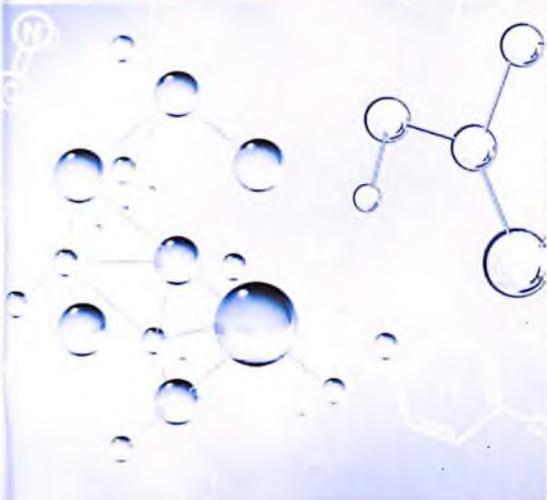


Даминов Т.О. Азимов Ш.Т.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ



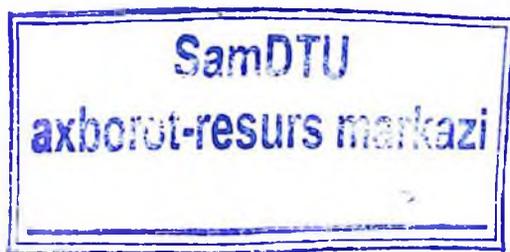
Монография

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ

Даминов Г.О. Азимов Ш.Г.,

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

(Монография)



Ташкент-2023

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
и инновациям д.м.н., профессор
К.Э.Шомуродов

«20» _____ 2023 г.

Дамнинов Т.О.

Лзимов Ш.Т..

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

(Монография)



Ташкент-2023

УДК: 616-036-052-53(575.1)

ББК: 55.144

Дамнинов Т.О., Азимов Ш.Т.

**КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ. (МОНОГРАФИЯ).** Т. Издательство
ООО "Lesson Press" – 2023 г. - 183 с.

Авторы:

Дамнинов Т.О.

профессор кафедры инфекционных и
детских инфекционных болезней ТМА,
академик

Азимов Ш.Т.

доцент кафедры предметов терапевтических
направлений №1 ТГСН, доктор
медицинских наук

Рецензенты:

Иноятова Ф.И.

заведующая научным отделом гепатологии
РСИИИИЦ, академик

Собиров М.А.

заведующий кафедрой предметов
терапевтических направлений №2 ТГСН,
доктор медицинских наук, профессор.

В монографии авторами проанализированы литературные источники отечественной и зарубежной литературы, свидетельствует об актуальности данной проблемы, среди многих нерешенных вопросов в проблеме ВГС существенное значение имеют клинико-биохимические особенности острого и хронического ВГС у детей. Авторы на основании результатов исследования научно обосновали, что маркерами предрасположенности к ВГС у детей в узбекской популяции являются HLA антигены A28 и Bw22.

Настоящая монография предназначена для научных сотрудников, докторантов, аспирантов, преподавателей кафедр педиатрического и инфекционного направления, врачей общей практики, врачей-педиатров, врачей детских инфекционистов, магистров, клинических ординаторов и студентов старших курсов педиатрического факультета и факультета лечебного дела высших учебных заведений.

Монография обсуждена Центральной проблемной комиссией Ташкентского государственного стоматологического института
Протокол №3 от «17» ноября 2022г.

Монография рекомендована к изданию Ученым Советом Ташкентского государственного стоматологического института
Протокол №4 от «30» ноября 2022г.

ISBN: 978-9943-9134-4-8

©Издательство ООО "Lesson Press", 2023г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Ведение	6
1.1. Данные о заболеваемости, эпидемиологии, клинике, диагностике и исходах ВГС	10
1.2. Основные звенья и значение иммунной системы в патогенезе ВГС	25
1.3. Современные подходы к лечению ВГС	31
2.1. Общая характеристика обследованных больных	38
2.2. Методы исследования	42
3.1. Желтушная форма острого вирусного гепатита С	50
3.2. Безжелтушная форма острого вирусного гепатита С	56
4.1. Клинико-лабораторные показатели при ХГС	61
4.2. Особенности клинического течения ХГС у детей с заболеваниями крови	75
4.3. Распределение генотипов вируса гепатита С среди детей с ХГС	84
5.1. Показатели клеточного иммунитета при ВГС у детей	87
5.1.1. Клеточный иммунитет при ОВГС	87
5.1.2. Клеточный иммунитет у больных с ХГС	91
5.2. Показатели гуморального иммунитета при ВГС	97
5.2.1. Гуморальный иммунитет при ОВГС	97
5.2.2. Гуморальный иммунитет при ХГС у детей	100
5.3. Оценка интерферонового статуса при ВГС у детей	106
5.3.1. Система интерфероногенеза при ОВГС у детей	106
5.3.2. Интерфероновый статус больных ХГС	107
5.4. Распределение антигенов системы HLA I класса у детей при ВГС в узбекской популяции	109
6.1. Динамика клинико-биохимических параметров при применении интрона А у детей с ХГС	115
6.2. Изменение показателей клеточного, гуморального иммунитета, интерферонового статуса у больных ХГС при лечении интроном А	119
6.3. Эффективность применения интрона А в комплексном лечении ХГС у детей	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	147

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВГС	вирусный гепатит С
ВГВ	вирусный гепатит В
ВГНАНВ	гепатит ни А ни В
ОВГС	острый вирусный гепатит С
ХГС	хронический гепатит С
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ХАГ	хронический активный гепатит
ХПГ	хронический перенстирующий гепатит
ИФ	интерферон
ИФТ	интерферонотерапия
НСV	вирус гепатита С
Анти - НCV	антитела к вирусу гепатита С
HBV	вирус гепатита В
Анти - HBV	Антитела к HBsAg
ГВ	гепатит В
ГС	гепатит С
HbsAg	поверхностный антиген HBV
HLA	антигены гистосовместимости
ИФА	иммуноферментный анализ
ФГА	фитогемоаглютинин
ЛПК	лимфоциты периферической крови
НГА	наследственная гемолитическая анемия
ИТП	идиопатическая тромбоцитарная пурпура

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Гемоконтактные вирусные гепатиты остаются одной из наиболее важных и глобальных проблем инфекционной патологии в связи с высоким уровнем заболеваемости, хронизации, тяжестью осложнений, приводящих к значительной инвалидизации и летальности (10, 88, 94, 96, 165).

В последние годы ВГС привлекает внимание, как практикующих врачей, так и ученых - медиков по целому ряду причин. Так всемирное распространение при высоком уровне заболеваемости - около 3% населения Земли, делает проблему ВГС международной (27, 90, 96, 360, 402,404). Количество больных ВГС наиболее велико среди контингента населения, подвергающегося различным парентеральным манипуляциям и, особенно, переливаниям крови и ее компонентов. В Узбекистане у 41,7% больных ВГС заражение связано с переливанием крови (159). У доноров крови и плазмы (15,7 - 80%) были обнаружены анти-НСV (2, 130, 173).

ВГС - широко распространенное заболевание детского возраста. Его доля среди всех гепатитов вирусной природы колеблется от 1,5 до 9% (48, 80, 165). Среди больных с хроническим гепатитом ВГС составляет 31%, случаи микст инфекции - 61% (107, 162).

Особого внимания заслуживает тот факт, что выздоровление после ОВГС наблюдается относительно редко, так как ОВГС протекает преимущественно в безжелтушной и малосимптомной форме, что затрудняет диагностику. Острая фаза сменяется латентной с многолетним персистированием возбудителя. По данным литературы, хронизация происходит в 50 - 80% случаев (38, 91, 106, 121, 147, 165, 171, 186). Помимо серьезных последствий для самих больных из-за отсутствия своевременного лечения, больные ВГС становятся источниками инфекции для других лиц.

Сказанное выше ставит особенно остро вопросы своевременной диагностики и назначения адекватной терапии (27, 44, 94, 403, 404, 560).

В диагностике НСV-инфекции определенное значение имеют клинико-эпидемиологические данные. Однако

окончательно установить диагноз возможно лишь на основании лабораторных исследований. При ВГС в сыворотке крови маркируются специфические антитела - анти-НСV. Но этого недостаточно, чтобы определить фазу инфекционного процесса. Антитела могут определяться после перенесенной инфекции, могут пассивно быть переданными матерью новорожденному ребенку, а могут свидетельствовать об активной инфекции. Именно это обстоятельство предопределило внедрение в клиническую гепатологию метода обнаружения вирусной РНК на основе ПЦР. Изучение результатов ПЦР представляет значительную актуальность именно у детей, так как у них трудно отдифференцировать момент заражения вирусом ГС. Особенностью парентеральных гепатитов у детей является склонность к первичной хронизации процесса.

Большое количество публикаций отечественных и зарубежных авторов посвящено лечению ВГС (71, 76, 129, 229, 263, 287). В качестве противовирусной терапии применяются препараты интерферона (роферон А, реаферон, виферон, интрон А). Согласно данным литературы, при ХГС противовирусная терапия недостаточно эффективна, так как не предотвращает развития рецидивов болезни через некоторое время по окончании курса лечения (92, 404).

Среди многих нерешенных вопросов в проблеме ВГС существенное значение имеют клиничко-биохимические особенности острого и хронического ГС у детей, иммунологические механизмы патологического процесса, исходы ВГС. Наиболее трудными и неизученными остаются вопросы лечения ВГС. Не разработаны оптимальные по продолжительности и курсовым дозам схемы лечения интерферонами, нет ясности в отношении иммуномодулирующей терапии при ХГС, не разработаны четкие критерии оценки эффективности ИФТ. Учитывая, что сила иммунного ответа генетически детерминирована, не выявлены гены, определяющие предрасположенность к ВГС у детей.

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности данной проблемы, и предопределило цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования: изучить клиничко-лабораторные, иммунологические и иммуногенетические особенности течения ВГС и его диагностику у детей, а также разработать методы лечения при хроническом течении болезни.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинико-лабораторных показателей острого вирусного гепатита С у детей.
2. Выявить клинико-лабораторные особенности течения хронического гепатита С у детей.
3. Исследовать наиболее информативные показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных детей вирусным гепатитом С.
4. Изучить интерфероновый статус у детей с вирусным гепатитом С.
5. Определить частоту встречаемости фенотипов HLA среди больных хроническим гепатитом С детей узбекской популяции.
6. Установить диагностическую значимость обнаружения РНК HCV при остром и хроническом гепатите С.
7. Оценить эффективность ИФТ (интрона А) в комплексном лечении больных хроническим гепатитом С.

Научная новизна. Впервые проведено сопоставление клинико-лабораторных данных при ХГС у детей с заболеваниями крови и без них. Выявлены клинико-лабораторные особенности ХГС у детей с заболеваниями крови.

Изучен характер иммунологического реагирования, характеризующий ХГС как единый клинико-патогенетический процесс, при котором по мере нарастания глубины поражения печени нарастает глубина вторичного иммунодефицита по гипосупрессорному типу.

Научно обосновано, что маркерами предрасположенности к ВГС у детей в узбекской популяции являются HLA - антигены A28 и Bw22.

Определено клинико-диагностическое значение обнаружения РНК HCV при остром, хроническом ГС, микст-инфекции у детей. Доказана значимость обнаружения РНК HCV как критерия эффективности при применении интрона А.

Впервые выявлены генотипы вируса ГС, циркулирующие у детей с ХГС.

Патогенетически обосновано применение препаратов интерферона при ХГС у детей и разработана схема лечения интроном А.

Практическая ценность. Определены клинико-лабораторные критерии диагностики течения ВГС у детей. Определены

показатели иммунного ответа, позволяющие диагностировать вторичную иммунную недостаточность при ХГС. Обнаружение РНК HCV является обязательным условием постановки диагноза ВГС, микст-гепатитов. Повышение уровня aminotransferases у гематологических больных требует исследование сыворотки крови на наличие РНК HCV. Выявление РНК HCV должно быть использовано для оценки эффективности лечения больных ХГС.

1.1 Данные о заболеваемости, эпидемиологии, клинике, диагностике, исходах ВГС.

В настоящее время особое внимание уделяется гепатиту С, который стал доступен для изучения 8-10 лет назад. Литература 90-х годов характеризуется бурным потоком информации, касающейся проблемы гепатита С (11, 44, 73, 88, 94, 96, 165, 340, 402, 403, 451). Такой интерес к изучению разных аспектов данной проблемы определяется, прежде всего, его широкой распространенностью. По данным ВОЗ, около 1% населения мира инфицировано ВГС (43). Согласно последним данным, HCV инфицировано от 170 до 200 млн человек (3% населения Земли). Предполагают, что эта цифра в ближайшие 10 лет возрастет в 5 - 10 раз (139). В некоторых регионах мира ГС поражено до 5-10% взрослого населения (147). В США вновь заражаются ГС 150 - 175000, а число хронических больных и носителей вируса достигает 4,5 млн., то есть 1, 8% взрослого населения (210, 333, 340). Во Франции насчитывается 700000 анти-HCV позитивных (432). Анти-HCV обнаруживаются у 1,1% в Японии, у 2,6% - в Юго-Восточной Азии, у 4,4%- в Южной Америке, у 2,2% - в Африке (91). При этом следует иметь в виду, что 90% людей с маркерами ГС могут служить источниками инфекции (254).

Показатели заболеваемости ГС в бывшем СССР существенно различаются на разных территориях. В России учетная заболеваемость ГС за первые 9 месяцев 1995 года, сравнительно с тем же сроком 1994 года, возросла в 2,7 раза, в 1996 году увеличилась еще на 40%, а за период до 1999 года показатели заболеваемости выросли с 3,2 до 19,3 на 100 тыс. населения (69, 147). По сравнению с 1998 годом в 1999 заболеваемость увеличилась на 65,9% (69). Среди детей уровень обнаружения анти-HCV колеблется от 0,3% до 0,7% (48). У детей специализированных учреждений выявление маркеров ГС составило 1,2 - 29,4% (80). У детей первого года жизни на долю ГС приходится 30% (161). Частота выявления анти-HCV среди населения других республик составила: в Душанбе 3,9%, Ашхабаде 5,3%, Оше 2,9% (38, 179, 183). По данным С.Н Соринсон (147), HCV-инфекция преимущественно регистрируется в Среднеазиатском регионе и Молдове (5- 10%).

Гепатит С - широко распространенное заболевание и в Республике Узбекистан. Так, по данным Ш. Ходжаева (173) по городу Ташкенту среди взрослых групп населения количество больных ГС составило 9%. Обследование больных с вирусными гепатитами выявили ГС в 10,1% случаев (157, 174, 175). Исследования А.М. Ивановой (56) по казал и, что маркеры ВГС присутствовали в крови у 5,2% больных, поступивших в клинику с диагнозом "гепатит". Причем, отмечены значительные различия в частоте выявления маркеров у больных с первичной инфекцией и лиц, ранее переболевших, как минимум, одним из видов гепатитов: в случае первичной инфекции маркеры ВГС выявили у 8,3% больных, при повторной инфекции - у 43,3%.

ГС часто встречается и в детском возрасте. Так по данным Э.И. Мусабаева (107), ВГС выявлен у 30% обследованных больных детей, случаи микст-инфекции составили 61%.

От хронических заболеваний печени, связанных с персистированием вирусов гепатитов, ежегодно умирает 8-10 тысяч. Из них доля HCV составляет 65% и еще 10% обусловлены микст гепатитом С+В (196, 311). По данным центра по контролю за заболеваниями (Атланта, США), гепатит С занимает второе место в ряду причин смерти больных с хроническими поражениями печени, уступая только хроническому алкоголизму (106).

Источником инфекции являются больные HCV, прежде всего больные хроническим гепатитом, а также хронические латентные носители HCV.

К настоящему времени точно документированы два пути передачи HCV: парентеральный и вертикальный (193, 261, 303, 316, 399, 418).

Широкое использование гемо трансфузий, до введения контроля за донорами, способствовало распространению заболевания при использовании крови и ее препаратов (19). Частота обнаружения маркеров HCV среди доноров крови в разных регионах мира варьирует в диапазоне от сотых долей процента в Северной Европе и 1-2% в Южной Европе до 6-7% в Экваториальной Африке, в США составляет 0,7% (34, 41, 221, 243, 250, 399). В Узбекистане, по данным Ш. Ходжаева (173), у 15,7%, по данным Абдукадыровой М. (2) у 34,3%, по данным

Рахимова Р. А. (130) у 80% доноров крови и плазмы были обнаружены анти-НС V. У 41.7% больных ОВГС заражение связано с переливанием крови (159). Важно, что продукты крови: концентрат фактора VIII и комплекс фактора IX также могут служить источником заражения ГС (238, 255 273, 396). Во Франции более 30% посттрансфузионных гепатитов связаны с переливанием препаратов крови (320). Основную группу риска составляют больные гемофилией и другими болезнями крови. Среди них доля HCV-инфицированных - от 60 до 100% (50, 90, 286).

Очевиден риск передачи через инъекционное оборудование. Существенное значение имеет "шприцевой" путь передачи HCV. Группу повышенного риска составляют наркоманы с внутривенным введением наркотиков. В этой группе доля инфицированных - от 40% (17, 171) до 60 - 80% (29, 178, 206, 266, 270, 415).

Имеется вероятность заражения ГС в центрах гемодиализа (3, 8, 93). Число HCV-инфицированных в центрах гемодиализа может достигать 20% (220, 289). Но частота инфицирования заметно зависит от региона и используемых диагностических методов. По данным А.С. Ивлева (62) у больных на гемодиализе длительностью до 1 года частота обнаружения анти- HCV составляла 50%, в течение 1-3 лет - 92%, в течение 3 и более - 100% (186). В г. Ташкенте среди находившихся на гемодиализе больных, анти- HCV выявлены в 81,8% случаев (57).

Серологическое наблюдение за врачами и медсестрами, с которыми произошли несчастные случаи (случайный укол использованными иглами, парез кожного покрова зараженным инфицированной кровью инструментом) показали, что риск сероконверсии для ВГС оценивается как равный 10 % (4, 37, 112). При обследовании сотрудников стоматологической поликлиники г. Ташкента анти-HCV были выявлены у 5,7%, сотрудников роддомов - у 14%, хирургического отделения - у 3,1%, гемодиализного центра - у 20,8% (2, 173).

Вполне вероятно возможность передачи инфекции во время выполнения татуировки, при акупунктуре, любых повреждениях целостности кожных покровов не стерильными инструментами (335).

Данные, касающиеся вероятности передачи инфекции от

женщины, у которой обнаружены антитела к ВГС, к новорожденному ребенку, разноречивы. В ряде работ представлены следующие данные о частоте вертикальной передачи HCV: 0-5% (10 работ), 10-15% (2 работы), 40-50% (3 работы) и еще в 2 исследованиях - около 90% (301, 305, 358, 422). Расхождения в результатах могут отражать особенности выборки, вирусных штаммов и наследственные особенности восприимчивости к инфекции, а также различия в методах осуществления ПЦР, обуславливающие большую или меньшую вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов (171). Большинство же исследователей показывают, что имеется низкая вероятность передачи инфекции от матери: ХГС может развиваться примерно у 10% детей, которые были рождены HCV-положительными матерями (36, 90, 112, 167, 179, 189, 219, 373, 423, 446). Пока остается неизвестным, в какое время осуществляется инфицирование плода или ребенка - в пренатальном периоде, во время родов или в постнатальном. По мнению В.Ф. Учайкина и др. (163) преобладающим можно считать заражение во время родов. Результаты нескольких специальных исследований не позволили получить убедительных данных о передаче HCV ребенку при грудном вскармливании (262, 269).

В исследованиях центра по контролю за заболеваниями было показано, что в 40% случаев источник инфекции установлен не был, что позволило предположить половой путь передачи (171). Однако имеются данные, заставляющие сомневаться в возможности передачи вируса половым путем. Так, анти-HCV были выявлены только у 4-8% гомосексуалистов, что намного ниже распространенности антител к другим вирусам, таким как ВИЧ и HBV (60-80%) (171).

Ограниченные исследования, проведенные в Европе и США, продемонстрировали, что передача ВГС бытовым путем происходит редко или вообще не имеет места (276, 295).

Повозрастное распределение заболеваемости ВГС выявило различия в частоте обнаружения анти-HCV в разных группах населения. По данным Т.А. Трецкой (155), С.Э. Умирова (158) с увеличением возраста нарастает частота выявления этих антител, что согласуется с данными ряда зарубежных авторов.

Вопрос о существовании посттрансфузионного гепатита, не связанного с вирусом гепатита В, возник в 70-е годы. В это время, несмотря на тщательный контроль препаратов крови на маркеры гепатита В, отмечали значительное число случаев посттрансфузионного гепатита неизвестной этиологии (38, 101, 195). Детальный анализ случаев посттрансфузионного гепатита, при которых не удавалось обнаружить маркеры HBV, дали возможность установить клинические и эпидемиологические особенности заболевания, позволившие, в свою очередь, постулировать существование другой нозологической формы посттрансфузионного гепатита, названного гепатитом ни А ни В (380). В этом термине получило отражение тот факт, что диагностика данного заболевания могла осуществляться только методом исключения, по крайней мере, гепатитов А и В.

Следующим важным доказательством самостоятельности спорадического ГНАНВ явилась возможность его воспроизведения у шимпанзе при инокуляции крови больных посттрансфузионным гепатитом (257). На этой модели были уточнены важные характеристики нового, еще не открытого вируса - чувствительность к хлороформу, подтверждавшая наличие липидов в его оболочке, малые размеры (30-53нм), установленные в фильтрационных исследованиях. Эти параметры позволили предположить, что речь идет о РНК-содержащем вирусе (66).

