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

Міністерство охорони здоров’я України

Харківська медична академія післядипломної освіти

*На правах рукопису*

Гололобова Олеся Василівна

УДК 616.36-002-022:578.833.2]-036.8-0.92:612.017

**СИСТЕМА ІМУНОРЕГУЛЯЦІЇ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЇЇ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА HCV-ІНФЕКЦІЮ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

д. мед. н., професор В. П. Малий

Харків – 2008

**ЗМІСТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Перелік умовних скорочень……………………………………… | 5 |
|  | ВСТУП…………………………………………………………….. | 7 |
| Розділ 1 | СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО НСV-ІНФЕКЦІЮ ТА РОЛЬ ІМУНООПОСЕРЕДКОВАНИХ МЕХАНІЗМІВ В ПАТОГЕНЕЗІ ГС………………………………………………….. | 15 |
| 1.1. | Клініко-патогенетичні особливості HCV-інфекції…………….. | 15 |
| 1.2. | Особливості клітинного та гуморального імунітету при HCV-інфекції…………………………………………………………. | 16 |
| 1.3. | Роль основних регуляторних цитокінів у реалізації імунної відповіді на HCV-інфекцію………………………………………. | 31 |
| 1.4. | Принципи сучасної терапії хворих на HCV-інфекцію ………… | 37 |
| 1.5. | Обґрунтування вибраного напрямку дослідження…………….. | 39 |
| Розділ 2 | ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…………………………... | 42 |
| 2.1. | Загальна характеристика обстежених хворих ……………. | 42 |
| 2.2. | Основні методи дослідження ……………………………………. | 43 |
| Розділ 3 | РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО, БІОХІМІЧНОГО, ВІРУСОЛОГІЧНОГО ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА НСV-ІНФЕКЦІЮ………………………………………………………… | 49 |
| 3.1. | Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на ГГС та ХГС……………………………………………………………….. | 49 |
| 3.2. | Результати лабораторного та інструментального дослідження хворих на ГГС та ХГС…………………………………………… | 54 |
| Розділ 4 | ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА HCV-ІНФЕКЦІЮ ………………………………………………………. | 61 |
| 4.1. | Структура та динаміка імунологічних показників у хворих на ГГС…………………………………………………………………. | 61 |
| 4.2. | Характеристика субпопуляційного складу лімфоцитів, ЦІК та Ig у периферичній крові хворих на ХГС………………………… | 67 |
| 4.3. | Порівняльна характеристика вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів, ЦІК та Іg у периферичній крові хворих на ГГС та ХГС………………………………………………………………… | 72 |
| 4.4. | Порівняльна характеристика показників імунної відповіді залежно від реплікативної активності НCV ……………………. | 74 |
| 4.5. | Характеристика показників імунної відповіді залежно від генотипу НCV ……………………………………………………. | 76 |
| Розділ 5 | ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНІВ ОСНОВНИХ РЕГУЛЯТОРНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА HCV-ІНФЕКЦІЮ………………. | 80 |
| 5.1. | Динаміка рівнів основних цитокінів у хворих на ГГС ………… | 80 |
| 5.2. | Характеристика рівнів основних цитокінів у хворих на ХГС…. | 82 |
| 5.3. | Порівняльна характеристика рівнів основних цитокінів залежно від перебігу НСV- інфекції …………………………….. | 85 |
| 5.4. | Характеристика рівнів основних цитокінів залежно від реплікативної активності НCV ………………………………….. | 86 |
| 5.5. | Порівняльна характеристика рівнів цитокінів залежно від генотипу НCV …………………………………………………….. | 88 |
| Розділ 6 | КОРЕКЦІЯ ВИЯЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ ІМУННОГО СТАТУСУ ІМУНОФАНОМ У ХВОРИХ НА НСV-ІНФЕКЦІЮ | 91 |
| 6.1. | Динаміка вмісту імунологічних показників у хворих на ГГС залежно від проведеної терапії ………………………………….. | 91 |
| 6.2. | Динаміка імунологічних показників у хворих на ХГС залежно від проведеної терапії ……………………………………………. | 96 |
| 6.3. | Біохімічна та вірусологічна оцінка ефективності терапії імунофаном у хворих на ГГС та ХГС…………………………… | 101 |
| Розділ 7 | КРИТЕРІЇ АДЕКВАТНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ТА АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ РІВНЯМИ ОСНОВНИХ ЦИТОКІНІВ ТА ІМУНОЛОГІЧНИМИ, КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ХВОРИХ НА ГС …. | 105 |
| 7.1. | Критерії адекватної імунної відповіді на НСV- інфекцію……... | 105 |
| 7.2. | Аналіз кореляційних зв'язків між вмістом регуляторних цитокінів та імунологічними, клініко-лабораторними показниками у хворих на ГС ……………………………………. | 108 |
|  | АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ………………………………………………….. | 112 |
|  | ВИСНОВКИ……………………………………………………….. | 130 |
|  | ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ………………………………….. | 132 |
|  | СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ………………………… | 134 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| абс | – абсолютна кількість |
| АГ | – антиген |
| АлАТ | – аланінамінотрансфераза |
| анти-HCV | – антитіла до вірусу гепатиту С |
| анти-HCV core | – антитіла до структурних білків вірусу гепатиту С |
| анти-HCV NS | – антитіла до неструктурних білків вірусу гепатиту С |
| АТ | – антитіла |
| АПК | – антигенпрезентуючий комплекс |
| ВГ | – вірусні гепатити |
| ГА | –гепатит А |
| ГВ | –гепатит В |
| ВІЛ | –вірус імунодефіциту людини |
| ГС | – гепатит С |
| ГГС | – гострий гепатит С |
| ГКГС | – головний комплекс гістосумісності |
| ГЦК | – гепатоцелюлярна карцинома |
| ІЛ-10 | – інтерлейкін-10 |
| ІЛ-2 | – інтерлейкін-2 |
| ІЛ-4 | – інтерлейкін-4 |
| ІРІ | – імунорегуляторний індекс (СD4+ / СD8+ ) |
| ІФА | – імуноферментний аналіз |
| ІФН-γ | – інтерферон-γ |
| ПЛР | – полімеразна ланцюгова реакція |
| РНК | – рибонуклеїнова кислота |
| УЗД | – ультрадзвукове дослідження |
| ФНП-α | – фактор некрозу пухлин - α |
| ХГ | – хронічний гепатит |
| ХГС | – хронічний гепатит С |
| ЦІК | – циркулюючі імунні комплекси |
| ЦК | – цитокін |
| ЦТЛ | – цитотоксичні Т-лімфоцити |
| ЦП | – цироз печінки |
| СD3+ | – Т-лімфоцити |
| СD4+ | – Т-хелпери |
| СD8+ | – цитотоксичні Т- лімфоцити |
| СD16+ | – NK клітини (натуральні кілери) |
| СD19+, СD20+ | – В-лімфоцити |
| CD25+ | – α-ланцюг рецептора ІЛ-2, активовані T- лімфоцити |
| Іg | – імуноглобулін |
| IL | – інтерлейкіни |
| Th1 | –Т-хелпери 1 типу |
| Th2 | – Т-хелпери 2 типу |
| НBsAg | – поверхневий антиген вірусу гепатиту В |
| HCV | – вірус гепатиту С |
| HLA | – людський лейкоцитарний антиген |

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** У структурі інфекційних захворювань проблема

ВГ є однією з найбільш актуальних [1-12, 17, 61-65]. Це пов'язано з їх значним поширенням, складністю патогенезу, проградієнтним клінічним перебігом, тяжкістю ускладнень і низькою ефективністю противірусної терапії. Згідно з даними ВООЗ у різних країнах світу ВГ інфіковано більше 2 млрд осіб [8, 9, 11, 12, 45, 73]. Доведено, що в більшості випадків хронічна патологія гепатобіліарної системи асоційована саме з HCV-інфекцією [3, 7, 11, 13, 59-65]. За оцінками фахівців, у світі інфіковано HCV понад 500 млн осіб [2, 3]. Не дивлячись на титанічні зусилля, направлені на боротьбу з ВГ, ВООЗ прогнозує, що до 2010 року кількість хворих на ГС потроїться [3, 4]. За даними цієї ж організації, з 1961 року в США і країнах Західної Європи ХГ і ЦП як причина смерті вже пересунулися з 10 на 5 місце [2, 3]. В Україні реєстрація таких хворих розпочалася лише з 2003 р. [102]. Разом з тим, проведені епідеміологічні дослідження свідчать про те, що Україна належить до регіонів з високою ураженістю населення вірусом ГС. В даний час HCV інфіковано до 3% населення України [4, 45]. В країнах СНД профілактичні дослідження донорів показали, що АТ до HCV у сироватці крові зустрічаються майже в 7%. [6]. За даними різних авторів, у 70-80 % інфікованих НСV розвивається ХГС [1, 10, 102, 103].

Актуальність проблеми ГС характеризується відносно легким перебігом та високою частотою розвитку ХГ, ЦП і нерідко ГЦК. У зв'язку з особливостями, постійним зростанням частоти й наявністю тяжких наслідків саме HCV-інфекція звертає на себе все більше уваги.

Відповідно до сучасних даних, однією з причин розвитку хронічної HCV-інфекції більшість авторів вважає неповноцінність відповідної реакції організму у зв'язку з порушенням функціонування імунної системи за умови інфікування HCV. Одним з основних факторів, що визначає подальший перебіг HCV-інфекції, є взаємодія вірусу та імунної системи людини [22-46, 161]. Відомо, що елімінація вірусів з організму забезпечується адекватною імунною відповіддю, а недостатня інтенсивність імунного запалення сприяє персистенції вірусної інфекції [45, 46]. Ряд особливостей організації вірусу, що виробилися в результаті еволюції, у тому числі його унікальна мінливість, забезпечують стійкість збудника до імунного нагляду. [39, 47]. До можливих патогенетичних причин, які обумовлюють тривалу персистенцію НСV, слід віднести слабку імунну реакцію до вірусних АГ, недостатній синтез проективних АТ, ЦК, або нечутливість HCV до їх дії, вірусну інгібіцію обробки АГ і його представлення, мутаційну інактивацію епітопів ЦТЛ, порушення кооперативних взаємовідношень між імунними клітинами та ін. [37].

