

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ВЕДУЩЕЕ ВЫСШЕЕ УЧЕБНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.36-002-036.12+616-097]:615.37

Мицура Виктор Михайлович

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА  
В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

14.00.10 - инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Минск 2004

**Работа выполнена** в Гомельском государственном медицинском университете на кафедре инфекционных болезней.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Жаворонок С. В.,  
Гомельский государственный медицинский университет, профессор кафедры инфекционных болезней, ректор.

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, чл.-кор. БАМН Цыркунов В. М.,  
Гродненский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой инфекционных болезней;

доктор медицинских наук, профессор Карпов И. А.,  
Белорусский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой инфекционных болезней.

**Оппонирующая организация:**

Витебский государственный медицинский университет

Защита состоится « 3 » марта 2004 года в 15-30 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при Белорусском государственном медицинском университете по адресу: 220116 г. Минск, пр. Дзержинского, 83, тел. 272-55-98

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государственного медицинского университета

Автореферат разослан «29» января.. 2004 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
доктор медицинских наук, профессор

  
Г.Н. Чистенко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### *Актуальность темы диссертации*

Хронический гепатит С (ХГС) - распространенное заболевание, для которого характерно, как правило, малосимптомное течение и отсутствие специфических клинико- биохимических признаков. При этом гистологические изменения в ткани печени могут прогрессировать, приводя к циррозу печени и первичной гепатокарциноме (Соринсон С.Н., 1998). Гепатит С- вирусная инфекция широко распространена в Республике Беларусь, причем количество хронических форм неуклонно возрастает (Карпов ИА., 2002).

В диагностике и лечении ХГС имеются несомненные достижения. Однако в этой области остается много нерешенных вопросов. Так, продолжают обсуждаться как диагностические методы, позволяющие надежно распознавать данное заболевание, так и подходы к его лечению (Жаворонок СВ. и др., 1998). Изучается роль иммунной системы в патогенезе ХГС для разработки новых, более эффективных способов лечения (Титов Л.П., 1999).

Центральную роль в элиминации вируса играет Т-клеточное звено иммунитета. Основными молекулами, координирующими действие иммунных клеток, являются цитокины, которые определяют эффективность иммунного ответа и течение воспалительного процесса в печени. Значение факторов гуморального и клеточного иммунитета, роль цитокинов в патогенезе хронического гепатита С изучено еще недостаточно (Маммаев С.Н., 2001).

В клинической практике на данном этапе наиболее эффективными при ХГС считаются препараты а-интерферона (а-ИФН), дающие до 25% случаев стойкой ремиссии (Ключарева А.А., 2000). Интерферонотерапия как разновидность иммунотерапии должна базироваться на адекватной оценке иммунного статуса. Исследование роли иммунной системы в процессе терапии а-ИФН имеет особое значение, так как показано, что неэффективность интерферонотерапии зачастую связана с иммунными нарушениями у больных ХГС (Никитин И.Г. и др., 1999; Макашова В.В. и др., 2002). В настоящее время, учитывая сложность, дороговизну, побочные эффекты и недостаточную результативность интерферонотерапии, остается актуальным поиск новых подходов к лечению ХГС. Использование иммуномодулирующей терапии, в том числе цитокинотерапии, в комплексном лечении больных ХГС приобретает большой научный и практический интерес (Цыркунов В.М. и др., 2002).

Настоящая работа посвящена комплексному изучению нарушений клеточного и гуморального иммунитета при интерферонотерапии хронического гепатита С и возможностям иммунокоррекции. Полученные результаты позволят определить роль параметров иммунной системы для эффективности интерферонотерапии и обосновать необходимость дополнительной иммунокоррекции с помощью препарата интерлейкина-2 (ИЛ-2).

***Связь работы с крупными научными программами, темами***

Диссертация выполнена на базе кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского института (зав. кафедрой - к.м.н., доцент Е.Л. Красавцев). Исследования выполнялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского ГМУ в рамках темы НИР «Исследование патогенетических механизмов соматических заболеваний инфекционной природы и разработка новых методов диагностики и лечения» (№ ГР 20031602 от 01.07.2003 г.), а также темы НИР «Разработать и организовать производство диагностических иммуноферментных наборов: конфирматорный тест HBsAg, ИФА набор для выявления HBsAg с чувствительностью 0,1 нг/мл и ИФА набор для определения спектра антител к вирусу гепатита С» в рамках ГНТП 02.06 «Инфекции и медицинские биотехнологии» (№ ГР 20032896 от 29.09.2003 г.).

***Цель исследования:***

Оптимизация терапии хронического гепатита С на основании комплексного изучения клеточного и гуморального иммунного ответа при лечении препаратами  $\alpha$ -интерферона.

***Задачи исследования:***

1. Изучить закономерности и клиническое значение циркуляции антител к отдельным структурным и неструктурным антигенам вируса гепатита С, а также аутоантител к структурам ткани щитовидной железы у больных хроническим гепатитом С, получающих интерферонотерапию.
2. Изучить закономерности и клиническое значение Т- и В- клеточного иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С в зависимости от получаемой интерферонотерапии.
3. Обосновать необходимость иммунокоррекции при терапии хронического гепатита С препаратами  $\alpha$ -интерферона.
4. Оценить клиническую и иммунологическую эффективность комбинированной терапии препаратами  $\alpha$ -интерферона и интерлейкина-2 у больных хроническим гепатитом С.

***Объект и предмет исследования***

Объектом исследования были больные ХГС, проживающие в городе Гомеле и Гомельской области, получающие терапию препаратами  $\alpha$ -интерферона либо комбинированную с интерлейкином-2 терапию.

Предмет исследования - комплекс клинико-лабораторных и иммунологических параметров у больных ХГС на фоне терапии препаратами  $\alpha$ -интерферона и комбинированной терапии.