Значительный прогресс в изучении ГНАНВ был достигнут, начиная с 1989 г. Опубликование фрагмента первичной структуры HCV и создание первой коммерческой тест-системы для диагностики антител к вирусу ГС (такое на звание получил вирус парентерального ГНАНВ, тестируемый с помощью данной тест-системы) явилось весьма эффективным катализатором для интенсивного изучения первичной структуры HCV.

Вирусный гепатит С вызывается РНК-содержащим вирусом, который относят к семейству Flaviviridae, представляя в нем 3-й самостоятельный род *Hepacivirus*, отличный от первых двух (флавивирусы, пестивирусы). Purcell R.H. (378) на основании имеющихся данных, полагает, что HCV имеет определенное сродство с пести- и флавивирусами животных и двумя подгруппами (пикорна- и альфавирусподобные) вирусов

растений. Возможно, HCV является рекомбинантным вирусом. Другой возможностью такого сродства является существование общего прародителя для HCV и описанных выше вирусов, т.е. HCV, возможно, представляет собой эволюционную связь между вирусами растений и животных, либо вирусов, инфицирующих и растения, и животных. Диаметр HCV составляет 30-60 нм (по данным фильтрования через миллипоры); вирус обладает липидной оболочкой. Геном вируса представлен одноцепочечной (+) РНК. Вирус определяется в асцитической жидкости в 100%, слюне в 50%, сперме в 25%, моче в 8% (91).

Геном HCV кодирует три структурных и пять неструктурных белков вируса.

Важной особенностью характеристики HCV является его выраженная генетическая неоднородность, соответствующая особенно быстрой замещаемости нуклеотидов. В результате образуется большое число разных генотипов, субтипов, мутантов (59, 231). Наиболее консервативны - С-протеин, а в неструктурной области - NS5-протеин и РНК-зависимая РНК-полимераза. Белки E1 и E2/ NS особенно вариабельны (218, 412). Согласно разным классификациям, разграничивают 6, 11 и даже 30 генотипов и субтипов HCV. Для целей клинической практики достаточно разграничивать 5 генотипов HCV: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a (458).

Установлены существенные географические различия в распространении разных генотипов. Некоторые генотипы HCV, такие как 1a, 1b, 2a и 2b распространены по всему миру, в то время как другие, такие как 5a и 6a обнаружены только в специфических географических регионах (252). Так генотип 1a преобладает в США - "американский", тип 1b - в Японии "японский", генотип 2a - в Италии, 3a - в Таиланде, Бангладеш, 4a - в Египте, Йемене, Кувейте, Ираке, Заире, 5a - в Южной Африке, 6a - в Гонг Конге, Масаи (203, 272, 319, 411, 439).

На территории бывшего СССР работа по выявлению циркулирующих генотипов началась с 1993 г. Во всех регионах России обнаружено преобладание (72-80%) типа 1b. Следующим по частоте обнаружения является тип 1a (11.2 - 21.9%). Генотипы 3a, 2a, 2b обнаружены, но циркуляция их значительно ниже (25, 90, 118).

Идентификация генотипов HCV имеет большое значение. Генотипическая структура HCV не одинакова в разных возрастных группах больных (258). Лица, инфицированные генотипами HCV 3-го и 4-го вариантов, в основном моложе, чем 1-го типа (358). Имеются указания об известных отличиях генотипической характеристики HCV при разных путях передачи (367, 372). Установлена преимущественная частота встречаемости генотипа HCV 1в при посттрансфузионном заражении (250, 308). При развитии ГС в центрах гемодиализа относительно чаще регистрируются генотипы HCV 1а, 2а и 3 типа (214). Вирусный генотип 3а значительно чаще встречается среди наркоманов (80).

Разнообразием генотипов можно объяснить определенные различия в клиническом течении ВГС. Так у 72% инфицированных генотипом 1в, гепатит протекает тяжело, с переходом в цирроз (59). Вместе с тем при инфицировании другими генотипами HCV примерно с одинаковой частотой встречались тяжелая и легкая формы заболевания (68).

Выявлена эффективность терапии от генотипа HCV. Исследованиями ряда авторов показано, что больные ГС, обусловленным HCV генотипа 1в, менее успешно лечатся интерфероном (234, 264, 267, 268). В то же время появились сообщения, которые указывают на то, что генотип сам по себе не определяет эффективность лечения. Главную роль в выраженности ответа на интерферонотерапию играет не вид генотипа, а степень виремии (92).

До настоящего времени в практической работе для диагностики ГС обычно используют обнаружение в сыворотке крови анти-HC V, выявляемые с помощью ИФА (104, 190, 176, 271). Различают тест системы 1, 2, 3 и 4 поколений (98).

Диагностические препараты выявления анти- HCV сконструированы на основе белков, информация о которых кодирована различными зонами структурных и неструктурных генов РНК ВГС. При разработке диагностикумов для тестирования анти-HCV перед исследователями ставились две основные задачи: наиболее полное выявления носителей вируса и как можно более раннее выявление антител при ОГС, необходимое для правильной постановки диагноза (52). В отличие от диагностикумов 1-3 поколений, в препаратах 4

поколения объединены белки, полученные рекомбинантной и синтетической технологиями (таблица 1). Диагностикумы каждого последующего поколения обладают большей чувствительностью и выявляемостью анти-НСV. Однако необходимо помнить, что даже препараты последнего поколения не могут выявить всех носителей ВГС и определить антитела в первые дни ОГС.

При определении анти-НСV в некоторых случаях регистрируется ложнопозитивная реакция, чаще у больных онкологическими, ревматоидными, венерологическими и другими заболеваниями. Для разграничения ложнопозитивных образцов применяются дополнительные (Supplemental) тесты. В большинстве случаев, они представляют собой иммуоблоттинг, что позволяет не только подтвердить позитивный результат, но и определить спектр анти-НСV.

Таблица № 1

Диагностические препараты для выявления анти-НСV в ИФА

Поколение	Применяемые пептиды, зоны РНК-ВГС, в которой они кодированы		% Выявления носителей ВГС	Время выявления анти-НСV от начала желтухи (в днях)
1	5-1-1	NS3	70 - 80	30 - 90
	С 100-3	NS4		
2	С 22-3	Core		20-25
	С 200	NS3 и NS4		
	С 33 с	NS3		
3	С 100-3	NS4	97	7 - 10
	С 22-3	Core		
	С 200	NS3 и NS4		
	С 33 с	NS3		
	Пептид	NS5		

Однако, в ряде случаев, составляющих до 10 % обследованных пациентов, антитела к ВГС не выявляются (61). Анти-НСV в своем большинстве не свидетельствуют о продолжающейся репликации вируса, не характеризуют ее

SanDTU
axborot-resurs markazi

активность, могут соответствовать и постинфекции (95, 367, 456). Тем не менее, исследование спектра антител к белкам, кодированным различными зонами РНК ВГС, является одним из интересных направлений, результаты которого, возможно, позволят ответить на такие вопросы, как лабораторное разграничение острого и первично выявленного ХГС, прогнозировать исходы заболевания (98).

Возможностью диагностики ГС на молекулярном уровне является индикация РНК ВГС. Основным методом детекции РНК ВГС - полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР – это метод, с помощью которого выявляются определенные специфические участки генетической информации (ДНК или РНК) среди миллиардов других элементов (377, 448).

Метод был предложен в 1983 году американским биохимиком Кэри Мюллисом. ПЦР нашла применение в изучении наследственных болезней, онкологии, трансплантологии, судебной медицине, криминалистике, биологии, археологии, т.е. практически во всех сферах человеческой деятельности (168). В последние годы она широко используется в диагностике инфекционных заболеваний (39, 78, 87, 123, 126, 132, 151).

Принцип метода состоит в том, что специфический участок искомой РНК(ДНК) умножается в миллионы раз. Тем самым достигается супервысокая чувствительность: 10-100 молекул. Число молекул в 1 мл образца после многократного клонирования возрастает в 10^6 - 10^8 раз (168).

Обнаружение в крови РНК ВГС является единственным арбитражным критерием, характеризующим вирусемию, свидетельствующую о продолжающейся репликации HCV (147). Однако, по мнению Куш А.А. (81), обнаружение РНК в сыворотке крови не может служить доказательством репликации ВГС в организме в момент обследования. Достоверным критерием является обнаружение РНК в печени больного (81). РНК удается обнаружить не только в сыворотке крови, но и в составе циркулирующих иммунных комплексов (188, 347, 394, 410).

В острую фазу ГС РНК выявляется в крови уже через 1-3 недели после заражения, т.е. в инкубационном периоде задолго до появления антител (97). Наиболее информативна

количественная оценка содержания РНК, хотя она и преимущественно трудна (368). Фирмой Chiron предложен новый тест Quantiplex, позволивший полуколичественно оценить содержание РНК ВГС в крови. При высоком содержании РНК в сыворотке крови большей частью она определяется и в биоптатах печени (228, 426). У больных с гепатоцеллюлярной карциномой РНК-НСV нередко регистрируются и при отсутствии анти-НСV (397). Наличие же анти-НСV в большинстве случаев совпадает с выявлением РНК-НСV: позитивный результат тестирования РНК-НСV зарегистрирован в 70 - 75% (9, 15, 55, 96). Однако при детекции РНК-НСV необходимо помнить о существовании ложноположительных и ложноотрицательных результатов, причинами которых могут быть контаминация исследуемого материала ВГС или продуктами предыдущей реакции, разрушение РНК-НСV при хранении образцов или в процессе проведения реакции, наличие в исследуемом образце ингибиторов Tag- полимеразы (гепарин, тальк).

Принципиальным остается тот факт, что в процессе острого или хронического ГС, а также вирусоносительства, в сыворотке крови не удается выявить антигены НСV. Антигены НСV, если и попадают в кровь, то в количествах, которые практически не улавливаются (264). Антигены НСV могут быть обнаружены в биоптатах печени при использовании иммуногистохимических методов исследования. Недавно появились указания о разработке нового подхода к индикации антигенов НСV в крови (80, 347).

Лабораторное исследование маркеров НСV позволяет прогнозировать течение болезни.

Течение ВГС можно подразделить на 3 фазы (103, 128, 146, 164, 383).

Первая фаза соответствует острому вирусному гепатиту. Удельный вес ВГС среди всех острых гепатитов составляет от 6 до 48,5% и в большинстве регионов земного шара - около 15 - 20% (106). На территории бывшего СССР среди острых вирусных гепатитов ГС составил 2 - 3,4% в Москве, 4,3% в Таджикистане, 7,5 - 14,7% в Якутии (91). В Узбекистане это число составляет 5,1% (106). Среди больных детей, поступивших в клинику с острым гепатитом, на долю ГС

приходится от 1,5% до 11,8% (101, 165).

Инкубационный период составляет от 2 до 26 недель (в среднем 6-8 недель) (38, 186). У детей инкубационный период в среднем $3,7 \pm 0,8$ месяца (160, 165). Продолжительность инкубационного периода может зависеть от нескольких факторов: массивности инфицирующей дозы, пути передачи вируса-возбудителя (194) Средний интервал от переливания крови до сероконверсии к анти-НСV составляет 22 недели (10 - 30 недель), а от начала заболевания - примерно 15 недель (38).

Преджелтушный период обычно короткий - не более 7-8 дней у взрослых и $4,6 \pm 1,7$ дней у детей с легким течением, $5,7 \pm 1,7$ дней при среднетяжелом течении (160). В преджелтушный период отмечаются вялость, повышенная утомляемость, отсутствие аппетита, тошнота, повышение температуры (106, 186).

ОГС у детей отмечается преобладанием безжелтушных и легких форм (75-80%) (38, 125, 140). Безжелтушные формы ОГС встречаются в 30,4% случаев (106). Частота желтушных форм в исследованиях различных авторов сильно различаются: от 8% и 25 % (192) до 70 % и 81 % (79). Эти неоднозначные результаты свидетельствуют об отсутствии единых критериев острой фазы ГС (16).

При ОГС большое диагностическое значение имеет определение АлАТ, активность которой в 5-10 и более раз превышает норму (16, 140, 170, 186). Тем не менее, при ГС повышение трансаминаз не является обязательным (20). Наряду с повышением АлАТ обнаруживают РНК НCV. Однако, при посттрансфузионном ГС РНК-НСV обнаруживается в крови при еще нормальных показателях АлАТ (15). Из антител первыми появляются анти-НСV core, сначала Ig M и вскоре с нарастанием титра Ig G. Это происходит спустя 15 - 20 недель после заражения (10, 33, 161, 379).

Как мы указывали выше, острое заболевание протекает сравнительно легко. В случаях развития ОГС после гемотрансфузий половина больных переносит заболевание в средне-тяжелой форме (142). Тяжелые и фульминантные формы болезни отмечены в единичных случаях, связаны с сопутствующей патологией, микст-гепатитом (91, 171, 225, 294). В то же время имеются сообщения о частом (до 20-30%)

развитии такого варианта при моногепатите С (314).

Продолжительность первой фазы составляет 1 - 2 месяца (186). Затем процесс переходит в латентную фазу или, что бывает значительно реже, наступает выздоровление (42). Летальность при ОГС небольшая (0,2%), что объясняется преобладанием легких форм течения (91, 169).

Критерием выздоровления от ОГС служит исчезновение анти-НСV через 1-4 года после полного клинико-лабораторного выздоровления больных, включая стойкое отсутствие вирусной РНК в сыворотке крови (389). Истинные реконвалесценты после ОГС составляют 15 - 20% (147), 28,6% (101).

Латентная фаза обычно продолжается до 10 лет и более (147, 186). В это время большинство пациентов считают себя здоровыми и жалоб не предъявляют. Такие больные и рассматриваются как хронические носители НCV. У меньшей части больных периодически повышается АлАТ в 1,5 - 2 раза, у 1/3 - регистрируются нормальные показатели АлАт (22, 230). НCV-РНК обнаруживается не постоянно, при количественной оценке в относительно малых концентрациях. Положительная качественная реакция на РНК-НСV в данный период заболевания подтверждает диагноз, однако не обязательно характеризует репликативную активность вируса (454). В крови закономерно обнаруживаются анти-НСV IgG, анти-НСV IgM отсутствуют (191, 349, 409).

Третья фаза - фаза реактивации, соответствует появлению клинической картины хронического поражения печени. По данным динамического контроля, хронизация после ОГС регистрируется от 50% (38, 106, 1 21, 165, 171) до 70 - 80% (91, 147, 186), причем, независимо от клинической формы острого гепатита (91, 140).

При сравнении пациентов, которые перенесли ОГС и выздоровели, с теми, у которых развился ХГС, выявлены следующие закономерности: средний инкубационный период больных первой группы составил 6,4 недели, а второй - 7,3 недели. Средний уровень подъема АлАТ составил 1354 МЕ/л в I группе и 806 МЕ/л - во второй. Желтушные формы составили в I группе 60%, а во второй - 27%. Персистенция анти-НСV у пациентов группы значительно короче и составляет 4,1 года (38). Кроме этого, в I группе больных анти-НVR -I (антитела к

оболочечным белкам E1 /E2) регистрировались в 3,5 раза чаще, чем во 2 группе (191).

По утверждению С.Н. Соринсон (147), ХГС регистрируется преимущественно у взрослых. В педиатрической практике ХГС наблюдается реже (162, 239). Однако, приводятся данные, указывающие на больший процент хронизации среди детей. Так Э.И. Мусабаев (107) указывает, что из 49 человек с ХГС 38 (77,5%) были дети. Процесс перешел в хронический у 53,1 % детей по данным В.Ф. Учайкина (165), у 71,4 % по данным О.В. Молочковой (101), у 15% по данным Ш. Ходжаева (172).

Формы ХГС могут быть различными. Согласно новой классификации хронического гепатита выделяют хронический гепатит С минимальной активности, умеренной активности и высокоактивный гепатит (141, 145, 177). Среди 49 детей с ХГС у 18, 4% был диагностирован ХГС, у 20,4% - ХАГ и у 61,2% - ХАГ с переходом в цирроз (162). Это указывает на то, что для ХГС у детей характерна высокая активность и циррогенность процесса (18).

ХГС нередко начинается гиперферментемией при отсутствии клинических, субъективных и объективных проявлений болезни (31, 109, 227, 261, 334, 336). В клинически манифестную фазу особенно характерны признаки астении (85, 310). Характерны обострения, всегда знаменующиеся пиком повышения АЛАТ (64, 354). Причем колебания АЛАТ в известной мере коррелируют с уровнем вирусемии. В фазу ремиссии содержание АЛАТ снижается, но нормального уровня может не достигать (359, 416). Фиксируется внимание на том, что величина коэффициента АсАТ/АЛАТ коррелировала со степенью фиброза, что может рассматриваться как критерий прогнозирования угрозы формирования цирроза печени (406).

Важнейшим критерием оценки течения ХГС является динамический контроль за анти-НСV IgM. Они всегда регистрируются в фазу обострений, предшествуя "пикам" АЛАТ (186, 354, 379). В фазу реактивации стабильно положительны анти-НСV IgG (186). Контроль за РI-ИК-НСV подтверждает высокую вирусную нагрузку (22, 275).

Одной из особенностей, представляющей несомненный интерес, явилось обнаружение повышенного уровня онкомаркера СА 19-9 у 71% больных ХГС по данным А.С.

Ивлева (62) и у 52,8% - по данным В.Т. Ивашкина (60). Карбогидратный антиген СА 19-9 применяется для лабораторной диагностики злокачественных новообразований поджелудочной железы. Средний уровень СА 19-9 у больных ХГС более чем в 3 раза выше нормы, особенно у больных ХАГ (60).

Из внепеченочных проявлений ХГС наиболее часто обнаруживается смешанная криоглобулинемия (298, 449). Она выявляется у 42 - 96% больных ХГС (89). Кроме этого, возможен васкулит, гломерулонефрит, полимиозит, пневмофиброз, плоский лишай, увеит, кератит (6, 251, 291, 387, 437, 438). В странах Азии часто регистрируется ГС с апластической анемией (99, 288). J.V. Zeldis (460) с соавторами доказали способность вируса ГС ингибировать рост колоний и дифференцировку гемопоэтических клеток предшественников.

ХГС в 22,2% случаев сопровождается синдромом холестаза (32). В клинической картине таких больных отмечается астенодиспепсический синдром и гепатомегалия. Из биохимических данных - значительные изменения уровня щелочной фосфатазы, ГГТП, липопротеидов (208, 401).

При ХГС чаще отмечались следующие эхографические признаки: гепатомегалия, тупой печеночный угол, среднезернистая жировая инфильтрация паренхимы печени, сетчатый характер сосудистого рисунка, увеличение диаметра воротной вены (70).

В виду общности путей передачи ВГС с рядом других инфекционных заболеваний, в частности вирусным гепатитом В, у больных встречается микст-инфекция (23, 124, 141, 144). По данным ряда авторов хронический гепатит микст В+С встречается в 23 - 45% случаев, у детей - в 61% случаев (2, 28, 48, 107, 184).

Проблема ГС у детей с онкогематологическими заболеваниями в последние годы приобрела особую актуальность. Частота распространенности ГС, согласно данным различных авторов, достигает до 32,1 - 43% (200, 215, 222, 245, 343, 388). По результатам московских исследователей, общая инфицированность детей, находящихся в онкогематологическом стационаре, приближается к 34,3%, а микст гепатиты (В+С) - 13,3% (119, 134, 136).

О частоте обнаружения цирроза печени в исходе ХГС, развивающегося в среднем через 21,2 года, в литературе имеются противоречивые данные (107, 116, 216, 449). Результаты большинства работ свидетельствуют о том, что цирроз печени при ХГС формируется в 20 - 40% случаев (27, 143, 264, 270, 294). Исследования, проведенные с использованием повторной биопсии печени, констатируют ухудшение гистологической картины в 20% случаев в течение 3 лет наблюдения (121, 186, 360). В 5% случаев было зарегистрировано быстрое развитие цирротических изменений в печеночной ткани (337, 399). Основными генотипами, вызывающими цирроз, были 1в (48%) и 3а (20%) (399).

Доказана существенная связь между первичной гепатоцеллюлярной карциномой и вирусом HCV (242). Маркеры инфекции среди больных раком печени найдены в Испании в 80%, в Италии в 70%, в Японии в 60% и в Америке среди темнокожих лишь в 3% (259, 303, 429, 459). По данным японских авторов, при ХГС, протекающим с циррозом печени, малигнизация наступает в 12,5%, при отсутствии цирроза - в 3,8% (436). Потенцирующим фактором может явиться алкогольный "фон", генотип HCV (217, 247).

Таким образом, приведенные данные литературы показывают, что HCV-инфекция играет большую роль в возникновении острой патологии печени, обладает наиболее высоким хроническим потенциалом, являясь основной причиной формирования всего спектра хронических заболеваний печени: хронического гепатита, цирроза, первичного рака печени, характеризуется длительной вирусемией и способностью к внепеченочной персистенции. Доказано, что современные диагностические методы выявления HCV-инфекции обладают высокой чувствительностью и специфичностью.

Для установления механизма развития болезни, причин частой хронизации и высокой частоты появления цирротических изменений в ткани печени необходимо изучение основных патогенетических звеньев и иммунологических сдвигов при HCV-инфекции.

1.2. Основные звенья и значение иммунной системы в патогенезе ВГС.

Центральным звеном патогенеза вирусных гепатитов является поражение печеночной клетки.

Входными воротами HCV является кровь, в которую возбудитель проникает через поврежденные кожные или слизистые покровы. Вирус ГС относится к гепатотропным вирусам. Однако доказана и внепеченочная репликация HCV, в частности в мононуклеарах крови (318, 424, 461), в костном мозге и в клетках иммунной системы (223, 326, 413).