Відомо, що ефективність противірусного імунітету пов'язана, в першу чергу, з активністю клітинної ланки імунітету, яка регулюється переважно Th1 шляхом продукції відповідних ЦК. При цьому результати оцінки профілю ЦК при ГС неоднозначні [45, 46]. Імунологічні порушення при ГС відбуваються, в основному, за рахунок функціонального дисбалансу між клітинною та гуморальною ланками імунітету. Клітинну відповідь активують Th1, гуморальну – Th2-лімфоцити. Активація та диференціація Th1 відбувається під впливом патогену. Існує думка, що тільки розвиток сильної та довготривалої Т-клітинної відповіді з перевагою ЦК, характерних для Тh1 (IFN γ, IL-2), а також активацією ефекторних ЦТЛ, а також NK може призвести до припинення інфекційного процесу при HCV-інфекції. Якщо в результаті протидії вірусу організму людини не вдається реалізувати противірусну стратегію, то баланс Th1/Th2 зміщується до боку субпопуляції Th2 із перевагою характерних для неї ЦК – IL-4, -10, що призводить до довготривалої персистенції збудника з розвитком хронізації та прогресування ГС [40, 41, 49-51, 121, 122, 169].

В більшості літературних джерел найбільш поширена думка, що при обґрунтуванні етіотропної терапії існує необхідність посилення впливу Th1 в цілях досягнення розвитку більш ефективного противірусного імунітету [45-49, 54]. Проте розглядати однозначно як позитивний факт переважну активацію Th1 не можна у зв'язку з доведеним значенням саме цих реакцій у механізмах пошкодження печінки [49-51].

Незважаючи на велику кількість публікацій, які стосуються різних аспектів вивчення HСV - інфекції, механізми прогресування ГС на сьогодні залишаються недостатньо вивченими [40, 41, 84, 109, 147].

Суперечливість результатів досліджень підкреслює відсутність єдиної думки, яка дозволила би сформулювати закономірну модель взаємозв’язків між показниками імунного гомеостазу в умовах антигенної стимуляції HCV.

Зокрема, до цього часу практично не аналізувалися стан систем імунітету та роль клітинної та гуморальної ланок, цитокінової регуляції при ГГС та ХГС, взаємозв'язок імунологічних показників та клінічних проявів захворювання, із генотипом вірусу та його реплікативною активністю, ступенем виразності цитолізу при ГС, тим більше в динаміці, на одній когорті хворих, що дає можливість прослідити зміни в імунному гомеостазі при спостереженні за хворими від гострої до хронічної стадії, виявляючи можливі імунологічні критерії прогнозування HCV-інфекції, а також значення показників імунної відповіді, як факторів, що визначають клінічний перебіг, прогноз та ефективність лікування.

Найперспективнішим у зв'язку з цим представляється подальше вивчення механізмів функціонуванні окремих ланок системи захисту, що необхідне для пошуку методів терапії, здатної вплинути на перебіг хвороби і її результати в умовах неминучої персисенції інфекції.

Виходячи з цього, при розгляді питань складних механізмів патогенезу HCV-інфекції необхідно більшу роль відводити саме комплексній оцінці та визначенню коопераційнім зв’язкам між показниками, які характеризують клітинну та гуморальну ланки імунітету, а саме Т- і В-лімфоцитами, ЦТЛ, NK, Th1 та Th2 із характерними для них регуляторними ЦК та їх рецепторами, сироваткових Ig, ЦІК, специфічних АТ до структурних та неструктурних АГ НСV.

Впровадження в клінічну практику сучасних імунологічних і молекулярно-біологічних методів діагностики сприяє формуванню якісно нових підходів до вивчення проблеми ВГ [26-33]. Проведення таких досліджень необхідно для більш повного пояснення клініко-патогенетичних особливостей HСV-інфекції, визначення противірусної імунної стратегії організму, диференційованого підходу до терапії та контролю ефективності лікування хворих на HСV-інфекцію.

Прогресивне збільшення в останні роки числа осіб із хронічною HCV-інфекцією висуває на перший план задачу ефективного лікування цієї групи хворих і оцінки впливу медикаментозних засобів не тільки на клініко-морфологічні показники, а й на імунологічні параметри з їх орієнтацією в напрямку адекватної відповіді на НСV- інфекцію.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти "Роль цитокінової регуляторної мережі у хворих на гострий вірусний гепатит В" № державної реєстрації 0103 U 004141.

**Мета дослідження –** удосконалити діагностично-лікувальну тактику та розробити критерії прогнозування перебігу HCV-інфекції на підставі вивчення клініко-імунологічних та молекулярно-генетичних показників.

**Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні основні задачі:**

1. Оцінити стан гуморальної імунної відповіді за спектром виявлених АТ до різних АГ вірусу в сироватці крові хворих на HCV-інфекцію.
2. Вивчити характер змін та порушень імунної системи за допомогою комплексного дослідження показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, цитокінового статусу у хворих на HCV-інфекцію з урахуванням перебігу, реплікативної та біохімічної активності ВГ, генотипу вірусу та сформулювати при цьому диференційно-діагностичні критерії між ГГС та загостренням ХГС.
3. Дослідити динаміку показників імунної відповіді у хворих на ГГС в періодах розпалу на клініко-біохімічної ремісії та розробити імунологічні критерії прогнозування перебігу та наслідків HCV-інфекції.
4. Дослідити динаміку показників імунної відповіді та ефективність терапії у хворих на ГС, які лікувалися імунофаном.

*Об'єкт дослідження:* хворі на ГГС та ХГС, лімфоцити периферичної крові, сироватка крові.

*Предмет дослідження:* комплекс клініко-біохімічних, серологічних, вірусологічних та імунологічних параметрів у динаміці захворювання у хворих на ГГС та ХГС.

*Методи дослідження:* клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні, імунологічні й інструментальні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримано нові відомості стосовно комплексного аналізу показників клітинного та гуморального імунітету, динаміки рівня імунокомпетентних клітин і медіаторів імунної відповіді в оцінці відповідної реакції організму на HCV-інфекцію, прогнозуванні наслідків хвороби, оцінці ефективності терапії імунофаном.

В результаті дослідження динаміки вмісту антитіл до структурних та не структурних білків HCV було виявлено, що специфічна імунна відповідь на антигенні детермінанти вірусу коливається залежно від перебігу НCV-інфекції: на початку періоду жовтяниці ГГС в крові хворих присутні анти-НСV IgM (100%), анти-HCV core та анти-HCV NS3 (відповідно 73 та 75,7%), відсутні анти-HCV NS4 та NS5. В подальшому, в періоді клініко-біохімічної ремісії знижується частота виявлення анти-НСV IgM (75,7%), в той час як анти-HCV core (81,08%), анти-HCV NS3 (86,5%), анти-HCV NS4 (86,5%) та, в меншій мірі анти-HCV NS5 (48,6 %) підвищується. При хронічному перебігу ГС анти-HCV NS3 виявляються практично у всіх хворих ( 97,5 %), анти -НСV IgM – у 65,3 %, також реєструються анти-HCV NS4 та анти-HCV NS5 (відповідно у 91,5 % та 72,9 % хворих).

Отримані результати свідчать про значні зміни структурних характеристик системи клітинної та гуморальної ланок імунітету та різноспрямованість імунної відповіді при гострому та хронічному перебігу захворювання. Прогресуючий характер змін імунних показників як при ГГС, так і ХГС вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активації гуморальної ланки імунного захисту, зміною рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік ЦК Th2 при формуванні хронічних форм HCV-інфекції.

Так, визначено, що імунні порушення у хворих на ГГС реєструються вже в періоді розпалу і характеризуються дисбалансом у клітинній ланці імунітету: зниженням CD3+, CD4+-клітин, підвищенням активованих Т-лімфоцитів (CD25+), NK (СD16+) та гуморальних факторів імунного захисту, (CD20+, ЦІК, IgM). Паралельно відбуваються зміни і в цитокіновому статусі, які проявляються вираженою гіперпродукцією Th1-цитокінів (ФНП-α, ІФН-γ, ІЛ-2). В періоді клініко-біохімічної ремісії зберігається, а в деякій мірі підсилюється недостатність зазначених ланок імунного захисту та домінування активності гуморальної імунної відповіді (CD20+-лімфоцитів, ЦІК, IgM, Ig G). Також залишаються підвищеними рівні Th1-цитокінів, що поєднується з гіперпродукцією Th2-цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10).

У хворих на ХГС відбувається зміщення балансу Th1/Th2 в бік субпопуляцій Th2, яке супроводжується зниженням показників клітинного імунітету (СD3+, CD4+, CD16+, CD25+-лімфоцитів, ІРІ), продукції ІЛ-2 та ІФН-γ із перевагою активності гуморальної ланки (СD20+, ЦІК, Ig M, G) та ФНП-α. Останнє вказує на значний вплив прозапального у ФНП-α та Тh2-цитокініів і перевагу реакцій гуморального типу у цієї групи хворих.

В результаті проведеної роботи визначено, що стан імунної регуляції у хворих на HCV - інфекцію залежить від реплікативної активності вірусу, його генотипу. Встановлений зв’язок між цитокінами, показниками клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді зі ступенем біохімічної активності ХГС.

Аналіз результату комплексного динамічного імунологічного обстеження за хворих на НСV-інфекцію дозволив розробити додаткові критерії прогнозування перебігу та наслідків HCV-інфекції.

