС зараз хронічно інфіковано понад 500 млн. осіб [1-12, 20-22]. У США щороку інфікується HСV більше 150 тис. осіб, а загальна кількість інфікованих сягає 4 млн. чоловік (1,8 % населення) - у 4 рази вище, ніж аналогічний показник ВІЛ-інфекції. В цій країні від хронічних захворювань печінки, зв'язаних із ГС, щорічно вмирає 8-10 тис. чоловік, і одній тисячі пацієнтів здійснюють трансплантацію печінки. Вважають, що без прийняття невідкладних заходів у найближчі 10-20 років смертність від ГС та його наслідків збільшиться у 3 рази і перевищить цей показник при ВІЛ-інфекції/СНІДі [20-25].

 Гострий ГС у більшості випадків перебігає з мінімальною клінічною симптоматикою. Жовтяниця та інші клінічні прояви інфекції відзначаються лише у 20 % хворих. Проте у 50-85 *%* розвивається хронічний ГС (ХГС), який є основною клінічною формою ГС. Дійсна реконвалесценція після гострого ГС дуже рідка. Досі неясно, чим визначається наслідок захворювання: масивністю вірусної інвазії, характером специфічної імунної відповіді, генотипом вірусу, генетичним дрейфом поверхневих імунодомінантних епітопів вірусу, який дозволяє йому частково уникати імунного нагляду хазяїна, нарешті, набором експресуємих HLA-антигенів чи іншими ще невідомими факторами.

Багаторічна персистенція вірусу при ХГС може приводити до формування ЦП з наступним високим ризиком розвитку ГЦК, котра вважається однією з головних причин смерті від злоякісних новоутворень в світі. За останні роки стало очевидним, що ГС є основною причиною формування всієї групи хронічних захворювань печінки – ХГ, ЦП, ГЦК і найпоширенішим показанням до пересадження печінки [26-33].

Нещодавно в США на моделі загальної популяції було розраховано, що до 2010-2015 рр. в умовах відсутності ефективного терапевтичного втручання кількість випадків ЦП зросте на 52,8 %, ГЦК - на 68 %, декомпенсацій печінки - на 27,9 %, кількість смертельних випадків від захворювань печінки ВГВ-етіології - на 22,3 %, а число пацієнтів, які потребують трансплантацію печінки - на 61 %.За іншими розрахунками, проведеними вченими Франції, в наступні 20 років щорічна смертність, пов'язана з HСV-інфекцією, зросте на 150-200 % [34,35].

Спостерігається постійне зростання захворюваності на ВГС. Кожен рік добавляється від 3 до 4 млн. інфікованих. Передбачається, що в першій чверті нового сторіччя кількість померлих від ВГС буде більше, ніж від СНІДу, хоча вже зараз число НСV-інфікованих як мінімум в 3 рази перевищує кількість ВІЛ-інфікованих [34,37].

В Росії констатовано, що захворюваність на вірусні гепатити набула значних масштабів і є реальною загрозою для здоров'я нації. Щорічно вперше виявляється хворих на ХГС і ХГВ більше, ніж 300000 осіб. Це в повній мірі відноситься до України. Причиною такого положення є інтенсивне збільшення внутрішньовенного вживання наркотиків, ризикована сексуальна поведінка осіб молодого та працездатного віку, парентеральне навантаження при обстеженні хворих та оперативні втручання.

ГС посідає одне з провідних місць в інфекційній патології людини в Україні, а хворі на хронічний вірусний ГС, за даними Ж.І.Возіанової, становлять 57 % госпіталізованих із інфекційними ураженнями печінки [7]. Разом із хворими на мікст-гепатит В+С їх частка сягає 69,5%. Чітка інформація про захворюваність, розповсюдженість ГС в Україні на сьогодні відсутня, оскільки офіційна реєстрація цієї інфекції розпочата лише у 2003 р. У зв'язку з цим, питання, що стосуються значення ГС в інфекційній патології людини та в загальній структурі ВГ, клініко-епідеміологічних особливостей цієї інфекції на окремих територіях і серед різних груп населення, розроблені вкрай недостатньо і потребують подальшого вивчення. З тих же причин відсутня офіційна інформація про захворюваність на ХГС в Україні (як серед дорослих, так і серед дітей). Між тим, за даними А.Л. Гураля [2,17], серед донорів анти-НСV виявлені у 1,3 % випадків. Найвищі показники визначення специфічних антитіл, що свідчать про високу активність епідемічного процесу, зареєстровані при обстеженні осіб, які практикують довенне введення наркотичних речовин – 77,4 %, ВІЛ-інфікованих – 44,8 %. При обстеженні хворих, які знаходились на лікуванні в гастроентерологічних відділеннях з діагнозом ЦП, анти-НСV виявлено у 23,8 %. Ці сероепідеміологічні дані свідчать про те, що Україна відноситься до регіонів з досить високим рівнем розповсюдження HСV-інфекції [2,36,38]. У зв'язку з цим велике медичне і соціальне значення набувають питання своєчасної діагностики та раціонального лікування.

Величезні втрати від епідемії вірусних гепатитів важко переоцінити. В Росії тільки в 2003 р. економічні втрати від цих захворювань в цілому склали більше 3 млрд. руб. В кращих клініках світу повне одужання через 1-2 роки спостерігається лише у 50 % хворих. У країнах ЄС вартість курсу стандартної ПВТ гепатиту С (53 тижня) в середньому становить 12600 євро. Мінімальна вартість короткого курсу лікування рибавірином й інтерферонами становить близько 2000$, в зв'язку з чим воно залишається недоступним для більшості населення, а для решти – часто є неповноцінним й незакінченим. Наслідком такої ситуації є зростаюча кількість хронічних форм, ЦП, ГЦК [3,5,9]. На тлі такої актуальності жалюгідно виглядає забезпеченість населення гепатологічною допомогою. Так, на сьогодні немає державної програми з лікування хворих на ХГС. Витрати на це не були передбачені в головному кошторисі держави на 2006-2008 рр. В Україні досі не затверджені стандартні протоколи з лікування хворих на ХВГ, через що хворі часто отримують не ПВТ, а гепатопротектори, які за міжнародними рекомендаціями, можуть лише доповнювати ПВТ. Це приводить до хронізації процесу.

 Попри 15 років інтенсивних досліджень в лабораторіях всього світу, наші знання про природу захворювань, що викликаються вірусом HCV, залишаються все ще обмеженими, кардинальні питання клініки, біохімічних досліджень, несприятливих наслідків, методів лікування залишаються до кінця не вивченими. Немає відповіді на такі фундаментальні питання патогенезу: які особливості противірусної імунної відповіді в перші тижні гострої HCV інфекції у індивідуумів із захворюванням, що самовиліковується? У чому полягає успішна противірусна імунна стратегія організма? Нарешті, які причини приводять до персистуючої інфекції?

 Зараз чітко встановлено, що HCV інфекція індукує сильні гуморальну і клітинну імунні відповіді [39,40]. Білки кору, NS3 й NS4 є найбільш імуногенними антигенами як для В-клітин, так і для HLA-II-рестрикованих CD4+ Т-клітин. CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ), що інфільтрують печінку, розпізнають епітопи в межах кору Е1, E2/NS1 і NS2 білків завдяки HLA-I антигенам. Відповіді ЦТЛ на коровий та інші білки реєструються в периферичній крові хворих на хронічний гепатит. Хоча відповіді HCV-специфічних ефекторних В- і Т-клітин можуть спричинити елімінацію вірусу, в більшості випадків цього не відбувається й HCV інфекція переходить у хронічну форму. До тепер не знайдені протективні В- і Т-клітинні епітопи. Можливо, їх немає зовсім. Цілком очевидно, що неадекватна імунна відповідь грає фундаментальну роль в незавершеності гострої інфекції, перетворенню її в персистуючу і, напевне, в патогенезі ураження печінки при ХГ.

 Ще в 1956 р. Y.R.Масkау висунув гіпотезу автоімунітету, як причину розвитку хронічного гепатиту при вірусній інфекції печінки. Зараз загально визнано, що в основі ушкодження гепатоцитів лежить автоімунний конфлікт [41,42]. Проте механізми його реалізації залишаються багато в чому загадковими. Можлива роль вірусів в розвитку автоімунних гепатитів привертає до себе увагу протягом всього періоду їх вивчення.

ХГС часто супроводжується імунними проявами і хворобами імунних комплексів. Імовірний зв'язок між НСV-інфекцією і автоімунним запаленням печінки з наявністю антитіл проти мікросом печінки і нирок – анти-LKM [43,44]. При автоімунному враженні печінки комбінованому з НСV також виявлені автоантитіла [45,46]. Згідно з даними багатьох авторів при ХВГ часто виявляють протиядерні антитіла і антитіла проти гладкої мускулатури [7,30,47-49].

В роботах [47,48] при обстеженні хворих на ХВГ і ЦП позапечінкові прояви у вигляді тривалої лихоманки, артралгій і артритів, міалгій, нефропатій, лімфоаденопатій, анемії, синдромів Шегрена і Рейно виявлені у 60,7 % хворих на ХГС і у 50 % хворих на ХГВ. Ці дані знайшли підтверджененя і в роботі [49], автори якої спостерігали SМА, АNА в діагностично значимих титрах у хворих на гострий вірусний гепатит А, В і С. При гепатиті С уже в ранньому періоді захворювання у 71 % хворих з’являються кріоглобуліни і на їх фоні у 6,9 % –анти-LKM і АМА.

Наведені дані дозволяють стверджувати, що автоімунні порушення притаманні вірусним ураженням печінки вже на початкових етапах розвитку захворювання і відіграють значну роль в патогенезі вірусних гепатитів.

 Невідомо, чи приймають в цьому участь циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), цитотоксичні автоантитіла, антитіломедийовані Т-ефектори, тощо. В останні роки увагу дослідників привертають питання, пов’язані із програмованою смертю гепатоцитів і імуноцитів при ХГС.

 Безперечно, наслідок захворювання залежить значною мірою від стану імунної системи пацієнта, наявності тих чи інших імунодефіцитів, спрямованості і вираженості імунної відповіді. При гепатовірусній інфекції знайдені численні порушення імунного гомеостазу: фагоцитарної активності, кількості й активності ефекторних Т- і В-лімфоцитів і т.п. Дослідження останніх років показали, що клітинна ланка імунної системи і, в першу чергу, Т-хелпери грають ключову роль в індукції ефективного противірусного імунітету [50,51]. Проте довгий ланцюг запитань все ще чекають на своє вирішення.