Гепатотропность ВГС доказана экспериментально, когда удалось воспроизвести его репликацию в гепатоцитах (14, 249). Гепатотропизм предопределен функциональными способностями полипептидов вируса (гликопротеид E1 с молекулярной массой 31 кДа и гликопротеид гепатоцита E2 с массой 70 кДа) (225, 235, 283, 284). Надо полагать, что при проникновении HCV внутрь гепатоцита происходит высвобождение РНК, которая, исполняя роль матрицы для синтеза нуклеиновых кислот, запускает ряд последовательных биологических реакций, итогом которых становится сборка нуклеокапсида вируса HCV, который мигрирует в цитоплазму, где и происходит окончательная сборка вируса (140).

В литературе обсуждается двойственный механизм повреждения гепатоцитов при ГС: 1) за счет прямого цитопатического действия вируса (64, 147, 187); 2) иммуноопосредованное воздействие (299, 356, 363, 367, 446). Опыты на шимпанзе не подтверждают прямого воздействия вируса на клетки печени (257). После заражения обезьян HCV

в цитоплазме большинства гепатоцитов определялась

РНК HCV методом *in situ* - гибридизации, однако,

никакой корреляции между наличием внутриклеточной РНК HCV и некрозом печеночных клеток установлено не было. Еще одним доказательством опосредованного воздействия вируса на гепатоцит, по мнению американских ученых, явилось то, что лечение кортикостероидами больных с ХАГС снижает уровень aminotрансфераз, несмотря на повышение концентрации вируса в крови (235). Тем не менее, положение о прямом воздействии вируса ГС на гепатоцит полностью не опровергнуто (187).

Таким образом, непременным условием развития заболевания является проникновение тропного к гепатоцитам вируса в печеночную клетку, где процесс может развиваться двумя путями: репликативным и интегративным. В первом случае развивается картина острого или хронического гепатита, а во втором случае - вирусоносительство. Однако, вживания вируса путем интеграции с геномом инфицированных гепатоцитов при ГС не происходит, т. к. жизненный цикл HCV не включает промежуточной ДНК, интегративные формы HCV инфекции не известны (140, 147).

Установлено, что у больных ХПГ определяется невысокий титр РНК HCV, который значительно возрастает при переходе к более активным и агрессивным клинико-морфологическим формам: ХАГ, ХАГ с циррозом, HCV-позитивная гепатоцеллюлярная карцинома (336, 421).

Независимо от характера взаимодействия вируса с клеткой, в дальнейшем печень включается в иммунопатологический процесс: происходит включение цепи последовательных клеточных и гуморальных иммунных реакций, направленных на удаление из организма вируса. Для элиминации вируса включаются цитотоксические реакции (209, 299, 435, 446). Установлено, что HCV стимулирует образование пептидов, являющихся функциональными антагонистами Т-лимфоцитов (321, 356). Вызываемая таким образом "Т-клеточная анергия" блокирует хелперную и цитотоксическую активность (253, 281, 340, 341, 342). В ходе этих реакций происходит разрушение инфицированных гепатоцитов, что сопровождается высвобождением вирусных антигенов, которые запускают систему антителогенеза. Антигены HCV не обладают выраженными иммуногенными свойствами, что находит отражение в крайне редкой встречаемости тяжелых и злокачественных форм заболевания (356, 363). О слабой иммуногенности свидетельствует также относительно слабое антителообразование (407). Кроме того, у больных с длительной персистенцией HCV отмечается ригидность величин титров анти-HCV с практически полной утратой антителами вируснейтрализующего действия (233). Накапливающиеся в крови специфические антитела связывают антигены вируса, образуя иммунные комплексы, которые фагоцитируются

макрофагами и выделяются почками (394). При этом могут возникать различные иммунокомплексные поражения в виде гломерулонефрита, артрита, васкулита, кожных высыпаний, что объясняет сочетание ГС с множественными внепеченочными синдромами (200, 232, 260, 279, 348, 365, 390).

Неэффективность элиминации HCV может быть связана с непрерывным обновлением его антигенной структуры. Перманентная мультивариантная изменчивость HCV намного превышает функциональные возможности Т- и В- клеток распознавать непрерывно обновляющиеся структуры его антигенов (342). Такой, не имеющий прецедентов симбиоз множества постоянно изменяющихся вариантов вируса, является основной причиной неполноценности иммунного ответа, теряющего необходимую сфокусированность (212, 257, 261, 295, 411). При HCV описаны мутации гена, кодирующего гипервариабельный оболочечный регион E2 (кодирует антителосвязывающие домены). Данные мутации предотвращают образование антител к HCV, которые потенциально могут блокировать вирус и способствовать его клиренсу (61). Еще один существенный механизм "ускользания" вируса ГС от иммунного надзора - репликация HCV в моноцитах и макрофагах, т.е. клетках, не контролируемых иммуночитами (61, 148, 404). Вирусы могут ускользать от иммунного распознавания путем проникновения в области, недоступные для иммунокомпетентных клеток. HCV, генетическим материалом которого является РНК, не способен интегрироваться в ДНК генома клетки-хозяина, избегая иммунного распознавания. Однако недавнее открытие комплементарной ДНК РНК- содержащего вируса LCMV позволяет предположить возможность использования данного механизма HCV (61). Кроме того, затруднение адекватного иммунного ответа может быть связано с тем, что помимо некоторого сходства с флави- и пестивирусами, HCV по своей аминокислотной последовательности близок к членам двух групп вирусов растений и возможно представляет собой эволюционное звено между вирусами животных и растений, что может нарушить общие закономерности иммунного ответа при ВГС (205).

Таким образом, в целом иммунитет при ГС характеризуют

как "субоптимальный", не обеспечивающий контроль над инфекционным процессом (285, 391). Перенесенная HCV-инфекция не индуцирует прочной иммунной защиты, кроме того, допускается возможность повторного заражения не только другими генотипами HCV, но и гомологичными штаммами (308).

В условиях адекватного, генетически детерминированного иммунного ответа на антигены вируса, который может быть обусловлен также массивным инфицированием при гемотрансфузиях, клинически развивается острый гепатит с обширными зонами поражения печеночных клеток, протекающий циклически с полным выздоровлением, тогда как на фоне снижения иммунного ответа к антигенам вируса не происходит эффективной элиминации инфицированных клеток печени, что приводит к слабо выраженным клиническим проявлениям с длительной персистенцией вируса и развитию ХГС (140, 162, 182).

В литературе приводятся данные о "пусковой" роли HCV-инфекции в формировании аутоиммунного гепатита (293, 322). HCV RNA и anti-HW выявляются в 10-100% случаях при аутоиммунном гепатите 2 типа (АИГ2), который составляет не более 15% всех случаев АИГ и при котором выявляются микросомальные антитела 1-го типа (LKM-1) (322). HCV - инфекция выявляется у 11% больных АИГ1 (236) АИГ2 чаще встречается у лиц молодого возраста (50 - 75% - дети от 2 до 14 лет, чаще девочки) (6).

Вопрос о вирусе как о запускающем факторе остается дискуссионным. Концепция аутоиммунитета как достаточной базы развития болезни рассматривается еще как еретическая, а вирусы - как главные кандидаты для индукции аутоиммунных болезней, в частности АИГ (236, 323). Остается и предположение, что АИГ может развиваться и без запускающих агентов, определяющим при этом является появление или персистенция "запрещенных клонов" аутореактивных клеток (236, 323).

При ВГС неадекватный иммунный ответ ведет к хронической иммунной атаке, которая обуславливает продолжающийся клеточный лизис (323). Среди гуморальных иммунных механизмов придается значение, зависящей от

антител, клеточно-опосредованной цитотоксичности, которую связывают с дефектом функции супрессорных Т-клеток (обусловленным генетически и сочетающимся с HLA A-1-B-8-DR3 гаплотипом), который приводит к неуправляемой продукции В-клетками антител (или IgG), направленных против мембран нормальных гепатоцитов (325). Чаще АИГ выявляется у больных HCV с генотипом 1a. Поэтому в Италии анти-HCV у больных АИГ регистрируются в 90%, а в Японии - менее 10% (428).

В патогенезе HCV-инфекции подтверждена роль иммуногенетических факторов. В США при проведении скрининговых исследований маркеры HCV с преимущественной частотой регистрировались в Южных штатах, в регионах с генетически неоднородной популяцией (450).

В последнее время сформирована концепция, согласно которой возникновение, течение и исход инфекционных заболеваний контролируется генетически. Доказано, что способность организма реагировать или нет на какой-либо чужеродный агент, а также степень выраженности иммунореактивности генетически закодирована и реализуется на уровне лимфоидной популяции клеток. Генетический компонент является не только фактором предрасположенности, но и оказывает влияние на течение и исход заболевания. О генетической предрасположенности или резистентности организма к тем или иным инфекционным агентам можно судить по антигенному составу его тканей.

В литературе приводятся многочисленные данные о роли системы HLA при хроническом вирусном гепатите В (105, 113, 138, 156, 181). Хронизация ВГВ у больных узбекской популяции ассоциируется с антигенами HLA В8 и В12, причем при ХПВГВ с антигенами HLA В12, В18, Сw5, при ХАВГВ - с А28, В8, Сw3 и Сw4, а при ХАВГВ с переходом в цирроз - с В35 (156). Для затяжного вирусного гепатита В характерны антигены HLA - А3, В18, В22, В35, Сw5. Защитную функцию в отношении гепатита В выполняют антигены В5, В40 (21). У больных со среднетяжелой формой гепатита В достоверно чаще определяются антиген В8, при тяжелой форме - В18, при атипичной форме - В22 (21).

Исследования, проведенные Абдукадыровой М.А. (2), п

оказали, что прогностическим критерием при гепатите С является выявление в фенотипе следующих HLA антигенов: A28, В 16, Вw22. Среди выявленных значимых гаплотипов самый высокий показатель относительного риска наблюдался у гаплотипов A28/B16 (64.5), A3/ В16 (26.1), A9 /Вw22 (26.1).

Иммунный статус больных ХГС характеризуется стойким Т-клеточным иммунодефицитом (67, 75, 140, 357, 364). Уровень клеток киллеров CD16 у большинства обследованных пациентов значительно превышал показатели контрольной группы, а количество CD4 и CD8 значительно снижалось (67, 140, 384).

Количество В-лимфоцитов снижается у больных ХГС в период ремиссии (166, 455). Уровень сывороточных иммуноглобулинов изменяется, повышаясь, главным образом, за счет фракций IgG и IgM, причем тем выше, чем выше активность процесса (198, 204, 304, 332, 425). Иммуноглобулины класса А не имеют существенных изменений при ХГС (140).

В остром периоде ХГС определялись повышенные значения ЦИК (67, 140). Высокий уровень ЦИК имеет параллелизм со степенью депрессии Т-клеточного и макрофагального звена иммунного ответа. Значительное повышение концентрации ЦИК свидетельствует о возможном поглощении специфических антител ЦИКами. Это отражает блокаду иммунными комплексами рецепторов иммуноглобулинсинтезирующих клеток и комплемента, что способствует персистенции HCV и поддержанию хронического процесса в печени (435).

Одним из условий, способствующих формированию хронической вирусной инфекции, в том числе и ХГС, признается нарушение в системе интерферона и снижение синтеза его в лимфоцитах и макрофагах (46, 154). При ВГС отмечается повышение сывороточного интерферона и снижение индуцированной *in vitro* продукции интерферона - α/β и интерферона - γ . Повышение уровня сывороточного интерферона отражает репликативный статус, а также реакцию цитокиновой сети и иммунной системы (184).

Результаты гистологических исследований в ткани печени у больных ХГС дает основание для предположения о холангиотропном механизме действия HCV-инфекции (201). Выявленные изменения просвета желчных протоков связаны с

очаговой инфильтрацией билиарного эпителия, которая в свою очередь обусловлена непосредственным воздействием HCV-вируса и сопровождается эктазией дистальных участков желчной системы вследствие накопления желчи перед препятствием в виде микроаденомы эпителия септального протока (64, 140, 274).

Таким образом, подводя итоги обсуждения концепции патогенеза, следует подчеркнуть, что ХГС возникает вследствие недостаточности макрофагальной защиты и формируется в условиях дефицита и дисбаланса клеточного иммунитета, снижения функциональной активности клеток мононуклеарной фагоцитарной системы, ослабленного синтеза интерферона и несовершенного специфического антителообразования по отношению к вирусу HCV. Иммунологические нарушения способствуют персистенции HCV и сохранению патологического процесса в печени.

Анализ особенностей патогенеза важен для выбора тактики лечения и обоснования оптимальных сроков лечения интерфероном.

1.3. Современные подходы к лечению ВГС

Современная терапевтическая практика при ГС строится на общих принципах лечения вирусных гепатитов с учетом формы болезни. Основной задачей терапии ГС является возможно полное купирование активного инфекционного процесса (263). Комплексная программа лечения устанавливается с учетом фазы HCV-инфекции (острая, латентная, реактивации) и состояния больных.

Наибольшее значение в терапии вирусных гепатитов имеют этиотропные препараты. Этиотропная терапия направлена на подавление репликации вирусов возбудителей, их элиминацию и санацию организма (74). В настоящее время используются три группы противовирусных препаратов: 1) синтетические нуклеозиды (ацикловир, ганцикловир и другие); 2) цитокины (интерлейкин-2, фактор некроза опухоли); 3) интерфероны - α . Применение препаратов первых двух групп в виде монотерапии успеха не имело. В настоящее время наибольшее применение нашли интерфероны (ИФН) (24, 53, 71, 76, 129).

ИФН начали активно использовать в конце 70-х годов (277). Он относится к группе низкомолекулярных пептидов и разделяется на два типа. 1 тип включает α -ИФН и β -ИФН, которые продуцируются В-лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, эпителиальными клетками. 1 тип ИФН в основном обладает противовирусной активностью. Ко 2 типу относится γ -ИФН, вырабатываемый Т- и НК- лимфоцитами, с преимущественным иммуномодулирующим эффектом (83. 1 22, 287)

При лечении больных вирусными гепатитами наиболее эффективен α -ИФН. У β -ИФН и γ -ИФН противовирусное действие выражено в меньшей степени, а γ -ИФН хуже переносится больными (229). Семейство α -ИФН включает до 20 разных субтипов (309).

Для лечения применяют как природный, так и рекомбинантный α -ИФН (26, 53). Нативный α -ИФН содержит практически все субтипы. К природному α -ИФН относят следующие препараты: велферон, эгиферон. Препараты рекомбинантного α -ИФН практически вытеснили природный. Рекомбинантные препараты содержат не все, а определенные субтипы: реаферон, роферон-А - α 2а, интрон А, реалдирон - α 2в. При длительном применении α 2а - ИФН нейтрализующие антитела образуются у 20 - 30% больных, а при лечении α 2в - ИФН - не более чем у 5 - 10%. Это объясняют тем, что по своей характеристике α 2в - ИФН наиболее близок к эндогенному ИФН и поэтому слабо индуцирует выработку нейтрализующих антител (145).

Задачи интерферотерапии при HCV: подавление активной репликации вируса, прекращение инфекционного процесса и на этой основе достижение регрессии патологических изменений в печени, предупреждение цирроза и угрозы малигнизации (147).

Механизм действия ИФН включает: индуцирование продукции противовирусных протеинов, ингибирующих синтез вируса РНК и ДНК; повышение экспрессии HLA-антигенов типа на поверхности инфицированных клеток, что позволяет цитотоксическим Т-лимфоцитам их распознавать и элиминировать. ИФН обладает также иммуномодулирующим эффектом увеличивает активность естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают

инфицированные клетки и повышают высвобождение цитокинов (122, 457).

Показаниями к назначению противовирусной терапии является активная репликация (выявление в сыворотке крови IgM анти-HCV, HCV RNA), стойкое повышение активности АлАТ не менее чем в 1.5 раза, обнаружение в биоптате признаков воспаления и некроза. Лечение более эффективно при умеренном воспалении, ограниченном портальным трактом, отсутствии цирроза печени, низком уровне РНК в сыворотке крови и в ткани печени, короткой продолжительности болезни, генотипе, отличающемся от генотипа 1в, мутациях в участке NS5 генома вируса, более низкой массе тела, низком содержании железа в ткани печени, молодом возрасте, отсутствии ВИЧ инфекции, парентеральном заражении вирусом, отсутствии синдрома холестаза, слабовыраженном аутоиммунном компоненте (76, 83, 122, 186, 241, 244, 290, 381, 402).

Противопоказаниями к применению ИФН являются тяжелая депрессия, наркомания, алкоголизм, аутоиммунные заболевания, декомпенсированный цирроз печени.

Результаты интерферонотерапии оцениваются с помощью определенных лабораторных тестов, т.к. в процессе лечения развиваются два ответа на него: биохимический и вирусологический (20). Биохимический ответ характеризуется нормализацией уровня АлАТ в сыворотке крови, вирусологический - исчезновением РНК - HCV. В клинической практике различают три типа ответа: полный или постоянный - нормальный уровень АлАТ и отсутствие HCV RNA в крови сохраняются не менее 6 месяцев после завершения лечения; непостоянный ответ (транзиторный) - нормализация уровня АлАТ и исчезновение HCV RNA наблюдаются в конце лечения, однако после его прекращения наступает обострение с возвращением показателей к исходному уровню (долечения); отсутствие ответа - не наблюдается изменений уровней АлАТ и HCV RNA (20, 131).

Высокая частота хронизации ГС побуждает к поиску средств воздействия на вирус в острой фазе инфекции (122, 147, 345). Перспективен не столько поиск путей преодоления резистентности к ИФН в фазу реактивации, сколько возможно

раннее его назначение в острую фазу до формирования рефрактерности (72).

В острую фазу ГС более действенны защитные механизмы. В раннем периоде, по крайней мере, у части больных, анти-НСV сохраняют вируснейтрализующие свойства (233). Регистрируется иная характеристика клеточного звена иммунитета с избирательным накоплением вирусспецифических CD4 и CD8 клеток с высокой хелперной и цитотоксической активностью (248).

Опыт применения ИФН в острую фазу ГС невелик, но достаточно убедителен (307, 361). При назначении ИФН в острую фазу ГС выздоровление наступает в 60% случаев, что во много раз превышало частоту благоприятных исходов при естественном течении острой НCV-инфекции (282). По данным П.Е. Крель (78) при использовании ИФН в лечение ОГС нормализация показателей активности АлАТ и исчезновение НCV RNA отмечены у 95% больных, а без лечения - у 31% и 44% соответственно.

Предложены три режима лечения ИФН больных ОГС: с использованием больших доз (10 млн МЕ ежедневно до нормализации уровня АсАТ и АлАТ, далее - 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев), средних доз (5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 2 месяцев, далее 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4-10 месяцев) и малых доз (3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев) (374). При применении больших доз ИФН уровень АлАТ возвращается к норме через 18 - 43 дня, а НCV RNA исчезает между 4 и 12 днями лечения (444).

Программа превентивной интерферонотерапии в ранние сроки ГС обеспечивает существенный экономический эффект: снижение стоимости лечения в 1,5 - 3,5 раза, а по сравнению с 12-месячным курсом в дозе 5-6 млн МЕ в день - более чем в 10 раз (84, 147).

Превентивная интерферонотерапия может использоваться в целях экстренной профилактики ГС по эпидпоказаниям, учитывая отсутствие лицензированных вакцин против ГС (453).

При лечении ХГС использовали программу интерферонотерапии до последнего времени считавшуюся "золотым стандартом" - 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев, обеспечивающую устойчивый результат у 15 - 25%

больных (у пожилых у 10%), и транзиторный ответ у 40 - 50% (241, 246, 327, 398). Доза ИФН 3 млн МЕ в сутки считается оптимальной для лечения ХГС, т.к. она хорошо переносится больными (431). Использование более высоких доз ИФН повышает уровень ответа на лечение. Так, после однократного введения 3 млн МЕ, 5 млн МЕ, 10 млн МЕ интерона А уровень HCV RNA через 24 часа снизился на 41,4%, 63,7% и 85,5% соответственно (306). Наибольшее снижение вирусной массы (на 99, 1%) при дозе 10 млн МЕ ежедневно отмечено в первые 2 недели ИФН-терапии (207). Однако, при этом, может нарастать выраженность побочных реакций, которые нередко являются причиной уменьшения дозы препарата.

В поисках оптимизации лечения увеличение длительности лечения более 6 месяцев оказалось эффективнее, чем увеличение дозы препарата. Отмечена значительная разница в уровне постоянного ответа при сравнении 6 и 12 месячных курсов лечения при отсутствии цирроза печени (137, 292), снижается частота обострений после его прекращения (328), уровень устойчивого ответа при 12-месячном курсе - 30 - 40% (351). Более высокого уровня устойчивого ответа - 40 - 45% можно достичь при применении интерона А на протяжении 18 месяцев и более (317, 385).

Особую группу составляют больные ХГС с постоянно нормальными показателями АлАТ. Их доля составляет 25% (329). Уровень HCV RNA у них достоверно не отличается от имеющих повышенные активности аминотрансфераз (329). Ряд исследователей считают, что больных с постоянно нормальным уровнем аминотрансфераз не следует лечить, т.к. успех маловероятен и имеется риск активации под влиянием ИФН заболевания печени (290). Другие авторы считают, что лечение ИФН указанной группы больных необходимо, где полный ответ на лечение наблюдался у 37,5% больных (362, 417).

Целесообразность назначения ИФН при ХГС не вызывает сомнения. Однако, следует признать ограниченной эффективность лечения. В настоящее время имеются два пути для категории больных, у которых один курс не был достаточно эффективным: повторный курс лечения ИФН или комбинированное лечение с препаратами другого механизма действия.