**Методология и методы проведения исследования**

В работе использованы следующие методы:

1. Клинические: опрос, осмотр, пальпация, перкуссия, анализ историй болезни; общеклинический анализ крови с подсчетом формулы крови и гематологических показателей интоксикации: ЛИ, ЛИИ, ККП, ГПИ.
2. Биохимические: диагностика биохимических синдромов поражения печени (цитоллиз, холестаза, гепатодепрессивный, мезенхимально-воспалительный).
3. Иммунологические:
  - а) показатели гуморального иммунитета:
    - специфические: определение антител к HCV и его отдельным антигенам (анти-HCV общие и IgM, антитела к core-, NS3-, NS4-, NS5- белкам HCV);
    - неспецифические: определение иммуноглобулинов классов IgG, IgA и IgM в сыворотке крови;
    - аутоантитела к структурам щитовидной железы: тиреоглобулину (анти-ТГ) и тиреопероксидазе (анти-ТПО).
  - б) показатели клеточного иммунитета: определение абсолютного и относительного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, их активной популяции, ТФР-Т-хелперов (Тх), ТФЧ-Т-супрессоров (Тс), соотношения Тх/Тс (иммунорегуляторный индекс, ИРИ), В-лимфоцитов, «нулевых» (ни Т, ни В) лимфоцитов, а также количественное определение цитокинов Тх1 (ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ ) и Тх2 (ИЛ-4).
  - в) показатели макрофагального звена и функции фагоцитоза: фагоцитарный индекс и фагоцитарное число; количественное определение цитокина ИЛ-1 $\beta$
4. Инструментальные: ультразвуковая диагностика органов брюшной полости и забрюшинного пространства с проведением по показаниям пункционной биопсии печени под УЗИ - контролем, изучение патогистологического материала.
5. Статистические методы:
  - а) метод вариационной статистики Фишера-Стьюдента;
  - б) методы непараметрической статистики для проверки гипотезы о различии в независимых и зависимых группах: тест Манна-Уитни, парный тест Вилкоксона; критерий Краскела-Уоллиса для множественных сравнений;
  - в) точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$  для оценки значимости различия частот наблюдений;
  - г) однофакторный корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $r_s$  и его уровней значимости  $p$ .

#### 4.

##### ***Научная новизна работы и значимость полученных результатов***

Впервые при комплексном исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных ХГС, получающих препараты  $\alpha$ -ИФН, выявлено, что интерферонотерапия вызывает нарушения клеточного звена иммунитета (снижение Т-лимфоцитов и Т-хелперов, повышение «нулевых» лимфоцитов) с дисбалансом цитокиновой регуляции (повышение уровней Тх 1-цитокинов ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ , Тх2-цитокина ИЛ-4, а также продуцируемого макрофагами ИЛ-1(3).

На фоне интерферонотерапии развивается вторичный Т-клеточный иммунодефицит, причем риск его возникновения возрастает при увеличении дозы полученного интерферона и длительности интерферонотерапии.

Впервые предложена и патогенетически обоснована схема комбинированного применения препарата рекомбинантного ИЛ-2 (ронколейкин) в сочетании с препаратами  $\alpha$ -ИФН для лечения больных ХГС, имеющих низкую биохимическую и гистологическую активность процесса, а также при наличии исходного иммунодефицитного состояния или его развитии на фоне интерферонотерапии. Использование этой схемы приводит к увеличению Т-лимфоцитов и их активной популяции, снижению общего IgM сыворотки, устранению дисбаланса цитокиновой регуляции со значимым снижением ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$  и позволяет достичь полного ответа у 42,3% больных, частичного-у 23,1%.

##### ***Практическая значимость полученных результатов***

Доказано формирование иммунодефицитного состояния (ИДС), требующего коррекции, у больных ХГС и зависимость его от полученной дозы  $\alpha$ -интерферона и длительности интерферонотерапии.

Обоснована целесообразность динамического иммунологического обследования больных ХГС, получающих интерферонотерапию, с помощью тестов 1 уровня в качестве скрининг-метода, что позволит своевременно диагностировать развитие вторичной иммунной недостаточности и провести ее коррекцию. Наиболее информативными тестами для оценки клеточного иммунитета являются содержание Т-лимфоцитов и Тх, ИРИ.

Антитела к NS5 белку HCV и анти-HCV IgM являются дополнительными маркерами вирусной репликации и активности процесса и могут использоваться в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии.

Из показателей системы иммунитета наиболее информативными для прогноза эффективности интерферонотерапии при ХГС являются уровень лейкоцитов, Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, ИРИ, фагоцитарного индекса и уровни цитокинов ИЛ-4, ИЛ-1 $\rho$  и ФНО- $\alpha$ , а также HCV-специфических антител анти- NS5 и анти-HCV IgM.

Обоснована клинико-иммунологическая эффективность и целесообразность практического использования способа применения ронколейкина совместно с препаратами  $\alpha$ -интерферона для лечения ХГС. Инструкция по применению ронколейкина для лечения ХГС утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

***Основные положения диссертации, выносимые на защиту***

1. У больных ХГС, не получающих лечения препаратами  $\alpha$ -интерферона, имеет место снижение Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, в сыворотке крови больных по сравнению с донорами повышено содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . У 18,7% больных имеется вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета.
2. Интерферонотерапия у больных ХГС приводит к снижению количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, повышению «нулевых» лимфоцитов, а также дисбалансу цитокиновой регуляции с повышением уровней цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-2. У 38,9% больных ХГС на фоне лечения препаратами интерферона возникает вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета, причем вероятность ее развития возрастает при увеличении длительности интерферонотерапии и дозы полученного  $\alpha$ -ИФН. У больных ХГС, получающих интерферонотерапию, частота выявления антитиреоидных антител (анти-ТГ и анти-ТПО) выше по сравнению с больными, получающими базисную терапию.
3. Отсутствие вирусологического ответа на терапию препаратами  $\alpha$ -ИФН ассоциируется с преобладанием функции Тх2 над Тх1, что проявляется у не ответивших повышением цитокина ИЛ-4, снижением содержания Т-лимфоцитов и Тс, а также активацией гуморального иммунитета с повышением количества В-лимфоцитов и продукции ими как специфических антител (антитела к NS5 белку HCV и анти-HCV IgM), так и неспецифических (повышение общего IgG сыворотки).
4. Комбинированная терапия ХГС препаратом ИЛ-2 (ронколейкин) в сочетании с препаратами  $\alpha$ -ИФН способствует активации Т-клеточного звена иммунитета, устранению дисбаланса цитокиновой регуляции со снижением повышенных уровней цитокинов и позволяет достичь полного ответа у 42,3% больных, частичного - у 23,1%.

***Личный вклад соискателя***

Клинические обследования больных, забор крови на иммунологические исследования, определение методом иммуноферментного анализа антител к HCV (анти-HCV общие и IgM, антител к core-, NS3, NS4, NS5), содержания цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ ), антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе; статистическая обработка результатов и написание всех разделов диссертации.

