



А.О. Соломенник, Н.В. Анцыферова, А.Е. Бондарь, Е.И. Могиленец, Е.В. Юрко, О.Н. Винокурова, А.В. Гаврилов, А.А. Кузнецова, А.В. Решетник

## ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ И ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА-БЕТА 1 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ HCV-ИНФЕКЦИИ

Харьковский национальный медицинский университет

**Ключові слова:** HCV-інфекція, клітинний і гуморальний імунітет, цитокіни, трансформуючий фактор росту-бета 1, інтерферон.

**Ключевые слова:** HCV-инфекция, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины, трансформирующий фактор роста-бета 1, интерферон.

**Key words:** HCV-infection, cellular and humoral immunity, cytokines, transforming growth factor-beta 1, interferon.

Наведено огляд вітчизняної та зарубіжної наукової літератури стосовно імунних реакцій при різних формах HCV-інфекції. Висвітлено особливості специфічної гуморальної ланки імунітету, специфічного та неспецифічного клітинного імунітету, цитокінового профілю, інтерфероногенезу при цій патології з патогенетичною, діагностичною та прогностичною інтерпретацією показників. Наведено результати власних досліджень.

Приведен обзор отечественной и зарубежной научной литературы, касающейся иммунных реакций при различных формах HCV-инфекции. Освещены особенности специфического гуморального звена иммунитета, специфического и неспецифического клеточного иммунитета, цитокінового профіля, інтерфероногенезу при даній патології з патогенетичною, діагностичною і прогностичною інтерпретацією показателів. Приведены результаты собственных исследований.

The review of the national and foreign literature, concerning the immune responses under various forms of HCV-infection is presented in the paper. Peculiarities of specific humoral immunity, specific and nonspecific cellular immunity, cytokines' profile, interferonogenesis under this pathology and pathogenetic, diagnostic and prognostic interpretation of the findings have been described. The results of our own studies are shown as well

Более 200 млн населения мира инфицировано вирусом гепатита С (HCV), который представляет серьезную угрозу здоровью людей из-за высокой вероятности развития хронического гепатита, приводящего в дальнейшем к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме [1–3].

У большинства лиц, перенесших острый гепатит С (ОГС), иммунная система оказывается неспособной элиминировать вирус, что позволяет ему длительно реплицироваться в гепатоцитах и ряде других клеток, в том числе клетках иммунной системы. Известно, что его антигены обладают слабой иммуногенностью и не индуцируют, по крайней мере, выраженных иммунологических реакций. При этом больные часто имеют детектируемый гуморальный и клеточный иммунный ответ как на структурные, так и на неструктурные белки вируса [1,3–11].

Гуморальный ответ у лиц с HCV-инфекцией характеризуется медленным появлением вирус-специфических антител или, иными словами, отсроченной сероконверсией: антитела появляются в среднем спустя 6–15 недель от начала развития гепатита. Этот период обозначают как серонегативную фазу ОГС. Таким образом, в первые несколько месяцев после заражения и развития гепатита anti-HCV в крови могут не обнаруживаться. Низкий титр антител определяет трудности их индикации [1,7,10]. Прежде всего выявляются антитела к структурным белкам: core и оболочечным E1, E2, а несколько позже – к неструктурным белкам NS3 и NS4. По мере развития процесса происходит нарастание титра Ig M и появление Ig G к этим белкам [1,5,10]. Важное значение имеет выявление anti-HCV core Ig M, которые характеризуют острую фазу заболевания или обострение хронического процесса. Первым маркером острой фазы являются Ig M к

