



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60490 (13) A

(51) 7 A61K31/425, A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ І РЕФРАКТЕРНОСТІ ДО НЕЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ В І С ЗА ВМІСТОМ В КРОВІ ЦИТОКІНІВ, ПРОДУКОВАНИХ Т-ХЕЛПЕРАМИ 1 І 2 ТИПУ

1

(21) 2002108167
(22) 15 10 2002
(24) 15 10 2003
(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.
(72) Вірстюк Наталя Григорівна
(73) Вірстюк Наталя Григорівна
(57) Спосіб прогнозування ефективності інтерферонотерапії і рефрактерності до неї у хворих на хронічні гепатити В і С за вмістом в крові цитокінів, продукуваних Т-хелперами 1 і 2 типу, який включає оцінку віку, статі, ваги тіла, сексуальної орієнтованості, вживання алкоголю і наркотиків, активності аланінамінотрансферази, аспар-

2

татамінотрансферази і гама-глутамілтранспептидази, вмісту ДНК HBV і РНК HCV в крові, генотипів HCV, наявності коінфекції, ВІЛ-інфекції, аутоімунних захворювань, титрів ANA, AMA та інших аутоімунних маркерів, гістологічних проявів запалення і фіброзу в печінці, тривалості захворювання, внутрішньопечінкового холестазу, вмісту заліза, трансферину в крові, який відрізняється тим, що додатково визначають вміст в крові інтерферону-гама, продукovanого Т-хелперами 1 типу, й інтерлейкіну-10, продукovanого Т-хелперами 2 типу, і співвідношення інтерферон-гама/інтерлейкін-10

Винахід відноситься до медицини, зокрема до розділу гепатології, а саме до способу прогнозування ефективності інтерферонотерапії і рефрактерності до неї у хворих на хронічні гепатити В (ХГВ) і С (ХГС).

Відомо, що по Україні за 5 років захворюваність на хронічні гепатити зросла на 76,6%, на цироз печінки (ЦП) - на 75,6%, поширеність хронічних гепатитів за цей період збільшилась в 2,2 рази, ЦП - на 59,6% [4, 7, 16]. При гепатиті В хронічний процес формується в 10-15% випадків, а при гепатиті С - в 70-80% випадків. Щорічно внаслідок ХГВ в світі помирає біля 2 млн. чоловік, з них 700 тисяч внаслідок ЦП і 300 тисяч внаслідок гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). В індустріально розвинутих країнах 40% ЦП в термінальній стадії та 60% ГЦК є наслідком ХГС [2, 5, 10, 15].

Відомо, що лікування ХГВ і ХГС було й залишається однією з найактуальніших проблем. Серед противірусних препаратів провідне місце займають препарати інтерферону-альфа, який володіє антипроліферативною, противірусною та імуномодуючою активністю, що сприяє зменшенню темпу прогресування патології і розвитку ЦП [19, 20, 31].

Вітчизняний препарат інтерферону-альфа лаферон випускається по новій технології і є високоочищеним. Він по всіх біологічних ефектах не від-

стає від інтерферонів, що випускаються в усьому світі, але викликає менше побічних ефектів [11].

Відомо, що результати застосування препаратів інтерферону-альфа у хворих на ХГС і ХГВ не завжди задовільняють лікувальну мету, їх ефективність виявилась недостатньо високою - 25-50% [5, 14, 27, 36]. Крім того, лікування препаратами інтерферону-альфа є дорогорізним і нерідко супроводжується розвитком досить тяжких побічних реакцій [5, 9]. Тому важливим є прогнозування ефективності інтерферонотерапії при ХГВ і ХГС з метою визначення доцільності її застосування чи комбінації препаратів інтерферону-альфа з іншими лікувальними засобами.