Эффективность повторного курса лечения зависит от типа ответа на первый курс. Она наиболее высока у пациентов, у которых после: месячного курса лечения в дозе 3 млн МЕ в сутки 3 раза в неделю имеется биохимический и вирусологический ответ (267, 309, 430). При повторном курсе лечения ИФН в прежней или более высокой дозе непрерывно устойчивый ответ может наблюдаться у 40 - 65 % больных (369, 370). Пациенты, у которых к концу первого 6-месячного курса лечения наблюдался только биохимический ответ, обычно отвечают на второй курс лечения лишь нормализацией АЛАТ, HCV RNA из сыворотки крови исчезает у них крайне редко (20). Постоянный ответ на второй курс лечения отмечается независимо от генотипа HCV и уровня HCV RNA перед началом повторного курса, что, однако, нуждается в уточнении, т. к. имеются наблюдения, что постоянный ответ на второй курс лечения наблюдается значительно реже при наличии генотипа HCV 1в (265). При использовании высоких доз интрона А для второго курса лечения постоянный устойчивый ответ наблюдается у 29% больных (440).

При комбинированном лечении ХГС используют ИФН с рибавирином (297, 351, 433, 441). Один рибавирин не оказывает влияния на уровень сывороточной РНК HС V, хотя вызывает временное снижение уровня аминотрансфераз (314). Возможно, рибавирин может потенцировать эффект ИФН за счет индуцирования более мощной иммунной реакции в отношении ВГС.

У пациентов с отсутствием ответа на первое лечение ИФН комбинированная терапия приводит к улучшению в 20 - 25% случаев (338). Если больные на первый курс отвечают хотя бы транзиторно, комбинированная терапия повышает частоту постоянного ответа до 50 - 70% (395). Главным и наиболее частым побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия. Кроме того, он обладает тератогенностью. По данным T.J. Liang (314) 21% пациентов были вынуждены прекратить комбинированную терапию из-за серьезных побочных эффектов, а S. Schalm (395) утверждает, что комбинированную терапию приходится отменять менее чем в 1 0% случаев, что не чаще, чем при монотерапии ИФН.

Имеются сведения о комбинированной терапии ИФН с

эссенциальными фосфолипидами, в результате которой снизилась активность АлАТ на 50% у 55,7% больных ХГС, не наблюдалось повторного повышения у 34,1% больных (в контроле 14,8%) (114).

Не так давно появились сообщения о комбинированной терапии ХГС в течение 6 месяцев интроном А и иммуномодулятором задаксином (135, 405). Полный биохимический ответ наблюдался у 42% больных, при этом у 31% - инфицированных генотипом 1 а или 1 в.

При холестазах используется сочетание ИФН с урсодезоксихолевой кислотой (381). Механизм потенцирующего действия урсодезоксихолевой кислоты связан с уменьшением холестаза и иммуномодулирующим влиянием (96, 132). Первоначальное улучшение наблюдалось чаще в сравнении с больными, получавшими монотерапию, на 10%. Через 6 месяцев около 40% больных имели нормальную активность АлАТ (27).

ИФН-терапия в настоящее время является основной в лечении внепеченочных поражений, обусловленных HCV. Так, ранее использование сочетание преднизолона с видарабином и плазмаферезом при узелковом периаартрите с успехом заменено ИФН в дозе 3 млн МЕ трижды в неделю в сочетании с плазмаферезом (1 05, 21 3, 300).

В практической деятельности приходится считаться с побочными эффектами ИФН. Различают ранние (1 - 2 недели лечения) и поздние (после 2 недель лечения), а также частые и редкие (186).

На ранней стадии лечения к частым побочным эффектам относятся лихорадка, озноб, мышечные боли, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, головная боль, нарушение сна; к редким - локальный некроз кожи, гипотензия, спутанность сознания, эпилептические припадки, сахарный диабет.

К поздним побочным эффектам относят: гриппоподобный синдром (90,3%), депрессивный синдром (20,8%), нарастание холестатического синдрома (16%), тромбоцитопения, лейкопения (12,7%), выраженное снижение либидо и явная импотенция (4,2%), диспепсический синдром (24%), выпадение волос (9,8%), сыпь на коже (2,8%), хронический панкреатит (16%) (49, 60, 85, 110).

Из-за этих многочисленных побочных реакций 5% больных

отказываются от лечения в начале курса, а 20% не доводят его до конца. Широкое применение ИФН тормозится и высокой стоимостью лечения (около 2500 долларов США при введении 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев) (186).

В латентную фазу HCV-инфекции, на всем ее протяжении, терапевтическая тактика ограничивается предупредительными мероприятиями (147).

Таким образом, оптимальный способ лечения ВГС еще предстоит установить. Многие другие противовирусные вещества могут вскоре стать доступными для лечения ГС. Многие из этих новых лекарств станут результатом молекулярного инжиниринга, базирующегося на расширении представлений о молекулярной вирусологии и патогенезе ВГС. Все это поможет разработке более эффективной и дешевой комбинированной терапии для ВГС - инфекции.

Обобщая данные литературы, можно заключить, что ГС распространенное заболевание, которое часто протекает бессимптомно и в легкой форме, однако может медленно прогрессировать до цирроза печени, а иногда и до гепатоцеллюлярной карциномы. ВГС с начала 90-х годов регистрируется и в Республике Узбекистан. Работы по диагностике, лечению ВГС многочисленны, но исследования выполнены за пределами Республики. В нашей Республике исследования в этом направлении только начинаются. Имеются немногочисленные работы, выполненные на взрослом контингенте больных, по изучению особенности клиники, исходов ВГС, вопросов лечения ИФН. Отсутствуют данные по оценке иммунологического статуса больных ВГС, характеризующие роль иммунитета в патогенезе заболевания. ВГС широко распространен и среди детей, особенности клиники, течения, исходов у которых еще предстоит изучить. Разработке новых подходов к решению указанных вопросов посвящена данная работа.

2.1. Общая характеристика больных.

Работа выполнена на кафедре детских инфекционных болезней I ТашГосМИ, в Институте Иммунологии МЗРУз, НИИ Гематологии и переливания крови МЗРУз, в ПНИЛ вирусных

гепатитов института вирусологии им. Д.И. Ивановского (г. Москва), на кафедре детских инфекционных болезней Российского государственного медицинского университета им. И.П. Пирогова (г. Москва).

Клиническое наблюдение и обследование больных с острыми и хроническими гепатитами проводились на кафедре детских инфекционных болезней ТашГосМИ, на базе детской городской инфекционной больницы г. Янгиюля Ташкентского вилоята, в НИИ Гематологии и переливания крови МЗРУ з.

Под наблюдением находилось 100 детей с ВГС в возрасте от 1 года до 14 лет, выявленных в результате серологического обследования 335 больных с симптомами острого или хронического гепатита, в анамнезе которых упоминалось о трансфузиях плазмы, крови или неоднократных инъекциях. Все больные с манифестными формами ГС как острым, так и хроническим течением болезни, направлялись в специализированные отделения по клиническим показаниям. 35 детей из 100 длительное время наблюдались по месту жительства: 29 из них в связи с хроническими заболеваниями печени (21 ребенок с хроническим гепатитом HbsAg - негативным, 4 ребенка с хроническим гепатитом HbsAg - позитивным, 4 ребенка с хроническим гепатитом ни А ни В), а 6 детей 2 - 3 года назад перенесли ОГА, после чего у них периодически отмечалось повышение активности печеночных ферментов. Они направлялись в инфекционное отделение для углубленного обследования и подтверждения диагноза. Некоторые больные (7 человек) направлялись участковым врачом при случайном обнаружении при обследовании повышенного уровня активности печеночных ферментов и увеличенных размеров печени. 40 детей находились на лечении в НИИ Гематологии и переливания крови по поводу обострения основного заболевания, где у них обнаружили повышенный уровень активности АлАТ и АсАТ. 18 детей поступили в стационар с клиническими проявлениями острого вирусного гепатита.

У всех 100 обследованных детей установлено наличие в анамнезе парентеральных манипуляций (трансфузии крови, плазмы, частые внутривенные, внутримышечные инъекции, оперативные вмешательства).

Диагноз вирусного гепатита С был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов биохимического, серологического обследования, ультразвукового сканирования. У всех 100 больных диагноз ГС был подтвержден выявлением антител к вирусу ГС и вирусной РНК. Комплексное обследование позволило не только диагностировать ГС, но и выявить микст-инфекцию у 4 больных - сочетание ГС с хроническим гепатитом В.

В результате комплексного клинико-лабораторного обследования диагноз ОГС был установлен 18 больным, что составило 10,5% от общего количества обследованных детей, госпитализированных с диагнозом ОВГ. ХГС диагностирован у 82 больных. У большинства детей (82,3%) ВГС протекал на фоне соматических заболеваний (хронический тонзиллит, хронический гломерулонефрит, заболевания желудочно-кишечного тракта).

В таблице 2.1. представлены возрастная характеристика и диагнозы у наблюдавшихся больных, из которой следует, что ОГС был диагностирован у 18 детей, 10 из которых были школьного возраста. Среди детей с ХГС без заболеваний крови большинство также составили дети старше 7 лет. Среди же гематологических больных с ХГС большинство приходится на возраст 3 - 7 лет.

У всех детей с ОГС имели место клинико-биохимические проявления манифестной формы заболевания, наличие антител к вирусу ГС, выявленных тест-системами 2 и 3 поколения и обнаруживалась РНК HCV с помощью метода ПЦР.

Согласно клинической классификации острых гепатитов, предложенной Н.И. Нисевич (1985), у больных с ОГС были установлены следующие формы болезни: безжелтушная - у 5, желтушная - у 13, что составило 72,2%. У 9 детей с желтушной формой ОВГС диагностирована легкая форма заболевания, у 4 - среднетяжелая.

Особые трудности возникли при установлении диагноза 2 больным, у которых ОВГС протекал на фоне хронической HBV - инфекции. У этих детей помимо маркеров ВГС выявлялись суммарные анти - HBc и анти- HBs.

Таблица 2.1.

Выставленные диагнозы наблюдаемым детям с учетом возраста

Возраст	Количество больных ГС			Всего
	ОГС	ХГС	ХГС у гематологических больных	
1- 3 года	1	2	8	11
3 - 7 лет	7	14	26	47
Более 7 лет	10	26	6	42
Всего	18	42	40	100

Катамнестическое наблюдение было проведено 5 из 18 детей. Период наблюдения составил до 2 лет. Среди этих 5 детей у 4 больных с желтушной формой ОГС закончился выздоровлением, у 1 ребенка сформировался хронический гепатит.

Диагноз хронического ГС устанавливался при клинико-лабораторной симптоматике хронического гепатита продолжительностью более 6 месяцев и выявлении антител к вирусу ГС в сыворотке крови больного. ПЦР для выявления РНК HCV осуществлялась с сыворотками всех больных повторно в динамике наблюдения.

Среди 42 больных ХГС были 28 девочек и 14 мальчиков, то есть преобладали девочки, что соответствует данным отечественной и мировой статистики о превалировании лиц женского пола среди больных ХГС. Однако среди гематологических больных с ХГС преобладали мальчики - их было 30 и 10 девочек.

Тщательно анализируя анамнестические данные у больных ХГ, мы установили, что начало болезни у всех детей было бессимптомным. Поэтому точную дату начала заболевания установить не удалось.

Согласно классификации хронического гепатита с учетом рекомендаций международной группы экспертов (165) мы распределили 42 больных с ХГС в зависимости от уровня активности процесса и степени выраженности фиброза ткани печени. У 20 (47,6%) больных был ХГС минимальной активности, у 15 - (35,7%) - низкой, у 6 (14,3%) - умеренной и у 1 (2,4%) - высокой. Таким образом, под нашим наблюдением

находились дети, у половины которых (20 из 42) активность процесса в печени была минимальной, однако у 6 она была умеренной, а у 1 - высокой. У большинства больных фиброзирование либо отсутствовало, либо было выражено слабо. Однако у 10 среди наблюдавшихся 42 детей с ХГС оказался умеренный, а у 2 - выраженный фиброз.

Лечение больных препаратами интерферона было проведено у 20 больных с ХГС в возрасте от 3 до 14 лет. У всех больных для лечения применялся интрон А фирмы "Шеринг - Плау" США. Этот препарата представляет собой рекомбинантный альфа - 2b - интерферон в дозе 3 млн. МЕ. Для лечения ХГС препарат использовали по схеме 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Кроме интрона А больные получали гепатопротекторы: 45 дней эссенциале по 1 капсуле 3 раза в день, 45 дней карсил по 35 мг 3 раза в день. При лечении использовались желчегонные препараты: 15 дней желчегонные травы (кукурузные рыльца, бессмертник), в течение оставшихся 15 дней желчегонные травы не употреблялись. В течение 2-го месяца лечения принимались желчегонные травы, а в течение 3-го месяца - карсил. У детей с выраженным холестазом дополнительно назначались препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан). Витаминотерапия включала витамины группы А, Е, В, С в течение месяца. В течение 3-х месяцев больным назначались ферментные препараты: мезим, фестал, холензим. Отдельные больные с гипопротенемией получали альбумин. Контрольную группу составили 21 больной с ХГС, которые получали вышеуказанное лечение без интрона А.

Заканчивая характеристику наблюдаемых больных, необходимо подчеркнуть, что установить диагноз гепатита С, оценить тяжесть и течение невозможно без комплексных лабораторных исследований, к описанию которых мы переходим ниже.

2.2. Методы исследования.

У всех детей, находящихся под нашим наблюдением, проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование, которое включало клинические, биохимические, серологические, иммунологические, ультразвуковое

исследование органов брюшной полости.

Клиническое обследование предусматривало сбор анамнестических данных, оценку общего состояния, изменений со стороны желудочно-кишечного тракта, определение размеров печени, ее консистенции, чувствительности при пальпации, размеров селезенки, изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхательной, центральной нервной системы и установление степени их поражения. Особое внимание уделялось выявлению микросимптомов, свидетельствующих о вовлечении печени в патологический процесс.

При поступлении в стационар и в динамике заболевания всем больным проводились общеклинические анализы крови, мочи. Биохимический анализ крови проводился многократно в динамике наблюдения и предусматривал определение билирубина и его фракций, уровня активности АлАТ и АсАТ, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы, общего белка, альбуминов, глобулинов, протромбинового индекса. Биохимические исследования проводились в ЦКЛ I ТашГосМИ, биохимической лаборатории детской городской инфекционной больницы г. Янгйюля Ташкентского вилоята рутинными методами и оценивались по общепринятым нормам.

Всем обследуемым выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате АЛОКА Д-630 (Япония) линейным (5 МГц) и конвекционным (3,5 МГц) датчиками, при котором определяли толщину правой, вертикальный размер и толщину левой долей печени, общий диаметр печеночных вен 1-го порядка, диаметр воротной вены, экзогенность паренхимы печени, размеры, состояние стенок и содержимое желчного пузыря, размеры и экзогенность поджелудочной железы, размеры селезенки, диаметр селезеночной вены.

Серологические методы. Общее количество больных, которым проведены серологические исследования по определению маркеров вирусных гепатитов, составило 335.

Исследования по выявлению антител к вирусу ГС проводились в лаборатории кафедры детских инфекционных болезней РГМУ (г. Москва), а также в лаборатории Института Педиатрии (д.м.н. проф.Арипо в). Для выявления антител использовались тест-системы 2-го и 3-го поколений производства фирм "Roche" (Швейцария), "Ebbot" (США), НИИ

им. Пастера в (г. С-Петербург, Россия).

Антитела к вирусу ГС выявлялись методом ИФ А. основанном на принципе "сэндвича". На поверхности полистероловых планшетов или шариков (твердая фаза) сорбированы вирусные антигены (от количества разновидностей антигенного состава сорбента зависит чувствительность и специфичность методики). После инкубации сыворотки крови с твердой фазой соответствующие антивирусные антитела, в случае их наличия в сыворотке крови, связываются с сенсibiliзированной полистероловой поверхностью. На следующем этапе к образовавшемуся комплексу антиген-антитело добавляют конъюгат пероксидазы хрена с антителами к IgG человека. В случае наличия в крови искомым антител возникает "сэндвич". Добавление к образовавшемуся "сэндвичу" специального субстрата (ортофенилендиамина) обеспечивает проявление ферментной реакции и возникновение оранжевого окрашивания, учитываемого фотометрически. Количество сывороток крови анализируемых образцов и реагентов, температурный режим и время экспозиции соответствовали параметрам, указанным в инструкции, которая прилагается к каждой конкретной тест-системе.

Анализы крови на предмет обнаружения РНК HCV методом ПЦР проводились в лаборатории кафедры детских инфекционных болезней РГМУ (г. Москва), в ПНИЛ вирусных гепатитов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского (г. Москва), а также в ООО "Гентехсервис" (г. Ташкент).

Полимерная цепная реакция (ПЦР) представляет собой многократно повторяющиеся циклы синтеза (амплификацию) специфической области матричной ДНК. Геном вируса ГС состоит из одноцепочной РНК, поэтому с помощью реакции обратной транскрипции получают ДНК-копию, которая далее служит матрицей для ПЦР.

Вся методика осуществляется в 3 этапа: 1 - выделение нуклеиновых кислот, 2 - реакция обратной транскрипции и амплификация (собственно ПЦР), 3 - идентификация амплификонов.

1 этап включает в себя химическую обработку и ультрацентрифугирование сыворотки крови, взятой от больного, чтобы в конечном счете получить чистую взвесь нуклеиновых кислот. Для этого в чистую полипропиленовую пробирку

объемом 1,5 мкл внося 3 мкл носителя, 450 мкл денатурирующего раствора и 50 мкл исследуемой сыворотки крови, тщательно перемешивают на вортексе в течение 10 секунд и инкубируют при комнатной температуре 10 минут. Затем центрифугируют в течение 5 сек. при 12 тыс. об./мин. Добавляют 100 мкл хлороформа, перемешивают на вортексе в течение 5 сек. Центрифугируют 5 минут при 12 тыс.об.мин. Переносят до 300 мкл верхней фазы в чистую полипропиленовую пробирку, содержащую 300 мкл изопропилового спирта. Перемешивают на вортексе 5 сек. Центрифугируют 15 минут при 12 тыс.об.мин. Отбрасывают супернатант, используя вакуумный аспиратор, в колбу-ловушку. Добавляют 1 мл промывочного раствора, перемешивают, центрифугируют 5 минут при 12 тыс.об.мин. Удаляют супернатант как можно полнее, не захватив при этом осадок, который подсушивают 10 - 20 минут. Далее добавляют 30 мкл деионизированной стерильной воды, пробирки закрывают, инкубируют 10 минут при комнатной температуре, затем перемешивают встряхиванием. Раствор, очищенный таким образом РНК, можно хранить при - 20°C в течение 2 недель.

2 этап - реакция обратной транскрипции (RT) и полимеразной цепной реакции. RT проводится при 42°C в течение 1 часа. Собственно ПЦР представляет собой 3-х стадийный процесс с различными температурными режимами, повторяющийся циклически. На первой стадии при 94°C происходит разделение цепей матричной ДНК, на второй стадии при 60°C - присоединение (отжиг) праймеров к гомологичным последовательностям на нити ДНК, и на последней стадии при температуре 72°C протекает синтез новых цепей ДНК путем удлинения праймеров в направлении 5' - 3'. Для проведения 2 этапа готовят пробирки объемом 0,5 мл, а также смесь компонентов из расчета на одну пробирку: 10 x RT /ПЦР буфер - 3 мкл, праймеры HCV1 - 3 мкл, вода деионизированная - 20,5 мкл, обратная транскриптаза - 0,2 мкл. Смесь перемешивают пипетированием и добавляют по 27 мкл в каждую пробирку для амплификации. Затем в каждую пробирку вносят по одной капле вазелинового масла и по 3 мкл анализируемого образца, включая положительный и отрицательный контроли. Пробирки закрывают, центрифугируют 5 секунд при 3 тыс.об.мин., помещают в программируемый термостат, нагретый заранее до

42°C и проводят реакцию по следующей программе:

42°C - 1 час	количество циклов - 1
94°C - 40 сек.	
60°C - 60 сек.	количество циклов - 5
72°C - 15 сек.	
92°C - 30 сек.	
60°C - 30 сек.	количество циклов - 30
72°C - 45 сек.	

Для диагностики вируса ГС подобрана «гнездовая» (внутренняя) - англ. Nested - система праймеров, комплементарных 5'- нетранслируемой области вирусного генома. В этом случае продукт амплификации с внешней парой праймеров служит матрицей для амплификации с внутренней парой праймеров. Для проведения "гнездовой" реакции амплификации готовят пробирки объемом 0,5 мл, а также смесь компонентов из расчета на одну пробирку: 10 x ПЦР буфер - 3 мкл, праймеры HCV2 - 3 мкл, вода деионизованная - 21,5 мкл. taq - полимераза - 0,2 мкл. Смесь перемешивают пипетированием и добавляют по 27 мкл в каждую пробирку для амплификации. Затем в каждую пробирку вносят по одной капле вазелинового масла и по 3 мкл продукта амплификации с внешней парой праймеров. Пробирки закрывают, центрифугируют 5 секунд при 3 тыс.об.мин., помещают в программируемый термостат, нагретый заранее до 92°C и проводят реакцию по следующей программе:

92°C - 20 сек.	
60°C - 20 сек.	
72°C - 30 сек.	количество циклов 15

В каждом цикле происходит удвоение числа копий амплифицируемого участка генома, что позволяет за 25 - 40 циклов наработать количество фрагментов ДНК, достаточное для детекции с помощью электрофореза в геле (3 этап).