 Добре відомо, що головними імунорегуляторними молекулами, які контролюють і координують співпрацю усіх ланок імунної системи протягом імунної відповіді, є цитокіни. З одного боку, вони грають провідну роль у розвитку запального процесу, з другого, приймають безпосередню участь в ушкодженні печінки через активацію цитотоксичних ефекторних механізмів. Свідчення про експресію цитокінів різними субпопуляціями Т-хелперів при ХГС, які опубліковані в науковій літературі, вельми суперечливі. До того ж нещодавно було з’ясовано, що крім регуляції клітинної відповіді на вірусну інфекцію, ці медіатори володіють віросоцидною активністю. Накопичений на сьогодні масив інформації стосується переважно молекулярних основ взаємодії вірусів і клітини та ролі оксиду азоту, активних форм кисню і апоптозу в цих процесах, в той час як обмежені клінічні дослідження, присвячені ролі імунної системи в цілому і окремих її частин у розвитку й перебігу ХГС, не можна визнати довершеними, оскільки в них, як правило, не має співставлення клінічних даних з вірусологічними та імунологічними маркерами ВГС. Тому діагностична цінність імунологічних показників та показників апоптозу у пацієнтів із ХГС залишається практично невідомою. Не визначено їх значення як маркерів важкості перебігу гепатиту, критеріїв формування ускладнень, предикторів ефективності лікування. Не з’ясована діагностична чутливість цих маркерів у пацієнтів без чітких клінічних та лабораторних маніфестацій хронічної вірусної інфекції.

При хронічних гепатитах ураження печінки — органу, який відіграє центральну роль в метаболічних процесах, призводить до дискоординації їх в самій печінці та організмі в цілому, так званої «метаболічної інтоксикації», розвитку поліорганної патології. Це відбивається на зміні хімічного складу крові та інших біологічних рідин. Визначення цих змін є задачею біохімічних досліджень, проте вони при гепатиті С мають свої особливості, пов'язані з особливостями патогенезу і клінічного перебігу хвороби.

Визначення тільки активності АлАТ у хворих на ХГС є недостатнім для оцінки прогресування хвороби і формування ЦП. Важливим є також визначення активності АсАТ, з вирахуванням коефіцієнту співвідношення АсАТ/АлАТ, особливо в динамиці хвороби. Величина цього коефіцієнту може вказувати на повільне або швидке прогресування хвороби, що має значення для тактики призначення антивірусної терапії, необхідності розширення кола обстежень з включенням УЗД, а можливо і пункційної біопсії печінки [3].

Гепатит С розглядається як системна поліорганна патологія. Здатність НСV уникати імунного контролю визначає можливість багаторічного, практично все життя персистування вірусу ГС, який як і ВІЛ-інфекція наближається до повільних інфекцій з тривалим латентним перебігом і бурхливим фіналом. Разом з тим, попри велику кількість публікацій, присвячених питанням лікування хворих на ХГС, єдиної думки у відношенні застосування різних противірусних препаратів немає. Сучасна етіотропна терапія направлена на пригнічення реплікації вірусу. Кінцевою метою лікування на ранніх стадіях захворювання є елімінація вірусу, ерадикація патологічного процесу. Проте зараз немає надійних лікарських засобів, здатних радикально знищити збудника. Ще більш складною проблемою є лікування персистуючої HCV-інфекції, ХГС. Існуючий вибір методів лікування дуже обмежений, а ефективність лікування доволі низька. Основою сучасного підходу до лікування хронічного гепатиту С є положення про те, що перебіг і наслідки процесу (ступінь і темпи розвитку фіброзу в печінці, формування цирозу чи гепатокарциноми) визначаються активністю реплікації вірусу. Відповідно до цього головним завданням при лікуванні ХГС є зменшення рівня вірусної реплікації аж до елімінації збудника.

В терапії ХГС тестовані різноманітні противірусні препарати різних фармацевтичних груп: модифіковані нуклеозиди, інгібітори вірусної протеази, імуномодулятори та імунокоректори. Але більшість з них не показали очікуваної ефективності і не мають самостійного значення. До того ж деяким з них притаманна висока токсичність. Протягом багатьох років найбільш широко при терапії ХГС у всьому світі використовуються різні препарати інтерферону (ІФН). В останні роки для лікування дітей і дорослих використовують також противірусний препарат рибавірин разом із ІФН. Комбінована терапія ІФН плюс рибавірин є зараз головною терапією вибору при лікуванні хронічного ГС.

На жаль, існують досить суворі обмеження при призначенні лікування, які стосуються генотипу вірусу, величини вірусного навантаження, активності реплікаційного процесу, активності запального процесу, а також статі хворих, їх віку, тощо. Навіть при врахуванні усіх предикторів позитивного ефекту лікування частим результатом його є лише тимчасове пригнічення реплікативної активності вірусу. Ремісія може тривати кілька місяців після закінчення лікування, після чого дуже часто наступає загострення процесу. До того ж у значної кількості хворих ІФН і рибавірин викликають побічні реакції, які примушують дочасно переривати лікування. Нарешті, слід також відзначити, що лікування хворих на ХВГ є важким фінансовим тягарем як для хворих, так і для системи охорони здоров’я в цілому. Саме тому тривають пошуки нових принципів лікування і нових лікарських засобів. Серед них значну увагу привертають цитокіни.

Наведені дані свідчать про необхідність подальшого вивчення епідеміологічних, клінічних, біохімічних, морфологічних особливостей хронічного гепатиту С, ефективності лікування та їх віддалених наслідків.

 **Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом наукової теми відділу вірусних гепатитів з блоком СНІДу Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України: наукової проблеми «Інфекційні хвороби. Вірусологія. Епідеміологія», шифр 140123, № держ.реєстрації 0199V000703.

**Мета дослідження**

 Виходячи з вищезазначеного, метою дослідження була оцінка клінічного перебігу та змін цитокінового профілю при хронічному гепатиті С та ефективності лікування хворих на ХГС рекомбінантним інтерлейкіном-2 (ронколейкіном).

**Задачі дослідження**

 1 Дослідити клініко-біохімічні параметри перебігу хронічного гепатиту С у дорослих хворих.

 2 Визначити субпопуляційний склад лімфоцитів у хворих на ХГС на тлі лікування ронколейкіном.

 3 Визначити спектр імунорегуляторних молекул—цитокінів у різних груп хворих на ХГС.

 4 Визначити клінічну ефективність лікування хворих на ХГС ронколейкіном і оцінити його вплив на показники імунного статусу в групах хворих.

**Об’єкт дослідження**

 Хворі на хронічний вірусний гепатит С.

**Предмет дослідження**

 Клінічні особливості перебігу хронічного гепатиту С, маркери вірусного гепатиту, лікування хворих на ХГС ронколейкіном та визначення критеріїв його використання, імунний статус хворих на ХГС до, впродовж та після закінчення терапії.

**Методи дослідження**

 Використані в роботі методи можна умовно поділити на такі основні групи:

 1. Визначення маркерів HCV інфекції:

— виявлення анти-HCV антитіл в крови хворих на гепатит людей за допомогою імуноферментного аналізу,

— виявлення й напів- та кількісне визначення вмісту в крові РНК HCV і реплікативних інтермедіатів.

 2. Біохімічні дослідження, які проводяться головним чином за допомогою автоматичного обладнання (визначення аланінамінотрансферази, альбуміну, імуноглобулінів, білірубіну).

 3. Визначення поверхневих мембранних антигенів лімфоцитів (фенотипування) за допомогою моноклональних антитіл в реакції прямої або непрямої імунофлуоресценції.

 4. Визначення сироваткової концентрації лімфокінів за допомогою імуноферментного аналізу.

 5. Клінічні методи дослідження, які ґрунтуються на засадах доказової медицини (стохастичний відбір пацієнтів до основної групи і підбір хворих до групи порівняння у відповідності із першою).

 6. Статистичні методи аналізу.

**Наукова новизна одержаних результатів**

Показано, що хронічний гепатит супроводжується вираженим імунодефіцитом як гуморальних, так і клітинних ланок імунітету. Встановлено характерні особливості імунних реакцій, що перебігають при хронічній HCV інфекції за допомогою вивчення цитокінового профілю у співставленні із клініко-лабораторними даними. Виявлено дисбаланс функціонування системи цитокінів, який має тенденцію до поглиблення при прогресуванні хвороби. Встановлено, що головною складовою імунопатогенезу ХГС є некомпетентність вірусспецифічних клонів Т-хелперів 2 типу, які відповідають за індукцію гуморальної імунної відповіді. Це пов’язане із апоптозом як Т-, так і В-ефекторів, що розвивається при ХГС. Доведено, що в умовах слабкої і неефективної антитільної відповіді відбувається гіперіндукція клітинної ланки імунітету, що викликає незбалансовано високий рівень гибелі інфікованих гепатоцитів. Це, в свою чергу, з часом може привести до масивного розвитку сполучної тканини в печінці, тобто до фіброзу і цирозу.

Вперше у вітчизняній практиці у комплексному лікуванні ХГС використаний рекомбінантний препарат ІЛ-2 ­– ронколейкін. Доведено, що одним із можливих шляхів оптимізації терапії ХГС є поєднання двох етіотропних препаратів із різними механізмами дії – інтерферону альфа-2b (лаферобіон) та ронколейкіну. Проведене дворічне клінічне спостереження з оцінкою ефективності метода лікування за клініко-лабораторними та вірусологічними показниками.

**Практичне значення отриманих результатів**

 Для закладів практичної охорони здоров’я проведені дослідження доповнюють уявлення про зміни, які відбуваються в імунній системі HCV-інфікованих осіб і які є підґрунтям персистенції вірусу і хронізації запального процесу (зміни з боку субпопуляційного складу лімфоцитів та дисбаланс системи цитокінів). Доведено доцільність визначення показників цитокінового спектру для оцінки характеру перебігу HCV-інфекції, а також клінічної ефективності лікування хворих. Доведено доцільність використання препарату рекомбінантного ІЛ-2 (ронколейкіну) для лікування хворих на хронічний ГС. Сформульовані рекомендації використання ронколейкіну у комплексній терапії хворих на ХГС.

Матеріали дослідження впроваджені в практичну роботу лікарів-інфекціоністів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», лікарів-інфекціоністів Сумської ЦРЛ, в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології медичного інституту Сумського державного університету.