Прототипом прогнозування ефективності інтерферонотерапії при ХГВ і ХГС є спосіб, описаний Н.Б. Губергриц [9]. Спільними з ознаками рішення, що заявляється, є прогнозування ефективності інтерферонотерапії при ХГВ і ХГС за оцінкою віку, статі, ваги тіла, сексуальної орієнтованості, вживання алкоголю і наркотиків, активності аланінамінотрансферази (АлАТ), АсАТ (аспартатамінотрансферази) і (ГГТП) гамаглутамілтранспептидази, вмісту ДНК HBV і РНК HCV в крові, генотипів HCV, наявності коінфекції, ВІЛ-інфекції, аутоімунних захворювань, титрів ANA, AMA та інших аутоімунних маркерів, гістологічних проявів запалення і фіброзу в печінці, тривалості захворювання, внут-

(13) A

(11) 60490

(19) UA

рішньопечінкового холестази, вмісту заліза, трансферину в крові

Проте, вказаний спосіб прогнозування ефективності інтерферонотерапії при ХГВ і ХГС не враховує стану імунологічної реактивності організму. В ході багаточисленних експериментальних та клініко-морфологічних досліджень отримано підтвердження визначаючої ролі активності CD4⁺(Т-хелперів) щодо впливу на характер перебігу хронічних вірусних гепатитів [30,39,34,37,40,41]. Імносупресія із зниженням кількості CD4⁺-лімфоцитів супроводжується менш ефективною інтерферонотерапією хворих на ХГВ і ХГС. Проте доказано, що характер перебігу хронічних вірусних гепатитів залежить не стільки від кількості CD4⁺-лімфоцитів, як від їх функціональної активності.

Відомо, що характер імунної відповіді залежить від домінуючої участі клонів CD4⁺-лімфоцитів-хелперів 1-го (Th1) або 2-го (Th2) типу, які відрізняються за продукованими ними цитокинами і ролі в стимуляції розвитку імунної відповіді по клітинному або ж гуморальному типу. Активізація Th1, що продукує інтерферон-гамма (IFN- γ), інтерлейкін(IL)-2, веде до стимуляції функцій Т-лімфоцитів і макрофагів та розвитку імунної відповіді по клітинному типу, який відіграє вирішальну роль в захисті від внутрішньоклітинних збудників, включаючи віруси. Th2 секретують IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 та IL-13, які стимулюють переважно гуморальну ланку імунітету. Нормальне функціонування імунної системи базується на балансі Th1 і Th2, основаному на рівноцінній продукції їх регуляторних цитокінів [6,12,22,35].

Відомо, що IFN- γ володіє прозапальними, а IL-10 - протизапальними властивостями [3,8]. На важливе значення вивчення участі цитокінів в патогенезі хронічних гепатитів вказує численна кількість публікацій за останні 5 років, присвячених цій проблемі [21,23,24,26,29]. Проте більшість з них є результатами експериментальних досліджень, часто зустрічаються протилежні результати досліджень.

Співвідношення прозапального цитокіну IFN- γ , продукованого Th1-клітинами та протизапального цитокіну IL-10, продукованого Th2-клітинами, при ХГВ і ХГС залишається невивченим. Немає повідомлень про можливість прогнозувати ефективність інтерферонотерапії і рефрактерності до неї у хворих на ХГВ і ХГС за співвідношенням IFN- γ /IL-10.

Отже, недоліком прототипу - способу прогнозування ефективності інтерферонотерапії і рефрактерності до неї у хворих на ХГВ і ХГС є відсутність оцінки цитокінового профілю крові за вмістом прозапального цитокіну IFN- γ , продукованого Th1-клітинами цитокінів, і протизапального цитокіну IL-10, продукованого Th2-клітинами та співвідношення між ними.

Суть винаходу пропонується всім хворим на ХГВ і ХГС перед призначенням інтерферонотерапії препаратом інтерферону-альфа лафероном поряд з оцінкою віку, статі, ваги тіла, сексуальної орієнтованості, вживання алкоголю і наркотиків, активності АлАТ, АсАТ і ГГТП, вмісту ДНК HBV і РНК HCV в крові, генотипів HCV, наявності коінфекції, ВІЛ-інфекції, аутоімунних захворювань, титрів ANA, AMA та інших аутоімунних маркерів, гістоло-

гічних проявів запалення і фіброзу в печінці, тривалості захворювання, внутрішньопечінкового холестази, вмісту заліза, трансферину в крові, додатково визначати вміст в крові інтерферону-гамма, продукованого Т-хелперами 1 типу, й інтерлейкіну-10, продукованого Т-хелперами 2 типу, і співвідношення інтерферон-гамма/інтерлейкін-10.

В основу винаходу поставлено задачу підвищення ефективності лікування ХГВ і ХГС шляхом вибору раціональної терапії на різних стадіях лікування на основі прогнозування ефективності інтерферонотерапії і рефрактерності до неї.