**Практичне значення отриманих результатів.** Продемонстрована значущість комплексного обстеження хворих на ГС із визначенням в крові спектру АТ до структурних та неструктурних АГ HCV та оцінкою імунологічного статусу, який включає дослідження рівнів цитокінів, відносних та абсолютних показників основних субпопуляцій лімфоцитів, а також концентрацій Іg, ЦІК в сироватці крові.

Використання в клінічній практиці розробленої системи динамічного контролю за рівнем медіаторів імунної відповіді сприяє ранньому прогнозуванню наслідків ГГС, а також оцінці ефективності терапії.

В результаті проведеної роботи сформульовані диференційно-діагностичні імунологічні критерії гострої фази HCV-інфекції та наслідків ГГС.

Проведеними дослідженнями науково обґрунтована доцільність включення імунофану до комплексної терапії хворих на ГГС і ХГС, що призводить до вірогідного підвищення вмісту CD3+- CD4+-, ІРІ, СD16+, СD25+-лімфоцитів, ІФН-γ та ІЛ-2, зниженню ФНП- α, ІЛ-4 та ІЛ-10, СD20+, Іg M та Іg G порівняно з показниками групи, яким проводилася лише базисна терапія, і супроводжується формуванням паст-інфекції або біохімічної та вірусологічної ремісії.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури за темою дисертації та патентно-інформаційний пошук, проведено клінічне та епідеміологічне обстеження хворих, організовано лабораторні та інструментальні дослідження. Особисто проведено комплексний аналіз, систематизацію отриманих результатів обстеження хворих, їх статистичну обробку, написані всі розділи роботи, розроблені таблиці та рисунки, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації доповідались і обговорювалися на засіданні Харківської асоціації інфекціоністів (Харків, 2007, 2008 рр.) науково-практичній конференції молодих вчених „Досягнення молодих вчених – майбутнє медицини” (Харків 2005 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів” (Харків, 2005 р.); науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 145-річчю Харківського медичного товариства „Медична наука: сучасні досягнення та інновації” (Харків, 2006 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Хвороби печінки в практиці клініциста” (Харків, 2007 р); міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених „Актуальні питання в сучасній медицині” (Харків, 2007 р.), науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів „Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології” (Харків, 2007р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, із них 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 стаття в іноземному науковому фаховому виданні та 11 тез конференцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, загальної характеристики хворих і методів дослідження, результатів обстеження хворих, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 245 джерел, (з яких 184 кириличною і 61 латинською графікою). Робота ілюстрована 28 таблицями та 5 рисунками. Повний обсяг дисертації складає 160 сторінок друкованого тексту.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у вивченні стану імунної регуляції у хворих на ГС та оцінки її ролі у патогенезі HCV-інфекції. Отримано нові дані про характер імунної відповіді при різному перебігу ГС, встановлені можливості динамічного спостереження за перебігом і наслідками хвороби та оптимізації підходів до патогенетичної терапії.

1. Специфічна імунна відповідь на антигенні детермінанти НCV залежить від строків та форми захворювання. Наявність в периферичній крові хворих анти-HCV NS3 та відсутність анти-HCV NS4, анти-HCV NS5 є важливим діагностичним критерієм ГГС. Присутність в периферичній крові хворих анти-HCV NS4, анти-HCV NS5 слід використовувати як маркери хронізації НСV-інфекції.

2. Імунні порушення у хворих на ГГС в періоді розпалу характеризуються дисбалансом клітинної та активацією гуморальної ланок імунітету, що проявляється недостатністю CD3+, CD4+, ІРІ, гіперпродукцією CD16+, CD20+, CD25+-лімфоцитів, ЦІК та IgМ. Одночасно відбуваються зміни і в цитокіновому статусі, які характеризуються гіперпродукцією ФНП-α, ІФН-γ, ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10. Період клініко-біохімічної ремісії порівняно з періодом розпалу ГГС у більшості хворих характеризується зниженням CD16+-лімфоцитів, зменшенням концентрації Іg M (який залишається підвищеним порівняно з показниками контрольної групи), а також підвищенням вмісту Іg G, що поєднується із гіперпродукцією ФНП-α, ІФН-γ, ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10.

У хворих на ХГС відбувається зміщєння балансу Th1/Th2 в бік субпопуляцій Th2, що проявляється зниженням вмісту CD3+, CD4+, ІРІ, CD25+, CD16+-лімфоцитів, продукції ІЛ-2 та ІФН-γ із активацією гуморальної ланки і гіперпродукцією СD20+- лімфоцитів, ЦІК, Ig M, G та ФНП-α та ІЛ-4, ІЛ-10.

3. Стан імунної регуляції у хворих на НСV-інфекцію залежить від реплікативної активності вірусу, його генотипу, цитолітичної активності ГС.

Імунний статус хворих на ХГС при реплікативній активності збудника, підтвердженій виявленням НСV-РНК у крові, характеризується вірогідним зниженням клітинних факторів, ІРІ, рівнів ІФН-γ, ІЛ-2, що одночасно супроводжується вірогідним підвищенням продукції гуморальних факторів імунної системи, а також ФНП-α, ІЛ-4 та ІЛ-10.

У хворих на ГГС та ХГС з генотипом 3а HCV спостерігається перевага клітинних факторів імунної системи, а з генотипом 1b – гуморальних.

У крові хворих на ХГС по мірі зростання ступеня біохімічної активності відзначається статистично вірогідне зниження рівнів клітинних імунних показників поряд із одночасним підвищенням показників, характеризуючих гуморальну ланку імунітету.

4. Комплексне імунологічне обстеження хворого дозволяє диференціювати загострення ХГС від ГГС. Поєднання низьких рівнів CD16+, CD25+- лімфоцитів, ІЛ-2, ІФН-γ із високими рівнями ІЛ-4, ІЛ-10 та наявністю анти-HCV NS4, NS5 говорить про загострення ХГС. Для ГГС характерні високі рівні CD16+, CD25+, ІЛ-2, ІФН-γ, що поєднується із підвищеними рівнями ІЛ-4, ІЛ-10,ФНП- α, анти-HCV NS3 та відсутністю в крові хворих анти-HCV NS4, NS5.

5. Різноспрямована динаміка імунологічних показників суттєво впливає на наслідки хвороби: відсутність нормалізації медіаторів імунної відповіді в періоді клініко-біохімічної ремісії є реальною загрозою хронізації процесу. Прогностично сприятливим фактором, який впливає на його завершення є підвищення рівнів тих медіаторів, що характеризують адекватну імунну відповідь (ІЛ-2, ІФН-γ, СD4+, CD16+, CD25+- лімфоцитів).

6. Включення імунофану у комплексну терапію хворих на ГГС запобігає розвитку хронізації процесу у 46,7% хворих, в той час як при базисній терапії частота реєстрації HCV-пастінфекції вірогідно нижче (6,7%). При вивченні віддалених результатів лікування хворих на ХГС встановлено, що повна ремісія мала місце тільки у пацієнтів, які одержували імунофан (25%). Активація клітинного імунітету при проведені терапії імунофаном свідчить про її ефективність.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для оцінки перебігу та ефективності лікування HCV-інфекції поряд із загальноклінічним обстеженням рекомендується досліджувати у периферичній крові хворих динаміку основних субпопуляцій лімфоцитів, ЦІК, концентрацій Ig A, M, G, рівнів ФНП-α, ІЛ-2, 4, 10, ІФН-γ.

Критерієм адекватної імунної реакції, що призводить до сприятливих наслідків ГГС із формуванням паст-інфекції є високі рівні ІЛ-2 та ІФН-γ (більше 1,5-2 норм) при первинному обстеженні та нормалізація даних показників в періоді клініко-біохімічної ремісії, а також наступні зміни показників імунного статусу: CD3+>63,4% та 1,3210³/мкл; CD4+>32,2% та 0,6810³/мкл; ІРІ>1,2, CD16+>15,8% та 0,310³/мкл; CD25+>18,4% та 0,3910³/мкл; CD20+<16,2 та 0,310³/мкл.

Прогностичним критерієм хронізації HCV-інфекції є визначення у крові хворих на ГГС високих рівнів ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП-α (більше 1,5-2 норм) при первинному обстеженні та стійке збереження високих рівнів даних показників у періоді клініко-біохімічної ремісії, а також наступні зміни в імунограмі: CD3+<63,4% та 1,3210³/мкл; CD4+<32,2% та 0,6810³/мкл; ІРІ<1,2, CD16+<15,8% та 0,310³/мкл; CD25+<18,4%: та 0,3910³/мкл; CD20+>16,2 та 0,310³/мкл.

2. Для диференційної діагностики загострення ХГС від ГГС слід оцінювати в крові хворих субпопуляційний склад лімфоцитів та цитокіновий статус. Поєднання низьких рівнів відносних та абсолютних показників CD16+-, CD25+- лімфоцитів, ІЛ-2, ІФН-γ із високими рівнями ІЛ-4, ІЛ-10 та наявністю анти-HCV NS4, NS5 є ознакою загострення ХГС. В той же час високі рівні CD16+, CD25+, ІЛ-2, ІФН-γ, що поєднується із підвищеними рівнями ІЛ-4, ІЛ-10 та ФНП-α, анти-HCV NS3 та відсутністю в крові анти-HCV NS4, NS5 слід використовувати як диференційно-діагностичний критерій ГГС.