core-белку вируса. В ранние сроки заболевания антитела к антигенам E2/NS1 обладают вируснейтрализующей активностью. Однако эффективность этих антител ограничена, что связано с гипервариабельностью оболочечных эпитопов и появлением огромного количества новых вирусных вариантов, часть которых ускользает от нейтрализующих антител. Поэтому по мере развития процесса их нейтрализующая способность резко падает, и на этапах хронического гепатита С (ХГС) с давностью 3–5 лет anti-HCV полностью лишены вируснейтрализующих свойств. У реконвалесцентов уровень антител к оболочечным белкам постепенно снижается. Следует отметить, что при генотипе вируса 1в ранние вирусные антитела регистрируются существенно реже, чем при других генотипах. При ОГС антитела к core-антигену определяются у 50%, а антитела к NS3 и NS4 у 20% обследованных, а к концу года от начала заболевания соответственно у 95% и 80–85% больных. Считается, что общая выраженность гуморального иммунного ответа не коррелирует с репликативной активностью HCV и не может использоваться для оценки активности инфекционного процесса [1,10]. Однако установлена связь между репликативной активностью HCV и усилением иммунного ответа на NS3 белок (т.е. anti-NS3 стойко определяется у всех РНК-позитивных лиц). В то же время, антитела к NS4 выявляются у 100% anti-HCV позитивных лиц независимо от репликативной активности процесса (вероятно, этот белок является наиболее иммуногенным) [8]. Появление антител к NS5 характерно для поздних стадий заболевания [1,7,11]. При манифестных формах ХГС они детектируются чаще, чем при латентных [6]. Наличие антител к HCV в сыворотке крови в 70–75% случаев совпадает с выявлением РНК



вируса. Однако у части лиц со стойкой вирусемией не удается выявить сывороточные антитела к HCV. Это так называемые «серонегативные» больные ХГС. Известно, по крайней мере, несколько ситуаций, когда anti-HCV антитела не удается обнаружить при помощи иммуноферментного анализа: серонегативная фаза острого гепатита; иммунодепрессия с дефектом гуморального звена иммунитета; при заражении некоторыми генотипами (3 и 4); низкие титры антител [5,7]. Следует сказать, что даже высокие титры антител не приводят к элиминации возбудителя и не защищают от повторного заражения тем же или иным изолятом вируса [1,3].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обзор отечественной и зарубежной научной литературы, касающейся иммунных реакций при различных формах HCV-инфекции.

Исследования последних лет показали, что выявление антител к тем или иным белкам HCV может иметь не только диагностическое, но и прогностическое значение. Интересные данные в этом направлении получены Л.И. Николаевой и др. (2009), которые провели сравнительный анализ с целью выявления зависимости между содержанием антител к отдельным белкам HCV у пациентов перед началом комбинированной терапии и результатом лечения. Они показали, что единственным серологическим маркером, предсказывающим большую вероятность негативного результата лечения еще до начала терапии, являются anti-HCV Ig M в титре 1:32 и более; в то же время, для пациентов с устойчивым позитивным ответом характерна тенденция к более высокому содержанию антител к С-концевому В-эпистоу 1-й гипервариабельной области белка E2, к антигену NS4ab и почти всегда обнаруживались антитела к белку NS5a перед началом терапии [9]. Получены данные об исчезновении антител к неструктурным протеинам HCV через год после окончания терапии в случае достижения устойчивого вирусологического ответа [10].

Так как эффективность гуморального иммунитета очень низкая, центральная роль в элиминации вируса отведена антивирусному Т-клеточному ответу. В острую фазу гепатита С (ГС) показана прямая зависимость исходов в выздоровление или хронизацию от разной активности клеточного звена иммунитета. ГС сопровождается появлением специфических anti-HCV Т-лимфоцитов, несущих определенные кластеры дифференцировки (CD), которые следует рассматривать не только как фактор протективного иммунитета, но и как патогенетически значимый механизм, нацеленный на уничтожение вирусинфицированных клеток. CD4+ Т-клеточный ответ на вирусные белки является важным механизмом защиты макроорганизма, поскольку CD4+ клетки стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и праймируют CD8+ Т-клетки, специфичные для вирусинфицированных клеток. Существует мнение, что развитие сильного вирусспецифического ответа CD4+ ассоциируется с элиминацией вируса из организма и благоприятным исходом заболевания [4,12–14].