Для дослідження було відібрано 75 хворих на хронічні вірусні гепатити у фазу реплікації, серед яких було 40 хворих на ХГВ і 35 хворих на ХГС. Чоловіків було 84 (62,7%), жінок - 50 (37,3%). Вік хворих коливався від 20 до 52 років, середній вік - (36,7 \pm 6,2) років. Тривалість захворювання складала в середньому (3,12 \pm 1,05) років.

43-хворих на хронічні вірусні гепатити (22 - ХГВ, 21 - ХГС) у фазу реплікації, яким проводилось лікування препаратом інтерферону-альфа - лафероном ("Бюфарма", Київ) в дозі 5 000 000 - 3 000 000 МО/добу дом'язово тричі на тиждень впродовж 6-12 місяців згідно загальноприйнятих методик та тлі базової терапії. Критеріями відбору хворих на ХГВ і ХГС до інтерферонотерапії були ознаки реплікації вірусів з наявністю в крові DNA-HBV або RNA-HCV в поєднанні з серологічними маркерами HBeAg, антиHBe IgM, антиHCV IgM відповідно, біохімічні ознаки запального процесу в печінці, зокрема підвищення активності АлАТ, АсАТ, ГГТП більш як в три рази, молодий, зрілий і середній вік хворих, відсутність надмірної ваги тіла, гетеросексуальність, гістологічні ознаки активного запалення, але без проявів цирозу в біоптатах печінки, мінімальна тривалість хвороби (до 3-4 років).

Критеріями, за якими хворим на ХГВ і ХГС у фазу реплікації не призначали інтерферонотерапію, були відсутність біохімічних ознак запального процесу в печінці з нормальною активністю АлАТ, АсАТ, ГГТП, похилий вік (\geq 60 років), клініко-гістологічні прояви ЦП, розвиток

автоімунних реакцій з наявністю в крові аутоантитіл ANA, SMA, LKM-1 та AMA в титрі 1:80 і вище, наявність коінфекції, зловживання алкоголем, наркотиками, наявність ВІЛ-інфекції, тромбocyтopenія, лейкопенія, виражені ознаки внутрішньопечінкового холестази, наявність шкірних дерматозів, алергічних реакцій, виражені депресивні стани, прийом глюко-кортикостероїдів, цитостатиків.

Групу порівняння склали 32 хворих (18 - ХГВ, 14 - ХГС) у фазу реплікації, які з різних причин не приймали інтерферонотерапію і отримували тільки базову терапію.

Діагноз встановлювали на основі клінічних, ультразвукових (УЗД), біохімічних та імунологічних досліджень згідно алгоритмів діагностики ХГВ і ХГС [1]. Маркери вірусів HBsAg, HBeAg, антиHBeAg, антиHBeAg IgM, антиHCV і антиHCV визначали в сироватці крові за допомогою комерційних наборів Diagnosticum Pasteur (Франція) на апараті фірми Sanofi імуноферментним методом (ELISA), HBV-ДНК та HCV-РНК - методом поліме-

разної ланцюгової реакції

Дослідження проводили за розробленою програмою з ретельною оцінкою загальноклінічних, лабораторних показників, результатів інструментальних методів обстеження

Наявність LKM-1, ANA та AMA в крові визначали імуноферментним, SMA - імунофлюоресцентним методами за методиками фірм-виробників. Для визначення LKM-1 використовували комерційні набори фірми "IMMCO Diagnostics" (США), ANA - "Clark Laboratories" (США), AMA - "Immunodiagnos-tics" (США), SMA - "The Binding Site" (Великобританія)

Вміст цитокінів IFN- γ , IL-10 визначали в сироватці крові імуноферментним методом (ELISA) за допомогою комерційних наборів Cytimmune (США). Поріг чутливості для IFN- γ складав - 0,72 пг/мл, для IL-10-0,195 нг/мл

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на IBM PC Pentium-200 з використанням стандартного пакету програми "Statistica 5.1 for Windows" ("Stat Soft", США)

Результати дослідження

Встановлено, що інтерферонотерапія хворих

на ХГВ була ефективною (елімінація вірусу) в 10 (45,5%) з 22 випадків. Частота ефективності інтерферонотерапії у хворих на ХГВ була меншою - в 6 (28,6%) з 21 випадку. Хворі, в яких інтерферонотерапія була ефективною включені в групу респондентів, а в яких неефективною - в групу нереспондентів