***Апробация результатов диссертации***

Материалы работы докладывались и обсуждались на республиканской научно-практической конференции «Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний» (Гомель, 2001 г.); на VI Республиканской конференции студентов и аспирантов Беларуси (Витебск, 2001 г.); на научно-практической конференции, посвященной Дню медицинской науки (Гомель, 2002 г.); на Пятом международном симпозиуме гепатологов Беларуси (Гродно, 2002 г.); на областном обществе инфекционистов (Гомель, 2002, 2003); на врачебной конференции в Королевской больнице г. Абердин (Великобритания, 2003 г.); на V съезде инфекционистов Республики Беларусь (Минск, 2003).

***Опубликованность результатов***

По материалам диссертации опубликовано 24 печатные работы, в том числе 3 статьи в научных журналах, 13 статей в сборниках научных статей (из них 4 - за пределами Республики Беларусь) и 8 - в сборниках в виде тезисов (из них 5 - за пределами Республики Беларусь). Без соавторов написано 2 работы. Общее количество опубликованных страниц - 72.

***Структура и объем диссертации***

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, клинической характеристики исследуемой группы, трех глав результатов собственных исследований, заключения и выводов, указателя литературы, включающего 112 русскоязычных и 116 иностранных источников, приложения. Работа изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 7 рисунками.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В течение 2000 - 2003 гг. на базе Гомельской областной инфекционной клинической больницы среди лиц, госпитализированных в отделение хронических вирусных гепатитов по клиническим показаниям с диагнозом «Хронический гепатит С» обследовано 112 пациентов.

Среди обследованных больных было 67 мужчин (59,8%) и 45 женщин (40,2%) в возрасте от 15 до 62 лет (средний возраст -  $30,8 \pm 1,2$  лет). По возрасту больные распределились следующим образом: до 20 лет - 24 чел. (21,4%), 21-35 лет - 54 (48,2%), 36-50 лет - 23 чел. (20,5%), более 50 лет - 11 чел. (9,8%).

Диагноз ХГС формулировался в соответствии с классификацией хронических гепатитов, рекомендованной Международным конгрессом гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994 г.) и подтверждался у всех больных обнару-

жением в сыворотке крови антител к HCV (анти-HCV суммарные) при отсутствии маркеров вирусных гепатитов А, В и D, а также ВИЧ. Диагноз у 76 больных был подтвержден обнаружением в сыворотке крови РНК HCV методом полимеразной цепной реакции. Генотип вируса определялся у 10 человек, при этом генотип 1а выявлялся у 1, 1b - у 6 больных, 2а - у 1, 3а - у 2 больных.

Стаж заболевания составил: менее 2 лет - 31 чел. (27,7%), от 2 до 5 лет - 39 чел. (34,8%), от 6 до 9 лет - 23 чел. (20,5%), 10 лет и более - 19 чел. (17,0%).

При выяснении эпидемиологического анамнеза были установлены вероятные пути заражения HCV. У 26 больных (23,2%) путь заражения предположительно связан с гемотрансфузиями, у 19 (17,0%) - с эпизодическим парентеральным введением наркотических препаратов, у 16 (14,3%) в анамнезе были инвазивные медицинские вмешательства, профессиональный контакт с кровью и ее препаратами имелся у 13 больных (11,6%), кадровыми донорами были 5 человек (4,5%), у 4 (3,6%) имелся тесный бытовой либо половой контакт с больными HCV-инфекцией, 3 человека (2,7%) имели татуировки. У оставшихся 26 больных (23,2%) путь заражения предположить не удалось.

Биохимическая активность ХГС на момент обследования в стационаре отсутствовала у 32 больных (28,6%), была минимальной (повышение АЛТ от 1 до 3 норм) у 42 (37,5%), умеренной (повышение АЛТ от 3 до 10 норм) - у 29 (25,9%), высокой (АЛТ свыше 10 норм) - у 9 человек (8,0%).

При морфологическом изучении 70 биоптатов печени определялись степень гистологической активности (индекс гистологической активности по Knodell либо гистологический индекс степени активности) и стадия фиброза (по гистологическому индексу стадии заболевания). Признаки гистологической активности отсутствовали у 1 больного (1,4%), соответствовали минимальной активности у 48 больных (68,6%), умеренной активности - у 21 (30,0%). Фиброз морфологически не определялся у 19 больных (27,1%), слабый фиброз печени (I стадия хронизации) выявлен у 34 (48,6%), умеренный фиброз (II стадия) - у 9 (12,9%), тяжелый фиброз (III стадия) - у 3 больных (4,3%), соответствовал циррозу печени (IV стадия) - у 5 больных (7,1%).

В зависимости от получаемой терапии больные были разделены на 3 группы:

I группа (группа сравнения) - 50 больных ХГС, получающих патогенетическое и симптоматическое лечение (базис-терапия);

II группа - 36 больных ХГС, получающих препараты  $\alpha$ -ИФН. Интерферонотерапия больным II группы проводилась препаратами интерферона- $\alpha_{2a}$  (роферон) и интерферона- $\alpha_{2b}$  (интрон А, реалдирон) с введением препарата в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю.

III группа - 26 больных, получавших комбинированную терапию препаратами  $\alpha$ -ИФН и рекомбинантного ИЛ-2 (ронколейкин). Ронколейкин назначался с согласия пациента в процессе лечения препаратами  $\alpha$ -ИФН. Показаниями для включения ронколейкина в схему лечения ХГС совместно с препаратами  $\alpha$ -интерферона являлось отсутствие биохимической активности или ее минимальный уровень (прогнозируемый низкий ответ на терапию), выявление иммунодефицитного состояния по данным иммунологического исследования до или в процессе лечения. Ронколейкин применялся в дозе 500 000 МЕ в виде внутривенных инфузий 2 раза в неделю в течение 8 недель.

При оценке показателей иммунограммы в качестве контроля использованы иммунограммы 26 клинически здоровых лиц (средний возраст -  $34,4 \pm 2,6$  лет), проживающих в г. Гомеле и Гомельской области, не имеющих маркеров инфицирования гепатотропными вирусами.

В качестве контроля при исследовании уровней цитокинов в сыворотках крови использовались 10 образцов сыворотки безвозмездных доноров, постоянно проживающих в Гомеле и Гомельской области и не имеющих хронических заболеваний и маркеров инфицирования вирусами парентеральных вирусных гепатитов.

Проведено сравнение структуры 1 группы (группа сравнения) со II и III группами по некоторым признакам (пол, возраст, уровни АЛТ) для решения вопроса о возможности их дальнейшего статистического анализа. Исследуемые группы были сопоставимыми по полу, возрасту и уровням АЛТ, что позволило провести статистический анализ данных групп.

В результате проделанной работы проведена характеристика показателей гуморального и клеточного иммунитета у больных ХГС, получающих терапию препаратами  $\alpha$ -интерферона.