В результате изучения группой итальянских исследователей продукции CD4+лимфоцитов в ответ на структурные (core, E1, E2) и неструктурные белки у лиц с различными

исходами HCV-инфекции сделаны следующие выводы: NS3 и NS4 являются наиболее иммуногенными белками HCV для CD4+ Т-клеток периферической крови независимо от течения инфекции; различие в реагировании мононуклеаров периферической крови с активным процессом и в стадии ремиссии носят в большей степени количественный, а не качественный характер; только у здоровых «серопозитивных» лиц отмечается ответ мононуклеаров на все белки вируса [15].

Установлена зависимость активности морфологических изменений в печени от уровня внутрипеченочных CD4+клеток и отсутствие корреляции с выраженностью вирусемии и активностью трансаминаз [16]. Сенсibilизация не только к структурным белкам является важной в иммуннопатогенезе HCV-инфекции. Т-клеточный ответ на NS3 белок характеризуется как существенный для спонтанной элиминации возбудителя. Установлена связь между активной CD4+ пролиферативной реакцией на NS3 антиген и спонтанным разрешением ГС, а также положительным результатом интерферонотерапии. Функциональная роль CD4+ Т-клеток требует дальнейшего изучения, однако известно, что сильный CD4+ Т-клеточный пролиферативный ответ на антигены HCV характерен для больных ОГС с самоограничением инфекционного процесса, а не для хронической HCV-инфекции. Наоборот, пациенты, у которых инфекция становится персистирующей, показывают значительно более слабую Т-клеточную реактивность в ответ на вирусные антигены [4,17–19].

HCV-специфические цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ) постоянно обнаруживаются у больных как ХГС, так и в острой фазе заболевания, что свидетельствует о том, что ответ цитотоксических лимфоцитов (CD8+) не является достаточным для элиминации возбудителя и может оказывать повреждающее действие на клетки печени. У большинства больных ГС ответ ЦТЛ является мультиспецифичным, то есть направленным как на структурные, так и на неструктурные белки вируса, однако ни один из белков не является иммунодоминантным. Даже с учетом незначительной инфицированности клеток печени (до 10%), ЦТЛ не способны элиминировать вирус путем лизиса. В то же время, они могут секретировать цитокины, индуцирующие клеточную гибель без непосредственного контакта с ЦТЛ, что, вероятно, способствует развитию патологического процесса в печени [20,21].

Несостоятельность Т-клеточного ответа, или Т-клеточную анегию при ГС объясняют способностью вируса стимулировать пептиды, являющиеся функциональными антагонистами Т-лимфоцитарных рецепторов и, таким образом, блокировать хелперную и цитотоксическую активность, что способствует хронизации процесса [14]. Кроме того, полагают, что в подавлении клеточного звена иммунного ответа определенная роль принадлежит апоптозу вирусспецифических Т-клеток [22,23].

Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Т-хелперов 1 и 2 типов (Th1 и Th2), основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов. Активированные Th1 продуцируют гамма-интерферон (ИФН), интерлейкин-2 (ИЛ-2) и, таким образом, стимулируют развитие иммунного ответа по кле-