3. З метою підвищення ефективності лікування хворих на ГГС та ХГС поряд з базисною терапією доцільно застосовувати імуномодулятор тимічного походження імунофан. При ГГС препарат використовується в дозі 50 мкг (1,0 мл) 0,005% розчину внутришньом'язово 1 раз в три дні, курс 10 ін’єкцій, трьома курсами з інтервалом між ними 10 днів. При ХГС – в такій же дозі трьома курсами з інтервалом між ними 10 днів, з наступним введенням імунофану один раз у 7 днів до 6 місяців.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Балаян М. С. Енциклопедичний словник – вірусні гепатити. Російско –Українське видання / М.С. Балаян, М.І Михайлов. – Львів : ЛДМУ, 2000. – 572 с.
2. Белозеров Е. С. Вирусный гепатит / Е. С Белозеров., Е. А. Иоанниди. – М. : АПП «Джангар», 2004. – 160 с.
3. Возианова Ж. И. Экспресс-определение некоторых маркеров вирусных гепатитов В и С / Ж.И. Возианова, О. А. Голубовская, Н. Ч. Корчинский // Лаб. диагностика. – 2005. – № 4. – С. 56 – 57.
4. Гураль А. Л. Повышение эффективности лабораторного контроля крови доноров на маркеры гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции / А. Л. Гураль., В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева // Лаб. диагностика. – 1999. – № 3. – С. 26 – 31.
5. Alter M.I. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Center for Disease Control and Prevention / M.I. Alter, W.L. Kuhnert, L.A. Finelli // MMWR Recom. Rep. – 003. – Feb. 7. – 52 (RR-3). – P. 1 – 15.
6. Зайцев И.А. Пегасис против „ласкового убийцы” / И.А. Зайцев, В. П. Шипулин // Здоров′я Українии – 2004. – № 20. – С . 31 – 35.
7. Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби. Т. 1 / Ж. І. Возіанова. – К. : Здоров'я, 2001. – 856 с.
8. Андрейчин М. А. Вірусні гепатити: Лекція / М. А. Андрейчин. – Тернопіль : Укрмедкнига. – 2001. – 52 с.
9. Барштейн Ю. А. Особенности потоморфологии и некоторые вопросы патогенеза вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи / Ю. А. Барштейн, С. В. Федорченко, В. В. Кононенко // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителя и их исходы. – Киев, 2001. – С. 83 – 87.
10. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. – С-Пб. : ТЕЗА, 1998. – 325 с.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули : [практич. рук. ; пер. с англ. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина]. – М. : Медицина, 1999. – 864 с.
12. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита / К.П. Майер : [практич. рук. ; пер. с нем. А. А. Шептулина.]. – М. : Медицина, 1999. – 432 с.
13. Вовк А. Д. Проблема лікування хворих на хронічні гепатити / А. Д. Вовк // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителя и их исходы. – К., 2001. – С. 244 – 248.
14. Возианова Ж. И. Дискуссионные вопросы лечения больных хроническими вирусными гепатитами / Ж. И. Возианова, Н. Ч Корчинский // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителя и их исходы. – К., 2001. – С. 332 – 336.
15. Fallon H. J. Хронічний гепатит С: як розпізнати і коли лікувати / H. J. Fallon // Медицина світу. – 1999. – Т.VII. – №4. – С. 497 – 505.
16. Бабак О.Я. Хронические гепатиты / О. Я. Бабак. – К. : АО Издательство «Блиц-Информ», 1999. – 208 с.
17. Андрейчин М. А. Нове в діагностиці, лікуванні та вторинній профілактиці хронічного гепатиту С / М. А. Андрейчин, Ю. М. Колесник, О. В. Рябоконь : методичні рекомендації. – К., 2005. – 32 с.
18. Никитин И. Г. Комбинированная полихимиотерапия пациентов хроническим HCV-гепатитом / [И. Г. Никитин, С. П Кузнецов., Г. И. Сторжаков, А. Б. Строгиновский ] // Клин. мед. – 1999. – №5. – С. 24 – 26.
19. Апросина З. Г. Что мы знаем о показаниях и подходах к лечению хронического гепатита С / З.Г. Апросина // Новые формулы в лечении гепатита С : материалы докладов cимпозиума. – М., 1999. – С. 4 – 5.
20. Блохина Н. П. Современные взгляды на оптимизацию интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С / Н. П. Блохина // Новые формулы в лечении гепатита С : материалы докладов cимпозиума. – М., 1999. – С. 6 – 8.
21. Матиевская Н. В. Прогнозирование ответа на интерферонотерапию: клинико-гистологический подход / Н. В. Матиевская, В. М. Циркунов, Н. И. Прокопчик // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителя и их исходы. – К., 2001. – С. 281 – 284.
22. Иваников О. И., Сюткин В. Е. Опыт лечения больных хроническим гепатитом С: итоги и перспективы / О. И. Иваников, В .Е. Сюткин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2002. – №1. – С. 30 – 33.
23. Сюткин В.Е., Иванников И.О., Минушкин О.Н. Течение и факторы риска прогрессирования хронических заболеваний печени вирусной этиологии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2002. – №1. – С. 59 – 61.
24. Vogel W. EASL Consensus Conference on Hepatitis C / W. Vogel // Paris, 1999. – Vol. 2. – P. 45 – 46.
25. Корчинський М. Ч. Можливе клінічне значення виявлення субтипів HCV / М.Ч Корчинський // Сучасні інфекції. – 2002. – №2. – С. 22 – 25.
26. Nagao Y. Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area / Y. Nagao, T. Kawaguchi, K. Tanaka // Mol. мed. – 2005. – Vol. 16. – № 2 – P. 291 – 296.
27. Poccia F. Intrahepatic natural immunity and HCV immunopathogenesis / F. Poccia, C. Agrali // Cell Death and Differentation. – 2003. – Vol. 10. – P. 9 –12.
28. Буеверов А. О. Иммунологические механизмы повреждения печени / А. О. Буеверов // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 18 – 21.
29. Крель П. Е. Клиническое значение полимеразной цепной реакции при лечении хронических гепатитов В и С. / П. Е. Крель // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – №5. – С. 45 – 47.
30. Серов В. В. Сравнительная морфологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С / В. В. Серов // Рос. журн. Гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – №1. – С. 36 – 40.
31. Серов М. А., Подымова С. Д. Морфологическое состояние печени больных хроническим гепатитом при нормальном уровне активности амінотрансфераз / М.А. Серов, С. Д. Подымова // Рос. журн. Гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 4. – С. 45 – 47.
32. Круглов И. В. Серологическое исследование эпитопов белка NS5 вируса гепатита С и их значение для клиники и діагностики / И. В. Круглов, О. О. Знойко, Н. П. Финогенова // Вопр. вирусол. – 2000. – №1. – С. 14 –17.
33. Иваников О. И. Опыт лечения больных хроническим гепатитом С: итоги и перспективы / О. И. Иваников, В. Е. Сюткин // Кремлевская медицина. Клин. вестник. – 2002. – №1. – С. 30 – 33.
34. Сюткин В. Е. Течение и факторы риска прогрессирования хронических заболеваний печени вирусной этиологии / В. Е. Сюткин, И. О. Иванников, О. Н. Минушкин // Кремлевская медицина. Клин. вестник. – 2002. – № 1. – С. 59 – 61.
35. Дьяченко А. А. Вирусный гепатит С: этиопатогенез и иммунопатология / А. А. Дьяченко, З. И. Красовицкий, А. Г. Дьяченко // Сучасні інфекції. – 2001. – № 2. – С. 66 – 75.
36. Колиуш О. И. Иммунологические механизмы в патогенезе хронического вирусного гепатита С / О. И. Колиуш // Сучасні інфекції. – 2001. – № 3. – С. 110 – 115.
37. Пинский Л. Л. Математический анализ иммунологических показателей больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием HCV-виремии / Л.Л. Пинский // Лабораторная діагностика. – 2002. – № 1. – С. 13 – 21.
38. Никитин И. Г. Интерферонотерапия хронического гепатита С и клеточно-опосредовательный иммунитет / И. Г. Никитин, С. П. Кузнецов, Л. Н Мордвинова // Клин. мед. – 1999. – № 6. – С. 33 – 37.
39. Семененко Т. А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С / Т. А. Семененко // Мед. реферат. журн. – 2000. – С. 4 – 16.
40. Ивашкин В. Т. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах / В.Т. Ивашкин, С.Н. Маммаев, А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 5. – С. 7 – 13.
41. Ивашкин В. Т. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В.Т. Ивашкин, С.Н. Маммаев А.Е. Лукина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 3. – С. 24 – 29.
42. Bowen D. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection / D. G. Bowen, C. M. Walker // Natyre. – 2005. – Vol. 436. – P. 946 – 952.
43. Гейвандова Н. И. Влияние реаферона на продукцию фактора некроза опухоли α мононуклеарами у больных хроническими вирусными гепатитами / Н. И. Гейвандова, А. В. Ягода, Ш. М. Хубиев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 5. – С. 26 – 29.
44. Zarski J. P. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis / J. P. Zarski, J. C. McHutchison, J. P. Bronowicki // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 307 – 314.
45. Дегтярева И. И. Хронические вирусные гепатиты / И. И Дегтярева, И. Н. Скрыпник // Здоровье Украины. – 2000. – № 9. – С. 27 – 30.
46. Маммаев С. Н. Продукция цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии интерфероном / С.Н. Маммаев., Е. А. Лукина // Клин. Лаб. Диагностика. – 2002. – N 8. – С. 45 – 48.
47. Никитин И. Г. Интерферонотерапия хроничного гепатита С и клеточно-опосредованный иммунитет / И.Г. Никитин // Клиническая медицина. – 1999. – N 6. – С. 33 – 37.
48. 0сна Н. Дисбаланс активности Tx l и 2 типов в патогенезе хроничного гепатита С и возможности его коррекции / Н. 0сна, Е.Хагина, Н. Вильгерт // Имунология. – 1998. – № 6. – С. 40.
49. Zein N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes / N. Zein // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – Vol.13. – N 2. – P. 223 – 235.
50. Bartenschlager R., Replication of hepatitis C virus / R. Bartenschlager, V. Lohmann // J. Gen. Virol. – 2000. – P. 1631 – 1648.