#### **Закономерности и клиническое значение специфического и неспецифического гуморального иммунного ответа у больных ХГС при интерферонотерапии**

**Спектр антител к вирусу гепатита С (HCV) у больных ХГС при интерферонотерапии.** У 98,8% больных хроническим гепатитом С выявлены антитела к NS3, антитела к core-белку и NS4 - по 97,6%, у 57,0% - антитела к NS5. У большинства обследованных больных ХГС (96,4%) одновременно выявлялись антитела к core, NS3 и NS4-белкам. В 1,2% антитела к белкам HCV не обнаруживались, несмотря на повторное выявление РНК вируса в крови методом ПЦР. Антитела анти-HCV IgM выявлены у 55,8% больных. При обнаружении анти- NS5 и анти-HCV IgM чаще выявлялся повышенный уровень АЛТ ( $p=0,024$  и  $p=0,001$  соответственно).

Значимые различия в частоте выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM в зависимости от пола, возраста, времени от момента инфицирования отсутство-

вали ( $p > 0,05$ ). На фоне интерферонотерапии (II группа) анти-NS5 и анти-HCV IgM выявлялись у 41,7% больных, в I группе - 68,0% ( $p = 0,018$ ) и 66,0% ( $p = 0,030$ ) соответственно, что свидетельствует о подавлении вирусной репликации и активности ХГС при лечении препаратами  $\alpha$ -ИФН. Антитела к NS5 и анти-HCV IgM могут считаться дополнительными маркерами вирусной репликации и активности процесса при интерферонотерапии ХГС.

Вирусологический ответ на 3-месячный курс интерферонотерапии значимо чаще ассоциировался с отсутствием анти-HCV IgM (68,7%,  $p = 0,021$ ) и анти-NS5 (75,0%,  $p = 0,036$ ). Антитела к NS5 и анти-HCV IgM могут использоваться и в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии.

**Антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе у больных ХГС при интерферонотерапии.** Антитела к структурам щитовидной железы, как маркер аутоиммунизации, присутствовали у 25,0% больных ХГС. У 21,4% больных ХГС выявлены антитела к тиреоглобулину, у 8,0% - антитела к тиреопероксидазе, у 4,5% - анти-ТГ и анти-ТПО выявлялись совместно. Чаще антитела выявлялись у лиц старше 40 лет, причем различие для анти-ТПО оказалось статистически достоверным ( $p = 0,042$ ). При наличии фиброза печени III-IV стадии частота выявления анти-ТГ и анти-ТПО составила 38,9% и 22,2%, что значимо выше, чем при фиброзе 0-11 степени (18,1%,  $p = 0,049$  и 5,3%,  $p = 0,016$  соответственно). У больных, инфицированных 6 лет назад и более, частота выявления анти-ТГ составила 26,2%, анти-ТПО - 16,7%, у больных, со временем от момента инфицирования не более 5 лет - 18,6% ( $p > 0,05$ ) и 2,9% ( $p = 0,009$ ) соответственно. С увеличением длительности заболевания и стадии ХГС увеличивается продукция антигиреоидных антител, причем анти-ТПО является более чувствительным маркером, чем анти-ТГ.

Различия в частоте выявления антител в зависимости от уровня повышения АЛТ отсутствовали ( $p > 0,5$ ), поэтому можно предположить, что процесс поликлональной активации В-лимфоцитов с продукцией аутоантител патогенетически не связан с синдромом цитолиза гепатоцитов.

У лиц, получающих препараты  $\alpha$ -ИФН, частота выявления анти-ТГ составила 35,5%, анти-ТПО - 16,1%, что значимо превышает аналогичные показатели в группе лиц, получающих базисную терапию (16,0%,  $p = 0,025$ , и 4,9%.  $p = 0,049$  соответственно). Выявление анти-ТГ и анти-ТПО в высоких титрах у 2 больных позволило заподозрить наличие аутоиммунного тиреоидита, подтвержденного впоследствии при комплексном обследовании.

Сравнивалась частота выявления антигиреоидных антител у больных ХГС в зависимости от вирусологического ответа через 3 месяца интерферонотерапии. Частота выявления антигиреоидных антител до начала лечения в группах ответивших и не ответивших на интерферонотерапию статистически не различалась ( $p > 0,5$ ).

Исследование на анти-ТГ и анти-ТПО больным ХГС, особенно при назначении препаратов ИФН, позволяет оценить феномен аутоиммунизации. Необходимо исследование данных антител в динамике при интерферонотерапии для раннего выявления и своевременной коррекции аутоиммунных нарушений, включая аутоиммунный тиреоидит.

Установлено, что уровень иммуноглобулина G был выше у больных, не ответивших на 3-месячный курс интерферонотерапии ( $p=0,009$ ).

#### **Закономерности и клиническое значение клеточного иммунного ответа у больных ХГС, получающих интерферонотерапию**

У больных ХГС, не получающих интерферонотерапии, наблюдались изменения клеточного звена иммунитета: значимое по сравнению с контролем снижение Тх ( $p=0,04$ ) и ИРИ ( $p=0,04$ ). ИРИ был снижен у 71,9% больных. У 18,7% больных диагностирована вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета, у 71,9% - «группа риска развития иммунодефицитного состояния (ИДС)». В 16,7% случаев повышение уровней ИЛ-4 (Тх2-цитокин) сочеталось с повышением уровней ИЛ-2 (Тх1-цитокин), что является косвенным признаком ИДС.

В сыворотке крови больных ХГС по сравнению с донорами наблюдалось значимое повышение уровней цитокинов ИЛ- $\beta$ (3 ( $p=0,0001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p=0,006$ ), что отражает повышенную активацию макрофагов и способствует поддержанию воспалительного процесса в печени больных ХГС. Уровни цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) нарастали по мере усугубления нарушений клеточного иммунитета, повышаясь при наличии диагностированного вторичного ИДС (значимо для ИЛ-4,  $p=0,004$  и ИЛ-1 $\beta$ ,  $p=0,025$ ).

На фоне лечения ИФН выявлено значимое снижение относительного количества Т-лимфоцитов ( $p=0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Абсолютный и относительный уровни Т-хелперов также был значимо сниженным ( $p=0,003$  и  $p=0,011$  соответственно), а уровень «нулевых» лимфоцитов - значительно повышенным ( $p=0,009$ ) на фоне лечения  $\alpha$ -ИФН по сравнению с контрольной группой. В 50% случаев на фоне интерферонотерапии имелось снижение иммунорегуляторного индекса, обусловленное снижением Т-хелперов, однако в 19,4% случаев регистрируется повышение ИРИ, связанное со значительным снижением Т-супрессоров, что может отражать развитие аутоиммунных нарушений под действием  $\alpha$ -ИФН.