Отримані результати використані при підготовці інформаційних листів: «Методика застосування «Ронколейкіну» при хронічному гепатиті С / Дьяченко П.А., Вовк А.Д., Федоченко С.В., Ясеновий С.П.№220-2007. К., 2007», «Методика застосування комбінованої терапії «Ронколейкіном» та «Лаферобіоном» при хронічному гепатиті С / Дьяченко П.А., Вовк А.Д., Федоченко С.В., Ясеновий С.П.№221-2007. К., 2007»

**Особистий внесок дисертанта**

 Автором самостійно здійснено інформаційно-патентний пошук та проведено аналіз наукової літератури, сформульовано мету та задачі роботи, вибрані адекватні матеріали та методи дослідження, здійснено комплексне обстеження хворих і здорових осіб. Дисертант брав участь у проведенні клініко-лабораторних та імунологічних досліджень, самостійно здійснив статистичну обробку отриманих результатів. Аналіз вмісту ФНП-**α**  й ІФН у сироватці крові було проведено за участю автора у відділі експериментальних клітинних ліній (керівник – доктор біологічних наук Ю.Й. Кудрявець) ДУ «Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України». Автор особисто написав всі розділи дисертаційної роботи, обґрунтував основні положення, сформулював висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації**

 Основні положення дисертації були повідомлені та обговорені на ІІ Республіканській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (м. Сумы, 2003 р.); ІІІ Республіканській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (м. Суми, 2004 р.); Науково-практичній конференції “Вірусні хвороби, токсоплазмоз, хламідіоз” (м. Тернопіль, 2004 р.); науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів «Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб» (м. Тернопіль, 2005 р.); 10-й Російській конференції «Гепатология сегодня» (м. Москва, 2005 р.); V з’їзді товариства гастроентерологів Росії й ХХХII сесії Центрального науково-дослідного інституту гастроентерології (м. Москва, 2005 р.); VI Всеросійський науково-практичній конференції «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики» (м. Москва, 2005 р.); VII з’їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби – загальномедична проблема» (м. Миргород, 2006); Російській науково-практичній конференции, присвяченої 110-річниці кафедри інфекційних хвороб Військово-медичної академії ім. С.М. Кірова “Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины” (м. С.-Петербург, 2006 р.); Науково-практичній конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів «Хвороби печінки в практиці інфекціоніста» (м.Донецьк, 2007 р.), Міжнародному Євро-азіатськаму конгресі по інфекційним хоробам та 7-му Симпозіумі гепатологів Беларусі (Вітебськ, 2008 р.).

**Публікації**

За темою дисертації опубліковано 18 наукових робіт, з яких 6 статей у фахових виданнях, затверджених ВАК України, 2 інформаційних листа й 10 – у збірниках з’їздів та науково-практичних конференцій.

#### ВИСНОВКИ

 У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі, що полягає у встановленні імунопатогенетичних закономірностей HCV-інфекції, які приводять до її хронізації й довічної персистенції вірусу гепатиту С, а також в патогенетичному обгрунтуванні включення в комплексну терапію хворих на ХГС рекомбінантного аналогу ІЛ-2 (ронколейкіну) та аналізі його клінічної ефективності.

1. У 33,0 % хворих не вдалося встановити зв’язок захворювання з певним фактором ризику інфікування. Дебют НСV-інфекції перебігав безсимптомно, без яскравої клінічної картини. В клінічній картині домінували гепатомегалія (100,0 %), астенічний (92,8 %) та диспепсичний (85,7 %) синдроми. З позапечінкових проявів (23,8 % хворих) найчастіше спостерігалася анемія (23,3 %), червоний плоский лишай (20,0 %), та автоімунний тиреоідит (33,3 %). Специфічні зміни в загальному аналізі крові не визначались.

2. Для HCV-інфекції в цілому характерне зменшення вмісту в крові зрілих Т-лімфоцитів, які несуть маркер CD3+, і субпопуляції Т-хелперів із фенотипом СD4+ (73,8 % хворих), в той час як кількість Т-клітин кілерів в цілому не змінюється (кількість ЦТЛ із фенотипом CD8+ дещо збільшується (41,2 % хворих), а NK-клітин із маркером CD16+ – падає майже вдвічі (56,3 % хворих). Це приводить до суттєвого зменшення імуно-регуляторного індексу (39,6 % хворих). Вміст В-лімфоцитів при хронічній HCV-інфекції зростає на 30-40 %. Значимо також зростає продукція імуноглобулінів.

3. Встановлена одночасна суперекспресія імунорегуляторного цитокіну ІФН-γ (139,7±45,8 пкг/мл) і ключового цитокіну Th2-клону Т-лімфоцитів ІЛ-4 (558,9±45,7 пкг/мл), що приводить до виснаження імунної системи: спостерігається слабка антитільна віруснейтралізуюча відповідь в той час, як ефект підвищеної продукції ІФН-γ не реалізується належним чином і в потрібному обсязі. Домінування ІЛ-4 визначає весь спектр імунопатологічних процесів, наслідком яких є персистенція вірусу і хронізація інфекції. Одночасне включення функцій Th1 i Th2 гальмує розвиток будь-якої форми імунної відповіді й приводить до розвитку імунодефіциту. Показано, що кількість одного з найважливіших прозапальних цитокінів ФНП-α, не співпадає з очікуваною величиною біологічної активності. Це свідчить про наявність в крові систем, які обмежують реалізацію біологічних ефектів ФНП-α.

4. При призначенні ронколейкіну у більшості випадків (89,7 %) хворі відзначали покращання самопочуття на тлі лікування. Як моно-, так і комбінована (із ІФН-α2в – лаферобіоном) терапія ронколейкіном сприяє активації Т-клітинної ланки імунітету: збільшенню вмісту Т-лімфоцитів та їх CD4+ субпопуляції (40,4 % хворих), зменшенню кількості В-лімфоцитів та рівней імуноглобулінів. Використання ронколейкіну приводить до зменшення дисбалансу цитокінової регуляції імунної відповіді: зменшується рівень ФНП-α (79,4 % хворих) й підвищується концентрація ІЛ-2 (75,4 % хворих). При одночасному порівняльному аналізі використання ронколейкіну для моно- і комбінованої терапії ХГС серйозних побічних ефектів, які б примусили призупинити терапію, зареєстровано не було.

5. Повна відповідь (біохімічна й вірусологічна) досягнута у 60 % пацієнтів. Рекомендована терапія з використанням ронколейкіну у наступних випадках:

* пацієнтів із генотипом 1b вірусу, який погано піддається стандартній ІФН терапії
* коли немає ефекту після комбінованої терапії із інтерфероном та рибавірином
* якщо є непереносимість до одного з компонентів комбінованої терапії рибавірином і інтерфероном або спостерігається розвиток ускладнень при їх використанні

#### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

#### **1. Показання для використання ронколейкіну включають наявність 1b генотипу вірусу ГС, відсутність ефекту після комбінованої терапії інтерфероном та рибавірином, непереносимість до ІФН або рибавірину чи розвиток ускладнень при їх використанні.**

#### **2. При лікуванні хворих на ХГС зі слабкою та помірною активністю патологічного процесу доцільне використання монотерапії ронколейкіном.**

 3. Ронколейкін пропонується у складі комбінованої терапії за схемою: 12,5 млн МО на курс (5 інфузій по 1 млн МО та 15 інфузій по 500 тис МО) вводиться в/в крапельно повільно через 2 дні разом із препаратами інтерферону-α2в (лаферобіон) (по 3 млн МО в/м тричі на тиждень на протязі 3 місяців).

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Возіанова Ж.І. «Інфекційні і паразитарні хвороби» / Возіанова Ж.І. // К.: «Здоров'я», 2001.-Т.1.-С.566-633.
2. Гураль А.Л. Сучасні аспекти епідеміології гепатиту С / Гураль А.Л. // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб, – Київ, 2002.– С.49-53.
3. Гепатит С (диагностика, эпидемиология, лечение, профилактика)/ «Гепатит С (Росийский консенсус)», 26-27 сентября 2000 г., М. Вирусные гепатиты: Информ.бюлл.-2000.-№ 3(10).-С.3-9.
4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / Майер К.-П. // М.: Гэотар-медицина, 1999.-423с.
5. Хазанов А.И. Этиологические профили, диагностика и исходы острых вирусных гепатитов у больных, леченных стационарно в последние 20 лет / Хазанов А.И., Пономарев С.В., Кубенский Е.Н. и др. // Рос.мед.вест.-2000.-Т.V, № 2.-С.30-35.
6. Голубовская О.А. Доступность и гарантированность лечения вирусного гепатита С / Голубовская О.А. // Сучасні інфекції.-2007.-№4.-С.15-18.
7. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / Возианова Ж.И. // Сучасні інфекції.-2007.-№4.-С.4-9.
8. Івашкин В.Т. Эпидемиология и профилактика вирусных гепатитов / Івашкин В.Т. // Рос.мед.ж.-1995.-№ 1.-С.22-26.
9. Шахгильдян Д.И. Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов в России / Шахгильдян Д.И. // Рос.ж.гастроэнтер., гепатол.-2001.-№ 4.-С.46-47.

10. Naoumov N.V. Hepatitis C virus infection in Eastern Europe / Naoumov N.V. // J.Hepatol.-1999.-V.31(Suppl.1).-P.84-87.

11. Ross R.S. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes / Ross R.S., Viazov S., Renzing-Kohler K., Roggendorf M. // J.Med.Virol.-2000.-V.60.-P.122-125.

12. Nousbaum J.-B. Hepatitis C virus type 1b infection in France and Italy / Nousbaum J.-B., Pol S., Landais P. et al. // Ann.Intern.Med.-1995.-V.122.-P.161-168.

13. Silini E. Significance of hepatitis C genotypes / Silini E., Modelli M.U. // Viral Hepat.Rev.-1995.-V.1.-P.111-120.

14. Bell H. Prevalence in hepatitis C genotypes among patients with chronic hepatitis C in Norway / Bell H., Hellum K., Harthug S. et al. // Scand.J.Infect.Dis.-1996.-V.28.-P.357-359.

15. Zein N.N. Hepatitis C genotypes in the United States / Zein N.N., Rakela J., Krawitt E.L. et al. // Ann. Intern.Med.-1996.-V.125.-P.634-639.

16. Berg T. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters / Berg T., Hopf U., Stark K. et al. // J.Hepatol.-1997.-V.26.-P.484-491.

17. Гураль А.Л. Гепатит С: проблемы эпидемиологии / Гураль А.Л. // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы, – Киев, 2001.-С.21-25.

18. Потьомкіна Г.О. Поширеність гепатитів В та С серед донорів України / Потьомкіна Г.О. // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы, – Киев, 2001.–С.56-58.

19. Houghton M. Hepatitis C viruses / Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. (eds.) // Fields Virology. N.-Y., Raven Press.-1996.-P.1035-1058.

20. EASL International Consensus Conference on Hepatitis С Paris, 26-27

 February 1999 / Consensus statement // J.Hepatol.-1999.-V.31 (S.1).- P.3-8.

21. Bunk S. Looming hepatitis С epidemic sparks new research / Bunk S. // Scientist. - 1997. -Vol. 11, N24.-P. 1-4.

22. Di Bisceglie A.M. Hepatitis C / Di Bisceglie A.M. // Lancet. - 1998. - Vol.351.-P.351-355.

23. Alter M.J. Hepatitis C virus infection in the United States / Alter M.J. // J.Hepatol.-1999.-V.31(Suppl.1).-P.88-91.

24. Trepo C. Hepatitis C virus infection in Western Europe / Trepo C., Pradat P. // J.Hepatol.-1999.-V.31(Suppl.1).-P.80-83.

25. Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States / Williams I. // Am.J.Med.-1999.-V.107.-P.2S-9S.

26. Alter M. Recomendations for prevention and control of hepatitis С virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease / Alter M., Margolis H., Bell B. // MMWR. - 1998. -Vol. 47.- N 47.-P. - 19 - 39.

27. Memon M.I. Hepatitis C: an epidemiological review / Memon M.I., Memon M.A.J. // Viral Hepat. - 2002. - Vol. 9, issue 2. - P. 84-100.

28. Leaders unite to battle chronic viral hepatitis // Vaccine Weekly. - 1998. - N 11 (May).-P. 12-14.

29. Sheding light on the shadow epidemic // Harward Health Lett. - 1999. - Vol. 24, N9.-P.l-3.

30. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты / Соринсон С.Н. // С.-Пб.: Теза. - 1998. - 332 с.

31. Hayashi J. A relationship between the evolution of hepatitis С virus variants liver damage and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis С viremia / Hayashi J., Furusi N., Ariyama et al. // J. Infect. Dis. - 2000. - Vol. 181, N 5. - P 1523-1527.

32. Zeuzem S. What is (cost) effective in patients with chronic hepatitis С virus infection? / Zeuzem S. // Eur. J. Gastroenterol. - 2001.- Vol. 13, N 5. - P. 473-476.

33. Saadeh S. The role of liver biopsy in chronic hepatitis С / Saadeh S., Cammel G., Carey W.D. et al. // Hepatоlogy. - 2001. - Vol. 33. - P. 196-200.

34. Davis G.L. Projecting the future healthcare burden from hepatitis С in the United States / Davis G.L., Cook S. et al. // Hepatology. - 1998. - Vol. 28. - P. 390 A.

35. Modeling the hepatitis С virus epidemic in France // Hepatology. - 1999. - Vol. 29.-P. 1596-1601.

36. Гураль А.Л. Сучасний стан проблеми вірусних гепатитів в Україні / Гураль А.Л., Шагінян В.Р., Сергеєва Т.А. // Сімейна медицина.-2006.-№1.-С.14-16.

37. Вовк А.Д. Проблема лікування хворих на хронічні вірусні гепатити / Вовк А.Д. // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы, – Киев, 2001.-С. 244-248.

38. Гураль А.Л. Эпидемиологические параллели между гепатитами В, С и ВИЧ-инфекцией / Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы, – Киев, 2001.-С.25-28.

39. Kato N. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepaitis C virus / Kato N., Sekiya H., Ootsuyama Y. et al. // J.Virol.-1993.-V.67.-P.3923-3930.

40. Shimizu Y.K. Neutralizing antibodies against hepatitis C virus and the emergence of neutralization escape mutant viruses / Shimizu Y.K., Hijikata M., Iwamoto A. et al. // J.Virol.-1994.-V.68.-P.1494-1500.

41. Napoli J. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with uncreased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines / Napoli J., Bishop G.A., McGuinness P.H. et al. // Hepatol.-1996.-V.24.-P.759-765.

42. Beinker N.K. Threshold effect of liver iron content on hepatic inflammation and fibrosis in hepatitis B and C / Beinker N.K., Voigt M.D., Arendse M. et al. // J.Hepatol.-1996.-V.25.-p.633-638.

43. Sulkowski M.S. Hepatitis C in the HIV-infected person / Sulkowski M.S., Thomas D.L. // Ann. Intern. Med.–2003.–Vol.138, N 3.–P.197-207.

44. Bart P.A. Seroprevalence of HBV (anti-HBc, HBsAg and anti-HBs) and HDV infections among 9006 women at delivery / Bart P.A., Jacquier P., Zuber P.L. et al. // Liver.–1996.–Vol.16.–P.110-116.

45. Greub G. Presence of low levels of anti-HBs antibody in so-called 'anti-HBc alone' subjects / Greub G., Frei P.C. // Liver. - 2001. - Vol. 21. - P. 380-383.

46. Хазанов А.И. Острый вирусный гепатит в хирургической практике / Хазанов А.И. // Анналы хирургической патологии. - 2000. - Т. 5, N 1. - С. 125-130.

47. Игнатова Т.М. Патогенез хронического гепатита С / Игнатова Т.М., Серов В.В. // Архив патологии. - 2001. - N 3. - С. 54-59.

48. Бобкова М.Р. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни / Бобкова М.Р. // Клин. лаб. диагностика. - 2001. - № 2. - С. 25-32.

49. Канестри В.Г. Особенности вирусного гепатита С у больных с ВИЧ-инфекцией / Канестри В.Г., Кравченко А.В. // Клин. мед. - 2001. - № 2. - С. 15-18.

50. Diepolder H.M. Possible mechanism involving T-lymophocyte response to non-structural protein 3 in viral clearence in acute hepatitis C virus infection / Diepolder H.M., Zachoval R., Hoffmann R.M. et al. – Lancet.-1995.-V.346.-P.1006-1007.

51. Missale G. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response / Missale G., Bertoni R., Lamonaka V. et al. // J.Clin.Invest.-1996.-V.98.-P.706-714.

52. Lauer G.M. Hepatitis C virus infection / Lauer G.M., Walker M.D. // N.Engl.J.Med.-2001.- V.345.-P.41-52.

53. Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis C virus / Wejstal R. // J.Hepatol.-1999.- V.31(Suppl.1).-P.92-95.

54. Poliwka S. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk / Poliwka S., Schroter M., Feucht H.H. et al. // Clin.Infect.Dis.-1999.-V.29(5).-P.1327- 1329.

55. Feray C. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation / Feray C., Gigou M., Samuel D. et al. // Gastroenterology.-1995.-V.108.-P.1088-1096.

56. Kobayashi M. The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses / Kobayashi M., Tanaka E., Sodeyama T. et al. // Hepatol.-1996.-V.23.-P.695-699.

57. Giannini C. Prevalence of mixed infection by different hepatitis C virus genotypes in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease / Giannini C., Giannelli F., Monti M. et al. // J.Lab.Cli.Med.-1999.-V.134(1).-P.68-73.

58. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., Bedossa P., Opolon P. // Lancet.-1997.-V.349.- P.825-832.

59. Kohara M. Hepatitis C virus genotypes 1 and 2 respond to interferon-alpha with different virologic kinetics / Kohara M., Tanaka T., Tsukiyama-Kohara K et al. // J.Infect.Dis.-1995.-V.172.-P.934-938.

60. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., Bedossa P., Opolon P. // Lancet.-1997.-V.349.- P.825-832.

61. Fanning L.J. Viral clearence in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population / Fanning L.J., Levis J., Kenny-Walsh E. et al. // Hepatol.-2000.-V.31.-P.1334-1337.

62. Thursz M. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus / Thursz M., Yallop R., Goldin R. et al. // Lancet.-1999.-V.354.- P.2119-2124.

63. Tsai S.L. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C virus chronicity / Tsai S.L., Liaw Y.-F., Chen M.-H. et al. // Hepatol.-1997.-V.25.-P.449-458.

64. Koziel M.J. Hepatitis C virus (HCV)-specific cytotoxic T-lymphocytes recognize epitopes in the core and envelope proteins of HCV / Koziel M.J., Dudley D., Afdhal N. et al. // J.Virol.-1993.-V.67.-P.7522-7532.

65. Wong D.K. Liver-derived CTL in hepatitis C virus infection / Wong D.K., Dudley D., Afdhal N. et al. // J.Immunol.-1998.-V.160.-P.1479-1488.

66. Hoffmann R.M. Mapping of immunodominant CD4+ T lymphocyte epitopes of hepatitis C virus antigens and their relevance during the course of chronic infection / Hoffmann R.M.., Diepolder H.M., Zachoval R. et al. // Hepatol.-1995.-V.21.-P.632-638.

67. Lasarte J. Cellular immunity to hepatitis C virus core protein and the response to interferon in patients with chronic hepatitis C / Lasarte J.,Garcia-Granero M., Lopez A. et al. // Hepatol.-1998.-V.28.-P.815-822.

68. Leroux R.G. Lymphoproliferative responses to hepatitis C virus core, E1,E2, and NS3 in patients with chronic hepatitis C infection treated with interferon alfa / Leroux R.G., Esquivel C.A., Deleys R. et al. // Hepatol.-1996.-V.23.-P.8-16.

69. Cramp M.E. Hepatitis C virus-specific T-cell reactivity during interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C / Cramp M.E., Rossol S., Chokshi S. et al. // Gastroenterology.-2000.-V.118.-P.346-355.

70. Nelson D. Intrahepatic hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocyte activity and response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C / Nelson D., Marousis C., Ohno T. et al. // Hepatol.-1998.-V.28.-P.225-230.

71. Martin J. Effects of the ribavirin-interferon alpha combination on cultured peripheral blood mononuclear cells from chronic hepatitis C patients / Martin J., Navas S., Quiroda J. et al. // Cytokine.-1998.-V.10.-P.635-644.

72. Rocha B. Anergy and exhaustion are independent mechanisms of peripheral T cell tolerance / Rocha B., Grandien A., Freitas A.A. // J.Exp.Med.-1995.-V.181.-P.993-1003.

73. Emi K. Magnitude of activity in chronic hepatitis C is influenced by apoptosis of T cells responsible for hepatitis C virus / Emi K., Nakamura K., Yuh K. et al. // J.Gastroenterol.-Hepatol.-1999.-V.14(10).-P.1018-1024.

74. Botarelli P. T-lymphocyte respone to hepatitis C virus in different clinical courses of infection / Botarelli P., Brunetto M.R., Minutello M.A. et al. // Gastroenterology.-1993.-V.104.-P.580-587.

75. Ferrari C. T-cell response to structural and nonstructural hepatitis C virus antigens in persistent and self-limited hepatitis C virus infection / Ferrari C., Valli A., Galati L. // Hepatol.-1994.-V.19.-P.286-295.

76. Diepolder H.M. Immunodominant CD4+ T-cell epitope within nonstructural protein 3 in acute hepatitis C virus infection / Diepolder H.M., Gerlach J.-T., Zachoval R. et al. // J.Virol.-1997.-V.71.-P.6011-6019.

77. Koziel M.J. Intrahepatic cytotoxic T-lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis / Koziel M.J., Dudley D., Wong J.T. et al. // J.Immunol.-1992.-V.149.-P.3339-3344.

78. Koziel M.J. HLA Class I-resticted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus / Koziel M.J., Dudley D., Afdhal N. et al. // J.Clin.Inves.-1995.-V.96.- P.2311-2321.