Встановлено, що вік хворих ($35,84 \pm 3,31$ років), в яких інтерферонотерапія сприяла елімінації вірусної інфекції, в середньому був меншим, ніж вік ($47,88 \pm 3,72$ років) ($p < 0,05$) хворих, в яких інтерферонотерапія була

неефективною. Тривалість захворювання ($2,46 \pm 0,45$ років) у респондентів також була достовірно меншою, ніж у хворих ($3,91 \pm 0,52$ років) з відсутністю відповіді на інтерферонотерапію ($p < 0,05$)

Проведений аналіз цитокінового профілю крові у хворих, яким проводилась інтерферонотерапія дозволив виявити його відмінність у вихідному стані в респондентів та в тих, в яких не було відповіді на застосування інтерферону-альфа (табл 1)

Таблиця 1

Характеристика початкового вмісту цитокінів у крові хворих на хронічні вірусні гепатити в залежності від ефективності інтерферонотерапії (M \pm m)

Показники	Контроль n=10	Респонденти, n=16	Нереспонденти, n=21
IFN- γ , пг/мл	$24,60 \pm 0,75$	$100,23 \pm 5,87^{**}$	$46,94 \pm 2,02^{**\bullet}$
IL-10, нг/мл	$3,68 \pm 0,30$	$12,23 \pm 1,01^*$	$18,13 \pm 1,30^{**\bullet}$
IFN- γ /IL-10	$7,08 \pm 0,31$	$7,89 \pm 0,59$	$2,61 \pm 0,20^{**}$

Примітки * - достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$

• - достовірність відмінності в групах респондентів і нереспондентів, $p < 0,05$

• - достовірність відмінності від оптимальної імунної відповіді, $p < 0,05$

Так, у хворих, в яких інтерферонотерапія була ефективною, в початковому стані відзначено більш виражене збільшення продукції Th1-лімфоцитами цитокіну IFN- γ , що засвідчує виражену відповідь імунної системи. Вміст IFN- γ в крові респондентів перевищував відповідний у хворих, що не відповіли на інтерферонотерапію в 2,1 рази ($p < 0,05$). Це супроводжувалось більш вираженим цитолітичним та мезенхімально-запальним синдромами в респондентів, очевидно, внаслідок прозапальних властивостей цього цитокіну (табл 2)

Вміст у крові цитокіну з протизапальними властивостями IL-10, продукованого Th2-лімфоцитами, навпаки, більш виражено підвищу-

вався в крові нереспондентів і перевищував відповідний в 1,5 рази ($p < 0,05$). Тоді як вміст IFN- γ в крові нереспондентів був підвищеним в 38,1% випадках, незмінним - в 28,6%, або ж зниженим - в 33,3% випадках

Встановлено, що коефіцієнт IFN- γ /IL-10 у респондентів був практично таким як в контролі, тоді як у нереспондентів він знижувався до $2,61 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) порівняно з $7,08 \pm 0,31$ в контролі, що вказувало на розвиток в них дисбалансу регуляторної здатності імунної системи

Таблиця 2

Динаміка показників цитопітичного та мезенхімально-запального синдромів у хворих на хронічні вірусні гепатити під впливом інтерферонотерапії

Показники	Контроль, n=20	Респонденти, n=19	Нереспонденти, n=24
АсАТ, ммоль/л год	0,35±0,03	1,01±0,10*	0,71±0,07*
АлАТ, ммоль/л год	0,33±0,03	1,66±0,16*	1,15±0,13*
ЛДГ, Од/л	201,54±17,2	410,24±12,88*	349,00±12,23*
ГГТП, Од/л	22,58±1,79	143,60±9,87*	128,26±7,19*
А/Г показник	1,32±0,11	0,88±0,04*	0,91±0,03*
γ-глобуліни, г/л	6,42±0,48	18,30±0,85*	17,41±0,64*
IgA, г/л	1,38±0,13	2,21±0,08*	2,04±0,07*
IgG, г/л	12,64±1,08	21,99±0,55*	20,15±0,80*
IgM, г/л	1,65±0,09	2,79±0,06*	2,36±0,10*
Тимолова проба, од	2,64±0,19	9,82±1,10*	8,67±1,14