51. Wedemeyer H. Immunopathogenesis and treatment of hepatitis C / H. Wedemeyer, M. Cornberg, M. Manns // Liver Immunology. – 2003. – by Hanley & Belfus, Inc. – P. 223 – 248.
52. Crovatto M. G Peripheral blood neutrophils from hepatitis С virus-infected patients are replication sites of the virus / Crovatto M.G. Pozzato // Haematologic. – 2000. – Vol. 85. – P. 356 – 361.
53. Малый В. П. HCV-инфекция (острая и хроническая) / В. П. Малый. – К., 2005. – 292 с.
54. Радченко В. Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С / В. Г. Радченко, В. В. Стельмах, В. К Козлов. – С-Пб : СПбГМА. – 2004. – 168 с.
55. Лобзин Ю. В. Вирусные гепатиты / Ю.В. Лобзин. С-Пб. : ИКФ «Фолиант», 1999. – 104 с.
56. Соринсон С. Н. Латентна фаза хронічного гепатиту С: критерії діагностики і терапевтичної тактики / С. Н. Соринсон, О. В. Корочкіна, Ю. Є Жданов // Інфекційні хвороби. – 2000. – №2. – С. 50 – 54.
57. Майер К. П. Естественное течение и диагностика вирусного гепатита С / К. П. Майер // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 4. – С. 21 – 23.
58. Колиуш О. И. Иммунологические механизмы в патогенезе хронического вирусного гепатита С / О. И. Колиуш // Сучасні інфекції. – 2001. – №3. – С. 110 – 115.
59. Онищенко Г. Г. Вирусные гепатиты в России / Г. Г. Онищенко // Мир вирусных гепатитов. – 2003. – № 7 – 8. – С. 9 – 11.
60. Шахильдян И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахильдян. – М., 2003. – C. 18 – 25.
61. Mazzaro C. Prevalence of extrahepatic manifestations of HCV infection / C. Mazzaro, S. Baracetti, G. Camiello // Hepatology. – 2001. – Vol. 4. – Р. 18 – 22.
62. Ершова О. Н. Естественные пути передачи вируса гепатита С – современный взгляд на проблему / О. Н. Єршова, И. В.Шахильдян // Детские инфекции. – 2006. – № 1. – С. 16 – 18.
63. Ершова О. Н. Эпидемиология HCV – инфекции / О. Н. Єршова, И. В. Шахильдян // Гепатологический форум. – 2006. – № 1. – С. 6 – 9.
64. Громашевская Л. Л. Вирусные гепатиты В и С как полиорганная, системная патология / Л. Л. Громашевская // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителя и их исходы. – К., 2001. – С. 97 – 101.
65. Соринсон С. Н. Острая фаза гепатита С: диагностика, перспективы интерферонотерапии / С. Н. Соринсон, О. В. Корочкина, Ю. Е. Жданов // Рос. журн. Гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – №1. – С. 40 – 43.
66. Сюткин В. Е.Течение и факторы риска прогрессирования хронических заболеваний печени вирусной этиологии / В. Е. Сюткин, И. О. Иванников, О. Н. Минушкин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2002. – № 1. – С. 59 – 61.
67. Di Martino V. Factors affecting HCV clearance and progression to fibrosis / V. Di Martino // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 1426 – 1433.
68. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С / В. В. Серов, Н. В. Бушуева, Т. М. Игнатова [и др.] // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – N 4. – С. 12 – 23.
69. Эпидемиологические параллели между гепатитами В, С и ВИЧ инфекцией / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева [и др.] // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – К., 2001. – С. 25 – 28.
70. Карпов С. Ю. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита низкой степени активності / С. Ю. Карпов, П. Е. Крель // Клиническая медицина. – 2005. – №1. – С. 147 – 19.
71. Fontaine H. / Hepatitis activity index is a key factor in determing the natural history of chronic hepatitis C / H. Fontaine, B. Nalpas, B. Poulet // Hum. Pathol. – 2001. – № 32. – P. 904 – 909.
72. Jarmay K. Assessment of histological features in chronic htpatitis C / K. Jarmay, G. Karacsony, Z. Ozsvar // Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 31. – P 9 – 16.
73. Serfaty L. Predictive factors of fibrosis progression in patients with mild hepatitis C / L. Serfaty, A Bonnand, Y Chretien // Gut. – 2000. – Vol. 34. – P. 355 – 365.
74. Диагностика гепатита С : информационные материалы / [А. Н Маянский, А. П. Обрядина, Т. И. Уланова]. – Нижний Новгород : НПО «Диагностические системы», 2004. – 47 с.
75. Ястребова О. Н. Гепатит С : информационно-методическое пособие для врачей-лаборантов и врачей-инфекционистов / О. Н. Ястребова – Кольцово : ЗАО «Вектор-Бест», 2005. – 36 с.
76. Радченко В. Г. Хронические заболевания печени (этиология, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и профилактика) / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, В. В. Нечаєв. – С-Пб. : «Лань», 2000. – 192 с.
77. Lohr H. F. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to the interferon-alpha / H. F. Lohr, C. Dienes H. P. // J. Hepatol. – Vol. 25, № 3. – P. 292 – 300.
78. Исследование сероконверсии к различным антигенам вируса гепатита С у больных гепатитом С с различными исходами / И. В. Круглов, О. Л. Огиенко, О. О. Знойко [та ін.] // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 2. – С. 36 – 40.
79. Диагностическая значимость определения антител к различным антигенам вируса гепатита С у пациентов с острой и хронической HCV-инфекцией / Н. Д. Ющук, О. Л. Огиенко, И. В. Круглов [та ін.] // Терапевтичний архив. – 2002. – № 4. – С. 18 – 22.
80. Аbrignani S. Cellular immune reactions against hepatitis C core antigen in chronic hepatitis C / S. Аbrignani // Gastroenterol. – 1995. – Vol. 108,6. – P. 1957 – 1958.
81. Острый гепатит С : аспекты диагностики и прогноза / К. Р. Дудина., О. О. Знойко, Е. А. Климова [и др.] // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – N2. – С. 47 – 50.
82. Бузина А. Б. Спектры антител к антигенам HCV при острой и хронической формах гепатита С / А. Б. Бузина // «Гепатит В, С, D – проблемы диагностики, лечения и профілактики» : материалы IV Рос. науч. – практ. конф. – М., 2001. – С. 50 – 51.
83. Михайлов М. И. Лабораторная диагностика гепатита С (серологические маркеры и методы их выявления) / М. И. Михайлов // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы : информ. бюл. – 2001. – №2 (12). – С. 8 – 18.
84. Ивашкин В. Т. Задаксин в лечении больньгх хроническим гепатитом В и С / В.Т. Ивашкин, С.Ф. Галимова, М.В. Маевская // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 4. – С. 50 – 57.
85. Bocharov G. Underwhelming the immune responses / G. Bocharov, B. Ludewig, A. Bertoletti // Virol. – 2004. – Vol. 78. – № 5. – P. 2247 – 2254.
86. Iannacone M. Neutrophils and platelets in the pathogenesis of liver disease induced by cytotoxic T lymphocytes / M. Iannacone, G. Sitia, M. Isogawa // TSRI Scientific Report – 2004. – Vol. 300. – P. 622.
87. Kharkoo S. I. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection / S. I. Kharkoo, C. L. Trio, M. P. Martin // Science. – 2004. – Vol. 305. – P. 872.
88. Matthias J. B. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / J. B. Matthias, M. Menuawy, K. H. Boeker // Liver Int. – 2003. – Vol. 23. – № 6. – P. 420 – 425.
89. Вовк А. Д. Поєднане застосування урсодезоксихолевої кислоти і рекомбінантного інтерферону-а2b при хронічному гепатиті С / А. Д. Вовк, О. Б. Архипенко // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4. – С. 63 – 67.
90. Возіанова Ж. І. Перспективи та особливості застосування деяких препаратів а2а інтерферону в лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити / Ж. І. Возіанова, М.Ч. Корчинський // Сучасні інфекції. – 2002. –№ 3. – С. 34 –44.
91. Громашевська Л. Л. Особливості біохімічних досліджень при вірусних гепатитах В і С / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 3. – С. 3 – 11.
92. Журкин А. Т. Монотерапия рекомбинантньым интерлейкином-2 (ронколейкином) больных хроническим гепатитом С / А. Т. Журкин, С. Л. Фирсов, И. В. Хомченко // Клиническая медицина. – 2002. – № 11 – С. 54 – 54.
93. Серов В. В. Хронический вирусный гепатит / В. В. Серов, З. Г. Апросина. – М. : Медицина. – 2002. – 383 с.
94. Клиническая иммунология : руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Е.И. Соколова. – М. : Медицина, 1998. – 272 с.
95. Клиническая иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. А. В. Караулова. – М. : Медицинское информационное агентство, 1999. – 604 с.
96. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростщфф, Д. Мейл ; пер. с англ. – М : Мир, 2000. – 592 с.
97. Игнатов П. Е. Иммунитет и инфекция / П.Е Игнатов. М.: Время. – 2002. – 352 с.
98. Бажора Ю. И. Введение в иммуногенетику: лекции / Ю. И. Бажора. – Одеса : Одес. гос. мед. ун-т. – 2000. – 72 с.
99. Бажора Ю. I. Клінічна імунологія / Ю. I. Бажора, В. М. 3апорожан, В. Й. Кресюн, I. M. Годзієва. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т. – 2000. – 384 с.
100. Змушко Е. И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Змушко Е. И., Белозеров Е. С., Митин Ю. А. – С-Пб. : Питер – 2001. – 576 с.
101. Вовк А. Д. Актуальные вопросы лечения больных хроническим гепатитом С / А. Д. Вовк // Мир вирусных гепатитов. – 2000. – № 10. – С. 5 – 6.
102. Маріевський А. П. Антитіла до вірусу гепатиту С у різних груп населення / А. П. Маріевський, А. Л. Гураль., В. І. Шагінян // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 2. – С. 55 – 56.
103. Barnaba V. Selective expansion of cytotoxic T lymphocytes with CD4+ CD56+ surphace phenotype and a T helper type 1 profile of cytokine secretion in the of patients chronically infected with hepatitis B virus / V. Barnaba, A. Franco, M. Paroli // J. Immunol. – 1994. – Vol. 152. – P. 3074 – 3087.