79. Chang K.M. Immunological significance of cytotoxic T lymphocyte epitope variants in patiens chronically infected by the hepatitis C virus / Chang K.M., Rehermann B., McHutchison J.G. et. al. // J.Clin.Invest.-1997. V.100.- P.2376-2385.

80. Жданов К.В. Хроническая HCV-инфекция и экспрессия мРНК СС-хемокинов их рецепторов / Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С. // Журн.микробиол.-2008.-№4.-С.73-78.

81. Karrar A. Human liver sinusoidal endothelial cells induce apoptosis in activated T cells: a role in tolerance induction / Karrar A., Broome U., Uzunel M. et al. // Gut.-2007.-V.56.-P.243-252.

82. Hayashi J. Serum levels of soluble interleukin-2 receptors and effects of interferon-α for patients with chronic hepatitis C virus / Hayashi J., Kishihara Y., Yamaji K et al. // Dig.Dis.Sci.-1995.-V.40.-P.1837-1841.

83. Kawakami Y. Elevation of serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with hepaitis C virus infection / Kawakami Y., Hayashi J., Ueno K. et al. // Fukuoka Acta Med.-1997.-V.88.-P.274-282.

84. Huang Y.S. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study / Huang Y.S., Hwang S.J., Chan C.Y. et al. // Chang Hua Hsueh Tsa Chin Taipei.-1999.-V.62(6).-P.327-333.

85. Napoli J. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines / Napoli J., Bishop G.A., McGuinness P.H. et al. // Hepatol.-1996.-V.24.-P.759-765.

86. Bertoletti A. Different cytokine profiles of intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections / Bertoletti A., D’Elios M.M., Boni C. et al. // Gastroenterology.-1997.-V.112.-P.193-199.

87. Kawakami Y. Increased frequency of interferon-γ-producing peripheral blood CD4+ T cells in chronic hepatitis C virus infection / Kawakami Y., Nabeshima S., Furusyo N. et al. // Am.J.Gastroenterol.-2000.-V.95.-P.227-232.

88. Bancroft G.J. A T cell-independent mechanims of macrophage activation by іnterferon-γ / Bancroft G.J., Schreiber R.D., Bosma G.C. et al. // J.Immunol.-1987.- V.139.-P.1104-1107.

89. Toyonaga T. Chronic active hepatitis in transgenic mice expressing interferon-γ in the liver / Toyonaga T., Hino O., Sugai S., et al. // Proc.Natl.Acad.Sci. USA.-1994.- V.91.-P.614-618.

90. Chen M. Limited humoral immunity in hepatitis C virus infection / Chen M., Sallberg M., Sonnerborg A. et al. // Gastroenterology.-1999.-V.116.-P.135-143.

91. Chang M. In situ distribution of hepatitis C virus replicative-intermediate RNA in hepatic tissue and its correlation with liver disease / Chang M., Marquardt A.P., Wood B.L. et al. // J.Virol.-2000.-V.74.-P.944-955.

92. Bomford A.B. Ferritin gene expression in health and malignancy / Bomford A.B., Munro H.N. // Pathobiology.-1992.-V.60.-P.10-18.

93. Weiss G. Associations between cellular immune effector function, iron metabolism, and disease activity in patients with chronic hepatitis C virus infection / Weiss G., Umlauft F., Urbanek M. et al. // J.Infect.Dis.-1999.-V.180.-P.1452.- 1458.

94. Weiss G. Iron modulates interferon-gamma effects in human myelomonocytic cell line THP-1 / Weiss G., Fuchs D., Hausen A. et al. // Exp.Hematol.- 1992.- V.20.-P.605-610.

95. Afford C.E. Role of transferrin, transferrin receptors and iron in macrofage listericidal activity / Afford C.E., King T.E., Campell P.A. // J.Exp.Med.-1991.-V.174.-P.459-467.

96. Barnewell R.E. Abrogation of gamma interferon-induced inhibition of E.chaffeensis infection in human monocytes with transferrin iron / Barnewell R.E., Rikihias Y. // Infect.Immun.-1994.-V.82.-P.4804-4810.

97. Byrd T.F. Lactoferrin inhibits or promotes Legionella pneumophila intracellular multiplication in nonactivated and interferon-gamma activated human monocytes / Byrd T.F., Horwitz M.A. // J.Clin.Invest.-1991.-V.88.-P.1103-1112.

98. Kampiah G. Inhibition of virus replication by nitric oxide and its reversal by ferrous sulfate and tricarboxylic acid metabolites / Kampiah G.,Harris N. // J.Exp.Med.- 1995.-V.181.-P.2171-2179.

99. Weiss G. Modulatory effects of iron chelation therapy on nitric oxide formation in children with cerebral malaria / Weiss G., Thuma P.,Mabeza R. et al. // J.Infect.Dis.\_1997.-V.175.-P.226-230.

100. Menacci A. Iron overload alters T helper cell responses to Candida albicans in mice / Menacci A., Cenci E., Boelaert J.R. et al. // J.Infect.Dis.-1997.-V.175.-P.1467.- 1476.

101. Serum neopterin, interleukin-4 and interleukin-6 concentrations in cerebral malaria patients and the effect of iron chelation therapy / [Thuma P., Weiss G., Herold M., Gordeuk V.R.] // Am.J.Trop.Med.Hyg.-1996.- V.54.-P.164-168.

102. Pietrangelo A. Metals, oxidative stress, and hepatic fibrogenesis / Pietrangelo A. // Semin.Liv.Dis.-1996.-V.16.-P.13-30.

103. Bogdan C. Mechanism of supression of nitric oxide synthase by interleukin-4 in primary mouse macrophages / Bogdan C., Vodovotz Y., Paik J. et al. // J.Leukoc.Biol.-1994.-V.55.-P.227-232.

104. Powrie F. Interleukin-4 and interleukin-10 synergize to inhibit cell-mediated immunity in vivo / Powrie F., Menon S., Coffman R.L. // Eur.J.Immunol.-1993.-V.23.-P.2223-2229.

105. Weiss G. Iron regulates nitric oxide synthase activity by controlling nuclear transcription / Weiss G., Werner-Felmayer G., Werner E.R. et al. // J.Exp.Med.- 1994.-V.180.-P.969-976.

106. Karupiah G. Inhibition of viral replication by interferon-gamma induced nitric oxide synthase / Karupiah G., Xie Q.W., Buller R.M. et al. // Science.-1993.-V.261.- P.1445-1448.

107. Akiyoshi F. Hepatic iron stainings in chronic hepatitis C patients with low HCV RNA levels: a predictive marker for IFN therapy / Akiyoshi F., Sata M., Uchimara Y. et al. // Am.J.Gastroenterol.-1997.-V.92.-P.1463-1466.

108. Distribution of iron in the liver predicts the response of chronic hepatitis C infection to interferon therapy / [Barton A.L., Banner B., Cable E.D., Bonkovsky H.L.] // Am.J.Clin.Pathol.-1995.-V.103.-P.419-424.

109. Farigon S. Liver iron influences the response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C / Farigon S., Fracabzani A.L., Sampietro M., et al. // Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.-1997.-V.9.-P.497-503.

110. Piperino A. Iron stores, response to alpha interferon therapy and effects of iron depletion in chronic hepatitis C / Piperino A., Sampietro M., D’Alba R. et al. // Liver.-1996.-V.16.-P.248-254.

111. Weiss G. Linkage of cellular immunity to iron metabolism / Weiss G., Wachter H., Fuchs D. // Immunol.Today.-1995.-V.16.-P.495-500.

112. Ivashkin L.B. Cytokine and STATs: how can signals achieve pecificity? / Ivashkin L.B. // Immunology.-1995.-V.3.-P.1-8.

113. Beinker N.K. Threshold effect of liver iron content on hepatic inflammation and fibrosis in hepatitis B and C / Beinker N.K., Voigt M.D., Arendse M. et al. // J.Hepatol.-1996.-V.25.-p.633-638.

114. Sartori M. Evaluation of iron status in patients with chronic hepatitis C / Sartori M., Andorno S., La Terra G. et al. // Ital.J.Gastroenterol.Hepatol.-1998.-

V.30.-P.396-401.

115. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm / Romagnani S. // Immunol.Today.-1997.-V.18.-P.263-266.

116. Gordeuk V.R. Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria / Gordeuk V.R., Thuma P.E., Brittenham G. et al. // N.Engl.J.Med.-1992.-V.327.-P.1473-1477.

117. Tsai N.C. Effect of iron depletion on long term response to interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C who previously did not respond to interferon therapy / Tsai N.C., Zuckerman E., Han S.H. et al. // Am.J.Gastroenterol.- 1997.-V.92.-P.1831-1834.

118. Pietrangelo A. Molecular and cellular aspects of iron induced hepatic cihrrosis in rodents / Pietrangelo A., Gualdi R., Casalgrandi G. et al. // J.Clin.Invest.-1995.- V.95.-P.1824-1831.

119. Herrera J.L. Iron depletion is not effective in inducing a virologic response in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon therapy / Herrera J.L. // Am.J.Gastroenterol.-1999.-V.94.-P.3571-3575.

120. Rampino T. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: role of hepatocyte growth factor / Rampino T., Arbustini E., Gregorini M. et al. // Kidney Int.-1999.-V.56.-P.2286-2291.

121. Оценка экспрессии генов рецепторов к цитокинам в тканях человека с помощью ПЦР / [Тимофеева А.В., Скрыпкина Н.А., Савочкина Л.П., Бибилашвили Р.Ш.] // Иммунология.-2000.-№ 2.-С.8-10.

122. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / Кетлинский С.А., Калинина Н.М. // Иммунология.-1995.-№3.-С.30-44.

 123. Nakatsuji Y. Detection of chronic hepatitis C virus infection by 4 diagnostic systems / Nakatsuji Y., Matsumoto A., Tanaka E. et al. // Hepatol.-1992.-V.16.-P.300-305.

124. Kuo G. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis / Kuo G., Choo Q.L., Alter H.J. et al // Science.-1989.- V.244.-P.362-364.

125. Immunodominant regions within the hepatitis C virus core and putative matrix proteins / [Sallberg M., Ruden U., Wahren B., Magnius L.O.] // J.Clin.Microbiol.-1992.-V.30.-P.1989-1994.

126. Lok A.S. Antibody response to core, envelope, and nonstructural hepatitis C virus antigens: comparison of immunocompetent and immunosupressed patients / Lok A.S., Chien D., Choo Q.-L. et al. // Hepatol.-1993.- V.18.- P.497-502.