Примітка * - достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$

• - достовірність відмінності в групах респондентів і нереспондентів, $p < 0,05$

Як відомо, IFN-γ викликає експресію на мембранах клітин антигенів основного комплексу гістосумісності II класу, при обов'язковій участі яких Т-хелперні клітини розпізнають екзогенні антигени з наступною активацією Т-лімфоцитів [12,17,22], що може сприяти елімінації вірусної інфекції. Тому однією з причин рефрактерності до інтерферонотерапії у хворих на хронічні вірусні гепатити можна вважати, на нашу думку, розвиток дисбалансу продукції цитокінів, що є регуляторами міжклітинної взаємодії.

У хворих на ХГВ початковий вміст IFN-γ в крові респондентів був вищим, ніж у нереспондентів, й складав $(111,73 \pm 7,12)$ пг/мл і $(64,88 \pm 1,30)$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$). Після завершення курсу лікування інтерфероном-альфа вміст IFN-γ в крові респондентів достовірно зменшився на $(62,73 \pm 2,87)\%$ ($p < 0,05$) до $(39,50 \pm 2,83)$ пг/мл і наблизився до рівня в контролі на відміну від нереспондентів, в яких його вміст зменшився лише на $(23,28 \pm 2,25)\%$ ($p < 0,05$) (Фіг 1).

Фіг 1 Динаміка вмісту IFN-γ в крові хворих на хронічний гепатит В під впливом інтерферонотерапії

Примітки 1-респонденти 2-нереспонденти 3-контроль
■ до лікування □ після лікування

*- достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$

• достовірність відмінності до і після лікування, $p < 0,05$

▼- достовірність відмінності початкового вмісту у респондентів і нереспондентів, $p < 0,05$

◆- достовірність відмінності кінцевого вмісту у респондентів і нереспондентів, $p < 0,05$

Вміст IL-10 в крові хворих на ХГВ достовірно не змінювався після лікування і складав $(11,42 \pm 0,57)$ пМ/мл порівняно з вихідним $(10,39 \pm 0,55)$ пМ/мл ($p > 0,05$).

У хворих на ХГС динаміка вмісту цитокінів в крові після проведеного лікування препаратами інтерферону-альфа також була відмінною в респондентів та хворих, які не відповіли на інтерферонотерапію (Фіг 2).

Фіг 2 Динаміка вмісту IFN-γ та IL-10 в крові хворих на хронічний гепатит С під впливом інтерферонотерапії

Примітки 1-респонденти, 2-нереспонденти, 3-контроль
■ до лікування □ після лікування

*- достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$

• достовірність відмінності до і після лікування, $p < 0,05$

▼- достовірність відмінності початкового вмісту в 1 і 2, $p < 0,05$

◆- достовірність відмінності кінцевого вмісту в 1 і 2, $p < 0,05$

Так, в респондентів, в яких початковий вміст IFN-γ був високим - $(80,50 \pm 4,24)$ пг/мл ($p < 0,05$) порівняно з контролем, відзначено його зменшення після інтерферонотерапії на $(54,40 \pm 4,28)\%$ ($p < 0,05$) до $(36,74 \pm 3,12)$ пг/мл. В хворих, що не відповіли на інтерферонотерапію і мали незначно підвищений початковий вміст IFN-γ - $(30,99 \pm 2,55)$ пг/мл порівняно з $(24,60 \pm 0,75)$ пг/мл ($p < 0,05$) в контролі, проведене лікування сприяло його помірному підвищенню - на $(30,68 \pm 2,62)\%$ ($p < 0,05$) до $(43,45 \pm 3,85)$ пг/мл.

Відомо, що при невисокій продукції IFN-γ не забезпечується необхідний рівень противірусного захисту клітин [13]. А препарати інтерферону альфа не виявили здатності в ХГС-нереспондентів з вихідним низьким рівнем IFN-γ до стимуляції Т-хелперів I типу (Th1) в достатній мірі, що, на наш погляд, було однією з причин відсутності в них ефекту інтерферонотерапії.