104. Fanning L. J. Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population / L. Fanning, J. Levis, E. Walsh // Hepatology. – 2000 Jun. –Vol. 31 (6). – P. 1334 – 1337.
105. Rehermann B. Cell mediated immune response to the hepatitis C virus / B. Rehermann // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2000. – Vol. 242. – P. 299 – 325.
106. Par G. Decrease in CD3 CD8 Tcell count and low perforin expression in associated with an impairment of natural killer cell activity in hepatitis C virus (HCV) infection. The enchancing effects of interferon α 2b treatment / G. Par, A. Par, D. Rukavina // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32, suppl. N 2. – P. 93.
107. Рябоконь О. В. Ефективність противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С / О. В. Рябоконь, Ю .М. Колесник, Д. П. Іпатова // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 3. – С. 15 – 20.
108. Скляр Л. Ф. Роль системы цитокинов в гепатоцеллюлярном повреждении при хроническом гепатите С / Л. Ф. Скляр // Медицинская иммунология. – 2006. – №1. – С. 81 – 86.
109. Ивашкин В. Т. Система цитокинов у больных хроническим гепатитом С при лечении інтерфероном-α / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина // Терапевтический архив. – 2002. – №2. – С. 37 – 41.
110. Нейко Є. М. Вплив ів на перебіг хронічного гепатиту С / Є. М. Нейко, Н. Г. Вірстюк / Є. М. Нейко, Н.Г. Вірстюк // Журн. АМН України – 2001. – Т.7, № 3. – С. 576 – 583.
111. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котлов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2., № 3. – С. 20 –27.
112. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе и терапии инфекционных заболеваний / А. С. Симбирцев : материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. – СПб. – 2003. – С. 353 – 354.
113. Рябоконь О. В. Вміст у сироватці крові ів TX 1 та TX 2 типів у хворих на хронічний гепатит С залежно від реплікативної активності вірусу / О. В. Рябоконь, Ю. М. Колесник // Лабораторна діагностика. – 2002. – № 4. – С. 11 – 12.
114. Сенников С. В. Методы определения цитокинов / С. В. Сенников, А. Н. Силков // Цитокины и воспаление. –2005. – Т.4, №1 – С. 23 – 27.
115. Kobayashi K. Profiles of cytokines produced by CD4 – positive T lymphocytes stimulated by anti - CD3 antibody in patients with chronic hepatitis C. / K. Kobayashi, Т. Ishii., M. Igarashi // J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33. – P 500 – 507.
116. The antiviral compound ribavirin modylates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus - specific immune responses / C. Hultgren, D. R. Milich, O. Weiland [et al.] // J. Gen. Virol. – 1998. – Vol. 79. – P. 2381 – 2391.
117. Lohr H. F. The cellular immune responses induced in the follow – up of interferon – alfa treated patients with chronic hepatitis C May determine the therapy outcome / H. F. Lohr, G. Gerken, M. Roth // J. Hepatology. – 1998. – Vol. 29. P. – 524 – 532.
118. Fan X. G. Circulating Th1 and Th2 cytokines in patients with hepatitis C virus infection / X. G. Fan, W.E Liu // Mediators Inflamm. – 1998. – Vol. 7. – P. 295 – 297.
119. Osna N. Chronic hepatitis C: T - helper 1/T - helper 2 imbalance could cause virus persistence in peripheral blood / N. Osna, G. Silonova, N. Vilgert // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1997. – Vol. 57. – P. 703 – 710.
120. Kobayashi K. Profiles of cytokines produced by CD4 – positive T lymphocytes stimulated by anti - CD3 antibody in patients with chronic hepatitis C / K. Kobayashi, M. Ishii, T. Igarashi // J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33. – P. 500 – 507.
121. The antiviral compound ribavirin modylates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus – specific immune responses / C. Hultgren, D. R. Milich., O. Weiland, M. Sallberg // J. Gen. Virol. – 1998. – Vol. 79. – P. 2381 – 2391.
122. Ferrari C. A. Antiviral cell-mediated immune responses during hepatitis В and hepatitis С virus infections / C. A. Ferrari, A. Penna, A. Bertoletti // Recent Results Cancer Res. – 1998. – Vol. 154. – P. 330 – 336.
123. Bassett S. E. Analysis of hepatitis C virus – inoculated chimpanzees reveals unexpected clinical profiles / S. E. Bassett, K. M. Brasky, R. E. Lanford // J. Virol. – 1998. – Vol. 72. – P. 2589 – 2599.
124. 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 // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 424 – 429.
125. Gerlach J. T. Reccurence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4+ T cell response in acute hepatitis C / J. T. Gerlach, H. M. Diepolder, M. K. Jung // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P. 933 – 941.
126. Tsai S. L. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C chronicity / S. L. Tsai, Y. F. Liaw, M. H. Chen // Hepatology. – 1997. – Vol. 25. – P. 449 – 459.
127. Phenotyping of intrahepatic and peripheral blood lymphocytes in patients with chronic hepatitis C / A. Tran, G. Yang, A. Doglio [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42. – P. 2495 – 2500.
128. The antiviral compound ribavirin modylates the T helper (Th) 1 / Th2 subset balance in hepatitis B and C virus – specific immune responses / C. Hultgren, D. R. Milich, O. Weiland [et al.] // J. Gen. Virol. – 1998. – Vol. 79. – P. 2381 – 2391.
129. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20 – year multicenter study / M. Wiese, F. Berr, M. Lafrem [et al.] // J. Hepatol. – 2000. – Vol.32. – P. 91 – 96.
130. Субпопуляции лимфоцитов и уровень провоспалительных цитокинов в крови больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом С+В / Д. Х. Курамшин, Н. П. Толоконская, В. С. Кожевников [и др.] // Журн. микробиол. – 2002. – № 1. – С. 42 – 48.
131. Содержание цитокинов Тх 1 и Тх 2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д. Х. Курамшин, Н. П. Толоконская, А. Н. Силков и др. // Журн. микробиол. – 2001. – № 1. – С. 57 – 61.
132. Differential CD4 and CD8 T-cell responsiveness in hepatitis C virus infection / K. M. Chang, R. N. Thimme, J. J. Melpolder [et al.] // Ibid. – 2001. – Vol. 33. – P. 267 – 276.
133. Liver – derived CTL in hepatitis C virus infection: breadth and specificity of responses in a cohort of persons with chronic infection / D. K. Wong, D. D. Dudley, N. H. Afdhal [et al] // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160. – P. 1479 – 1488.
134. Влияние терапии интерфероном-альфа на показатели иммунного статуса больных хроническим гепатитом С / С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина, С. А. Луговская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – №1. – Прилож. №12 – С. 14.
135. Характеристика иммунного ответа при хронической HCV-инфекции / С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина, С. А. Луговская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 1. – Прилож. №12 – С. 14.
136. Лучшев В. И. Вирусный гепатит С – глобальная проблема нашего времени : лекция / В. И. Лучшев, Б. И.Санин, С. Н. Жаров // Рос. медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 40 – 45.
137. Limited Humoral Immunity in Hepatitis C Virus Infection / M. Chen, M. Sallberg, A. Sonnerborg [et al.] // Gastroenterology. – 1999. – N 116. – P. 135 – 143.
138. Динамика образования антител у больных гепатитом С к различным эпитопам вируса / А. Т. Журкин, А. А. Колобов, А. И. Артюхов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – №1. – Прилож. № 12 – С. 10.
139. Гуморальна імунна відповідь до структурних та неструктурних білків вірусу гепатиту С при різних варіантах активності інфекційного процесу / Д. Є. Телегін, Б. А. Герасун, О. Б. Ворожбит [та ін.] // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителя и их исходы. – Киев, 2001. –С. 141 – 146.
140. Особенности гуморального ответа и спектра сывороточных антител к вирусу гепатита С при хронической HCV-инфекции / В. В. Карпов, В. С. Малышев, Т. И. Щербакова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – №1. – Прилож. № 12. – С. 13.
141. Вирусспецифические антитела и интерферонотерапия при хроническом гепатите С / А. С. Логинов, Т. Н., Царегородцева, М. М. Зотина [и др.] // Тер. арх. – 2001. – № 1. – С. 52 – 54.
142. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и алергологія : пособие [для студ., лікарів-інтернів…] / Г. Н. Дранник. – К. : ООО «Поліграф плюс». – 2006. – 482 с.
143. Лукина Е. А. Лимфопролиферативные синдромы у больных хроническим гепатитом С / Е. А. Лукина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – №4. – С. 54 – 55.
144. Ешану В. С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени / В. С. Ешану // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 5. – С. 11 – 16.
145. Володина Л. В. Изучение цитокинового профиля у женщин детородного возраста инфицироанных вирусом гепатита С / Л. В. Володина, Е. И Гревцова, В.И. Мищук // Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика : материалы VII Рос. научно-практ. конф. с междунар. участием, (Москва, 29-31 мая 2007 р.). – М., 2007. – С. 23 – 25.
146. Нестерова И. В. Физиологическая роль нейтрофильных гранулоцитов в поддержании иммунного гомеостаза / И. В. Несторова // Rus. J. Immunol. – 2004. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 17.
147. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени / С. Н. Маммаев, Ю. О. Шупелькова, А. А. Левина [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 5. – С. 30 – 34.
148. Мезенцева М. В. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии / М. В. Мезенцева, А. Н. Наровлянский Т. П. Оспельникова // Вопр. вирусологии. – 2002. – № 1. – С. 44 – 47.