Анализ результатов диагностики производится после проведения электрофореза в геле. Фрагменты анализируемой ДНК, равно как и положительный контроль, проявляются в виде светящихся оранжево-красных полос размером 217 н. п.

В целях индикации маркеров ВГВ и ВГД в сыворотке крови были использованы скрининг тест системы " Segodia" Японии. Исследования проводились в лаборатории генетической диагностики Института Иммунологии АНР Уз (зав лаб.проф. Рузибакиев Р.М.).

Иммунологические методы. Оценка иммунного статуса у больных ГС включала в себя тесты на состояние клеточного и гуморального иммунитета, факторов неспецифической защиты (система интерферона). Мембранные маркеры субпопуляций лимфоцитов определяли методом непрямого розеткообразования с использованием моноклональных антител: СД3 – Т-лимфоциты, СД4 – Т-хелперы, СД8 – Т-супрессоры, СД16 – киллеры, СД20 – В-лимфоциты. В работе нами использовались нормативные показатели содержания Т-лимфоцитов, их субпопуляций и В-лимфоцитов у здоровых детей различного возраста, определенных для г. Ташкента.

Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов проводили методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini (1965) с использованием моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека и стандартной сыворотки крови человека.

Все исследования проводились в лаборатории Института Иммунологии АН РУз (к.м.н. Рахимова Д.А.).

Иммуногенетические исследования. Проведены в лаборатории тканевого типирования Института Иммунологии АН РУз. Антигены HLA были тестированы стандартным двухступенчатым микролимфоцитотоксическим тестом с помощью панели гистотипирующих сывороток НИИ Гематологии и переливания крови (г. Санкт-Петербург Россия). Периферические лимфоциты были получены из дефибринированной крови путем разделения ее на фракции в фиколл-верографинном градиенте (плотность 1,077). Контрольную группу составили 301 здоровый донор, обследованные в Институте Иммунологии АН РУз. Для подтверждения выявленных ассоциативных связей HLA-антигенов с заболеванием и для установления истинности ассоциаций рассчитано коррелированное значение R_c , обозначаемое как R_c которое определялось по формуле Бонферони $R_c = R \times N$, где N - число выявленных антигенов.

Для определения интерферонового статуса была

использована среда RPMI - 1640 с глутамином (0,3 мг /мл) и гентамицином (0,08 мг /мл). Фитогемагглютинин Р (ФГА) «Difco» (США).

Кровь (1 - 1,5 мл) брали шприцем из вены здоровых доноров и больных и добавлял и гепарин (10 ЕД /мл). В две центрифужные пробирки вносили по 800 мкл среды RPMI - 1640, 100 мкл цельной крови и 100 мкл ВБН и ФГА для индукции α и γ - ИФ соответственно. Конечное разведение цельной крови в объеме 1 мл равнялось 1:10. Оставшееся количество крови использовал и для получения проб сывороточного ИФ. Индукцию α и γ - ИФ проводили в течение 24 часов при 37 °С в атмосфере 5% CO₂. После инкубации пробы центрифугировали (1000 об/мин, 10 мин), надосадочную жидкость отсасывали. В пробах с α - ИФ проводили инактивацию ВБН доведением рН до 2,0 (1N HCl) в течение 72ч при 4 °С до титрования. При постановке реакций микрометодом использовали 96 - луночные микропанели фирмы «Flow». Каждую реакцию ставили в объеме 200 мкл с 3 повторами; общий расход цельной крови при этом составлял 60 мкл.

Лимфоциты периферической крови (ЛПК) выделяли по общепринятой методике. Концентрация лимфоцитов в пробах составляла 10⁶ кл/мл среды RPMI - 1640 с 10% телячьей сывороткой.

Титрование ИФ проводили в культуре фибробластов человека М - 19. В качестве тест - вируса использовали вирус везикулярного стоматита, штамм Индиана. За единицу активности ИФ принимали величину, обратную его разведению, задерживающую деструкцию монослоя на 50%.

Статистические методы. Результаты всех проведенных исследований обрабатывались методом вариационной статистики с расчетом средней арифметической (М) и средней ошибки (m). Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по критерию Стьюдента. Разница считалась достоверной при значении $P < 0,05$.

Изучение характера течения и исходы острого вирусного гепатита С у детей мы проводили на основании комплексного клиничко-лабораторного обследования, включающего клиническое и катамнестическое наблюдение, биохимические исследования, определение широкого спектра маркеров вирусных гепатитов высокочувствительными методами (с

целью исключения других вирусных гепатитов).

Для выявления больных с ОВГС нами обследован 171 ребенок, поступившие с диагнозом острый вирусный гепатит, в анамнезе которых за последние 6 месяцев упоминалось о трансфузиях плазмы, крови или неоднократных инъекциях.

На основании клинико-эпидемиологических данных острый вирусный гепатит А у данных детей был исключен.

Серологическое обследование больных включало выявление маркеров ВГВ, ВГС и ВГД.

В ходе серологического обследования вирусная РНК обнаруживалась у 18 детей, что составило 10,5%, анти-НСV у 16 (9,3%) детей. Из 18 больных у 2 детей были выявлены суммарные анти - НВс и анти - НВs, что указывало на ранее перенесенный гепатит В.

Возраст больных составлял от 1 года до 14 лет: один ребенок был в возрасте от года до 3 лет, 7 - от 3 до 7 лет и 10 - старше 7 лет (таблица 3.1). Следовательно, большинство детей было в возрасте старше 7 лет - 55,6%.

Анализ эпидемиологических данных показал, что в течение 6 месяцев до настоящего заболевания у всех больных имелись указания на парентеральные манипуляции. Из них у 5 детей были переливания крови, у 5 детей - многократные внутривенные, у 6 - внутримышечные и у 2 - оперативные вмешательства. Продолжительность предполагаемого инкубационного периода значительно варьировала (от 1 до 5 месяцев) и в среднем составила 2.8 ± 0.4 месяца.

Таблица 3.1.

Распределение больных с ОВГС в зависимости от возраста и тяжести болезни

Возраст больных	Безжелтушная форма n - 5	Желтушная форма n-13		Всего
1 - 3 года	-	-	1	1
3 - 7 лет	2	4	1	7
7 - 14 лет	3	5	2	10
Всего	5 (27,8%)	9 (50%)	4(22,2%)	18(100%)

Переливание крови или плазмы, содержащее значительное количество вирусного агента, несомненно, приводит к более быстрому развитию HCV - инфекции. Вместе с тем, при парентеральном HCV - инфицировании детей, вызванном чрезкожными манипуляциями, срок инкубации HCV - вирусной инфекции определить с точностью весьма трудно, а подчас и невозможно, и поэтому он является всегда ориентировочным.

У 14 (77.8%) обследованных инфекционный процесс протекал на фоне соматических заболеваний. У 5 детей отмечался хронический тонзиллит, у 4 - заболевание крови, у 2 - хронический гломерулонефрит. 3 детей лечились от полученных ожогов.

3.1. Желтушная форма острого вирусного гепатита С.

Клинически ОВГС у 13 (72.2%) детей протекал типично в желтушной форме. У 9 из них диагностирована легкая форма заболевания, у 4 среднетяжелая. Тяжелых форм ОВГС мы не наблюдали. У 5 (27.8%) детей была диагностирована безжелтушная форма (таблица 3.1)

Заболевание детей с типичной формой ОВГС легкой и средней степени тяжести начиналось постепенно. Преджелтушный период выявлен у 10 (76.9%) больных и проявлялся следующими симптомами: повышением температуры тела у 4 (40%), причем у одного температура тела была выше 38° С, а у 3 - субфебрильная (таблица 3.2, рисунок 3.1). На фоне повышения температуры тела у 2 (20%) детей была рвота. На снижение аппетита жаловалось 8 (80%) детей. У 3 больных (30%) отмечалась слабость, у 4 (40%) - головная боль, 5 (50%) детей жаловались на боли в животе. У 2 (20%) больных одним из проявлений завершения преджелтушного периода было потемнение цвета мочи, у 1 (10%) - изменение окраски кала.

У 3 детей (23,1%) клинические проявления преджелтушного периода отсутствовали: заболевание у этих детей начиналось с появления желтухи (у 2 отмечалась желтушность склер, а у 1 - желтушность кожи). Клинические симптомы в период разгара заболевания представлены в таблице 3. 3 и на рисунке 3. 2.

В период разгара заболевания желтушность кожи

отмечалась у 9 (61,5%) больных, желтушность склер - у 13 (100%). Субфебрильная температура отмечалась у 2 (15,4%) детей, у 2 (15,4%) - была слабость, у 1 (7,7%) головная боль, у 2 (15,4%) - снижение аппетита. У одного ребенка была рвота, 4 (30,8%) жаловались на боли в животе. При осмотре на коже у 4 (30,8%) больных отмечали следы расчесав из-за кожного зуда.

Увеличение печени выявляли у всех больных: у 9 она выступала из - под реберной дуги на 1,5 - 2 см, у 4 - на 2 - 5 см. У 3 больных печень была плотной, у остальных имела плотно-эластичную консистенцию. Увеличение селезенки отмечено у 4 (30,8%) больных.

Таблица 3.2.

Основные клинические симптомы больных ОВГС в преджелтушный период

Клинические симптомы.	Преджелтушный период (n - 10)	
	абс.	%
Слабость	3	30
Головная боль.	4	40
Повышение температ.	4	40
Снижение аппетита	8	80
Рвота	2	20
Боли в животе	5	50
Потемнение мочи	2	20
Обесцвечивание кала	1	10

Клинические симптомы в период разгара заболевания представлены в таблице 3.3 и на рисунке 3. 2.

С учетом тяжести, клинические симптомы распределились следующим образом: у больных с легким течением симптомы интоксикации отсутствовали. У всех больных определялась желтушность склер и у 4 (55,5%) - желтушность кожи. Гепатомегалия отмечалась у всех больных, а спленомегалия - у 1 (11,1%). Моча потемнела у 2 (22,2%), кал обесцветился у 1 (11,1%) больного. При среднетяжелом течении слабость, повышение температуры, снижение аппетита отмечалось у половины больных. Желтушность кожи и с клер, гепатомегалия,

потемнение мочи определялось у всех больных, а спленомегалия выявлялась у 3 (75%), как и обесцвечивание кала.

Таблица 3.3.

Клинические симптомы периода разгара ОВГС (n - 13)

Клинические симптомы	Оследован. N - 13		Легкое течен. N - 9		Среднетяж. N - 4	
	Слабость	2	15,4	-	-	2
Головная боль	1	7,7	-	-	1	25
Повышение температуры	2	15,4	-	-	2	50
Снижение аппетита	2	15,4	-	-	2	50
Рвота	1	7,7	-	-	1	25
Желтушность кожи	9	69,2	5	55,5	4	100
Желтушность склер	13	100	9	100	4	100
Кожный зуд	4	30,8	-	-	4	100
Боли в животе	4	30,8	1	11,1	3	75
Гепатомегалия	13	100	9	100	4	100
Спленомегалия	4	30,8	1	11,1	3	75
Потемнение мочи	6	46,1	2	22,2	4	100
Обесцвечивание кала	4	30,8	1	11,1	3	75

Необходимо отметить, что в желтушном периоде, в сравнении с преджелтушным, симптомы интоксикации уменьшались.

Биохимические показатели при ОВГС представлены в таблице 3.4.

Как видно из данных таблицы, в сыворотке крови был повышен билирубин за счет преимущественного возрастания его конъюгированной фракции. Средние значения общего билирубина при легком течении составили $40,3 \pm 4,9$, а при среднетяжелом - $119,5 \pm 6,3$ мкмоль /л. Значительно повышалась активность гепатоцеллюлярных ферментов - АлАТ и АсАТ. У больных с легким течением отмечено повышение АлАТ в 4,1 раза, АсАТ - в 3,3 раза, а при среднетяжелом течении соответственно в 4,5 и в 4 раза. Характерным было повышение

тимоловой пробы в среднем до $7,82 \pm 1,56$ ед у больных с легким течением и до $12,1 \pm 0,48$ ед у больных со среднетяжелым течением.

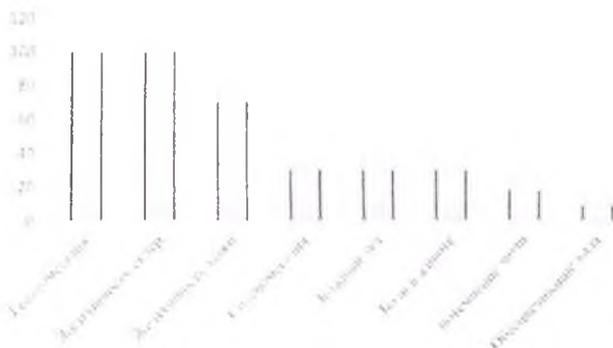


Рис. 3.2. Клинические симптомы периода разгара ОВГС.

Продолжительность желтушного периода составила $6,9 \pm 0,4$ дня при легком течении и $12,2 \pm 0,8$ дней при среднетяжелом течении ОВГС.

Таким образом, клиничко-лабораторные проявления у больных с ОВГС практически ничем не отличались от симптоматики, свойственной вирусным гепатитам другой этиологии.

Следующий пример иллюстрирует клиничко-лабораторную картину легкой формы ОВГС.

Таблица 3.4.

Биохимические показатели в период разгара заболевания при ОВГС

Биохимические показатели	Легкая форма n -9	Среднетяжелая форма N - 4
Билирубин мкмоль/л		
Общий	$40,3 \pm 4,9$	$119,5 \pm 6,3$
Конъюгированный	$26,7 \pm 3,2$	$87,4 \pm 5,3$
АлАТ мкмоль / ч мл	$3,28 \pm 0,23$	$3,57 \pm 0,34$
АсАТ мкмоль/ ч мл	$1,96 \pm 0,23$	$2,42 \pm 0,16$
Тимоловая проба ед	$7,82 \pm 1,56$	$12,1 \pm 0,48$

Молохат Т. 12 лет. (история болезни 1098) поступила в клинику 5.02.98 в удовлетворительном состоянии с направляющим диагнозом - вирусный гепатит.

Родилась от здоровых родителей от 4 беременности с массой 3500 г, рост 52 см. Ранний анамнез без особенностей. Получила профпрививки по плану. В течение последнего полугодия жизни перенесла несколько раз ОРВИ, получала многократные инъекции.

Настоящее заболевание началось 23.01.98, когда появились приступообразные боли в животе, вялость и снижение аппетита. 27.01. потемнела моча, 28.01 появилась желтушность склер, а 29.01 - желтушность кожи.

В клинике состояние расценено как удовлетворительное. Отмечались вялость, снижение аппетита, беспокоили боли в животе (рис. 3.3). Определялась желтушность склер, легкая желтушность кожи. Живот мягкий. При пальпации живота отмечалась умеренная болезненность без четкой локализации. Печень плотноватая, пальпировалась на 1,5 - 2 см ниже реберной дуги. Селезенка не увеличена. Цвет мочи в течение 5 дней был насыщенным, цвет кала не менялся.

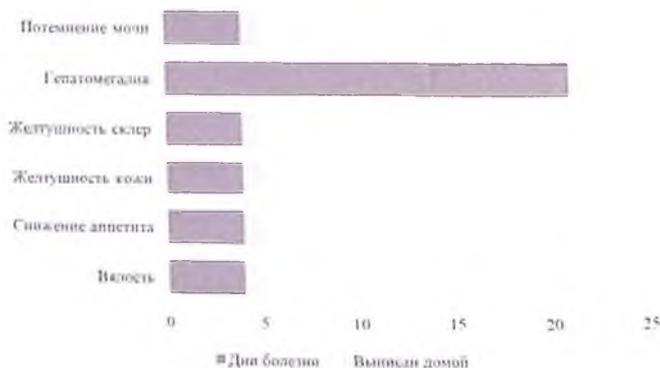


Рис. 3.3. Динамика основных клинических симптомов больного М.Т. 12 лет. Клинический диагноз: ОВГС, легкая форма.

Биохимический анализ крови: уровень общего билирубина 21 мкмоль / л, активность АлАТ - 1, 1, АсАТ - 0,5 мкмоль / ч мл.

Клинический анализ крови: гемоглобин - 140 г/л, эр - 4.2 x

10 12/л, ЦП - 1, лейкоциты - 5×10^9 /л, э - 2%, п - я - 3%, с - я - 53%, л - 40%, м - 2%, СОЭ - 10 мм/ч

Серологические маркеры вирусных гепатитов: обнаружены анти - HCV, вирусная РНК. Исследования на HBsAg, анти - HBc класса IgM, анти - HAV IgM, анти- HDV - отрицательные.

Симптомы умеренной интоксикации сохранялись в течение 5 дней. Продолжительность желтушного периода составила 5 дней. Состояние нормализовалось на 6 день болезни. На 20 день болезни в сыворотке крови уровень общего билирубина - 14,3, активность АлАТ - 0,4, АсАТ-0,2 мкмоль /ч мл.

Выписана на 24 день болезни в удовлетворительном состоянии, но с сохраняющейся увеличенной печенью - до 1 см ниже края реберной дуги.

Клинический диагноз: острый вирусный гепатит С легкая форма.

При осмотре данной больной через 2 месяца от начала болезни отмечалась полная нормализация клинико - биохимических показателей. Вирусная РНК не определялась, антитела к вирусу HCV обнаруживались в сыворотке крови в течение всего периода последующего наблюдения (6 месяцев). Полная клинико - биохимическая нормализация процесса в течение 6 месяцев от начала заболевания не является достаточной для установления выздоровления с элиминацией инфекционного агента. Только длительное катamnестическое наблюдение с комплексным обследованием, включающим в себя регулярное определение РНК HCV, позволит сделать вывод об исходе данного случая.

Наблюдение за динамикой клинико - лабораторных показателей у обследованных больных с ОВГС выявило положительную динамику симптомов у всех больных с желтушной формой. Через 2 недели пребывания в стационаре желтуха исчезала у всех больных с нормализацией уровня билирубина в биохимическом анализе крови. В эти же сроки уровень аминотрансфераз не превышал 2 - 3 норм. Больные выписаны из стационара в сроки от 15 - 42 дней после поступления с рекомендацией дальнейшего наблюдения.

Отдаленное катamnестическое наблюдение и обследование удалось осуществить у 5 детей. Период наблюдения составил до 2 лет. У 4 детей, перенесших ОВГС в легкой и среднетяжелой

форме, вирусная РНК через 6 и более месяцев с момента начальных проявлений ОВГС не выявлялась, а антитела к HCV исчезли из крови у 2 детей через 1,5 года. у остальных 2 продолжали циркулировать. У больного вирусная РНК продолжала выявляться в течение наблюдаемого срока. Периодически отмечалась гиперферментемия, что дало основание предположить переход ОВГС в хронический процесс.

3.2. Безжелтушная форма острого вирусного гепатита С.

Безжелтушная форма ОВГС была диагностирована у 5 детей (27,8%). В анамнезе за 12 - 18 недель до заболевания у них регистрировались внутривенные и внутримышечные манипуляции

У детей с безжелтушной формой симптомы интоксикации были слабо выражены: только у 1 из них в разгар заболевания отмечался плохой аппетит, у 1 - тошнота, у 2 детей была субфебрильная температура, 3 детей жаловались на боли в животе. У всех детей пальпировалась увеличенная печень до 2 см. У 1 больного пальпировалась селезенка на 1 см ниже реберного края. В период разгара болезни в сыворотке крови уровень общего билирубина был $13,1 \pm 0,4$ мкмоль / л, активность АЛАТ - $2,19 \pm 0,18$, активность АсАТ - $1,25 \pm 0,15$ мкмоль / ч мл, тимоловая проба $6,3 \pm 1,1$ ед.

Примером безжелтушной формы ОВГС является следующее наблюдение. Оман З., 9 лет (история болезни 544), поступил в клинику 2.06.98 с диагнозом - вирусный гепатит.

Из анамнеза известно, что в течение мая 1998 года находился на лечении по поводу хронического тонзиллита, осложненного миокардитом. Настоящее заболевание началось 22.05.98г с появления вялости, недомогания, тошноты. Потемнения мочи и желтушности кожных покровов не отмечалось. На фоне недомогания 28.05.98 отмечено повышение активности ферментов в крови, исследование которой было сделано в связи с выраженным астено-вегетативным синдромом.

При поступлении (9 день болезни) состояние мальчика - ближе к удовлетворительному, выраженных симптомов интоксикации нет, кожные покровы бледные, чистые.

Появления желтухи не отмечалось. Печень выступала из-под реберной дуги на 1, 5 см и была слабо уплотнена. Селезенка не увеличена.

Биохимический анализ крови: уровень общего билирубина 12,9, активность АлАТ - 2,1, АсАТ - 0,9 мкмоль / ч мл.

Клинический анализ крови: гемоглобин - 130 г / л, эр - 4×10^{12} / л, ЦП - 1, лейкоциты - 4×10^9 / л, п - я - 3%, с - я - 38%, л - 42%, м - 2%. СОЭ - 6 мм / ч.

Тестирование на серологические маркеры вирусных гепатитов: обнаружены антитела к HCV, вирусная РНК (при отрицательных результатах исследования на HBsAg, анти - HBc класса Ig M, анти - HAV IgM, анти - HDV).

При УЗИ ткань печени крайне слабо и равномерно уплотнена (не более 1/3 от величины максимального эхосигнала.). Желчный пузырь правильной формы, стенки умеренно уплотнены.

Заболевание имело циклический характер с обратной положительной динамикой. На 30 день болезни в сыворотке крови уровень общего билирубина - 12 мкмоль / л, активность АлАТ - 1,7, АсАТ - 0,8 мкмоль / ч мл.