точному типу, который играет решающую роль в защите от внутриклеточных возбудителей, включая вирусы. Th2 секретируют ИЛ-4, -6, -9, -10, -13. Эти цитокины стимулируют гуморальное звено иммунитета. Дефекты цитокиновой сети связаны с негативным влиянием Th1 и Th2 на активацию противоположных клонов (реципрокные отношения) [4]. Исследованиями последнего десятилетия показано, что нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками играет важную роль в иммунопатогенезе HCV-инфекции: преимущественное участие цитокинов, продуцируемых Th2-клетками, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса при HCV-инфекции, а Th1 – со спонтанным выздоровлением при ОГС и элиминацией возбудителя [3, 13–15]. У больных ХГС способность лимфоцитов периферической крови к синтезу ИЛ-2, гамма-ИФН, ИЛ-12 снижена по сравнению с группой здоровых лиц. Эти изменения идут параллельно с повышением концентрации в крови и усилением продукции лимфоцитами таких цитокинов, как ИЛ-4, -6, -10 [24–26]. Так, Н.И. Гейвандова (2001), обследовав 44 больных ХГС, выявила у них снижение как спонтанной, так и стимулированной фитогеммагглютинином продукции лимфоцитами периферической крови гамма-ИФН и усиление синтеза ИЛ-4 по сравнению со здоровыми лицами [24]. Исследования Л.Л. Поповой и др. (2009) показали, что у пациентов с активной вирусной репликацией содержание эндогенного ИЛ-2 в сыворотке крови достоверно ниже, чем у тех, у кого вирус в крови не обнаружен (фаза естественной ремиссии заболевания) [27]. Однако опубликованы и другие данные. А.Г. Дьяченко (2002) и Х.Х. Мансуров (2010) выявили у больных ХГС повышенный уровень в сыворотке крови ИЛ-2 и гамма-ИФН, усиление их синтеза, угнетение синтеза ИЛ-4 при нормальной или сниженной продукции ИЛ-10 [28, 29]. Это противоречит данным многих других исследователей и существующей концепции про связь персистенции HCV с недостаточностью Th1-цитокинового репертуара, так как именно дисбаланс между продукцией цитокинов Th1/Th2, характеризующийся повышением уровня ИЛ-10 и снижением ИЛ-2 и гамма-ИФН, обуславливает длительную вирусемию и лежит в основе хронизации ГС и фиброгенеза; существуют данные, что исходно высокий уровень ИЛ-10 у больных ХГС является неблагоприятным фактором, риском не ответа на противовирусную терапию [4, 25–31]. Кроме ИЛ, Th2 секретируют трансформирующий фактор роста-бета 1 (ТФР-бета 1), который коррелирует с риском развития фиброза печени, а также является регулятором апоптоза гепатоцитов [32, 33]. Н.Л. Широнина (2008), обследовав 97 больных ХГС, выявила достоверную связь между высоким уровнем ТФР-бета 1 в крови и выраженностью фиброза печени, а также его повышение у лиц с минимальными клиническими проявлениями болезни [34].

Таким образом, хроническая HCV-инфекция характеризуется недостаточной продукцией Th1-цитокинов и превалированием ИЛ-4 и ИЛ-10, которые угнетают синтез гамма-ИФН и ИЛ-2.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что у больных ХГС имеют место признаки вторичного иммунодефицита, выраженного в большей или меньшей степени

[13, 35–37]. Выявлена зависимость между степенью иммунных нарушений и вирусемией. Л.Л. Пинский (2002) показал, что у больных ХГС наличие HCV-вирусемии сопровождается более значительными нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, чем ее отсутствие [13].

Исследования, проведенные на базе ОКИБ г. Харькова, показали, что у больных ХГС отмечается достоверное снижение общего числа лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD56+, коэффициента CD4/CD8 по сравнению с группой здоровых лиц, что свидетельствует о недостаточности клеточного звена иммунитета у этих лиц. Выявлено достоверное различие в процентном содержании CD4+ и CD8+ у лиц с нормальной и повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови, а также большей степенью гистологической активности. Повышенная активность сывороточной АлАТ и большая степень гистологической активности у больных ХГС сопровождалась более выраженным снижением количества CD4+ и CD8+ в периферической крови [37, 38]. В последствие это подтвердилось в других исследованиях [39].