У 38,9% больных ХГС на фоне интерферонотерапии диагностирована вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета, у 55,6% - «группа риска развития ИДС», у больных ХГС, получающих патогенетическую и симптоматическую терапию - 18,7% и 71,9% соответственно.

При лечении препаратами  $\alpha$ -ИФН вторичный иммунодефицит возникает или усугубляется на фоне терапии. Установлено, что риск развития вторич-

ного иммунодефицитного состояния увеличивается при увеличении длительности интерферонотерапии ( $p=0,021$ ) и дозы полученного ИФН ( $p=0,009$ ).

В сыворотке крови больных ХГС по сравнению с донорами наблюдалось повышение уровней цитокинов ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, усугублявшееся на фоне интерферонотерапии. Концентрации цитокинов в сыворотках больных 1 и II групп сравнивались с показателями доноров с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Средняя концентрация ИЛ-4 у доноров составляла 21,95 пг/мл, в I группе - 79,83 ( $p=0,58$ ), во II группе - 147,02 ( $p=0,047$ ). Средняя концентрация ИЛ-1 $\beta$  - 4,43 пг/мл у доноров, в I группе 376,13 ( $p=0,0001$ ), во II группе - 553,04 ( $p=0,0001$ ). Средняя концентрация ФНО- $\alpha$  у доноров - 24,04 пг/мл, в I группе 128,33 ( $p=0,006$ ), во II группе 190,92 ( $p=0,005$ ). Средняя концентрация ИЛ-2 у доноров - 20,86 пг/мл, в I группе - 49,24 пг/мл ( $p=0,26$ ), во II группе - 77,52 ( $p=0,031$ ).

Повышение уровня ИЛ-2 при интерферонотерапии может быть связано со способностью препаратов  $\alpha$ -ИФН кратковременно повышать уровень ИЛ-2 в сыворотке крови, или с развитием аутоиммунных реакций на фоне лечения. Избыточное содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) у больных ХГС и его усугубление под действием  $\alpha$ -ИФН отражает повышенную активацию макрофагов и способствует поддержанию воспалительного процесса в печени больных ХГС. Уровень ИЛ-4 у больных ХГС повышен по сравнению с группой доноров (значимо повышен на фоне интерферонотерапии,  $p=0,047$ ), что характеризует иммунный ответ при ХГС преимущественно по Тх2-типу. В ряде случаев (у 16,7% больных I группы и у 35,0% больных II группы) повышение уровней ИЛ-4 (Тх2-цитокин) сочеталось с повышением уровней ИЛ-2 (Тх1-цитокин), что является косвенным признаком иммунодефицита. Таким образом, косвенные признаки иммунодефицита выявлялись при ХГС чаще на фоне терапии  $\alpha$ -ИФН, чем при патогенетической и симптоматической терапии.

Уровни всех исследуемых цитокинов были значительно выше среди больных с наличием антитиреоидных антител ( $p<0,05$ ), что свидетельствует о важной роли аутоиммунных реакций в патогенезе ХГС. Уровни ИЛ-2 и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) могут повышаться при аутоиммунной патологии. Повышение уровней ИЛ-4 говорит об активации Тх2 у больных ХГС, имеющих антитиреоидные антитела, что способствует персистенции вируса. Повышение уровней цитокинов может быть обусловлено в ряде случаев аутоиммунными нарушениями у больных ХГС.

Не установлено связи между репликацией вируса (оцениваемой по наличию анти-НСV IgM) и уровнями цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови больных ХГС. Сывороточные уровни исследованных цитокинов не коррелируют со значениями АЛТ, т.е. не отражают выраженность цитолиза гепатоцитов.

Оценивался вирусологический ответ после 3-месячного курса терапии  $\alpha$ -ИФН. Для ответивших на терапию  $\alpha$ -ИФН характерно повышение уровней лейкоцитоза при более низком относительном лимфоцитозе ( $p < 0,05$ ), значимое повышение Т-лимфоцитов ( $p = 0,037$ ) и Т-супрессоров ( $p = 0,006$ ) по сравнению с не ответившими. В то же время в группе не ответивших впоследствии на терапию  $\alpha$ -ИФН были выше уровень В-лимфоцитов ( $p = 0,044$ ) -и фагоцитарного индекса ( $p = 0,007$ ). Низкие уровни лейкоцитоза, относительного содержания Т-лимфоцитов и Т-супрессоров могут являться прогностическими признаками отсутствия ответа на терапию. Некоторое повышение уровня В-лимфоцитов может отражать преимущественную активацию Тх2-цитокинов в группе не ответивших на терапию.

Активация функции макрофагов с повышением показателей фагоцитоза (значимым для фагоцитарного индекса,  $p < 0,05$ ) и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  является неблагоприятным прогностическим признаком ответа на лечение. Повышенные уровни ИЛ-4 также способствуют неэффективности интерферонотерапии, отражая повышение продукции Тх2-цитокинов.

Уровни лейкоцитоза, относительного лимфоцитоза, Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, а также уровни цитокинов ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования ответа на интерферонотерапию.

Терапия препаратами  $\alpha$ -ИФН способствует усугублению имеющегося дисбаланса клеточного иммунитета и цитокиновой регуляции. Данные нарушения способствуют персистенции вируса и прогрессированию заболевания, а также неэффективности интерферонотерапии. Это требует динамического наблюдения за иммунным статусом больных ХГС перед назначением препаратов ИФН и в процессе терапии.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что лекарственные препараты, способные устранять иммунные нарушения, снижать продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами, а также активировать Тх1, могут повысить эффективность терапии препаратами  $\alpha$ -ИФН.

#### **Клиническая и иммунологическая эффективность применения препарата ИЛ-2 совместно с препаратами альфа-интерферона в комплексной терапии ХГС**

Установлена хорошая переносимость терапии ронколейкином, побочные эффекты в виде кратковременного гриппоподобного синдрома зарегистрированы у 38,5% больных после применения препарата, в 30,8% случаев больные отмечали улучшение самочувствия на фоне лечения.