127. Alter H.J. To C or not to C: these are the questions / Alter H.J. // Blood.-1995.-V.85.- P.1681-1695.

128. Соболев Б.Н. Разработка лабораторно-экспериментальных образцов синтетических вакцин против вируса гепатита С / Соболев Б.Н., Оленина Л.В., Блохина Н.Н. и др. // Аллергология и иммунология.-2000.- Т.1(3).-С.84-85.

129. Yun Z. Colometric detection of competitive PCR products for quantitation of hepatitis C viremia / Yun Z., Lindeberg J., Johansson B. et al. // J.Virol.Methods.-1994.-V.47.-P.1-13.

130. Chen M. Levels of hepatitis C virus (HCV) RNA in serun and their relationship to levels of immunoglobulin M and G antibodies against HCV core protein / Chen M., Sonnerborg A., Sallberg M. // J.Clin.Microbiol.-1995.-V.33.-P.778-780.

131. Selby M.J. Expression, identification and subcellular localization of the proteins encoded by the hepatitis C viral genome / Selby M.J., Choo Q.L., Berger K. et al. // J.Gen.Virol.-1993.-V.74.-P.1103-1113.

132. Mackay F. Turning off follicular dendritic cells / Mackay F., Browning J.L. // Nature.- 1998.-V.395.-P.26-27.

133. Bukh J. At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of putative E1 gene of isolates collected worldwide / Bukh J., Purcell R.H., Miller R.H. // Proc.Natl.Acad.Sci. USA.-1993.-V.90.-P.8234-8238.

134. Cabot B. Nucleotide and amino acid complexity of hepatitis C virus wuasispecies in serum and liver / Cabot B., Martell M., Esteban J.I. et al. // J.Virol.- 2000.-V.74(2).-P.805-811.

135. Doughty A.L. Post-transplant quasispecies pattern remains stable over time in patients with recurrent cholestatic hepatitis due to hepatitis C virus / Doughty A.L., Painter D.M., McCaughan G.W. // J.Hepatol.-2000.-V.32(1).- P.126-134.

136. van Doorn L.-J. Sequence evolution of the hypervariable region in the putative envelope region E2/NS1 of hepatitis C virus is correlated with specific humoral immune responses / van Doorn L.-J., Capriles I., Maertens G. et al. // J.Virol.- 1995.-V.69.-P.773-778.

137. Sekiya H. Genetic alterations of the putative envelope proteins encoding region of the hepatitis C virus in the progression to relapsed phase from acute hepatitis: humoral immune response to hypervariable region 1 / Sekiya H., Kato N., Ootsuyama Y. et al. // Int.J.Cancer.-1994.-V.57.-P.664-670.

138. Watanabe K. The hypervarable region 1 protein of hepatitis C virus broadly reactive wth sera of patients with chronic hepatitis C has a similar amino acid sequence with consensus sequence / Watanabe K., Yoshioka K., Ito H. et al. // Virology.-1999.-V.264(1).-P.153-158.

139. Zibert A. Early antibody response against hypervariable region1 is associated with acute self-limiting infections of hepatitis C virus / Zibert A., Meisel H., Kraas W. et al. // Hepatol.-1997.-V.25.-P.1245-1249.

140. Kumar U. Hypervariable region of hepatitis C virus envelope glycoprotein (E2/NS1) in a agammaglobulinemic patient / Kumar U., Monjardino J., Thomas H.S. // Gastroenterology.-1994.-V.106.-P.1072-1075.

141. Kato N. Genetic drift in hypervariable region 1 of the viral genome in persistent hepatitis C virus infection / Kato N., Ootsuyama Y., Sekiya H. et al. // J.Virol.-1994.-V.68.-P.4776-4784.

142. Flint M. Functional characterization of intracellular and secreted forms of a truncated hepatitis C virus E2 glycoprotein / Flint M., Dubuisson J., Maidens C. et al. // J.Virol.-2000.-V.74(2).-P.702-709.

143. Ведерникова А.В. Переносимость противовирусной терапии больными хроническим гепатитом, вызванным алкоголем и вирусом гепатита С (психоневрологические побочные реакции) / Ведерникова А.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. и др. // Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., копрол.-2007.-№2.-С.40-49.

144. Стандартный интерферон-α в лечении больных хроническим гепатитом С / [Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Лапшин А.В., Павлов Ч.С.] // Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., копрол.-2007.-№1.-С.14-19.

145. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая) / Малый В.П.– Киев, 2005.–291с.

146. Орлова И.И. Хронический гепатит С / Орлова И.И., Зайнудинов З.М., Каганов Б.С. // Вопр.соврем.педиатр.гепатол.-2004.-Т.3, №4.-С.59-65.

147. Громашевська Л.Л. Діагностика хронічного гепатиту С: біохімічні

дослідження / Громашевська Л.Л. // Лабор.діаг.-2003.-№ 4.-С.9-13.

148. Круглов И.В. Спектр антител к разным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции / Круглов И.В., Знойко О.О., Огиенко О.Л. и др. // Вопр.вирусол.-2002.-№ 2.-С.11-15.

149. Маслова О.В. Выявление маркеров вируса ГС - белка нуклеокапсида, РНК и вирусспецифических антител в плазме крови доноров / Маслова О.В., Самохвалов Е.И., Петракова Н.В. и др. // Вопр.вирусол.- 2000.-№ 2.-С.14-18.

150. Маянский А.Н. Диагностика гепатита С / Маянский А.Н., Обрядина А.П., Уланов Т.И. и др. // Н.Новгород, 2003.- 47 с.

151. Мукомолов С.Л. Разработка и оценка метода серотипирования для изучения вирусного гепатита С / Мукомолов С.Л., Созина И.А., Колобок А.А. и др. // Рос.ж.гастроэнтер., гепатол.-2001.-№ 1.-С.44-48.

152. Ильина Е.Н. Особенности генодиагностики трансфузионных вирусных гепатитов / Ильина Е.Н. // Мат.конф. «Актуальные вопр. гепатологии». Красногорск, 2004.- С.9-16.

153. Arase Y. Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic hepatitis C / Arase Y., Chayama K., Murashima N. et al. // J.Gastroenterol.-2000.-V.35.-P.221-225.

154. Le Guen B. Hepatitis G virus genome complexity corelates with response to interferon therapy: a study in French patients with chronic hepatitis C / Le Guen B., Squadrito G.,Nalpas B. et al. // Hepatology.-1997.-V.25.-P.1250-1253.

 155. Lawrence S.P. Advances in the treatment of hepatitis C / Lawrence S.P. // Adv.Intern.Med.- 2000.-V.45.-P.65-105.

###  156. Isaacs A. Virus interference. I. The interferon. / Isaacs A., Lindenmann J. // Proc.R.Soc.-1957.-V.147.-P.258-267.

 157. Воронцова А.Л. Интерфероны и их применение в клинической онкологии / Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Жильчук В.Е. // Здоровье женщины.-2003.- Т.4(16).-С.8-12.

 158. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ершов Ф.И. // М.: Медицина,1996.-239с.

 159. Пальцев М.Л. Межклеточные взаимодействия. / Пальцев М.Л., Иванов А.А. // М.: Медицина,1995.-234с.

 160. Hoofnagle J.H.The treatment of chronic viral hepatitis / Hoofnagle J.H., Di Biscaglie A.M. // N.Engl. J.Med.-1997.-V.336.-P.347-356.

 161. Hosoi H.The interferon-α2b gene in Japanese patients with chronic viral hepatitis who developed antibodies after treatment with recombinant interferon α2a / Hosoi H., Imai M., Yamanaka M. // Gastroenterol., hepatol.-1992.- V.7.-P.411-416.

 162. Neutralizing antibodies to interferon-α: relative frequency in patients treated with different interferon preparations / [Antonelli G., Currenti M., Turriziani O., Dianzani F.] // J.Infect.Dis.-1991.-V.163.-P.882-885.

 163. Горбаков В.В. Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С / Горбаков В.В. // Рос.ж.гастроэнтерол,гепатол.-1998.-№ 5.-С.61- 67.

 164. McHutchinson J. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C / McHutchinson J., Gordon S., Schiff E. et al. // N.Engl.J.Med.-1998.-V.339.-P.1485-1492.

 165. Poynard T. Randomized trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus / Poynard T., Marcellin P., Lee S. et al. // Lancet.-1998.-V.352.-P.1426-1432.

 166. Zeuzem S. Различия частоты вирусологического ответа на интерферонотерапию у больных хроническим гепатитом С: кто хуже отвечает на лечение? / Zeuzem S. // Клиническая гематология.-2005.-Т.1(2).-С.29-38.

 167. Lindsay K. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C / Lindsay K., Trepo C., Heintges T. et al. // Hepatology.-2001.-V.34.-P.395-403.

 168. Fried M. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / Fried M., Shiffman M., Reddy K. et al. // N.Engl.J.Med.-2002.-V.347.-P.975-982.

 169. Hadziyannis S. Peginterferon-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose / Hadziyannis S., Sette H., Morgan T. et al. // Ann.Intern.Med.-2004.-V.140.-P.346-355.

 170. Manns M. Peginterferon-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C, a randomized trial / Manns M., McHutchinson J., Gordon S. et al. // Lancet.-2001.-V.358.-P.958-965.

 171. Комбинированное противовирусное лечение пегилированным интерфероном-α-2а и рибавирином больных хроническим гепатитом С, принимающих умеренные дозы алкоголя / [Ондос Ш.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т.] // Росс.ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2008.-№2.-С.35-41.

 172. Farci P. Early changes in hepatitis C viral quasispecies during interferon therapy predict the therapeutic outcome / Farci P., Strazzera R., Alterr H. et al. // Proc.Natl.Acad.Sci. USA.-2002.-V.99.-P.3081-3086.

 173. Enomoto N. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection / Enomoto N., Sakuma I., Asahina Y. et al. // N.Engl.J.Med.-1996.-V.334.-P.77-81.

 174. Sarrazin C. Hepatitis C virus nonstructural 5A protein and interferon resistance, a new model for testing the reliability of mutational analysis / Sarrazin C., Herrmann E., Bruch K., Zeuzem S. // J. Virol.-2002.-V.76.-P.11079-11090.

 175. Cramp M.E. HCV-specific T-cell reactivity during interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C / Cramp M.E., Rossol S., Chokshi S. et al. // Gastroenterol.-2000.-V.118.-P.346-355.

 176. Маммаев С.Н. Динамика показателей цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении α-интерфероном / Маммаев С.Н. // Рос.ж.гастроэнтерол.,гепатол.-2001.-№ 1.-С.39-43.

 177. Успешное лечение интерфероном-α и рибавирином криоглобулинемического васкулита, обусловленного HCV-инфекцией / [Игнатова Т.М., Милованова С.Ю., Мозолевський Ю.В., Апроксина З.Г.] // Рос.ж.гастроэнтерол.,гепатол.-2004.-№2.-С.64-67.