Выписан на 35 день болезни в удовлетворительном состоянии с нормальными размерами паренхиматозных органов.

Клинический диагноз: острый вирусный гепатит С безжелтушная форма.

При осмотре на 72 день от начала болезни отмечались нормальные параметры клинико - биохимических показателей. При серологическом обследовании выявлялись анти - HCV, вирусная РНК не определялась.

Таким образом, диагноз ОВГС у всех наблюдаемых нами больных был установлен на основании обнаружения РНК HCV при первоначальном обследовании, наряду с выявлением анти - HCV и исчезновением вирусной РНК в динамике болезни. Оценивая клиническое значение выявления РНК HCV методом ПЦР при ОВГС и сопоставляя ее с другими методами лабораторных исследований в динамике заболевания, мы убедились в большой значимости этого теста в установлении этиологии ОВГС.

Определение РНК HCV имеет особо важное

диагностическое значение и в тех случаях, когда имеет место микст - инфекция, в частности, обнаружение маркеров HBV одновременно с антителами к HCV, что наблюдалось у 2 больных. В этих случаях возможны различные варианты: суперинфекция (наслоение HCV на хронический ГВ или наоборот), либо коинфекция (одновременное заражение 2 вирусами).

Выявление РНК HCV в начале заболевания и исчезновение при обследовании в динамике позволяет подтвердить острую HCV - инфекцию. Сопоставляя результаты ПЦР и маркерный спектр HBV - инфекции, можно достаточно убедительно разграничить ко- и суперинфицирование у каждого конкретного больного.

Ниже приводится клиническое наблюдение за больным с микст - инфекцией.

Комилджон К., 14 лет (история болезни 1095), поступил в отделение с диагнозом острый вирусный гепатит.

Из анамнеза известно, что заболевание началось с потери аппетита, появления слабости, тошноты, отмечалась 3 - кратная рвота. Затем потемнела моча и обесцветился стул, присоединились желтушность кожи и склер. На 4 день желтухи (10 день болезни) больной обратился к врачу и был доставлен в стационар. Со слов пациента до настоящего заболевания он чувствовал себя здоровым. В последние 6 месяцев получал внутривенные инъекции по поводу лечения пневмонии.

В отделении стационара отмечались вялость, снижение аппетита, однократная рвота, температура не повышалась (рис.3.4). Желтушность кожи сохранялась, печень плотная, выступала из - под края реберной дуги на 5 - 6 см, пальпировался край селезенки.

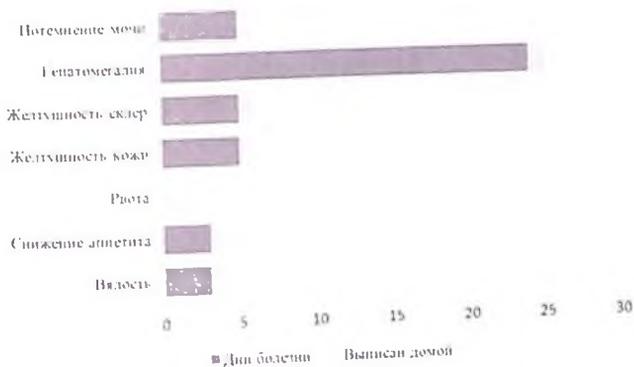


Рис. 3.4. Динамика основных клинических симптомов больного К.К. 14 лет. Клинический диагноз: ОВГС, суперинфекция.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 136, конъюгированный - 96 мкмоль / л, АЛАТ - 3,6, АсАТ - 2,9 мкмоль / ч мл, тимоловая проба 9,1 ед.

Серологические исследования: обнаружены HBsAg, анти - HBe, анти - Hbcore (сумм), анти - HCV, РНК HCV.

Через 25 дней пребывания в стационаре состояние ребенка расценивалось как удовлетворительное. Увеличенные размеры печени сохранялись, уровень ферментации снизился до АЛАТ - 1,12, АсАТ - 0,78 мкмоль / ч мл. Пациент выписан домой.

В данном случае, заподозрив парентеральный вирусный гепатит и получив положительный результат обследования сыворотки крови на HBsAg, а также, учитывая в анамнезе отсутствие жалоб до настоящего заболевания, постепенное начало болезни, можно было диагностировать у больного острый гепатит В. Однако, отсутствие в сыворотке крови больного на 4 день желтухи маркеров репликации HBV (HBeAg и анти -Hbcore IgM) исключает коинфекцию. Только комплексное лабораторное обследование на все известные вирусные гепатиты, включая определение РНК HCV, позволили обосновать диагноз ОВГС (суперинфицирование у ребенка с ХГВ). Данный пример показывает, что наличие РНК HCV в крови свидетельствует об остром гепатите С, который возник у больного с хронической HBV - инфекцией.

Таким образом, проведенные исследования, данные которых

приводятся в этой главе, показали, что у 10,5% детей, госпитализированных с диагнозом ОВГ, выявляются маркеры ВГС. В большинстве случаев заражение происходило при переливании крови или плазмы, когда значительное количество вирусного агента приводит к более быстрому развитию HCV-инфекции.

По данным литературы, удельный вес ОВГС в этиологической структуре всех известных на сегодняшний день острых вирусных гепатитов варьирует в пределах от 9 до 20%.

Желтушная форма отмечена нами в 72,2% случаев. Следует заметить, что частота желтушных форм при ОВГС в исследованиях ряда авторов сильно различается: от 8,25% до 70,81%. Эти неоднозначные результаты свидетельствуют, вероятно, об отсутствии единых критериев острой фазы гепатита С. С. Н. Соринсон (146) для диагностики ОВГС предлагает ввести следующие критерии: наличие "точки отсчета" по данным эпиданамнеза, синдром острого гепатита при отсутствии указаний на подобное заболевание в прошлом, выявление признаков не резко выраженной желтухи, значительное повышение АЛАТ, обнаружение анти - HCV, РНК HCV в крови.

Для ОВГС характерно постепенное начало заболевания, скудность клинических проявлений. В большинстве случаев заболевание протекает в легкой форме, тяжелое течение нами не отмечалось.

Этиологическая диагностика ОВГС представляет значительные трудности, поскольку по клинико - биохимическим проявлениям ОВГС ничем не отличается от острых вирусных гепатитов другой этиологии. Метод ПСР, выявляющий РНК HCV, является необходимым тестом (в комплексе обследования на маркеры известных вирусных гепатитов), без которого установить диагноз ОВГС не представляется возможным.

При ОВГС вирусная РНК выявляется в начале болезни и перестает обнаруживаться в динамике заболевания. Выявление РНК HCV является необходимым условием для установления диагноза микст - инфекции.

В связи с тем, что гепатит С достаточно часто принимает хроническое течение, вопросы, верификации диагноза, связанные с оценкой различных стадий болезни и вариантов течения, являются крайне важными.

Для выявления больных ХВГС были обследованы группы детей в инфекционных отделениях и больные с гематологическими заболеваниями.

Нами обследовано 116 детей, которые в течение длительного времени наблюдались по поводу хронического гепатита с неподтвержденной вирусной этиологией, в анамнезе которых упоминалось о частых трансфузиях плазмы, крови, неоднократных инъекциях.

Учитывая, что регулярное лечение препаратами крови получают гематологические больные, которые относятся к группе повышенного риска инфицирования вирусными гепатитами, в том числе и гепатитом С, нами обследовано 48 детей с заболеваниями крови.

Важной особенностью вируса гепатита С является его генетическая неоднородность. Идентификация генотипов HCV имеет большое значение в клинической практике, так как разнообразием генотипов объясняются различия в клиническом течении ВГС и его лечении.

4.1. Клинико-лабораторные показатели при ХГС.

Нами обследовано 116 детей, поступавших в отделение с диагнозом хронический гепатит, в возрасте от 1 года до 14 лет, в анамнезе которых упоминалось о трансфузиях плазмы, крови или неоднократных инъекциях.

Для определения этиологического агента ХГ у обследованных проведены исследования на наличие маркеров гепатита В, С и Д. Определялся HBsAg, анти-HBs, HBe Ag для диагностики ВГВ, анти- HDV для диагностики ВГД. ВГС диагностировался определением анти-HCV и РНК HCV. Данные серологического обследования детей, поступавших в отделение с диагнозом хронический гепатит, представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

Данные серологического обследования детей с хроническим гепатитом

Маркеры парентеральных гепатитов	Количество больных n - 116	
	N	%
ВГВ	52	44.8
ВГС	38	32.7
ВГВ +ВГС	4	3.5
ВГВ +ВГД	2	1,8
Не выявлены	20	17.2
ВСЕГО	116	100

Как видно из таблицы, маркеры ВГ определялись у 96 из обследованных на маркеры гепатитов 116 детей, что составило 82,8%, у 20 детей (7,2%) этиологическую природу заболевания установить не удалось. Маркеры ВГВ были выявлены у 52 (44,8%) обследованных, у 38 (32,78%) - маркеры ВГС, у 4 детей (3,5%) выявлялись как маркеры ВГВ, так и ВГС, а у 2 (1,8%) - маркеры ВГВ и ВГД, то есть наблюдались микст-гепатиты.

Таким образом, у 42 (36,2%) детей обнаружена РНК HCV и анти-HCV, что позволило нам впервые диагностировать ХВГС у них. Все обследованные больные направлялись в отделение по клиническим показаниям. 29 детей (69%) наблюдались в течение длительного времени по поводу хронической патологии печени с различными диагнозами в связи с отсутствием серологического подтверждения вирусной этиологии: хронический HbsAg - негативный гепатит (21), хронический HbsAg - позитивный гепатит (4), хронический гепатит "ни А ни В" с парентеральным инфицированием (4). В клинику, где им был поставлен диагноз ХГС, они поступили по поводу обострения хронического гепатита.

6 (14,3%) детей были направлены в клинику для установления диагноза, так как при обращении к участковому врачу у них обнаружена гепатомегалия и повышенная активность АЛАТ и АсАТ.

У 1 (2,4%) больного длительно сохранялся астено-вегетативный синдром, по поводу чего он был направлен в клинику для постановки диагноза.

У 6 детей (14,3%) в анамнезе упоминалось о перенесенном 2-3 года назад остром гепатите А. В дальнейшем у данных больных отмечалась незначительная гиперферментемия (повышение активности АлАТ, АсАТ в 1, 5-2 раза). Вероятно, острый инфекционный процесс был этиологически связан с данным заболеванием. Среди больных ХГС преобладали девочки 28 (66,7%) по сравнению с мальчиками 14 (33,3%), что соответствует данным отечественной и мировой статистики о превалировании лиц женского пола среди больных ХГС. В период постановки диагноза 2 (4,8%) детей были в возрастной группе 1-3 года, 14 (33,3%) - 3-7 лет, 26 (61,9%) - старше 7 лет.

Изучение эпидемиологических данных показало, что в период жизни, предшествующий заболеванию, у всех детей имел место парентеральный анамнез. Из них у 4 (9,5%) детей были переливания крови или плазмы, у 14 (33,3%) - внутривенные, у 20 (47,6%) - внутримышечные инъекции и у 4 (9,5%) - оперативные вмешательства.

У 16 (38,1%) больных впервые госпитализация была в раннем детском возрасте: от 1 года до 3 лет - у 12 (28,6%), от 3 до 7 лет - у 4 (9,5%). Следовательно, можно связать эпизоды госпитализации с вероятностью инфицирования детей в тот момент.

По степени активности процесса согласно классификации ХГ с учетом рекомендаций международной группы экспертов (165) больные были распределены следующим образом: активность процесса была минимальной у 20 (47,6%) детей, низкой - у 15 (35,7%), умеренной - у 6 (14,3%) и высокой - у 1 (2,4%) (таблица 4.2).

С учетом активности процесса ХГС для анализа клинико-лабораторных показателей обследованные больные были распределены на 3 группы: 1 группу составили 20 больных с ХГС минимальной активности, 2 группу - 15 больных с ХГС низкой активности и в 3 группу вошли 6 больных с умеренной и 1 больной с высокой активностью процесса.

Клинические симптомы больных в период обострения ХГС представлены в таблице 4.3 и на рисунках 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5.

Как видно из данных таблицы у больных 1 группы в период обострения симптомы интоксикации отсутствовали, и самочувствие расценивалось как удовлетворительное (рис. 4.1). У 1 (16,7) ребенка отмечались эпизодические боли в области эпигастрия, правом подреберье, усиливающиеся после физической нагрузки. У 7 (35%) больных наблюдался желтушный синдром, который проявлялся субиктеричностью склер.

Ведущим клиническим признаком у больных была гепатомегалия: у 10 (50%) печень выступала на 2 см и у 4 (20%) - на 2-5 см из-под реберной дуги.

Таблица 4.2.

Распределение больных ХГС в соответствии с классификацией хронического гепатита (с учетом рекомендаций международной группы экспертов) Лос-Анжелес (1984 год)

Степень фиброза	Уровень активности процесса					Итого
	минимальная	низкая	умеренная	высокая		
Отсутствие фиброза	6 (14,3%)	-	-	-	-	6 (14,3%)
Слабовыраженный	14 (33,3%)	10 (23,8%)	-	-	-	24 (57,1%)
Умеренный	-	5 (11,9%)	5 (11,9%)	-	-	10 (23,8%)
Выраженный	-	-	1 (2,4%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	2 (4,8%)
Всего	20 (47,6%)	15 (35,7%)	6 (14,3%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	42 (100%)

Таблица 4.3.

Клинические симптомы у детей с ХГС в период обострения

Клинические симптомы	1 группа (n = 20)		2 группа (n = 15)		3 группа (n = 7)	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
Интоксикация	-	-	5	33,3±1 2,2	4	57,1±18,7
Тошнота	-	-	1	6,7±6,4	-	-
Боли в животе	3	15,0±7,9	4	26,7±11,4	4	57,1±18,7
Гепатомегалия	14	70,0±10,2	15	100	7	100
До 2 см	10	50,0±11,2	11	73,3±11,4	1	14,3±13,2
2 - 5 см	4	20,0±18,9	4	26,7±11,4	4	57,1±18,7
Более 5 см	-	-	-	-	2	28,6±17,1
Консистенция печени плотноватая	10	50,0±11,2	8	53,3±12,9	-	-
Консистенция печени плотная	4	20,0±8,9	7	46,7±12,9	4	57,1±18,7
Консистенция печени очень плотная	-	-	-	-	3	42,9±18,7
Сplenомегалия	7	35,0±10,7	8	53,3±1 2,9	6	85,7±13,2
До 1 см	7	35,0±10,7	4	26,7±11,4	2	28,6±17,1
1 - 3 см	-	-	4	26,7±11,4	3	42,9±18,7
Более 3 см	-	-	-	-	1	14,3±13,2
Желтушность склер	7	35,0±10,7	5	33,3±12,2	4	57,1±18,7
Желтушность кожи	-	-	5	33,3±12,2	4	57,1±18,7
Телеангиоктазии	1	5,0±4,9	4	26,7±11,4	5	71,4±17,1
Пальмарная эритема	1	5,0±4,9	8	53,3±12,9	6	85,7±13,2
Расширенная венозная сеть	-	-	1	6,7±6,4	3	42,9±18,7
Асцит	-	+	-	-	1	14,3±13,2
Геморрагический синдром	-	-	5	33,3±1 2,2	5	71,4±17,1
Синдром Иценго Кушинга	-	-	-	-	2	28,6±17,1



Рис 4.1. Клинические симптомы у детей с ХГС минимальной активности.

Обращало на себя внимание умеренное изменение консистенции печени. У 10 (50%) больных консистенция органа расценивалась как плотноватая и у 4 (20%) - как плотная. Увеличение селезенки отмечалось у 7 (35%) детей. При этом край селезенки обычно выступал из-под реберья на 0,5 - 1 см и был плотно-эластичной консистенции.

Внепеченочные знаки регистрировались редко. Это были телеангиэктазии с локализацией на лице и на кистях, обнаруживаемые у 1 (16,7%) больного. У 1 (16,7%) ребенка определялась пальмарная эритема.

Для оценки активности патологического процесса в печени нами использован ряд биохимических показателей (таблица 4.4). Отмечены незначительные колебания общего билирубина, средние значения которого составили $23,3 \pm 2,2$ мкмоль/л (при норме до 20 мкмоль/л), а конъюгированный билирубин не превышал значения нормы.

Таблица 4.4
Биохимические показатели в период обострения у детей с ХГС

Биохимические показатели	1 группа (n=20)	2 группа (n=15)	3 группа (n=7)
Билирубин общий ммоль /л	23,3±2,2	55,4±9,8	56,8±6,9
Конъюгированный ммоль /л	4,0±2,2	17,8±3,5	20,1 ±2,3
АлАТ мкмоль/ч мл	1,8±0,2	2,95 ±0,3	5,23±0,3
АсАТ мкмоль/ч мл	1,2±0,2	1,95±0,2	2,9±0,2
Альбумин %	60,8±0,8	48,6±0,6	40,3±0,8
γ-глобулин %	17,5±0,3	22,8±0,7	26,4±0,4
Щелочная фосфатаза ммоль /л	3,78±0,4	5,35±0,6	0,8±0,1
ПТИ%	64,1±0,5	62,3±0,6	60,3±0,2
Тимоловая проба	6,05±0,7	6,4±0,9	6,8±0,8

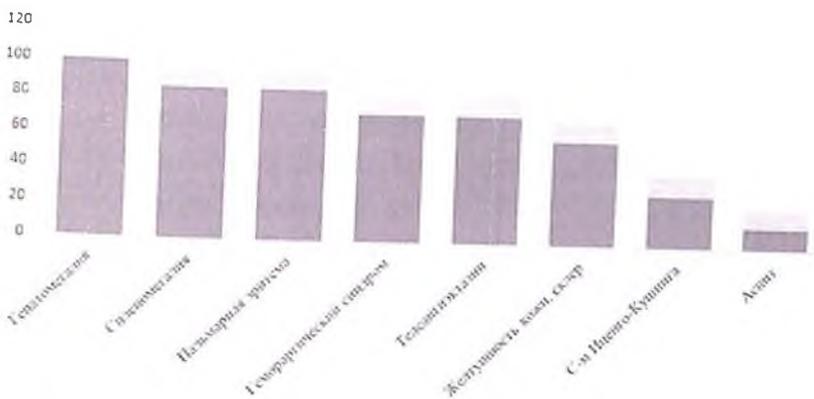


Рис. 4.5. Клинические симптомы больных с ХГС умеренной и высокой активности

Одним из ведущих признаков заболевания у больных данной группы было увеличение печени: у одного (14,3%) она выступала на 2 см, у 4 (57,1%) - на 2 - 5 см и у 2 (28,6%) печень пальпировалась более чем на 5 см из - под реберной дуги. Обращало внимание изменение консистенции печени. У 4 (57,1%) детей консистенция органа расценивалась как плотная, у 3 (42,9%) - как очень плотная. У 6 (85,7%) пальпировалась селезенка: у 2 (28,6%) она выступала из - под реберной дуги не более чем на 1 см, у 3 (42,9%) - на 1 - 3 см и у 1 (14,3%) - более чем на 3 см. У половины детей селезенка была очень плотной.

Желтуха отмечалась у 4 (57,1%) детей и характеризовалась как умеренная у 3 и выраженная у 1 ребенка иктеричность кожи и склер.

Более чем у половины больных (71,4%) имелись множественные телеангиэктазии, локализованные на лице, кистях и передней поверхности грудной клетки. Из других внепеченочных проявлений встречались пальмарная эритема у 85,7% больных, расширенная венозная сеть у 42,9%. У 1 (14,3%) ребенка диагностирован асцит. У 2 (28,6%) больных, получавших продолжительную кортикостероидную терапию, развился синдром Иценко - Кушинга.

Что касается биохимических показателей больных 3 группы, уровень общего и конъюгированного билирубина в сыворотке крови был увеличен и составил соответственно $56,8 \pm 6,9$ и $20,1$

$\pm 2,3$ мкмоль / л. Гиперферментемия была выражена в значительной степени: показатели АлАТ составили $5,23 \pm 0,3$, а АсАТ - $2,9 \pm 0,2$ мкмоль/ч мл. Уровень альбумина уменьшился до 38%, а уровень γ глобулина увеличился до 29%.

Повышенными были показатели щелочной фосфатазы до $8,8 \pm 0,1$ ммоль /л и тимоловой пробы до $6,8 \pm 0,8$ ед. ПТИ снизился до 60%.

При УЗИ умеренный фиброз отмечался у 5 больных и у 2 он был выраженным. Печень увеличена за счет правой доли. Контур печени не ровный. Паренхима плотная за счет мелко или среднеочаговых структур. Расширены и плотные междолевые септы. Система воротно - селезеночных вен расширена, извита. В качестве иллюстрации приводим следующий пример.

Дильдора А. 13 лет (история болезни 1568) поступила в клинику 11.03.99 с диагнозом - хронический гепатит.

Родилась от первой беременности с массой 3800 гр. Раннее развитие и прививки по возрасту.

Настоящее заболевание выявлено случайно в 1995 г. при обследовании по поводу жалоб на боли в животе, носовые кровотечения, синяки. Спустя год, в марте 1996 г. появилась желтуха и потемнела моча. Обнаружена увеличенная до 2 см печень плотной консистенции. Селезенка выступала из - подреберья на 4 см.

В клинике состояние расценено как средней тяжести. Жаловалась на вялость и снижение аппетита (рис 4.6). На коже спины и плеча определяются единичные телеангиэктазии. Отчетлив гепатолиенальный синдром: печень плотная, выступала на 2 см из - под края реберной дуги, безболезненная. Селезенка пальпировалась на 1 см ниже.