У 87,5% больных после применения ронколейкина отмечена положительная динамика параметров клеточного звена иммунитета. После приме-

ния ронколейкина у больных ХГС значимо возросло относительное количество Т-лимфоцитов ( $p=0,032$ ), их активной популяции ( $p=0,002$ ), а также значимо снизился уровень иммуноглобулинов класса IgM ( $p=0,038$ ). Снижение количества В-лимфоцитов и иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA (значимо для IgM) свидетельствует о сдвиге соотношения Tх1/Tх2 в сторону Tх1, стимулирующих преимущественно клеточное звено иммунитета. У препарата ронколейкин имеется иммуномодулирующая активность, его применение на фоне интерферонотерапии приводит к пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов.

Применение ронколейкина на фоне интерферонотерапии способствует устранению дисбаланса цитокиновой регуляции со снижением повышенных уровней всех исследуемых цитокинов, при этом снижение уровней ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2 по сравнению со II группой было статистически значимым ( $p=0,026$  и  $p=0,032$  соответственно).

Ни у одного из 21 больного III группы (0%) не было отмечено одновременного повышения уровней ИЛ-4 (Tх2-цитокин) и ИЛ-2 (Tх1-цитокин), что косвенно свидетельствует о ликвидации иммунной недостаточности после применения ронколейкина. При сравнении данного показателя с аналогичными показателями в I и II группах (16,6% и 35,0% соответственно) с помощью точного критерия Фишера выявлено значимое его снижение в III группе ( $p_{I-III}=0,048$ ;  $p_{II-III}=0,003$ ).

В результате комбинированного лечения с ронколейкином полный ответ зарегистрирован у 42,3% больных, частичный - у 23,1%, во II группе у больных, получавших монотерапию  $\alpha$ -ИФН - 22,2% и 25,0% соответственно.

Ронколейкин может применяться совместно с препаратами ИФН у больных ХГС с минимальной биохимической активностью либо ее отсутствием, а также при наличии иммунодефицита до терапии  $\alpha$ -ИФН или в ее процессе.

Необходимы дальнейшие исследования клинической эффективности комбинированной терапии ХГС препаратами  $\alpha$ -ИФН и ИЛ-2 (ронколейкин) в соответствии с принципами доказательной медицины (evidence based medicine) для более точного определения показаний к терапии, оптимизации доз препаратов и длительности лечения.

**ВЫВОДЫ**

1. У больных ХГС, не получающих препараты  $\alpha$ -интерферона либо комбинированного лечения, наблюдаются нарушения клеточного звена иммунитета (снижение ТФР-Т-хелперов,  $p=0,04$ , и иммунорегуляторного индекса,  $p=0,04$ ), у 18,7% больных диагностируется вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета. В сыворотке крови больных ХГС по сравнению с донорами выявляется повышение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0,0001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p=0,006$ ). Значения АЛТ, как маркера синдрома цитолиза, не коррелируют с продукцией аутоанти-тел, а также уровнями ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  [5, 10, 12].
2. Интерферонотерапия у больных ХГС приводит к снижению уровней Т-лимфоцитов ( $p=0,001$ ) и ТФР-Т-хелперов ( $p=0,003$ ), повышению «нулевых» (ни Т, ни В) лимфоцитов ( $p=0,009$ ). У 38,9% больных ХГС на фоне лечения препаратами интерферона формируется вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета, вероятность ее развития возрастает при увеличении длительности интерферонотерапии и дозы полученного а-ИФН ( $p<0,05$ ). Терапия препаратами  $\alpha$ -ИФН приводит к дисбалансу цитокиновой регуляции с повышением сывороточных уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , превосходящих уровни данных цитокинов у доноров ( $p<0,05$ ). Уровни ИЛ-4 и ИЛ-1 $\beta$  нарастают по мере усугубления нарушений клеточного иммунитета ( $p=0,004$  и  $p=0,025$  соответственно). Частота выявления аутоантител к тиреоглобулину у больных на фоне интерферонотерапии составляет 35,5%, к ТПО - 16,1%, у больных, получающих базисную терапию, - соответственно 16,0% ( $p=0,025$ ) и 4,9% ( $p=0,049$ ) [5, 10, 12, 14,22].
3. Отсутствие вирусологического ответа на терапию препаратами а-ИФН ассоциируется с преобладанием функции Тх2 над Тх1, что проявляется у не ответивших повышением цитокина ИЛ-4 ( $p=0,023$ ), снижением содержания Т-лимфоцитов ( $p=0,037$ ) и ТФЧ-Т-супрессоров ( $p=0,006$ ), а также активацией гуморального иммунитета с повышением количества В-лимфоцитов ( $p=0,044$ ) и продукции ими как специфических антител (антитела к NS5 белку HCV и анти-HCV IgM), так и неспецифических (повышение общего IgG сыворотки). До назначения интерферонотерапии анти- NS5 выявлены у 25,0% ответивших и у 60,0% не ответивших на 3-месячный курс интерферонотерапии ( $p=0,036$ ), анти-HCV IgM - у 31,3% и 70,0% соответственно ( $p=0,021$ ). Повышение функций фагоцитов с повышением фагоцитарного индекса ( $p=0,007$ ) и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0,011$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p=0,031$ ) также характерно для не ответивших на терапию [5, 10, 11, 12, 13, 15].

4. Комбинированная терапия препаратами  $\alpha$ -интерферона в сочетании с рекомбинантным ИЛ-2 (ронколейкин) способствует активации Т-клеточного звена иммунитета: увеличению Т-лимфоцитов ( $p=0,032$ ) и их активной популяции ( $p=0,002$ ), снижению IgM сыворотки крови ( $p=0,038$ ), а также позволяет устранить дисбаланс цитокиновой регуляции, снижая повышенные уровни ФНО- $\alpha$  ( $p=0,032$ ) и ИЛ-2 ( $p=0,026$ ). К завершению курса терапии ронколейкином и  $\alpha$ -интерфероном полный ответ зарегистрирован у 42,3% больных, частичный - у 23,1% [9, 10, 16, 23].