Противовирусную стратегию организма, кроме клеточного звена иммунитета, в значительной мере определяет состояние системы ИФН. Являясь фактором неспецифической резистентности, ИФН действует как цитокин, инициирующий каскад иммунологических реакций, обеспечивающих противовирусную защиту клеток. Характеризуя систему ИФН при HCV-инфекции, следует отметить, что HCV отличается слабой способностью индуцировать синтез ИФН, поэтому он не вызывает достаточного повышения уровня циркулирующего ИФН для развития антивирусного состояния лимфоцитов и обеспечения необходимой защиты клеток, что также является одной из причин высокого процента хронизации HCV-инфекции [40]. У исследователей нет единого мнения в отношении содержания эндогенного ИФН в сыворотке крови больных ГС. Ряд ученых установили резкое снижение продукции альфа- и гамма-ИФН в разгар болезни при ОГС и постепенное повышение ее в период реконвалесценции. При хронической инфекции эти изменения выражены менее резко, однако восстановление в процессе терапии происходит более длительно и не достигает нормальных значений. Так, А.А. Яковлев и М.Г. Романцов (2000), анализируя и сравнивая состояние системы ИФН у пациентов с острым и хроническим ГС, выявили, что содержание сывороточного ИФН умеренно повышено у пациентов обеих групп (22,2–38,0 МЕ/мл) по сравнению с группой здоровых доноров (3,1±1,6 МЕ/мл). Индуцированная продукция альфа-ИФН снижена также в обеих группах, однако при ОГС значительно больше (9,5–34,6% от нормы), чем при ХГС (36,4–60,2% от нормы). Индуцированная продукция гамма-ИФН снижена как при ОГС, так и при ХГС [40]. Аналогичные результаты получены Н.И. Гейвандовой [24]. По данным А.Г. Дьяченко (2002), у больных с маркерами HCV-инфекции происходит значительное повышение концентрации гамма-ИФН в сыворотке крови. Более высокие показатели отмечены при ОГС. Спонтанная секреция гамма-ИФН лимфоцитами периферической крови у больных ХГС в 1,5 раза превышала нормальные значения, а индукция приводила лишь к



незначительному нарастанию продукции этого цитокина (индекс стимуляции – 1,3; у здоровых – 2,6) [28]. В то же время, встречаются публикации, в которых сообщается об отсутствии изменений со стороны показателей системы ИФН у больных ХГС. Е.А. Лукина и др. (2000) в процессе обследования 30 больных ХГС не выявили изменений в содержании у них сывороточного гамма-ИФН по сравнению с контрольной группой [5].

Следует отметить, что уровень сывороточного ИФН отражает как репликативный статус, так и реакцию иммунных механизмов защиты. Снижение индуцированной продукции гамма-ИФН на фоне значительного повышения сывороточного ИФН является прямым показателем активации механизмов интерфероновой регуляции иммунной системы. Если же это происходит при незначительном повышении или фоновом уровне сывороточного ИФН, следует думать о развитии тяжелого иммунодефицитного состояния [40].

Обговаривается роль дефектного ИФН, синтезированного в ответ на вирусную инфекцию, обусловленного генетическим дефектом противовирусного иммунитета макроорганизма [41]. Однако, исходя исключительно из этого, трудно объяснить такой высокий процент хронизации HCV-инфекции. Возможно, угнетение интерферон-продуцирующей функции лейкоцитов, а также синтез неполноценного (дефектного) ИФН связан с приобретенным повреждением структуры и нарушением функции хромосомного аппарата этих клеток. Это предположение представляется достаточно вероятным, если учитывать факт доказанной внепеченочной репликации HCV, в том числе в макрофагах, лимфоцитах и других клетках, продуцентах различных типов ИФН [1,3,5,7].

Таким образом, интерфероновый статус больных ГС характеризуется повышенным уровнем сывороточного ИФН, в том числе альфа-ИФН, и снижением индуцированной продукции альфа- и гамма-ИФН.