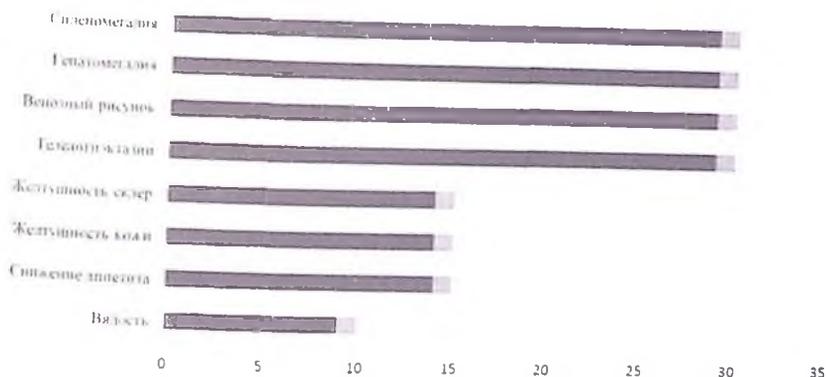


Рис. 4.6. Динамика основных клинических симптомов больного Д.А. 13 лет. Клинический диагноз: ХГС, умеренной активности с умеренным фиброзом.

Биохимический анализ крови: уровень общего билирубина 19,1 активность АЛАТ - 4,1, АсАТ - 2. 2 мкмоль / ч мл, γ глабулины 26,3%, альбумины 39,7%.

Клинический анализ крови: гемоглобин - 142 г/л, эр - 4,25 x 10¹²/л, ЦП - 1, лейкоциты - 4,7 x 10⁹/л, э - 2% п - я - 1%, с - я - 66%, л - 28% СОЭ - 5 мм/ч тромбоциты - 200 тыс. в 1 мкл.

Серологические исследования: обнаружены анти - HС V, выявлена РНК HСV.

УЗИ: печень увеличена. Ткань печени плотная, отмечается значительное разрастание перегородок. портальная вена расширена и извита с множеством ответвлений. Селезенка увеличена. Селезеночная вена расширена.

Установлен диагноз: ХГС умеренной активности с умеренным фиброзом.

Таким образом, проиллюстрированный пример показывает, что в данном случае при наличии у больной клинических проявлении гепатита, изменений со стороны печеночно - клеточных ферментов, выявление антител и особенно РНК HСV позволило правильно установить диагноз и фазу ХГС.

Диспансерное наблюдение за больными осуществляли в течение 1 - 2 лет. Под наблюдением находилось 13 детей, у которых отмечался ХГС минимальной активности. Они составили 1 группу. Вторую группу составили 11 детей, у

которых отмечался ХГС низкой активности. 5 детей с умеренной и 2 ребенка с высокой активностью ХГС составили 3 группу.

Было установлено, что у больных с минимальной и низкой активностью процесса заболевание характеризовалось чередованием периодов ремиссии и обострений. У больных с умеренной и высокой активностью патологический процесс имел непрерывно прогрессирующее течение: у 3 (42,8%) больных на протяжении наблюдения регистрировались состояния обострения, а у 4 (57,2%) в динамике процесса зарегистрированы непродолжительные (несколько месяцев) периоды ремиссии.

В периоде ремиссии симптомы интоксикации у большинства больных ХГС практически отсутствовали (таблица 4.5). У большей части детей исчезал и геморрагический синдром и внепеченочные проявления. Они имели место у 27,3% детей с низкой активностью процесса и у 42,9% - с умеренной и высокой активностью.

Размеры печени и селезенки сокращались, однако полная их нормализация отмечалась у 53,9 % детей с минимальной активностью процесса, у оставшихся 46,1% край печени выступал из-под реберной дуги не более чем на 1 - 2 см. У больных с низкой активностью процесса в период ремиссии у 8 (72,7%) детей край печени выступал не более чем на 1 - 2 см, а у 3 (27,3%) - более чем на 2 см. У больных с умеренной и высокой активностью печень была увеличена до 2 см, у 4 (57,1%) и более чем на 2 см - у 3 (42,9%) детей. Селезенка у больных с минимальной активностью, как правило, не пальпировалась, а у 27,3% больных с низкой активностью выступала не более чем на 1 см из-под реберья. У 4 (57,1%) детей с умеренной и высокой активностью селезенка выступала из – под реберья на 1 см, а у 2 (28,6%) - более 1 см.

Средние величины биохимических показателей обследованных больных в период ремиссии представлены в таблице 4.6.

Как видно из таблицы активность ферментов в сыворотке крови превышала нормальные значения в 1,5 - 3 раза (АлАТ) и в 1,2 - 2,3 раза (АсАТ). Диспротеинемия за счет увеличения γ -глобулиновой фракции сыворотки крови была значительно выражена у больных 3 группы в сравнении с другими исследуемыми группами.

Клинические симптомы в период ремиссии процесса у детей с ХГС.

Клинические симптомы	1 группа (n = 13)		2 группа (n = 11)		3 группа (n = 7)	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
Интоксикация	-	-	-	-	-	-
Желтушность кожи, склер	-	-	-	-	-	-
Внепеченочные знаки	-	-	3	27,3±13,4	3	42,9±18,7
Гепатомегалия	6	46,1±3,8	11	100	7	100
До 2 см	6	46,1±3,8	8	72,7±13,4	4	57,1±18,7
Более 2 см	-	-	3	27,3±13,4	3	42,9±18,7
Сplenомегалия	-	-	3	27,3±13,4	6	85,7±13,2
До 1 см	-	-	-	-	4	57,1±18,7
Более 1 см	-	-	-	-	2	28,6±17,1

Таблица 4.6.

Биохимические показатели в период ремиссии у детей с ХГС.

Биохимические показатели	1 группа (n=13)	2 группа (n=11)	3 группа (n=7)
Билирубинобщий ммоль/л,	12,8±1,2	16,4±1,3	18,2±0,6
Конъюгированный ммоль/л,	8,1 ±1,1	1 1,5±1,3	12,2±1, 4
АлАТ мкмоль/ч мл	1, 1 ±0,1	1, 6±0,3	2,4±0,4
АсАТ мкмоль /ч мл	0,7±0,07	0,9±0,09	1,4±0, 1
Альбумин %	59,6+2,3	:11, R±1, 2	47,5 ±1,4
γ-глобулин %	16,3±1,9	20,1±0,6	22,3±0,9
ПТИ%	75.5±1.9	72,4±1.1	69,8±1,5
Тимоловая проба	4,0±0,3	4,7±0,5	5,2±0,2

Таким образом, наши исследования показали, что ХГС у большинства больных (85,7%) формируется как первично - хронический и лишь у 14,3% детей он возникает в исходе острого гепатита. Необходимо отметить, что 69% больных с впервые выявленным ХГС наблюдались с различными диагнозами (ХГ ни А ни В, HBsAg - негативный, HBsAg - позитивный гепатит), в то время когда еще не было возможности серологически подтвердить диагноз HCV - инфекции.

В результате проведенного комплексного клинко-лабораторного, инструментального обследования, согласно классификации хронического гепатита (с учетом рекомендаций международной группы экспертов) ХГС минимальной активности был диагностирован в 47,6% случаев, низкой активности - в 35,7%, умеренной - в 14,3%, в высокой - в 2,4%.

Основными клиническими проявлениями ХГС у детей можно считать наличие выраженного гепатолиенального синдрома, желтушный синдром, вариабельность течения которого простирается от субклинических проявлений до выраженной желтухи продолжительностью до месяца и более, выраженные внепеченочные знаки, интенсивность которых связана с клинко-морфологической формой ХГС

Для диагностики ХГС и контроля за болезнью, наряду с клинической оценкой состояния, важное значение придается характеру биохимических сдвигов. Необходимо отметить, что нарушения билирубинового обмена при ХГС у детей несущественные и непостоянные. Особо информативными для диагностики ХГС считаются показатели сывороточных ферментов, степень повышения которых находится в тесной связи с воспалительно дистрофическими процессами в печени и отражает уровень цитолиза печеночных клеток.

4.2. Особенности клинического течения ХГС у детей с заболеваниями крови.

Гематологические больные, которые получают регулярное лечение препаратами крови, относятся к группе повышенного риска инфицирования вирусными гепатитами В, С, Д, F, TTV.

Учитывая это, нами проведены исследования по выявлению детей с ХГС среди гематологических больных для установления

особенностей клинического течения ХГС у них. Исследования проводились в НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз.

Было обследовано 48 детей с заболеваниями крови. У 40 (83,3%) из них реакция на анти-НСV была положительной, а также обнаруживалась вирусная РНК, что позволило диагностировать у данной группы больных ВГС.

Распределение больных по основному заболеванию представлено в таблице 4.7.

По основному заболеванию преобладали дети с анемиями (18), при этом у 12 была наследственная гемолитическая анемия (НГА), у 2 - гипопластическая, у 2 - смешанной этиологии, у 2 - аутоиммунная гемолитическая анемия. Лейкоз отмечался у 12 детей: у 6 - острый недифференцированный, у 4 - острый лимфобластный и у 2 - хронический миелолейкоз. Идиопатическая тромбоцитарная пурпура (ИТП) диагностирована у 4 больных. тромбоцитопения - у 2 детей, гемофилия - у 2 и коагулопатия с дефицитом X фактора - у 2 детей.

По возраст у эти дети распределялись следующим образом: от 1 года до 3 лет - 8 (20%), от 4 до 7 лет - 26 (65%), от 8 до 11 лет - 4 (10%), от 12 до 14 лет - 2 (5%). Среди них было 30 мальчиков (75%) и 10 девочек (25%). Среди обследованных у 10 детей помимо маркеров ВГС были маркеры ВГВ. Гемотрансфузии 24 ребенка получали в течение 1 - 3 лет, 12 - в течение 4 - 7 лет и 4 - 8 лет.

Таблица 4.7.

Распределение детей с ХГС по основному заболеванию

Основное заболевание	N	%
Анемии	18	45
Наследственная гемолитическая анемия	12	
Гипопластическая	2	
Смешанной этиологии	2	
Аутоиммунная гемолитическая	2	
Лейкозы:	12	30
Острый недифференцированный	6	

Острый лимфобластный	4	
Хронический миелолейкоз	2	
Идиотромбоцитопатическая пурпура	4	10
Тромбоцитопения	2	5
Гемофилия	2	5
Коагулопатия с дефицитом X Фактора	2	5

Анализ анамнестических данных показал, что у всех обследованных больных острый период гепатита протекал латентно, клинически своевременно не был распознан. Из 40 больных с ХГС у 10 (25%) были выявлены суммарные антитела к ВГВ, что указывало на ранее перенесенную HBV- инфекцию, однако сведений об этом в анамнезе у этих детей не было, что позволяет предположить о перенесенной безжелтушной форме.

Клинические симптомы гематологических больных с ХГС в период обострения заболевания при поступлении представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8.

Клинические симптомы ГС у детей с заболеваниями крови.

Клинические симптомы	Больные с анемиями (n=18)		Больные с лейкозами (n=12)		Больные с ИИ П (n=10)		Всего (n=40)	
	n	% ± m	n	% ± m	n	% ± m	n	% ± m
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Снижение аппетита	18	100	12	100	10	100	40	100
Тошнота	6	33,3±11,1	6	50,0±14,4	-	-	12	30,0±7,2
Желтушность кожи	10	55,5±11,7	3	25,0±12,5	3	30,0±14,5	16	40,0±7,7
Желтушность склер	10	55,5±11,7	5	41,7±14,2	5	50,0±15,8	20	50,0±7,9
Обложенность языка	18	100	10	83,3±10,8	10	100	38	95,0±3,4
Вздутие живота	14	77,8±9,8	12	100	8	80,0±12,6	34	85,0±5,6
Болезненность живота	18	100	12	100	10	100	40	100
Гепатомегалия	18	100	12	100	10	100	40	100
До 2 см	-	-	2	16,7±10,8	6	60,0±15,5	8	20,0±6,3
2-5 см	14	77,8±9,8	10	83,3±0,8	2	20,0±12,6	26	65,0±7,5
Более 5 см	4	22,2±9,8	-	-	2	20,0±12,6	6	15,0±5,6

I	2	3	4	5	6	7	8	9
Консистенция печени плотноватая	10	55,5±11,7	6	50,0±14,4	8	80,0±12,6	24	60,0±7,7
Плотная	8	44,5±11,7	6	50,0±14,4	2	20,0±12,6	16	40,0±7,7
Спленомегалия	14	77,8±9,8	8	66,7±13,6	-	-	22	55,5±7,9
До 1 см	-	-	-	-	-	-	-	-
1-3 см	4	22,2±9,8	4	33,3±13,6	-	-	8	20,0±6,3
Более 3 см	10	55,5±11,7	4	33,3±13,6	-	-	14	35,0±7,5
Геморрагический синдром	2	11,1±7,4	6	50,0±14,4	10	100	18	45,0±7,9
Сеть коллатералей	12	66,7±11,1	8	66,7±13,6	6	60,0±15,5	26	65,0±7,5

Все обследуемые дети жаловались на слабость, утомляемость, раздражительность, что было связано как с обострением основного заболевания (анемии, лейкоз, ИТ П), а также с ВГС. 12 (30%) больных предъявлял и жалобы на тошноту, у 6 из которых она была связана не только с ГС, но и с рецидивами лейкоза. У всех детей язык был обложен серым налетом, отмечалась болезненность живота при пальпации, а у 34 (85%) - метеоризм. У 20 (50%) детей заболевание сопровождалось желтушностью склер, у 16 (40%) - желтушностью кожи, при чем у 8 и 6 больных соответственно это было связано и с кризами НГА. Увеличение размеров печени имело место в 100% случаев. У 8 (20%) больных край печени пальпировался до 2 см ниже края реберной дуги, у 26 (65%) - на 2 - 5 см, у 6 (15%) - более чем на 5 см. У 24 (60%) детей печень была плотноватая, у 16 (40%) - плотная. У 18 детей из 40 гепатомегалия связана как с ВГС, так и с рецидивами острого и хронического лейкозов, кризами анемии. Спленомегалия выявлялась в 22 случаях: у 8 (20%) детей она была увеличена на 1 - 3 см, а у 14 (35%) - более чем на 3 см. В 16 случаях спленомегалия связана и с кризами НГА, рецидивами лейкоза. Геморрагический синдром наблюдался у 18 (45%) детей, у 16 он был связан не только с обострением ВГС, но и с рецидивами ИТП, лейкозами. Сеть коллатералей определялась у 26 (65%) детей.

Для выявления клинических особенностей ХГС у гематологических больных, нами проведено сопоставление клинических симптомов гематологических больных с ХГС и детей с ХГС без заболеваний крови. Полученные данные представлены в таблице 4.9 и на рисунке 4.7.

Таблица 4.9.

Клинические симптомы гематологических больных с ХГС и у детей с ХГС без заболеваний крови

Клинические симптомы	Дети с ХГС n=42		ХГС у больных гематологической патологией n=40		p
	N	%±m	N	%±m	
Снижение аппетита	9	21,4 ± 6,3	40	100	P<0,01
Тошнота	1	2,4 ± 2,4	12	30 ± 7,2	P<0,01

Боли в животе	11	26,2 ± 6,8	40	100	P<0,01
Гепатомегалия	36	87,7 ± 5,1	40	100	P<0,05
До 2 см	22	52,4 ± 7,7	8	20 ± 6,3	P<0,01
2 - 5 см	12	28,6 ± 6,9	26	65 ± 7,5	P<0,01
Более 5 см	2	4,8 ± 3,3	6	15 ± 5,6	P>0,05
Печень плотноватая	18	42,9 ± 7,6	24	60 ± 7,7	P<0,01
Печень плотная	15	35,7 ± 7,4	16	40 ± 7,7	P>0,05
Печень очень плотн.		7,1 ± 3,9			
Спленомегалия	21	50 ± 7,7	22	55 ± 7,9	P>0,05
До 1 см	3	30,9 ± 7,1			
1 - 3 см	7	16,7 ± 5,7	8	20 ± 6,3	P>0,05
Более 3 см	1	2,4 ± 2,4	14	35 ± 7,5	P<0,01
Желтушность склер	16	38,1 ± 7,5	20	50 ± 7,9	P>0,05
Желтушность кожи	9	21,4 ± 6,3	16	40 ± 7,7	P>0,05
Геморраг. синдром.	10	23,8 ± 6,6	18	45 ± 7,9	P<0,05

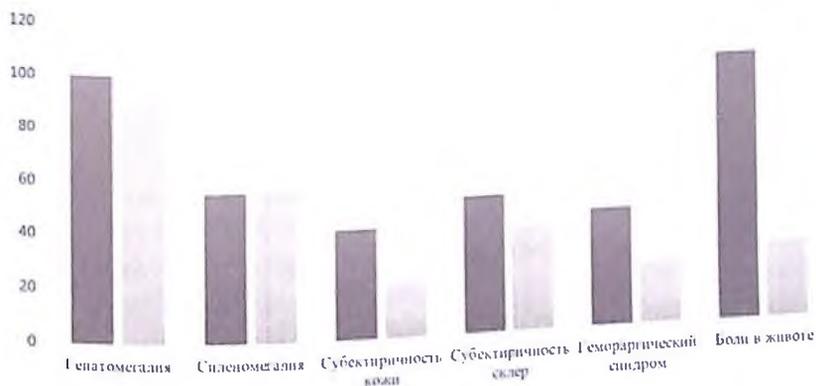


Рис.4.7. Клинические симптомы у детей с ХГС.

Сравнительный анализ показал, что симптомы интоксикации,

тошнота, боли в животе чаще встречались у гематологических больных ($P < 0,01$). Гепатомегалия отмечалась у всех гематологических больных и у 87,7% больных без заболеваний крови. Чаще у детей с ХГС без заболеваний крови печень была увеличена до 2 см ($P < 0,01$), однако у гематологических больных чаще печень выступала из-под реберной дуги на 2 - 5 см. У гематологических больных печень очень плотной консистенции не регистрировалась, а в сравниваемой группе была у 3 (7,1%) детей. Спленомегалия отмечалась у половины больных в сравниваемых группах. Однако, более 3 см она чаще была увеличена у гематологических больных ($P < 0,01$). Интересно отметить, что геморрагический синдром чаще наблюдался у гематологических больных ($P < 0,05$).

Таким образом, сопоставительный анализ показал, что у гематологических больных с ХГС диспептический, геморрагический синдромы, гепатомегалия, спленомегалия были более выражены.

Биохимические исследования позволили выявить гипербилирубинемия у 20 детей, при этом у 8 больных повышение уровня билирубина происходило за счет прямой фракции, а у 12 - за счет не прямой. Среднее содержание билирубина составило 24,5 мкмоль/л. Увеличение активности АлАТ отмечено у 36 (90%) детей, а АсАТ - у 30 (75%). Гипопротеинемия была установлена в 4 случаях (10%) у тех больных, которые получали гемотрансфузии в течение 8 лет. В среднем уровень белка составил 69,8 г/л.

По степени активности процесса согласно биохимическим данным больные распределились следующим образом: активность процесса отсутствовала у 4, была минимальной у 19, низкой у 15, умеренной у 2.

УЗИ органов брюшной полости проведено 25 больным. У 13 больных отмечались изменения, характерные для ХГ с признаками слабовыраженного фиброза, а у 12 - с признаками умеренного фиброза.

Для иллюстрации приводим клинический пример гематологического больного с ХГС.

Шахноза А. 8 лет (история болезни 737) поступила в клинику 5.05.99 с диагнозом аутоиммунная гемолитическая анемия.

Ребенок от первой беременности. Масса при рождении 2800 гр. Получила профпрививки по возрасту. Перенесла: частые ОРВИ.

Основное заболевание с 1991 года, когда получила первые гемотрансфузии и плазмаферез.

При поступлении в клинику состояние средней тяжести. Отмечалась сонливость, вялость, снижение аппетита, болезненность живота (рис. 4.8).

Склеры субиктеричные, кожа бледная. Печень выступает из - под края реберной дуги на 3 см плотноватой консистенции. Селезенка увеличена на 3 см, средней плотности. Моча темная, стул обычной окраски.

Биохимический анализ крови: уровень общего билирубина 28 мкмоль/л. Активность АЛАТ - 4,8, АсАТ - 2,5 мкмоль/ч мл. Содержание общего белка в сыворотке крови 72,8 г/л.

Клинический анализ крови : гемоглобин 60 г/л эр - 3×10^{12} /л, ЦП - 0,6, тромбоциты - 200 тыс в 1 мкл, лейкоциты 5×10^9 /л, п - я - 1%, с - я - 57%, л - 37%, СОЭ - 60 мм/ч.

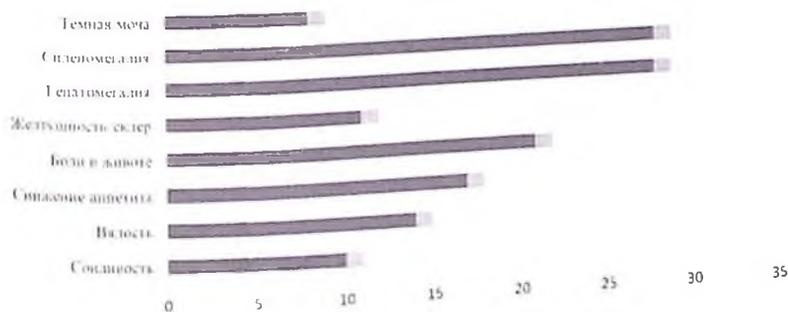


Рис. 4.8. Динамика основных клинических симптомов больного Ш.А. 8 лет. Клинический диагноз: Аутоиммунная гемолитическая анемия. Сопутствующий диагноз: ХГС, низкой активности с умеренным фиброзом.