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Разуванова И.А., Красавцев Е.Л., Мицура В.М. Клинические проявления циррозов печени, вызванных HCV- инфекцией // Акт. вопр. медицины и новые технологии мед. образов.: Матер. междунар. науч.-практ. конф. (г. Гомель, 22-23 ноября 2000 г.). - Мозырь: Изд. Дом «Белый Ветер», 2000.- т.2.- С.236-238.
2. Мицура В.М. Нарушения иммунитета при хронических вирусных гепатитах и возможности их коррекции (обзор литературы) // Беларусь и Чернобыль. 15 трудных лет: Материалы междунар. науч.-практ. конф. (г. Гомель, 4-6 апреля 2001 г.). - Мозырь: Изд. Дом «Белый Ветер», 2001 г. - С. 278-283.
3. Мицура В.М., Козлова О.Л. Значения лимфоцитарного индекса при хроническом гепатите С // Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных заболеваний: Материалы Республ. науч.-практ. конф. инфекционистов и эпидемиологов (г. Гомель, 13-14 декабря 2001 г.). - Мозырь: Изд. Дом «Белый ветер», 2001. - С.223-225.
4. Мицура В.М., Карпенко Е.И. Возможные прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С // Успехи современной медицины и биологии: Материалы науч.-практ. конф. молодых ученых и студ. (г.Гродно, 19 апреля 2002 г.). - Гродно, 2002. - С.78-80.
5. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Сердюкова О.А. Иммунные нарушения у больных хроническим вирусным гепатитом С // Роль антропог. и природн. патогенов в формировании инфекц. и неинфекц. болезней человека. Медико-экологич. аспекты проблемы: Материалы Междунар. конф. (Минск, 8-9 октября 2002 г.) / Под. ред. Л.П. Титова.- Минск: ИНПРЕДО, 2002. - С.230-232.
6. Мицура В.М., Сердюкова О.А. Взаимосвязь показателей иммунограммы и формулы крови у больных хроническим гепатитом С // Медико- социальные проблемы ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов и ИППП: Материалы респ. конф. (Минск, 27-28 ноября 2002 г.) / Под ред. И.А. Карпова и др.- Минск: Тесей, 2002.- С.84-85.
7. Мицура В.М., Разуванова И.А. Структура циррозов печени, вызванных HCV-инфекцией, в зависимости от прогностических классов Child-Pugh и их клинические проявления // Актуальн. пробл. медицины: Сб. науч. тр. Гомельского государственного мед. института. Вып.3. - Гомель, 2002. - С.162-165.
8. Красавцев Е.Л., Вельская С.В., Стрибук Ж.А., Думова С.А., Мицура В.М. Использование ПЦР-анализа для диагностики вирусного гепатита С // Ге-

- нодиагностика в практической медицине Дальнего Востока: Сб. работ 2-й науч.-практ. конф. Дальнего Востока. - Владивосток, 2002. - С.7-8.
9. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Павлович И.Л. Опыт применения Ронколейкина совместно с препаратами интерферона при хроническом гепатите С // Генодиагностика в практической медицине Дальнего Востока: Сб. работ 2-й науч.-практ. конф. Дальнего Востока. - Владивосток, 2002. - С. 14-16.
  10. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Павлович И.Л., Суетнов О.Н., Грушко Т.П. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С при интерферонотерапии и комбинированной терапии альфа-интерфероном и ронколейкином // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2003.- №2. - С. 98-101.
  11. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л. Частота выявления антител к различным белкам вируса гепатита С (HCV) у больных хроническим гепатитом С // Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии: Матер, науч.-практ. конф. с междунар. участием (г. Харьков, 11-12 марта 2003).- Харьков, 2003. - С. 160-162.
  12. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Павлович И.Л., Суетнов О.Н., Грушко Т.П. Уровень некоторых цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С при интерферонотерапии // Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии: Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием (г. Харьков, 11-12 марта 2003 г.). - Харьков, 2003. - С.162-165.
  13. Мицура В.М. Спектр антител к вирусу гепатита С (HCV) у больных хроническим гепатитом С // Актуальные вопросы медицины: Сборник науч. статей, вып.4. - Гомель, 2003. - С. 176-178.
  14. Мицура В.М., Вершинин П.Ю., Воропаев Е.В., Демчило А.П., Жаворонок С.В. Обнаружение антитиреоидных антител у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии // Актуальные вопросы медицины: Сборник науч. статей, вып.4. - Гомель, 2003. - С. 174-176.
  15. Красавцев Е.Л., Мицура В.М., Жаворонок С.В., Павлович И.Л., Красавцева Л.М. Возможные прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С // Рецепт. - 2003.- Приложение. - С.81-87.
  16. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Павлович И.Л. Клиническая и иммунологическая эффективность применения Ронколейкина совместно с препаратами альфа-интерферона в комплексной терапии ХГС // Рецепт. - 2003.- Приложение. - С.88-93.

17. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Карпенко Е.И. Гематологические показатели интоксикации у больных хроническим гепатитом С и их изменения при интерферонотерапии // Современная терапия больных с инфекционной и паразитарной патологией на догоспитальном и госпитальном этапах, методы профилактики: Материалы науч.-практ. конф. (Харьков. 12-13 марта 2002 г.). - Харьков, 2002. - Ч.2. - С.35.
18. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Карпенко Е.И. Результаты интерферонотерапии хронического гепатита С // Трансфер технологий в свободных экономических зонах. Тенденции. Теория и практика («Транс-тех-2002»): Сб. докладов I Междунар. науч.-практ. конф. (г. Гомель, 15-17 мая 2002 г.). - Гомель: ИММС НАНБ, 2002. - С.255-257.
19. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Карпенко Е.И. Сравнение биохимической и гистологической активности хронического гепатита С // Актуальные вопросы гепатологии: Материалы V Междунар. симпозиума гепатологов Беларуси (г. Гродно, 25-26 сентября 2002 г.) / Под ред. В.М. Цыркунова. - Гродно, 2002. - С.27-28.
20. Мицура В.М., Красавцев Е.Л., Разуванова И.А. Аутоиммунный компонент в течении хронических заболеваний печени, вызванных HCV-инфекцией, и его клиническое значение // Актуальные вопросы гепатологии: Материалы V Междунар. симпозиума гепатологов Беларуси (г. Гродно, 25-26 сентября 2002 г.) / Под ред. В.М. Цыркунова. - Гродно, 2002. - С.133-134.
21. Красавцев Е.Л., Мицура В.М. Структура больных хроническими вирусными поражениями печени и лиц с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов, состоящих на диспансерном учете // Проблемы инфекции в клинической медицине: Тезисы докл. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, 5-6 декабря 2002 г.). - СПб: ВМедА-2002. - С. 174.
22. Мицура В.М., Вершинин П.Ю., Воропаев Е.В., Жаворонок С.В. Обнаружение антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии // Проблемы инфекции в клинической медицине: Тезисы докл. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, 5-6 декабря 2002 г.). - СПб: ВМедА.-2002. - С.216.
23. Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л. Применение ронколеикина совместно с препаратами альфа-интерферона в комплексной терапии хронического гепатита С // VI Российский съезд врачей-инфекционистов: Матер. съезда, СПб, 29-31 окт. 2003 г. / ВМедА. - СПб., 2003. - С.254-255.
24. Мицура В.М., Красавцев Е.Л. Специфический гуморальный иммунный ответ при хроническом гепатите С на фоне интерферонотерапии // VI Российский съезд врачей-инфекционистов: Матер. съезда, СПб, 29-31 окт. 2003 г./ВМедА.-СПб., 2003.-С.255.