По нашим данным, из 115 обследованных больных ГС у 60% альфа-ИФН в сыворотке крови отсутствовал. Кроме того, установлена зависимость между уровнем сывороточного альфа-ИФН и вирусной нагрузкой, биохимической и гистологической активностью процесса. Нормальная активность АлАТ и отсутствие вирусной РНК в крови больных ГС ассоциировались с достоверно более высокой концентрацией сывороточного гамма-ИФН. Надо полагать, что высокий уровень этого цитокина отражает напряженность клеточного звена иммунитета и достижение биохимической и вирусологической ремиссии. В то же время, снижение продукции гамма-ИФН и, соответственно, подавление иммунных реакций по клеточному типу приводит к активации инфекционного процесса, что находит отражение в повышении активности сывороточной АлАТ и усилении вирусной репликации [12].

## ВЫВОДЫ

Ни гуморальный, ни клеточный иммунитет в большинстве случаев не в состоянии полностью контролировать течение HCV-инфекции, что приводит к «ускользанию» вируса из-под иммунного надзора. Предполагаемыми причинами этого являются постоянно идущий мутационный процесс в зонах генома HCV, устойчивость отдельных квазиштаммов

к нейтрализации антителами и цитотоксическому действию Т-лимфоцитов, слабая иммуногенность белков вируса, развитие иммунопатологических реакций, недостаточный синтез альфа-ИФН, нарушение баланса цитокинов Th1 и Th2 в сторону последних.

Недостаточность иммунных механизмов при HCV-инфекции является основанием для проведения соответствующей коррекции путем применения препаратов интерферона и его индукторов, иммуномодулирующей терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике / Соринсон С.Н. – СПб.: ТЕЗА, 1998. – 331 с.
2. Craxi A. Клинические рекомендации EALS: ведение больных с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С / A. Craxi // BEST CLINICAL PRACTICE РУССКОЕ ИЗДАНИЕ. – 2011. – Вып. 5. – С. 13–37.
3. Маммаев С.Н. Механизмы иммунного «ускользания» при хроническом гепатите С / С.Н. Маммаев, Е.А. Лукина, Ю.О. Шульпекова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – №2. – С. 55–60.
4. Семенов Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С / Т.А. Семенов // Медицинский реферативный журнал. Додаток «Гастроэнтерология / Гепатология». – 2000. – С. 4–16.
5. Лукина Е.А. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с цитопеническим и миелолиферативными синдромами / Е.А. Лукина, Е.П. Сысоева, А.Е. Гушин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – №1. – С. 23–28.
6. Козько В.Н. Клиническое значение определения антител к структурным и неструктурным белкам вируса гепатита С у больных HCV-инфекцией / В.Н. Козько, А.Е. Бондарь, А.О. Соломенник [и др.] // Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині: Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету: Мат. конф. – Харків, 2005. – С. 207.
7. Макарик Т.В. Вирусный гепатит С: новое в эпидемиологии, методах диагностики и терапии (обзор литературы) / Т.В. Макарик, Е.А. Романова, О.А. Глинщикова [и др.] // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – Т. 46, №3. – С. 86–91.
8. Телегін Д.Є. 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 возбудителей и их исходы. – К., 2001. – С. 141–146.
9. Николаева Л.И. Серологические предикторы успешной интерферонотерапии хронического гепатита С / Л.И. Николаева, В.В. Макашова, Е.И. Самохвалов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – №1. – С. 41.
10. Демчило А.П. Диагностическое значение спектра антител к различным белкам вируса гепатита С / А.П. Демчило, Е.В. Воропаев, В.М. Мицура // Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2009. – С. 66–67.
11. Круглов И.В. Особенности гуморального иммунного ответа у больных гепатитом С с различными исходами / И.В. Круглов, К.Р. Дудина, О.О. Знойко // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2010. – №1 (прил. №35). – С. 37.
12. Козько В.Н. Прогностическое значение некоторых иммунологических показателей у больных вирусным гепатитом С / В.Н. Козько, А.О. Соломенник, А.Е. Бондарь // Лаб. диагностика. – 2004. – №1. – С. 25–31.
13. Пинский Л.Л. Математический анализ иммунологических показателей больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием HCV-виремии / Л.Л. Пинский // Лаб. диагностика. – 2002. – №1. – С. 13–21.
14. 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.