Встановлено особливе значення цитокіну IL-10 у хворих на ХГС щодо ефективності інтерферонотерапії. У респондентів початковий вміст IL-10 в крові складав $(12,33 \pm 1,01)$ нг/мл ($p < 0,05$) і перевищував такий в контролі в 3,4 рази ($p < 0,05$). Після курсу інтерферонотерапії при зменшенні клінічних проявів захворювання його вміст змінювався незначно ($p > 0,05$). У хворих, в яких інтерферонотерапія була неефективною, початковий вміст IL-10 в крові був значно вищим - $(23,72 \pm 2,04)$ нг/мл ($p < 0,05$) і після курсу інтерферонотерапії зменшився на $(35,8 \pm 2,91)\%$ ($p < 0,05$) до $(15,23 \pm 1,40)$ нг/мл ($p < 0,05$) і все ж перевищував такий в контролі в 4,1 рази ($p < 0,05$). Отже, з нашої точки зору, дисбаланс цитокінової продукції з переважанням цитокіну Th2-клітин IL-10 є передумовою неефективності лікування у хворих на ХГС препаратами интерфе-

рону-альфа

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про відмінність відповіді імунної системи у вихідному стані в респондентів та нереспондентів при ХГВ і ХГС. Так, у респондентів з високим вмістом цитокіну Тх1-клітин IFN- γ в крові і рівномірним збільшенням вмісту в крові цитокіну Тх2-клітин із збереженням співвідношення IFN- γ /IL-10 у вихідному стані на рівні контролю інтерферонотерапія була ефективною. Дисбаланс цитокінової продукції із зниженням вмісту цитокіну Тх1-клітин IFN- γ та збільшенням вмісту цитокіну Тх2-клітин IL-10 в крові і зменшенням співвідношення IFN- γ /IL-10 порівняно з контролем супроводжувалася неефективністю інтерферонотерапії.