149. Собчак Д. М. Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С при различной гистологической активности / Д. М. Собчак, Э. А. Монакова // Клин. медицина. – 2004. – № 4. – С. 49 – 52.
150. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. и др. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите // Тер. архив. – 2001. – № 2. – С. 17 – 20.
151. Маммаев С.Н Динамика показателей цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении α-интерфероном / С. Н. Маммаев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 1. – С. 39 – 43.
152. Гейвандова Н. И. Цитокины мононуклеарных клеток больных хроническими вирусными гепатитами в динамике интерферонотерапии / Н. И. Гейвандова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол : тезисы шестой Рос. конф. «Гепатология сегодня». – 2001. – № 1. – С. 8.
153. Волчкова Е.В. Сравнительная характеристика динамики регуляторных цитокинов у больных вирусными гепатитами А, В, С / Е. В., Волчкова М. Н. Аленов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол : тезисы шестой Рос. конф. «Гепатология сегодня». – 2001. – № 1. – С. 7.
154. Шульпекова Ю. О. Цитокиновый профиль сыворотки крови больных хроническим вирусным гепатитом С, ассоциированным с 1-3 ростковой цитопенией крови / Ю. О. Шульпекова, С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 6. – С. 58 – 64.
155. Красавцев Е. Л. Уровень некоторых цитокинов и антител к вирусу гепатита С у больных хроническим гепатитом С / Е. Л Красавцев, В. М. Мицура, С. В. Жаворонок // Журн. микробиол. – 2005. – № 5. – С. 103 – 105.
156. Игнатова Т. М. Естесственное течение хронической HCV-инфекции / Т. М. Игнатова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 2. – С. 20 – 30.
157. Малый В. П. Хронический гепатит С: клиника, диагностика и лечение. Лекція / В. П. Малый // Лікування та діагностика. – 2004. – № 2. – С. 18 – 24.
158. Журкин А. Т. Влияние интерлейкина–2 на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С / А. Т. Журкин, С. Л. Фирсов, М. В. Маркова // Эпидем. и инфекционные болезни. – 2001. – № 5. – С. 28 – 31.
159. Бацков С. С. К вопросу об особенностях и взаимосвязи изменений кариотипа лимфоцитов периферической крови и иммунного статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С / С. С. Бацков, С. Н. Колюбаева, В. Н. Акимов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – № 2. – С. 51 – 56.
160. Кетлинский С. А. Роль Т-хелперов 1 и 2 типов в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С. А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. – №2. – С.77. – 79.
161. Система цитокинов / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. В. Хорева [и др.] // Система цитокинов комплемента и современные методы иммунного анализа. – М. – 2001. – С. 5 – 82.
162. Лукина Е. А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов / Е. А. Лукина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т.8. – № 5. – С. 7 – 13.
163. Носик Н. Н. Цитокины при вирусных инфекциях / Н. Н. Носик // Вопросы иммунологии. – 2000. – № 1. – С. 4 – 10.
164. Плейфэр Дж. Наглядная иммунология / Дж. Плейфэр. – М. : «Медицина», 1999. – 96 с.
165. Хаитов Р. М. Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения / Р. М. Хаитов, Б. Н. Пинегин, А. Н. Чередеев // Иммунология. – 1998. – №6. – С. 8– 10.
166. Бережная Н. М. Интерлейкины и регулирование иммунологического ответа при злокачественном росте / Н. М. Бережная // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 45 – 61.
167. Бударина Н. А. Фактор некроза опухоли-α при хроническом гепатите В+С у детей / Н. А. Бударина // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. – С.-Пб. – 2003. – С. 54.
168. Гейвандова Н. И. Цитокиновый профиль больных хроническими вирусными заболеваниями печени / Н. И Гейвандова., А. В Ягода, М. А. Байда // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Прилож. № 9. – Т. Х. – № 1. – С. 21.
169. Семененко Т. А. Иммунологические показатели єффективности лечения хронического гепатита С / Т. А. Семененко // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2005. – № 1. – С. 3 – 9.
170. Фрейдлин И. С. Иммунные комплексы и цитокины / И. С. Фрейдлин, С. А. Кузнецова // Мед. иммунология. – 1999. – Т. 1. – № 1 – 2. – С. 27 – 36.
171. Хаитов Р. М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14 – 17.
172. Ильина Н. И., Гудима Г. О. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция / Н. И. Ильина, Г. О. Гудима // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – № 3. – С. 42 – 44.
173. Симбирцев А. С. ИЛ-2 и рецепторный комплекс ИЛ-2 в регуляции иммунного ответа / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 3 – 8.
174. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61 – 64.
175. Bertoletti A. Different cytokine profiles of intraphepatic T cells in chronic hepatitis В and hepatitis С virus infections [see comments] / A. Bertoletti, M. D'Elios, С. Boni // Gastroenterology. – 1997.– Vol. 112. – P. 193 – 199.
176. Dumoulin F. L. Semiquantitative analysis of intrahepatic cytokine mRNAs in chronic hepatitis C / F. L. Dumoulin A. Bach, L. Leifeld // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 175. – P. 681 – 685.
177. CD3+ induction and cytokine profiles in hepatitis С virus core-specific peripheral blood T lymphocytes / R. Woitas, M. Lechmann, G. Jung, [et al.] // J. Immunol. – 1997. – Vol. 159. – P. 1012 – 1018.
178. Kakumu S. Production of interleukins 10 and 12 by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in chronic hepatitis С virus (HCV) infection / S. Kakumu, A. Okumura, T. Ishikawa // Clin. Exp. Immunol. – 1997. – Vol. 108. – P. 138 – 143.
179. Kakumu S. Serum levels of IL-10, IL-15 and soluble tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptors in type С chronic liver disease / S. Kakumu, T. Okumura, M. Ishikawa // Clin. Exp. immunol. – 1997. – Vol. 109. – P. 458 – 463.
180. 0сна Н. Дисбаланс активности Tx l и 2 типов в патогенезе хронического гепатита С и возможности его коррекции / Н. 0сна, Э. Хагина, Н. И. Вильгерт // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 40 – 43.
181. Cacciarelli T. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis С virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa / T. Cacciarelli, 0. M. Martinez, R. G. Gish // Hepatolog. – 1997. – Vol. 24. – P. 6 – 9.
182. Reiser M. Serum interleukin 4 and interleukin 10 levels in patients with chronic hepatitis С virus infection / M. Reiser, С. G. Marousis, D. R. Nelson // J. Hepatol. – 1997. – Vol. 26 – 471 – 478.
183. Yoshioka K. S. Tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic liver disease / K. S.Yoshioka, M. S. Kakumu, Y. У. Arao // Hepatology. – 1989. – Vol. 10. – P. 769 – 773.
184. Larrea E. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C / E. Larrea, N. Garcia, C. Qian // Hepatology. – 1998. – Vol. 23. – P. 210 – 217.
185. Фактор некроза опухоли – α при хронических гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции / А. В. Ягода, Н. И. Гейвандова, Ш. М. Хубиев [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 36 – 38.
186. Журкин А. С. Продукция цитокинов и интерферонотерапия у больных хроническими вирусными гепатитами / А. С. Журкин, С. В. Соловьев // Эпидем. и инфекционные болезни. – 1999. – № 5. – С. 27 – 29.
187. Барбакадзе Г. Г., Сулаберидзе Г. Т., Квиташвили М.А., Пипия Г.В. Экспрессия и значение некоторых провоспалительных цитокинов у больных хроническим гепатитом С // Эпидем. и инфекцион. болезни. – 2005. – № 4. – С. 35 –38.
188. Корочкина О. В. Показатели цитокиновой регуляции иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С / О. В. Корочкина, Д. М. Собчак, Е. А. Михайлова., Э. А. Монакова // Клин. Медицина. – 2003. – № 9. – С. 49 – 53.
189. Собчак Д. М. Оценка показателей цитокинового спектра у больных гепатитом С при лечении препаратами интерферона – α / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина, Э. А. Монакова // Тер. Архив. – 2005. – № 2. – С. 70 – 72.
190. Скляр Л. Ф. Ронколейкин в лечении хронических вирусных гепатитов / Л. Ф. Скляр // Эпидем. и инфекционн. болезни. – 2005. – № 2. – С. 28 – 32.
191. Львов Д. К. Вирусные гепатиты С и G / Львов Д. К. // Вопр. вирусол. – 2000. – № 2. – С. 54 – 58.
192. Коморовський Р. Р., Лікування хронічних вірусних гепатитів : сучасний стан і перспектива / Р. Р. Коморовський, С. В. Сніцаренко // Інфекц. хвороби. – 1998. – № 2. – С. 40 – 45.
193. Нейко Є. М. Вірусологічна діагностика та етіотропна терапія хронічних вірусних гепатитів / Є. М. Нейко, Р. С Новосядлий // Лікування та діагностика. – 2001. – № 3. – С. 28 – 32.
194. Антонова Т. В. Основные направления терапии вирусных гепатитов / Т. В. Антонова // Новости медицині и фармации. – 2002. – № 9-10. – С. 22.
195. Амброзайтис А. Терапія рекомбінантним людським інтерфероном α2b хронічного гепатиту С та її результати / А. Амброзайтис, Л. Балсютена, В. А. Бумеліс // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 2. – С. 39 – 43.
196. Бабак О. Я. Перспективное направление в лечении хронических вирусных гепатитов В и С / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко, В. А. Игнатов // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 2. – С. 39 – 43.
197. Блохіна Н. П. Сучасні уявлення про комбіновану терапію інтроном А і ребетолом хворих на хронічний гепатит С / Н. П. Блохіна // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 4. – С. 53 – 56.