Міцура Віктар Міхайлавіч

**ЗНАЧЭННЕ ПАКАЗЧЫКАЎ ІМУННАГА СТАТУСУ  
Ў АЦЭНЦЫ ЭФЕКТЫЎНАСЦІ КАМБІНАВАНАЙ ТЭРАПІІ  
ХРАНІЧНАГА ГЕПАТЫТУ С**

**Ключавыя словы:** хранічны гепатыт С (ХГС), імунітэт, цытакіны, інтэрферонатэрапія, ронкалейкін.

**Аб'ект даследавання:** хворыя на ХГС, якія атрымліваюць тэрапію прэпаратамі  $\alpha$ -інтэрферону.

**Мэта даследавання:** аптымізацыя тэрапіі хранічнага гепатыту С на аснове комплекснага вывучэння клетачнага і гумаральнага імуннага адказу пры тэрапіі прэпаратамі  $\alpha$ -інтэрферону.

**Метады даследавання:** клінічныя, інструментальныя, лабараторныя (гематалагічныя, біяхімічныя, сералагічныя, імуналагічныя), статыстычныя.

**Атрыманая вынікі:** праведзена комплекснае даследаванне гумаральнага і клетачнага імуннага адказу пры інтэрферонатэрапіі хранічнага гепатыту С. Інтэрферонатэрапія у хворых на ХГС прыводзіць да зніжэння колькасці Т-лімфацытаў і Т-хэлпераў, павелічэння "нулявых" лімфацытаў, а таксама дысбалансу цытакінавай рэгуляцыі с павелічэннем узроўню цытакінаў ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-4 і ІЛ-2. У 38,9% хворых на ХГС на фоне тэрапіі прэпаратамі  $\alpha$ -інтэрферону дыягнаставалася другасная недастатковасць клетачнага зв'язна імунітэту, прычым верагоднасць яе ўзнікнення ўзрастае пры павелічэнні працягласці інтэрферонатэрапіі і атрыманай дозы  $\alpha$ -інтэрферону. Выяўлена ўзаемасувязь паміж паказчыкамі гумаральнага і клетачнага імунітэту і эфектыўнасцю тэрапіі. Абгрунтавана неабходнасць правядзення імунакарэкцыі пры інтэрферонатэрапіі ХГС. Даследавана імуналагічная і клінічная эфектыўнасць камбінаванай тэрапіі з прэпаратам ІЛ-2 (ронкалейкін).

**Выкарыстанне вынікаў даследавання:** выяўленыя імунныя парушэнні пры інтэрферонатэрапіі хранічнага гепатыту С, паказана іх сувязь з эфектыўнасцю тэрапіі. Прапанавана схема імунакарэкцыі прэпаратам рэкамбінантнага інтэрлейкіну-2 (ронкалейкін).

**Сфера прымянення:** інфекцыйныя хваробы, імуналогія.

## РЕЗЮМЕ

Мицура Виктор Михайлович

**ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА  
В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

**Ключевые слова:** хронический гепатит С (ХГС), иммунитет, цитокины, интерферонотерапия, ронколейкин.

**Объект исследования:** больные ХГС, получающие терапию препаратами  $\alpha$ -интерферона.

**Цель исследования:** оптимизация терапии хронического гепатита С на основании комплексного изучения клеточного и гуморального иммунного ответа при лечении препаратами  $\alpha$ -интерферона.

**Методы исследования:** клинические, инструментальные, лабораторные (гематологические, биохимические, серологические, иммунологические), статистические.

**Полученные результаты:** проведено комплексное исследование гуморального и клеточного иммунитета при интерферонотерапии хронического гепатита С. Интерферонотерапия у больных ХГС приводит к снижению количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, повышению «нулевых» лимфоцитов, а также дисбалансу цитокиновой регуляции с повышением уровней цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-2. У 38,9% больных ХГС на фоне лечения препаратами интерферона диагностирована вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета, причем вероятность ее развития возрастает при увеличении длительности интерферонотерапии и дозы полученного  $\alpha$ -интерферона. Выявлена взаимосвязь между показателями гуморального и клеточного иммунитета и эффективностью интерферонотерапии. Доказана необходимость проведения иммунокоррекции при интерферонотерапии ХГС. Исследована иммунологическая и клиническая эффективность комбинированной терапии с препаратом ИЛ-2 (ронколейкин).

**Использование результатов:** выявлены иммунные нарушения при интерферонотерапии хронического гепатита С, показана их связь с эффективностью терапии. Предложена схема иммунокоррекции препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин).

**Область применения:** инфекционные болезни, иммунология.

## SUMMARY

Mitsura Viktor

### SIGNIFICANCE OF IMMUNE STATUS INDICATORS IN THE COMBINED THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C EFFECTIVENESS EVALUATION

Key words: chronic hepatitis C (CHC), immunity, cytokines, interferon, therapy, roncoleukin.

The subject of the research: patients with chronic hepatitis C during the course of treatment with a-interferon.

Aim of the research: optimization of chronic hepatitis C treatment on the grounds of complex study of cellular and humoral immune response during the course of treatment with a-interferon.

Methods: clinical, instrumental, laboratory (hematological, biochemical, serological, immunological) and statistical.

Results: the complex study of cellular and humoral immune response in patients with CHC during the course of treatment with a-interferon was performed. The interferon therapy leads to decreasing of T-lymphocytes and T-helpers and increasing of "zero" lymphocytes as well. During a-interferon therapy the cytokine regulation dysbalance with increasing levels of cytokines IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4 and IL-2 appears. The secondary immune deficiency of a cellular immunity is diagnosed in 38.9% of patients during the course of a-interferon treatment. The immune deficiency risk grows with increasing of length of the therapy and a-interferon doses. The interconnection between parameters of cellular and humoral immunity and effectiveness of a-interferon treatment is revealed. The necessity of immune correction during the course of a-interferon treatment is proved. The immunological and clinical effectiveness of a combined therapy with the preparation of IL-2 (roncoleukin) is studied.

Use of the results: the immune changes during a-interferon therapy of chronic hepatitis C are revealed; their connection to therapy effectiveness is shown. The scheme of immune correction by means of recombinant IL-2 preparation (roncoleukin) is proposed.

Sphere of application: infectious diseases, immunology.