 178. Blendis L. Interferon therapy prevents hepatocellular carcinoma in some patients with chronic HCV: the role of fibrosis / Blendis L., Wong F., Sherman M. // Gastroenterology.-2000.-V.118(2).-P.446-448.

 179. Ikeda K. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C / Ikeda K., Saitoh S., Arase Y. et al. // Hepatology.-1999.-V.29(4).-P.1124-1130.

 180. Shindo M. Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy / Shindo M., Ken A., Okuno T. // Cancer.-1999.-V.85(9).-P.1943-1950.

 181. Рекомендации по лечению гепатита С (Согласительная конференция. Париж, 27-28 февраля 2002 г.) // Рос.ж.гастроэнтерол.,гепатол.-2003.-№ 2.-С.4-12.

 182. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию / Зайцев И.А. // Сучасні інфекції.-2007.-№4.-С.41-50.

 183. Практические рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита С / Хоффман Ля Рош Лтд // Сучасні інфекції.-2007.-№2.-С.90-103.

 184. Zeuzem S. Различия частоты вирусологического ответа на интерферонотерапию у больных хроническим гепатитом С: кто хуже отвечает на лечение? / Zeuzem S. // Клиническая гематология.-2005.-Т.1(2).-С.29-38.

 185. Davis G. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / Davis G., Wang J., McHutchison J. et al. // Hepatology.-2003.-V.38.-P.645-652.

 186. Предикторы ответа на противовирусное лечение хронического гепатита С / Компанія Хоффман Ля Рош // Сучасні інфекції.-2007.-№4.-С.51-65.

 187. Poynard T. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al. // Gastroenterology.-2002.-V.122.-P.1303-1313.

 188. Dhumeaux D. Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus / Dhumeaux D., Marcellin P., Lerebours E. // Gut.-2003.-V.52.-P.1784-1787.

 189. Сологуб Т.В. Комбинированная терапия ХГС с использованием Реальдирона и Циклоферона / Сологуб Т.В., Романцов М.Г. // Terra medica.-2005.-№4.-С.18-20.

 190. Дьяченко А.А. Вирусный гепатит С: этиопатогенез и иммунопатология / Дьяченко А.А., Красовицкий З.И., Дьяченко А.Г. // Сучасні інфекції.-2001.-№ 2.-С.66-75.

 191. Галицький В.А. Апоптоз гепатоцитів і патогенез вірусних гепатитів та їх окремих ускладнень / Галицький В.А. // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы, – Киев, 2001.-С.93-96.

 192. Задаксин в лечении больных хроническим гепатитом В и С / [Ивашкин В.Т., Галимова С.Ф., Маевская М.В., Буеверов А.О.] // Рос.ж. гастроэнтерол.,гепатол.-2003.-№ 4.-С.50-57.

 193. Кузнецов Н.И. Сравнительное использование препаратов рекомбинантного ИЛ-1 бета и рекомбинантного интерферона альфа 2 в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / Кузнецов Н.И., Кабанов В.И., Конусова В.Г. и др. // Применение препаратов рекомбинантных цитокинов в лечении социально-значимых инфекций, – С.-Петербург, 2006.-С.6-16.

 194. Zhu H. Interleukin-1 inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by activation of extracellular regulated kinase pathway / Zhu H., Liu C. // J.Virology.-2003.-V.77.-P.5493-5498.

 195. Козлов В.К. Ронколейкин: биологические эффекты, иммунокоррегирующая и клиническая эффективность / Козлов В.К. // СПб., 2002.-86 с.

 196. Степанов А.В. Ронколейкин. От эксперимента к практическому применению при опасных вирусных инфекциях / Степанов А.В., Добрынин В.М., Цикаришвили Г.В. и др. // СПб., 2004.-83 с.

 197. Юшков В.В. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров / Юшков В.В., Юшкова Т.А., Казьянин А.В. // Екатеринбург: ИРА УТК, 2002.-255 с.

 198. Журкин А.Т. Влияние ИЛ-2 на иммунологические и биохимические показатели больных гепатитом С / Журкин А.Т., Фирсов С.Л., Маркова М.В. // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2001.-№5.-С.28-31.

 199. Скляр Л.Ф. Клинико-иммунологическая эффективность применения Ронколейкина при лечении хронического вирусного гепатита С / Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В. // Здравоохранение Урала.-2002.-№5.-С.39-43.

 200. Carreno V. New and forthcoming therapies for viral hepatitis / Carreno V., Quiroga J.A. // J.Hepatol.-1996.-V.24,S.2.-P.74-76.

 201. Barreiros A.P. IL-2 has no additional therapeutic efficacy in the retreatment of patients with chronic hepatitis C that had not responded to IFN plus ribavirin / Barreiros A.P., Schlaak J.F., Gerken G. et al. // Eur.J.Clin.Invest.-2003.-V.33(7).-P.628-629.

 202. Петров В.И. Сверх малые дозы антител к фактору некроза опухоли-α (препарат «артрофоон»): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом / Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. // Бюлл.экспер.биол.мед.-2003.-Прилож.№ 1.-С.3-7.

 203. Yoshikawa M. Glycyrrhizin inhibits TNF-induced, but not Fas-mediated apoptosis in the human hepatoblastoma line Hep-2 / Yoshikawa M., Toyohara M., Ueda S. et al. // Biol.Pharm.Bull.-1999.-V.22(9).-P.951-955.

 204. Ольбинская Л.И. Роль системы цитокинов в патогенезе ХГС / Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. // Тер.архив.-2001.-№ 12.-С.82-84.

 205. McHutchison J.G. A pilot study of daily subcutaneous IL-10 in patients with chronic hepatitis C infection / McHutchison J.G., Gianelli G., Nyberg L. et al. // Gastroenterol.,hepatol.-1999.-V.19(11).-P.1265-1270.

 206. Lee J.H. Antiviral effect of human recombinant IL-12 in patients infected with hepatitis C virus / Lee J.H., Teuber G., von-Wagner M. et al. // J.Med.Virol.-2000.-V.60(3).-P.264-268.

 207. Abuel-Fotoh A. Lactobacillus brevis: a potential treatment for chronic hepatitis C / Abuel-Fotoh A., Omar M. // Gut.-2000.-V.47(Suppl.III).-A190.

 208. Фролов В.М. Використання антигомотоксичних препаратів Гепар композитум та Ухінацея композитум при лікуванні загострень хронічного вірусного гепатиту С / Фролов В.М, Пересадін М.О., Соцька Я.А. // Сучасні інфекції.-2007.-№2.-С.4-12.

 209. Вовк Л.М., Сухов Ю.А. Использование бициклола в лечении хронических вирусных заболеваний печени / Вовк Л.М., Сухов Ю.А. // Сучасні інфекції.-2007.-№4.-С.72-78.

 210. Сироватковий рівень інтерферону і фактора некрозу пухлин у хворих, хронічно інфікованих вірусами гепатиту В та С / [Дьяченко П.А., Кудрявець Ю.Й., Дьяченко А.Г., Вовк А.Д.] // Сучасні інфекції,-2005.-№1.-С.24-29.

211. Miyachi H. Automated specific capture of hepatitis C virus RNA with probes and paramagnetic particle separation / Miyachi H., Masukawa A.,Ohshima T. et al. // J.Clin.Microbiol.-2000.-V.38.-P.18-21.

212. Nayak N.C. Immunohistochemical detection of hepatitis C virus antigen in paraffin embedded liver biopsies from patients with chronic liver disease / Nayak N.C.,Sathar S.A. // Acta Histochem.-1999.-V.101.-P.409-419.

213. Rodrigues-Inigo E. Fluorescent “in situ” hybridization of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C / Rodrigues-Inigo E.,Casqueiro M.,Navas S. et al. // J.Med.Virol.-2000.-V.60.-P.269-274.

214. Perelson A.S. Viral kinetics and mathematical models / Perelson A.S. // Am.J.Med.-1999.-V.107.-P.49S-52S.

215. Lee J.H. Antiviral effect of human recombinant interleukin-12 in patients infected with hepatitis C virus / Lee J.H.,Teuber G.,von-Wagner M. et al. // J.Med.Virol.-2000.-V.60.-P.264-268.

216. Duvoux C. Low HCV replication levels in end-stage hepatitis C virus-related liver disease / Duvoux C.,Pawlotsky J.M.,Bastie A. et al. // J.Hepatol.-1999.-V.31.-P.593-597.

 217. Inhibitory effects of therapeutic reagents on the PCR detection of hepatitis C virus in serum and their elimination by RNA extraction methods / [Masukawa A.,Miyachi H.,Ohshima T.,Ando Y.] // Rinsho Byori.-1999.-V.47.-P.949-955.

218. Curry M.P. Expansion of peripheral blood CD5+ B cells is associated with mild disease in chronic hepatitis C virus infection / Curry M.P., Golden-Mason L., Nolan N. et al. // J.Hepatol.-2000.-V.32.-P.121-125.

 219. Хворостинка В.Н. Активность цитокинов и острофазовых белков при хронических гепатитах С / Хворостинка В.Н., Колесникова Е.Н., Цивенко О.И. // Рос.ж.гастроэнтер.гепатол.-2006.-Т.XVI(1).-С.35

 220. Використання бупренорфіну у наркозалежних хворих на вірусні гепатити / [Біла-Попович Г.С., Суременко М.С., Рокутов С.В., Дубовик В.С.] // Інфекційні хвороби.-2007.-в.4.-С.17-19.

 221. Masumoto T. Serum IL-8 levels and localization of IL-8 in liver from patients with chronic viral hepatitis / Masumoto T., Ohkubo K., Yamamoto K. Et al. // Hepato-gastroenterology.-1998.-V.45(23).-P.1630-1634.

 222. Gramantieri L. Imbalance of Il-1 beta and Il-1 receptor antagonist mRNA in liver tissue from hepatitis C virus (HCV) – related chronic hepatitis / Gramantieri L., Casali A., There D. еt al. // Clin. Exp. Immun.-1999.-V.115(3).-P.515-520.

 223. Zilberberg H. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity / Zilberberg H., Rimaniol A.C., Pol S. et al. // J. Hepatol.-1999.-V.30(2).-185-191.

224. Скляр Л.Ф. Роль системы цитокинов в гепатоцеллюлярном повреждении при хронической гепатите С / Скляр Л.Ф. // Мед.Иммунол.-2006.-Т.8(1).-С.81-86

 225. Чабан Т.В. Стан глутатіонової протиперекисної системи, інтерфероногенезу та фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С / Чабан Т.В. // Сучасні інфекції.-2007.-№4.-С.36-40.

 226. Малий В.П. Стан цитокінової регуляції у хворих на хронічний гепатит С / Малий В.П., Гололобова О.В. // Сучасні інфекції.-2007.-№2.-С.13-17.