198. Бондаренко А. Л. Неблагоприятные прогностические иммунологические факторы прогрессирования цирроза печени у больных ХВГС / А. Л. Бондаренко., С. В. Баромзина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14. – № 4. – С. 54 – 59.
199. Василенко В. И. Эффективность лечения гепатита С у молодых мужчин реафероном – отечественным интерфероном α2b / В. И Василенко, С. В. Плюсник, А. В. Киселев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – Т. 13. – № 2. – С. 51 – 58.
200. Волчек И. В. Опыт использования препаратов рекомбинантных интерферонов для индивидуализированной монотерапии больных с хроническим гепатитом С / И. В. Волчек, Н. И. Нестеров, Т. В. Сологуб // TERRA MEDICA. – 2002. – № 4. – С. 3 – 4.
201. Громова Н. И. Клиническая эффективность этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С / Н. И. Громова, Б. П. Богомолов // Клин. медицина. – 2003. – № 1. – С. 48 – 51.
202. Ивашкин В. Т. Лечение хронического гепатита С в России / В. Т. Ивашкин, М. Ю. Надинская // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 4. – С. 51 – 53.
203. Ивашкин В. Т. Веро-рибавирин в лечении больных хронического гепатита С / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская., А. В. Лапшин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 6. – С. 80 – 84.
204. Ивашкин В. Т. Новый шанс победить гепатит С / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // Клин. перспективы гастроэнтерологии, колопроктологии. – 2002. – № 2. – С. 25 – 28.
205. Кобрин Т. І. Критерії ефективності інтерферонотерапії у хворих з хронічним гепатитом С за показниками HCV-віремії в динаміці лікування: огляд / Т. І. Кобрин // Сучасні інфекції. – 2002. – № 2. – С. 83 – 86.
206. Крель П. З Успех комбинированной терапии пегинтерфероном и ребетолом / П. З. Крель, Е. Н. Никулкина, Т. Н. Лопаткина // Врач. – 2004. – № 2. – С. 54 – 56.
207. Крель П. З. Современная терапия хронического гепатита С: индукционная, индивидуализированная по весу, с оценкой раннего вирусологического ответа / П. З. Крель, Т. Н. Лопаткина., Э. Н. Бурневич // Инфекционный контроль. – 2004. – № 1. – С. 35 – 37.
208. Крель П. З. Комбинированная терапия интроном А и ребетолом хронического гепатита С: наиболее эффективный режим лечения / П. З. Крель, Е. Н. Никулкина, Т. Н. Лопаткина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12. – № 2. – С. 51 – 54.
209. Кузнецов Н. И. Вирусный гепатит С // Рос. семейный врач. – 2004. – Т. 8. – № 3. – С. 4 – 8.
210. Лобзин Ю. В. Фармаэкономический анализ терапии α-интерфероном хронического гепатита С с минимальными гистологическими изменениями в печени / Ю. В. Лобзин, П. Ф. Хвещук, А. В. Рудакова // Эпидем. и инфекционные болезни. – 2002. – № 1. – С. 30 – 33.
211. Лопаткина Т. Н. Современная противовирусная терапия хронического гепатита С / Т. Н. Лопаткина // Клин. фармакология и терапия // 2002. – № 1. – С. 11 – 14.
212. Маевская М. В. Прогресс в лечении гепатита С / М. В. Маевская // Клин. фaрмакологическая терапия. – 2003. – Т. 12. – С. 28 – 32.
213. Мартинюк Г. А. Застосування противірусних препаратів у хворих на хронічниі гепатити В і С та їх побічна дія / Г А. Мартинюк, Й. В. Шахгільдян, Р. О. Харитонюк // Клін. проблеми боротьби з інфекційними хворобами : матеріали VI з′їзду інфекціоністів України. – Одеса. – 2002. – С. 324 – 326.
214. Никитин И. Г. Пегилированные интерфероны – альфа : новые возможностив лечении хронического гепатит С / И. Г. Никитин // Сучасні інфекції. – 2003. – № 1. – С. 120 – 128.
215. Никитин И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра / И. Г. Микитин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 6. – С. 11 – 16.
216. Рекомендации по лечению гепатита С: (согласительная конференция по лечению гепатита С). – Париж, Франция, 27-28 февраля, 2002 // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 2. – С. 4 – 12.
217. Рации Г. Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитах / Г. Рации // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 5. – С. 58 – 65.
218. Фролов В.М. Практичний досвід лікування хронічного гепатиту С / В. М. Фролов, Н. І. Хомутянська // Клін. проблеми боротьби з інфекційними хворобами : матеріали VI з’їзду інфекціоністів України. – Одеса. – 2002. – С. 379 – 381.
219. Alberti A. Hepatitis C. Epidemiology Update / A. Alberti // Pegintron Investigations Update Meeting. – Barcelona, Spain. – 2002.
220. Сравнительный анализ некоторых показателей иммунитета при желтушных формах гепатитов В, С, и В+С / Д. А. Гусев, К. В. Жданов, Ю. В.Лобзин [та ін.] // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3. – № 2. – С. 217 – 218.
221. Чистова Л. В. Новая классификация хронических гепатитов (Лос –Анджелес, 1994) и основные принципы их патогенетической терапии / Л. В. Чистова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – № 3. – С. 55 – 61.
222. Отдаленные результаты интерферонотерапии острого HCV-гепатита / И. Г. Никитин, С. Л. Кузнецов Г. И. Сторжаков [та ін.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 1 – С. 50 – 53.
223. Цурикова Н. Н. Острый вирусный гепатит С: вопросы ранней терапии рекомбинантным альфа-интерфероном: Автореф. дис…канд. мед. наук. : спец. 14.00.10 «Инфекционные болезни» / Н. Н. Сурикова – М. – 2002. – 25 с.
224. Лусс Л. В. Принципы назначения иммуномодулирующей терапии в клинике / Л. В. Лусс // Цитокины и воспаление. – 2005. – Том 4. – № 3. – С. 45 – 48.
225. Нестерова И. В. Особенности функционирования противовирусногго иммунитета / И. В. Нестерова // – 2005. – Том 4. – № 3. – С. 89 – 94.
226. Ясеновой С. П. Досвід застосування препарату Імунофан у монотерапії хворих на гепатит С / С. П. Ясеновой, В. І. Матяш, В. Б. Шевчук // Нова медицина. – 2004. – № 6 (17). – С. 40 – 41.
227. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / [Лебедев В. В., Шелепова Т. М., Степанов О. Г. и др.] ; под ред. В. И. Покровского. – М. – 1998. – С. 118.
228. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана у больных хроническим гепатитом В / [Малеев В. В., Змызгова А. В., Максимов С. Л., Борзунов В. М.] // Опыт применения препарата имунофан в терапии инфекционных болезней. – 2004.– 50 c.
229. Інструкція для медичного застосування препарату Імунофан // реєстраційне посвдчення № UA/ 0318/01/01.
230. Широбоков В. П. Застосування швидких тестів у лабораторній діагностиці інфекційних хвороб : методичні рекомендації / В. П. Широбоков, І. В. Дзюб лик, С. Г. Вороненко. – К. – 2006. – 31 с.
231. Jendrassik L. Vereinfachte fotometriche methode zur Bestimnung des Blutbilirubinas / L. Jendrassik, P. Grof // Biochem.ztsch. – 1938. – № 297. – Р. 81 – 82.
232. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике : cправочник / В. В. Меньшико, Л. Н. Делекторская, Р. Г. Золотницкая. – М. : Медицина. – 1987. – 368 с.
233. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней / Ю. В. Лобзина . – Спб: «Фолиант». – 2001. – 384 с.
234. Кingsley G.A. Rapid method for separation of serum albumin and globulin / G.A. Кingsley // L. Biol. Chemistry. – 1940. – Vol. 133. № 3. – Р. 731 – 737.
235. Чернохвостова Е.В. Количественное определение иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии в геле: методические указания / Е. В. Чернохвостова, Г. П Герман, С. Я. Гольдерман. – М. – 1975. – 12 с.
236. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigenes by simple radial vimmunodiffusion / G. Mancini, A. Garbonaza, J. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 1. – P. 235 – 264.
237. Barnaba V. Selective expansion of cytotoxic T lymphocytes with CD4+ CD56+ surphace phenotype and a T helper type 1 profile of cytokine secretion in the of patients chronically infected with hepatitis B virus / V. Barnaba, A. Franco, M. Paroli // J. Immunol. – 1994. – Vol. 152. – P. 3074 – 3087.
238. Фролов В. М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов : диагностическое и прогностическое значение / В. М. Фролов, В. Е. Рычнев // Rev. Invest. Clin. – 1999. – Sep. – Oct. 51 (5). – P. 315 – 322.
239. Koziel M. J. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis С virus infection / M. J. Koziel // J.Viral Hepat. – 1997. – № 4. – Suppl. 2. – P. 31 – 41.
240. Лапач С. Н. Статистические методі в медико-биологмческих исследованиях с использованием Exel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К. : Морион, 2000. – 320 с.
241. Покровский В.И. Имунофан – пептидный препарат нового поколения в лечение инфекционных и онкологических заболеваний: свойства, область применения / В.И. Покровский, В.В. Лебедев, Т. М. Шелепова // Практ врач. – 1998. – № 12. – C. 14 – 15.
242. Zeuzem S. Peginterferon - alfa2a in patients with chronic hepatitis C / S. Zeuzem, S. J. Feinman Rasenack // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 23. – P. 1666 – 1672.
243. Patel K. Peginterferon alpha-2b: a new approach to improving response in hepatitis C patients / K. Patel., J. McHutchinson // Expert. Opin. Pharmacother. – 2001. – Vol. 2, №8. – P. 1307 – 1315.
244. Pol S., Nalpas B., Bourliere M. Et al. Combination of ribavirin and interferon-alpha surpasses high doses of interferon-alpha alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C // Hepatology – 2000. – Vol. 31. – P. 1338 – 1344.
245. Определение антител к различным антигенам вируса гепатита С / Н. Д. Ющук, О. Л. Огиенко, И. И. Круглов [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. – № 4. – С. 18 – 22.

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