15. *Missale G.* Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response / *G. Missale, R. Bertoni, V. Lamonaka [et al.]* // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 706–714.
16. *Tran A.* 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. – №42. – P. 2495–2500.
17. *Diepolder H.M.* The role of hepatitis C virus specific CD4+ T lymphocytes in acute and chronic hepatitis C / *H.M. Diepolder, R. Zachoval, R.M. Hoffmann [et al.]* // *J. Mol. Med.* – 1996. – №74. – P. 583–588.
18. *Gerlach J.* Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4+ T cell response in acute hepatitis C / *J. Gerlach, H.M. Diepolder, M.K. Jung [et al.]* // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 117. – P. 933–941.
19. *Cramp M.* Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia / *M. Cramp, P. Carucci, S. Rossol [et al.]* // *Gut.* – 1999. – Vol. 44. – P. 424–429.
20. *Rehermann B.* Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection / *B. Rehermann, K.M. Chang, J.G. McHutchison [et al.]* // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 1432–1440.
21. *Chang K.M.* Immunopathology of hepatitis C / *K.M. Chang, B. Rehermann, F.V. Chisari* // *Springer Semin. Immunopathol.* – 1997. – №19. – P. 57–68.
22. *Абидов М.Т.* Апоптоз лимфоцитов периферической крови у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) В и С / *М.Т. Абидов, Б.С. Нагоев, Ж.Б. Понежева* // *Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2007. – С. 24.*
23. *Вірстюк Н.Г.* Взаємозв'язок апоптозу лімфоцитів периферичної крові та імунodefіциту у хворих на хронічний гепатит С / *Н.Г. Вірстюк* // *Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2007. – С. 72–73.*
24. *Гейвандова Н.И.* Цитокины мононуклеарных клеток больных хроническими вирусными гепатитами в динамике интерферонотерапии / *Н.И. Гейвандова* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2001. – №1. – С. 8.
25. *Sarih M.* Different cytokine profiles of peripheral blood mononuclear cell from patients with persistent and self-limited hepatitis C virus infection / *M. Sarih, N. Bouchrit, A. Benslimane* // *Immunol. Lett.* – 2000. – Oct. 3; 74 (2). – P. 117–120.
26. *Рябоконь О.В.* Цитокиновий статус хворих на хронічний гепатит С залежно від активності амінотрансфераз / *О.В. Рябоконь, Ю.М. Колесник* // *Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: VI з'їзд інфекціоністів України: Мат. з'їзду. – Тернопіль, 2002. – С. 194–195.*
27. *Попова Л.Л.* Сравнительная характеристика содержания интерлейкина-2 в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С в разные фазы заболевания / *Л.Л. Попова, А.А. Суздальцев, Л.В. Беляева [и др.]* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2009. – № 1 (прил. №33). – С. 45.
28. *Дьяченко А.Г.* Взаємовідносини вірусу гепатиту С і хазяїна при хронічній інфекції та її наслідках / *А.Г. Дьяченко* // *Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: VI з'їзд інфекціоністів України: Мат. з'їзду. – Тернопіль, 2002. – С. 120–122.*
29. *Мансуров Х.Х.* Некоторые цитокины у больных метаболическим синдромом с желчекаменной болезнью и инфицированным вирусом гепатита С / *Х.Х. Мансуров, Ф.Х. Мансурова, П.Ф. Мирзоева* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2010. – № 1 (прил. №35). – С. 40.