Висновки. Рівномірне збільшення в крові цитокінів Тх1 і Тх2-лімфоцитів із збереженням співвідношення IFN- γ /IL-10 на рівні контролю є характерним для ефективною інтерферонотерапії (пафєрон). Дисбаланс цитокінової продукції - порушення співвідношення між цитокінами Th1/Th2-лімфоцитів із переважаючим збільшенням вмісту в крові IL-10 і зменшенням співвідношення IFN- γ /IL-10 - є показником рефрактерності до інтерферонотерапії. Тому визначення вмісту в крові цитокінів Тх1 і Тх2-лімфоцитів IFN- γ і IL-10 відповідно і їх співвідношення IFN- γ /IL-10 є доцільним у хворих на ХГВ і ХГС перед призначенням інтерферонотерапії для прогнозу її ефективності чи рефрактерності до неї у вихідному стані з метою вибору раціональної терапії на ранніх стадіях лікування.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Алгоритмы диагностики хронических вирусных гепатитов В и С и лечения больных // Доктор - 2001 - №2 - С 32-34
- 2 Внутрпеченочный холестаз - от патогенеза к лечению / Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, Н.А. Агафонова, А.В. Яковенко // Практ. врач -1998 - Т.2, №13 - С 20-23
- 3 Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства - Киев: Наукова думка, 1998 - 313с
- 4 Возианова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби - Київ, "Здоров'я", 2001 - Т.1 - С.566-653
- 5 Возианова Ж.І., Корчинський М.Ч. Проблеми лікування інтерфероном хворих на хронічні вірусні інфекції //Сучасні інфекції - 2001-№2, - С.52-65
- 6 Галактионов В.Г. Иммунология - М.: Нива России, 2000 - 488с
- 7 Галицький В.А. Апоптоз гепатоцитів і патогенез вірусних гепатитів та їх окремих ускладнень // Вірусні гепатити з парентеральним механізмом передачі возбудителів і їх исходы - Киев, 2001 - С.93-96
- 8 Гебеш В.В. Цитокінова теорія патогенезу інфекцій і принципи лікування хворих // Інфекційні хвороби - 1998 - №1 - С.29-32
- 9 Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение - Донецк: ООО "Лебедь", 2002 - 164с
- 10 Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине //Збірник наук. праць співр. КМА-ПО ім. П.Л. Шупика - Київ, 2000 - Вип.9>кн.4 - С.56-60
- 11 Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения - К.: Демос, 2000 - 321С
- 12 Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология - Одесса, 1999 - 603с
- 13 Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии - М.: Медицина, 1996 - 238с
- 14 Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов - М.: Медицина, 1999 - 108с
- 15 Игнатов В.А. Профиброгенные цитокины и их связь с маркерами фиброза у больных хроническими гепатитами //Сучасна гастроентерол. і гепатол. -2001 - №3 - 59-61
- 16 Копьман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия - М.: Мир, 2000 - 469с
- 17 Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и их индукторы (Обзор) // Тер. арх. - 1998 - №11 - С.35-39
- 18 Мороз Л.В. Предикторы відповіді на інтерферонотерапію при хронічних вірусних гепатитах В і С // Сучасні інфекції - 1999 - №2 - С.74-78
- 19 Харченко Н.В. Лечение больных хроническим гепатитом С // Сучасна гастроентерол. і гепатол. - 2000 - №2 - С.60-64
- 20 Харченко Н.В., Топольницкий В.С. Алгоритм диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов В и С //Здоровье Украины -2000 - №9 -С.21
- 21 Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Хубиев Ш.М. Фактор некроза опухоли α при хронических вирусных гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции // Иммунология - 2000 - №2 - С.36-38
- 22 Ярилин А.А. Основы иммунологии - М.: Медицина, 1999 - 808с
- 23 Activation of tumor necrosis factor- α system in chronic hepatitis C virus infection / D.R. Nelson, H.L. Lim, C.G. Marousis et al. //Dig. Dis. Sci. -1997 - Vol.42, No.12 - P.2487-2494
- 24 Circulating Th1 and Th2 cytokines in patients with hepatitis C virus infection/ X.G. Fan, W.E. Liu, C.Z. Li et al. // Mediators Inflamm. - 1998-No? - P. 295-297
- 25 Duclos-Vallee J.C., Nishioka M., Hosomi N. Interferon therapy in LKM-1 positive patients with chronic hepatitis C: follow-up by a quantitative radioligand assay for CYP2D6 antibody detection // J. of Hepatol. -1998 - Vol.28, No.6 - P. 965-970,
- 26 Gamma-interferon production in response to hepatitis B core protein and its synthetic peptides in patients with chronic hepatitis B virus infection / T. Wakita, S. Kakumu, Y. Tsuysumi et al. //Digestion - 1990 - Vol.47, No3, -P. 149-155
- 27 Guan R. Interferon monotherapy in chronic hepatitis B // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2000- Vol.15 - P.34-40
- 28 Hepatic stellate cells are not subjected to oxidant stress during iron-induced fibrogenesis in rodents / G. Montosi, C. Garuti, S. Martinelli et al. // -Hepatol. - 1998 -Vol.27, No.6 -P. 1611-1622
- 29 Hepatitis B core antigen-specific IFN- γ production of peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B virus infection / M. Inoue, S. Kakumu, K. Yoshioka et al. //J. Immunol. - 1989 -Vol.142, No11 -P. 4006-4011
- 30 Hepatitis C - immunopathogenesis / U. Spengler, F.L. Dumoulin, R. Woitas et al. // Liver Cirrhosis and its

Development - Dordrecht/Boston/London Klumer academic publishers, 1999 - P 113-123

31 Hoomagie J H , Di Besceglie A M The treatment of chronic viral hepatitis //NewEngl Med - 1997- Vol 336, No 5 - P 347-356

32 Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C results of a multicenter, randomized, controlled trial / RJ Fontana , J Israel, P LeClair et al // Hepatology - 2000 - Vol , No3 - P730-736

33 Jiang R , Lu Q , Hou J Polarized populations of T helper cells in patients with chronic hepatitis B virus infection // Zhonghua Yi Xue Za Zhi - 2000 -Vol 80, No10 -P 741-744

34 Liver damage and control of HBV infection: role of the cell-mediated immune response / A Penna, C Boni, A Cavalli et al //Dordrecht/ Boston/ London Klumer academic publishers, 1999 -P 77-82

35 Lloyd A R , Johnston J Cytokines and cytokine receptors in health and disease //Cytokine - 1993 - Vol 5, No5 - P 399-406

36 Multicenter retrospective study of response to interferon in chronic hepatitis B / R Martin-Viraldi, F Noguerras, M L Vignote et al // Rev Esp Enferm

Dig - 2000 - Vol 92, No 9 - P 561-572

37 Reherrmann B Cell mediated immune response to the hepatitis C virus // Curr Top Microbiol Immunol - 2000 -No242 - P 299-325