227. Di-Bisceglie A.M. Chronic hepatitis C viral infection in patients with normal serum alanine aminotransferases / Di-Bisceglie A.M. // Am.J.Med.-1999.-V.107(6B).-P.52S-55S.

 228. Собчак Д.М. Оценка показателей Т-клеточного иммунитета и медиаторов иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С / Собчак Д.М., Корочкина О.В. // Эпидем.инфек.болезни.-2007.-№2.-С.37-42

 229. Фактор некроза опухоли α при хронических вирусных гепатитх: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции / [Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Хубиев Ш.М., Цупрунова Д.С.] // Иммунология.-2000.-В.2.-С.36-38.

 230. Antonaci S. Soluble HLA class I antigenes in chronic hepatitis C: a disease-associated manifestation, or molecules modulating immunoresponsiveness? / Antonaci S., Jirillo E., Schiraldi O. // Immunopharmacol. Immunotoxicol.-1999.-V.21(4).- P.727-738.

 231. Yamashiki M. Effects of the Japanese herbal medicine “Sho-Saiko-to” (TJ-9) on interleukin-12 production in patients with HCV-positive live cirrhosis / Yamashiki M., Nishimura A., Huang X.X. et al. // Dev.Immunol.-1999.-V.7(1).-P.17-22.

232. Ковальчук Л.В. Новые иммунопатогенетические взгляды: апоптотические иммунодефициты / Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. // Иммунология.-1998.-№6.-С.17-18.

233. Sieg S. Viral regulation of CD95 expression in T lymphocytes / Sieg S., Huang Y., Kaplan D. // J.Immunol.-1997.-V.159(2).-P.1192-1199.

234. Исаева М.П. Апоптоз как механизм цитопатического действия вируса клещевого энцефалита / Исаева М.П., Леонова Г.Н., Кожемяко В.Б. // Вопр.вирусол.-1998.-№ 4.-С.182-186.

235. Alpha-virus-induced apoptosis in mouse brain correlates with neurovirulence / [Lewis J., Wesseling S., Griffin D., Hardwick K.] // J.Virol.-1996.-V.70,№ 3.-Р.1828-1836.

236. Akizawa T. Induction of apoptosis by influenza virus infection in tissue culture cells / Akizawa T., Matsukawa S., Higguchi Y. et al. // J.Gen.Virol.-1993.-V.74.-P.2347-2353

237. Brugnoni D. CD8+CD28- T cells in vertically HIV-infected children / Brugnoni D., Airo P., Timpan S. et al. // Clin Exp.Immunol.-1997.-V.109,№ 3.-Р.412-425.

238. Dbaibo G. Molecule of the month. Cytokine response modifier A: a strategically deployed viral weapon / Dbaibo G., Hanmun J. // Clin.Immunol.Immunopathol.-1998.-V.86,№ 2.-Р.134-140.

239. Tolstaya E.A. Apoptosis-inducing and apoptosis-preventing functions of poliovirus / Tolstaya E.A., Romanova L.I., Kolsnikova M.S. // J.Virol.-1995.-V.69,№ 2.-Р.1181.-1189.

240. Дмитриева Е.В. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С / Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Северин Е.С. // Рос.ж.гастроэнтерол. гепатол.-2003.-№ 5.-С.7-13.

241. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. Руководство для врачей. / Фрейдлин И.С. // СПБ,1998.-113с.

242. Ramsdell F. Differential ability of Th1 and Th2 cells to express Fas ligand and to undergo activation-induced cell death / Ramsdell F., Seaman M., Miller R. et al. // Intern.Immunol.-1994.-V.6.-P.1545-1548.

243. Zhang X. Unequal death in T helper cell (Th1 and Th2 effectors): Th1, but not Th2, effectors undergo rapid Fas/FasL-mediated apoptosis / Zhang X., Brunner T., Carter L. et al. // J.Exp,Med.-1997.-V.185.-P.1837-1843.

244. Alexander-Miller M. Supraoptimal peptid-MHC causes a decrease in Bcl-2 levels and allows TNFα receptor II-mediated apoptosis of cytotoxic T-lymphocytes / Alexander-Miller M., Derby M., Sarin A. et al. // J.Exp.Med.-1998.-V.188,№8.-С.1391-1399.

 245. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа / Ярилин А.А. // Иммунология.-1999.-№ 1.-С.17-24.

 246. Jung M.C. Immunology of hepatitis B infection / Jung M.C., Pape G.R. // Lancet Inf.Dis.-2002.-V.2(1).-P.43-50.

 247. Mitri M.S. New infection with heterotypic HCV in a patient withlong-term HCV eradication / Mitri M.S., Cassini R., Morsica G. et al. // Dig.Liver Dis.-2001.-V.33(7).-P.591-594.

 248. Moorman J.P. Evasion of host immune surveillance by HCV: potential role in viral persistence / Moorman J.P., Joo M., Hahn Y.S. // Arch.Immunol.Ther.Exp.-2001.-V.49(3).-P.189-194.

249. Sloan-Lancaster J. Th2 cell clonal anergy as a consequence of partial activation / Sloan-Lancaster J., Evavold B.D., Allen P.M. // J.Exp.Med.-1994.-V.180.-P.1195-1205.

250. Bertoletti A. Natural variants of cytotoxic epitopes are T-cell receptor antagonists for antiviral cytotoxic T cells / Bertoletti A., Sette A., Chisari F.V. et al. // Nature.-1994.-V.369.-P.407-410.

 251. DNA fragmentation and cell death is selectively triggered in activated human lymphocytes by Fas antigen engagement / [Owen-Schaub L.B., Yonehara S., Crump W.L., Grimm E.A.] // Cell Immunol.-1992.-V.140.-P.197-205.

 252. Chen Y.Z. Response of a human T cell clone to a large panel of altered peptide ligands carrying single residue substitutions in an antigenic peptide / Chen Y.Z., Matsushita S., Nishimura Y. // J.Immunol.-1996.-V.157.-P.3783-3790.

 253. Дьяченко А.А. Мотив программируемой клеточной смерти в патогенезе вирусного гепатита С / Дьяченко А.А.,Дьяченко А.Г. // Вісник СумДУ.-2001.-№11(32).-C.151-155.

 254. Iterleukin-10 induces a long-term antigen-specific anergic state in human CD4+ T cells / [Groux H., Bigler M., de Vries J.E., Roncarolo M-G.] // J.Exp.Med.-1996.-V.184.-P.19-29.

 255. Fadok V.A. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF, PGE2 and PAF / Fadok V.A.,Bratton D.L.,Konowal A. et al. // J.Clin.Invest.-1998.-V.101.-P.890-898.

256. Jewell A.P. Interferon-alpha up-regulates bcl-2 expression and protects B-CLL cells from apoptosis in vitro and in vivo / Jewell A.P.,Worman C.P.,Lydyard P.M. et al. // Br.J. Haematol.-1994.-V.88.-P268-274.

 257. Correale M. Serum 90K/MAC-2BP glycoprotein levels in hepatocellular carcinoma and cirrhosis / Correale M., Giannuzzi V., Iacovazzi P.A. et al. // Anticancer Res.-1999.-V.19.-P.3469-3472.

 258. Прилуцкий А.С. Уровни отдельных опухолевых маркеров при различных заболеваниях человека. / Прилуцкий А.С., Горбачев А.А., Понежа С.В. и др. // Імунологія та алергологія.-1998.-№3.-С.3-15.

 259. Громашевская Л.Л. ”Средние молекулы” как один из покзателей “метаболческой интоксикации” в организме / Громашевская Л.Л. // Лаб.диагностика.-1997.-№1.-С.11-17.

 260. Rosen H.R. Hepatitis C pathogenesis: mechanisms of viral clearance and liver injury / Rosen H.R. // Liver Transplant.-2003.-V.9(11).-P.35-43.

 261. Ahmad A. Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCV-induced hepatitis / Ahmad A., Alvarez F. // J.Leukoc.Biol.-2004.-V.5.-P.24-32.

262. Thimme R. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease / Thimme R., Bukh J., Spangenberg H.C. et al. // Proc.Natl.Acad.Sci.USA.-2002.-V.99(24).-P.15661-15668.

263. Kakimi K. Immune-based novel therapies for chronic hepatitis C virus infection / Kakimi K. // Human Cell.-2003.-V.16(4).-P.191-197.

264. Accapezzato D. Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection / Accapezzato D., Francavilloa V., Paroli M. et al. // J.Clin.Invest.-2004.-V.113(7).-P.963-972.

265. Harcourt G. Effect of HLA class II genotype on T helper lymphocyte responses and viral control in hepatitis C virus infection / Harcourt G., Hellier S., Bunce M. et al. // Viral Hepat.-2001.-V.8(3).-P.174-179.

266. Maino V.C. Cytokine flow cytometry: a multiparametric approach for asessing cellular immune responses to viral antigens / Maino V.C., Maecker H.T. // Clin.Immunol.-2004.-V.110(3).-P.222-231.

267. Wedemeyer H. Immunopathogenesis and therapy of hepatitis C. / Wedemeyer H., Cornberg K., Manns M.P. // Liver Immunology, eds. Gershwin M. et al. 2003, Ch.16: P.223-248.

268. Murata M. Increased frequency of IFN-gamma-producind peripheral CD8+ T cells with memory-phenotype in paients with chronic hepatitis C / Murata M., Nabeshima S., Maeda M. et al. // J.Med.Virol.-2002.-V.67(2).-P.162-170.

269. Gremion C. Cytotoxic T lymphocytes derived from patients with chronic hepatitis C virus infection kill bystander cells via Fas-FasL interaction / Gremion C., Grabscheid B., Wolk B. et al. // J.Virol.-V.2004.-V.78(4).-P.2152-2157

270. Barreiros A.P. Interleukin-2 has no additional therapeutic efficacy in the retreatment of patients with chronic hepatitis C that had not responded to inreferon-α plus ribavirin / Barreiros A.P., Schlaak J.F., Gerken G. et al. // Eur.J.Clin.Invest.-2003.-V.33(7).-P.628-629.

271. Эффективность терапии и влияние ИЛ-2 (ронколейкина) на иммунологические показатели больных хроническим гепатитом/ [Журкин А.Т., Фирсов С.Л., Хомченко И.В., Маркова М.В.] // Ронколейкин – рекомбинантный ИЛ-2 человека/ Дни иммунологии в С.-Петербурге –СПб., 2000.-С.18-22.

272. Скляр Л.Ф. Цитокинотерапия рекомбинантным интерлейкином 2 (Ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С / Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В. // Цитокины и воспаление.-2002.-Т.1(4).-С.43-46.

273. Мицура В.М. Применение ронколейкина в комплексной терапии хронического гепатита С. Метод.рекомендации. / Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л. // Гомель.-2004.-34 с.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>