30. *Малий В.П.* Характер імунної відповіді на HCV-інфекцію / *В.П. Малий, О.В. Гололобова, О.В. Волобуєва [та ін.]* // *Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2009. – С. 17–19.*
31. *Вірстюк Н.Г.* Діагностичне значення інтерлейкіну-10 у хворих на хронічний гепатит С / *Н.Г. Вірстюк* // *Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи и их исходы. – К., 2001. – С. 87–90.*
32. *Alatrakchi N.* Regulatory T cells and viral liver disease / *N. Alatrakchi, M. Koziel* // *J. Viral Hepat.* – 2009. – Vol. 16. – № 4. – P. 223–229.
33. *Фадеевко Г.Д.* Связь генетических факторов с прогрессирующим фиброза печени при вирусных гепатитах В и С / *Г.Д. Фадеевко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова* // *Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №6 (32). – С. 82–86.*
34. *Щирина Н.Л.* Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста-бета 1 при хроническом гепатите С: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.10 / *Н.Л. Щирина.* – Санкт-Петербург, 2008. – 22 с.
35. *Худойберганава Н.А.* Влияние эрбисола на клинико-иммунологические показатели у больных хроническим вирусным гепатитом В и С / *Н.А. Худойберганава* // *Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2007. – С. 306–307.*
36. *Тюрєнкова Н.В.* Иммунокорригирующая терапия больных хроническим гепатитом С / *Н.В. Тюрєнкова* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2009. – №1 (прил. №33). – С. 50.
37. *Соломенник Г.О.* Нові аспекти застосування пробіотиків у лікуванні хворих на хронічний гепатит С / *Г.О. Соломенник, О.Є. Бондар, А.В. Бондаренко [та ін.]* // *Врачебная практика.* – 2006. – №1. – С. 52–56.
38. *Козько В.М.* Морфологічні зміни в печінці та їх взаємозв'язок з цитолітичним синдромом, імунологічними показниками і реплікативною активністю HCV у хворих на хронічний гепатит С / *В.М. Козько, О.Є. Бондар, Г.О. Соломенник [та ін.]* // *Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. – К., 2002. – С. 237–240.*
39. *Петрова Е.И.* Показатели иммунного статуса крови у больных ХВГ С на фоне комбинированной противовирусной терапии / *Е.И. Петрова, К.И. Чуйкова* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2010. – №1 (прил. №35). – С. 44.
40. *Павлова Л.Е.* Система интерферона при вирусных гепатитах / *Л.Е. Павлова, В.В. Макашова, А.К. Токмалаев* // *Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 1. – С. 48–51.*
41. *Волкова М.А.* Интерфероны и их противовирусное действие / *М.А. Волкова* // *Медицинский реферативный журнал. Додаток «Гастроентерологія / Гепатологія».* – 2000. – С. 16–29.

#### Сведения об авторах:

Соломенник А.О., к. мед. н., доцент каф. инфекционных болезней ХНМУ.  
 Анцыферова Н.В., аспирант каф. инфекционных болезней ХНМУ.  
 Бондарь А.Е., к. мед. н., ассистент каф. инфекционных болезней ХНМУ.  
 Могиленец Е.И., к. мед. н., ассистент каф. инфекционных болезней ХНМУ.  
 Юрко Е.В., к. мед. н., ассистент каф. инфекционных болезней ХНМУ.  
 Винокурова О.Н., к. мед. н., ассистент каф. инфекционных болезней ХНМУ.  
 Гаврилов А.В., аспирант каф. инфекционных болезней ХНМУ.  
 Кузнецова А.А., клинический ординатор каф. инфекционных болезней ХНМУ.  
 Решетник А.В., клинический ординатор каф. инфекционных болезней ХНМУ.

#### Адрес для переписки:

Соломенник Анна Олеговна. 61052, г. Харьков, ул. Красноармейская, 8/10 Б, кв. 20.  
 Тел.: (057) 712 08 08. E-mail: seleniya21@mail.ru

Поступила в редакцию 30.03.2012 г.