38 Serum total bile acid level as a sensitive indicator of hepatic histological improvement in chronic hepatitis C patients responding to interferon treatment / T Shima, H Tada, M Morimoto et al // J Gastroenterol Hepatol-2000- Vol 15, No3 -P 294-299

39 Shiratori Y, Omata M Predictors of the efficacy of interferon therapy for patients with chronic hepatitis C before and during therapy: how does this modify the treatment course? //J of Gastroenterol and Hepatol-2000 -No15- P 141-147

40 T immune reactivity role of HCV-induced liver infiltrating lymphocytes in hepatocellular damage / Y Jin, L Fuller, M Carreno et al // J Clin Immunol-1997 - VoU7, No 2 - P 140-153

41 The HMC-1 human mast cell line expresses the hepatocyte growth factor receptor c-met / K Yano, K Nakao, K Sayama // Biochem and Biophys Research Communications - 1997 - Vol 239, No 3 - P 740-745

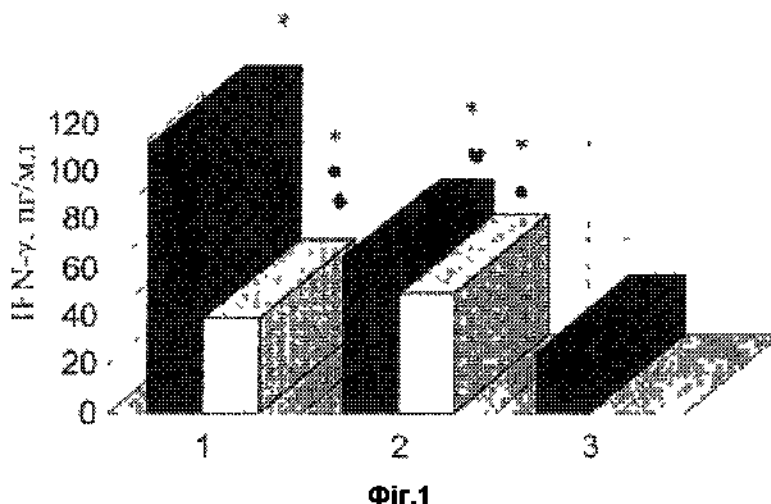


Fig.1

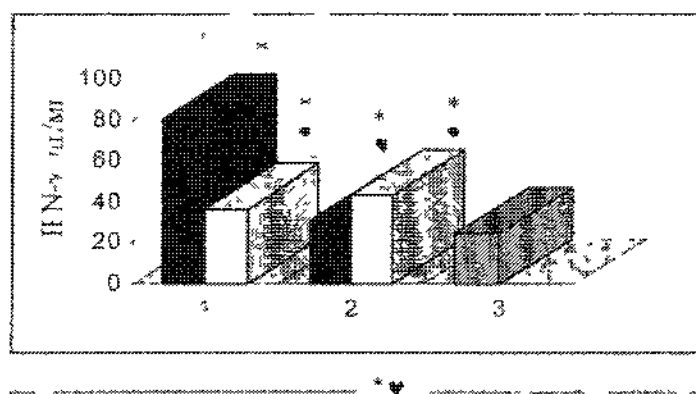


Fig.2

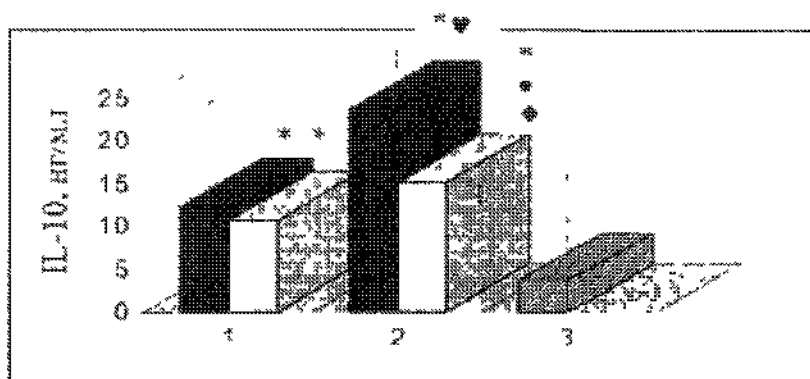


Fig.3