Серологическое обследование крови: обнаружены анти - HCV и вирусная РНК. Маркеры гепатита А, В, Д не выявлены.

УЗИ: печень правая доля 11 см, левая 6,5 см, границы четкие, структура мелкозернистая, эхогенность резко усилена, сосудистый рисунок усилен, порталная вена 8 мм. Селезенка 17 x 10 см однородная, селезеночная вена - 5 мм.

Установлен сопутствующий диагноз: ХГС низкой активности с умеренным фиброзом.

Следовательно, особенностью данного случая было латентное течение ХГС в течение ряда лет, который был диагностирован на основании серологических исследований. Отсутствие сведений о перенесенном ВГ в анамнезе говорит о первично - хроническом ВГС.

Таким образом, ХГС диагностируется у детей с болезнями крови в 83,3% случаев и развивается как первично - хронический. Клинические проявления характеризуются более выраженной гепатомегалией, спленомегалией, диспепсическим и геморрагическим синдромами. Главным признаком HCV - инфекции у детей с гематологической патологией является повышение активности печеночных ферментов. Для ранней диагностики HCV - инфекции у детей с заболеваниями крови при повышении гепатоцеллюлярных ферментов необходимо проводить исследования сыворотки крови методом ПЦР для выявления РНК HCV.

4.3. Распределение генотипов вируса гепатита С среди детей с ХГС.

Важной особенностью характеристики HCV является его выраженная генотипическая неоднородность, соответствующая особенно быстрой замещаемости нуклеотидов. В результате образуется большое число разных генотипов, субтипов, мутантов.

Учитывая клиническую значимость определения генотипов HCV, нами было проведено изучение циркуляции генотипов среди обследованных больных с ХГС. В результате проведенных исследований определили генотипы HCV у 34 больных, у которых с помощью метода ПЦР была выявлена РНК HCV в сыворотке крови.

Результаты по распределению генотипов HCV представлены в таблице 4.10.

Как видно из таблицы, распределение генотипов HCV имело следующую картину: генотип 1a был выявлен у 9 (26,5%) больных, генотип 1b - у 19 (55,9%), генотип 2b - у 6 (17,6%). Следовательно, у обследованных больных наиболее распространенным был генотип HCV 1 и 2, но преобладал 1b.

Таблица 4.10.

Распределение генотипов HCV среди обследованных больных

Генотипы	Моногепатит С		Гепатит В + С	
	N	%	N	%
1 a	9	26.5		
1 b	15	44.1	4	11.8
2 b	6	17.6		
ВСЕГО	30	88.2	4	11.8

При изучении серологических данных обследованных больных установлено, что у 30 из них был моногепатит С, а у 4 - микст-гепатит В+С, причем у них выявлен HCV генотипа 1b.

Учитывая, что все обследованные дети с ХГС по выраженности активности процесса были распределены на 3 группы, мы посчитали целесообразным выявить соотношение генотипов HCV у данных групп. В таблице 4.11 представлены данные соотношения генотипов HCV и степени активности процесса.

Таблица 4.11

Распределение обследованных больных по степени активности процесса в зависимости от генотипа HCV

Генотипы	1 группа n- 17		2 группа n-10		3 группа n-7		ВСЕГО n-34	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1a	6	35,3	2	20	1	14,3	9	26,5
1b	8	47,1	6	60	5	71,4	19	55,9
2b	3	17,6	2	20	1	14,3	6	17,6

Как видно из данных таблицы 4.11, у больных ХГС с минимальной активностью процесса преобладал генотип 1в - он встречался у 47,3% детей, генотип 1а встречался у 35,3% детей, а генотип 2b - у 17,6% обследованных. У детей с ХГС низкой активности чаще встречался также генотип 1 в - в 60% случаев, 20% детей был выявлен генотип 1а и у 20% - генотип 2b. В группе детей с умеренной и высокой активностью процесса чаще

определялся также генотип 1b - в 71,4% случаев, в 14,3% - генотип 1a и 2b.

Таким образом, нами отмечено преобладание среди детей с ХГС генотипа 1b (55,9%). В случаях инфицирования HCV генотипа 1a таких больных было 26,5%, а генотипа 2b лишь 17,6%. Эти данные совпадают с наблюдениями о максимальной частоте хронизации именно HCV генотипа 1b. Интересен и тот факт, что случаи микст-гепатитов оказались у больных, у которых был выявлен HCV генотипа 1b.

Подводя итоги проведенным исследованиям, изложенным в данной главе, необходимо отметить, что ХГС у 85,7% обследованных формируется как первично-хронический и у 14,3% детей возникает в исходе острого гепатита. 69% больных с впервые выявленным ХГС наблюдались с различными диагнозами, в то время, когда еще не было возможности серологически подтвердить диагноз HCV-инфекции. Основными клиническими чертами ХГС у детей можно считать наличие выраженного гепатолиенального, желтушного синдрома, выраженные внепеченочные знаки,

интенсивность проявления морфологической формой ХГС. Из которых связана с клинико-биохимических показателей особо информативными для диагностики ХГС считаются показатели сывороточных ферментов, степень повышения которых находится в тесной связи с воспалительно-дистрофическими процессами в печени и отражает уровень цитолиза печеночных клеток.

У детей с заболеваниями крови ХГС диагностируется в 83,3% случаев и развивается как первично-хронический. У данной группы больных клинические проявления ХГС характеризуются более выраженным гепатолиенальным, диспепсическим и геморрагическим синдромами. Главным признаком HCV-инфекции у данных больных является повышение активности печеночных ферментов.

Исследования по распределению генотипов показ али, что среди детей с ХГС преобладает генотип 1b. Интересен и тот факт, что случаи микст-гепатитов оказались у больных, у которых был выявлен генотип 1b.

Изучение иммунологического реагирования при верифицированном ВГС начато лишь в последние годы. В 80-х годах иммунологические исследования проводились у больных с вирусным гепатитом "ни А ни В". Но под этим первоначальным

названием скрывалась группа недифференцированных гепатитов. Поэтому, принципиальный интерес представляет изучение иммунологического реагирования у больных с достоверно выявленным гепатитом С.

Актуальность изучения иммунологических сдвигов объясняется тем, что в перспективе с решением этой задачи могут быть выявлены механизмы развития болезни, причины частой хронизации и высокой частоты появления цирротических изменений в ткани печени при хроническом гепатите С.

Трудности решения этих вопросов связаны с тем, что генез HCV-инфекции обусловлен не только значительными иммунологическими изменениями, но и специфическими особенностями самого вируса HCV, его взаимоотношениями с системой защиты макроорганизма и воздействием на гепатоциты.

Оценка иммунологического статуса включала в себя тесты на состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также факторов неспецифической защиты (система интерферона).

5.1. Показатели клеточного иммунитета при вирусном гепатите С у детей.

5.1.1. Клеточный иммунитет при остром вирусном гепатите С

Под наблюдением находилось 18 детей с ОВГС. HCV-вирусная инфекция у всех детей документирована обнаружением РНК вируса гепатита С и анти- HCV.

Показатели клеточного иммунитета данной группы представлены в таблице 5.1. и на рисунке 5.1.

Как следует из представленных данных, у больных с ОВГС отмечается снижение относительного количества Т-лимфоцитов СД3 до $52,1 \pm 2,4$ против $59,1 \pm 2,3$ в контроле ($P < 0,05$). Абсолютное значение Т-лимфоцитов достоверно не менялось.

Отмечается иммунодефицит Т-хелперов СД4: относительное содержание снижается до $31,2 \pm 1,2\%$ ($P < 0,05$), статистически значимо отличаясь от контроля ($36,7 \pm 2,3$). Абсолютное количество Т-хелперов не изменялось.

Что касается Т-супрессоров СД8, как относительное, так и абсолютное их значение статистически значимо не отличалось от контрольных значений.

Интересно отметить, что уровень клеток киллеров СД16

значительно превышал показатели контрольной группы у большинства обследованных. Относительное их количество значительно повышалось (до $14,6 \pm 1,1\%$ против $9,3 \pm 0,8\%$ в контроле $P < 0,01$), как и абсолютное (332 ± 24 против 203 ± 17 $P < 0,01$).

В периоде реконвалесценции большинство показателей не отличались от контрольных значений (таб. 5.1).

Таблица 5.1.

Показатели клеточного иммунитета у больных с ОВГС

Показатели иммунитета	Контроль n-15	ОВГС в период разгара n-18.	p	ОВГС в период реконвалесценции n-18	p
T - лимфоциты CD ₃	$59,1 \pm 2,3$ $\frac{1290 \pm 53}{}$	$52,1 \pm 2,4$ $\frac{1154 \pm 57}{}$	$< 0,05$ $> 0,05$	$55,4 + 2,8$ $\frac{1194 \pm 61}{}$	$> 0,05$ $> 0,05$
T - хелперы CD ₄	$36,7 \pm 2,3$ $\frac{801 \pm 59}{}$	$31,2 \pm 1,2$ $\frac{727 \pm 38}{}$	$< 0,05$ $> 0,05$	$34,1 + 2,6$ $\frac{786 \pm 62}{}$	$> 0,05$ $> 0,05$
T - супрессоры CD ₈	$19,7 + 0,9$ $\frac{429 \pm 23}{}$	$19,3 + 1,8$ $\frac{418 \pm 35}{}$	$> 0,05$ $> 0,05$	$19,8 + 1,6$ $\frac{431 \pm 33}{}$	$> 0,05$ $> 0,05$
Естественные киллеры CD ₁₆	$9,3 \pm 0,8$ $\frac{203 \pm 17}{}$	$514,6 \pm 1,1$ $\frac{332 \pm 24}{}$	$< 0,01$ $< 0,01$	$11,2 + 1,5$ $\frac{294 \pm 36}{}$	$> 0,05$ $> 0,05$

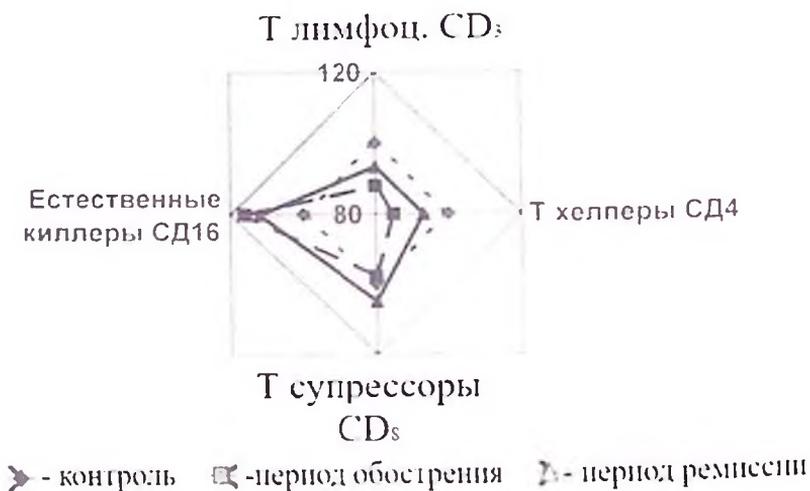


Рис. 5.1. Показатели клеточного иммунитета у детей с ОВГС.

Следовательно, у больных ОВГС наблюдаются нарушения в клеточном звене иммунитета: отмечается уменьшение относительного содержания Т-лимфоцитов CD₃ Т-хелперов

CD₄ и увеличение относительного и абсолютного содержания естественных киллеров CD₁₆. Уменьшение количества циркулирующих Т-иммунорегуляторных лимфоцитов обусловлено, очевидно, их миграцией в зону воспаления и фиксацией на гепатоцитарной клетке, ослаблением их циркуляции, что может быть связано с развивающейся при ОВГС интоксикацией метаболитами вирусного и клеточного происхождения. По нашему мнению, решающее значение иммунодефицитного состояния при ОВГС играет мультивариантная изменчивость вируса гепатита С с образованием огромного множества сосуществующих близких, но иммунологически различных антигенных вариантов, получивших название "кажущихся частиц". Такая не имеющая прецедентов скорость мутаций держит иммунную систему в постоянном напряжении, что в конечном итоге приводит к её истощению иммунной системы и ограничивает защитную активность.

5.1.2. Клеточный иммунитет у больных с хроническим гепатитом С.

Под наблюдением находился 31 ребенок, у которых в результате комплексного серологического исследования обнаружена вирусная РНК и анти-НСV. Что позволило диагностировать им ГС. У 15 детей был ХГС минимальной активности (они составили 1 группу), у 10 - ХГС низкой активности (2 группа) и у 6 - ХГС умеренной активности (3 группа). Контролем служили данные 15 практически здоровых детей. Обследование проводили в период обострения при поступлении в клинику и перед выпиской.

Показатели клеточного иммунитета у больных ХГС в период обострения представлены в таблице 5.2. и на рисунке 5.2.

Как показали наши исследования, при ХГС у больных обнаруживается дефицит Т-лимфоцитов СД₃. У детей с различными формами ХГС в стадии обострения удерживается низкий уровень Т-лимфоцитов СД₃ с колебаниями от 40,4 до 52,6% (в контроле 59,1%), Т-хелперов СД₄ - от 23,6 до 30,4% (в контроле 36,7%) и Т-супрессоров СД₈ - от 15,3 до 18,9% (в контроле 19,7%).

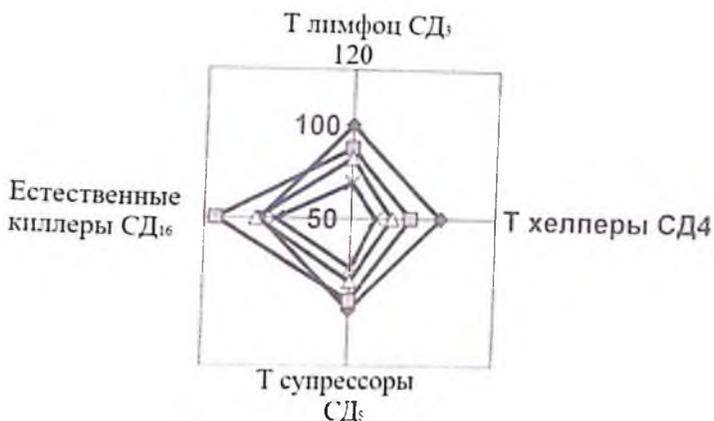
Изучение основных показателей клеточного иммунитета у больных группы позволило установить снижение уровня иммунокомпетентных клеток в период обострения. Отмечался дефицит относительного содержания Т-лимфоцитов СД₃, которое составило $52,6 \pm 2,0\%$ ($P < 0,05$). Абсолютное содержание Т-лимфоцитов СД₃ у больных данной группы не изменялось.

Кроме иммунодефицита Т-клеток у больных 1 группы нарушалось соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов. В разгар заболевания наблюдалось снижение относительного количества Т-хелперов СД₄ до $30,4 \pm 2,1\%$ при контрольных значениях $36,7 \pm 2,3\%$. Абсолютное значение Т-хелперов СД-1 не менялось.

Что касается Т-супрессоров СД₈, как относительное, так и абсолютное их значение у больных данной группы статистически не менялось. Уровень клеток киллеров СД₁₆ у обследованных больных не превышал показатели контрольной группы ($1,6 \pm 0,9\%$ против $9,3 \pm 0,8\%$ $P > 0,01$).

Таблица 5.2.
Показатели клеточного иммунитета у детей с ХГС в период обострения.

Показатели иммунитета	Контроль n-15	1 группа n-15	p	2 группа n- 10	p	3 группа n-6	p
T - лимфоциты CD3	$59,1 \pm 2,3$ 1290 ± 53	$52,6 + 2,0$ 1168 ± 45	$< 0,05$ $> 0,05$	$48,8 + 2,8$ 1040 ± 72	$< 0,05$ $< 0,05$	$40,4 + 3,1$ 861 ± 66	$< 0,01$ $< 0,01$
T - хелперы CD4	$36,7 + 2,3$ 801 ± 59	$30,4 + 2,0$ 756 ± 54	$< 0,05$ $> 0,05$	$27,2 + 2,1$ 564 ± 53	$< 0,01$ $< 0,01$	$23,6 + 2,8$ 518 ± 61	$< 0,01$ $< 0,01$
T - супрессоры CD8	$19,7 + 0,9$ 429 ± 23	$18,9 + 1,5$ $41,7 \pm 34$	$> 0,05$ $> 0,05$	$16,6 + 1,1$ 365 ± 29	$< 0,05$ $> 0,05$	$15,3 \pm 1,1$ 342 ± 28	$< 0,05$ $< 0,05$
Естественные киллеры CD16	$9,3 \pm 0,8$ 203 ± 17	$11,6 \pm 0,9$ 223 ± 20	$> 0,05$ $> 0,05$	$9,4 \pm 0,7$ 195 ± 14	$> 0,05$ $> 0,05$	$8,6 \pm 0,9$ 188 ± 19	$> 0,05$ $> 0,05$
Нулевые лимфоциты	$14,1 + 2,5$ 336 ± 60	$41 \pm 1,6$ $1339 \pm 52,9$	$< 0,01$ $< 0,01$	$25 + 2,7$ $596 \pm 64,4$	$< 0,05$ $< 0,05$	$33,5 + 3,5$ $958,5 \pm 99,3$	$< 0,01$ $< 0,01$



◇ - контроль □ - период обострения △ - период ремиссии

Рис. 5.2. Показатели клеточного иммунитета у детей с ХГС в период обострения

Анализ динамики Т-лимфоцитов CD₃ периферической крови у больных 2 группы показал стойкий их дефицит (рис. 5. 2). Относительное количество Т-лимфоцитов CD₃ уменьшилось до $48.8 \pm 2.8\%$ против $59.1 \pm 2.3\%$ в контроле ($P < 0.05$). Выраженное снижение отмечалось и в абсолютном содержании Т-лимфоцитов CD₃ ($P < 0.05$).

Кроме снижения Т-лимфоцитов CD₃, у больных 2 группы выявлялось значительное снижение Т-хелперов CD₄. Относительное их количество снизилось до $27.2 \pm 2.1\%$ против $36.7 \pm 2.3\%$ в контроле ($P < 0.01$), а абсолютное - до 564 ± 53 против 801 ± 59 ($P < 0.01$).

Т-клеточный иммунодефицит у больных 2 группы в период обострения носил гипосупрессорную направленность. Это подтверждалось низким уровнем относительного содержания Т-супрессоров CD₈ ($16.6 \pm 1.1\%$) против $19.7 \pm 0.9\%$ ($P < 0.05$). Абсолютное количество Т-супрессоров CD₈ не менялось.

Следует указать, что у данной группы больных активация клеток киллеров не наблюдалась.

Иммунный статус больных 3 группы характеризовался выраженным Т-клеточным иммунодефицитом. Так в период обострения ХГС отмечается выраженный дефицит относительного содержания Т-лимфоцитов CD₃ ($P < 0.01$). Относительное количество

Т-лимфоцитов у данных больных составляло $40.4 \pm 3.1\%$. Сходные результаты получены при определении абсолютного содержания Т-лимфоцитов CD_3 в периферической крови. Количество их резко уменьшалось до 861 ± 66 (в контроле 1290 ± 53).

В период обострения у больных 3 группы наблюдалось снижение относительного количества Т-хелперов до $23.6 \pm 2.8\%$ при контрольных значениях $36.7 \pm 2.3\%$ ($P < 0.01$). Абсолютное значение Т-хелперов CD_4 также снижалось и составило 518 ± 6 л, а в контроле 801 ± 59 ($P < 0.01$).

Как и в предыдущих группах, иммунодефицит у больных 3 группы носил гипосупрессорный характер. Значительно уменьшалось как относительное, так и абсолютное значение Т-супрессоров CD_8 ($P < 0.05$).

Уровень клеток киллеров CD_{16} у большинства обследованных данной группы не изменялся.

В период ремиссии клеточный иммунодефицит у большинства обследованных сохранялся, о чем свидетельствуют данные, представленные в таблице 5.3, и на рисунке 5.3.

Как видно из данных таблицы, у больных 1 группы в период ремиссии как относительное, так и абсолютное количество Т-лимфоцитов CD_3 , Т-хелперов CD_4 , Т-супрессоров CD_8 , клеток киллеров CD_{16} было близким к контрольным значениям.

У больных 2 группы в период ремиссии наблюдалось повышение уровня Т-лимфоцитов CD_3 , однако полной нормализации не наступало, абсолютное и относительное их содержание оставалось сниженным ($P < 0.05$). Выявлялось значительное снижение количества Т-хелперов CD_4 ($P < 0.01$). В фазе ремиссии Т-супрессорный иммунодефицит уменьшился, хотя как абсолютное, так и относительное их количество оставалось сниженным ($P < 0.01$).

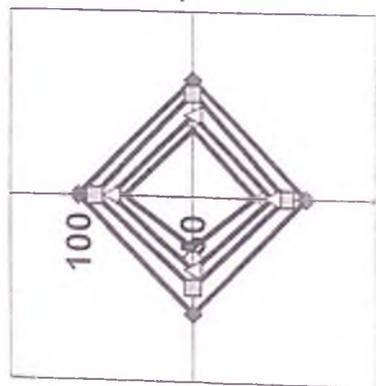
У больных 3 группы в период ремиссии, в сравнении с периодом обострения, проявления иммунодефицита несколько сглаживались, однако ни один из иммунологических показателей не приходил к норме.

Таблица 5.3.

Показатели клеточного иммунитета у детей с ХГС в период ремиссии.

Показатели иммунитета	Контроль n-15	1 группа n-15	p	2 группа n-10	p	3 группа n-6	p
T - лимфоциты CD ₃	$59,1 \pm 2,3$ 1290 ± 53	$56,2 \pm 2,6$ 1368 ± 60	$> 0,05$ $> 0,05$	$52,4 \pm 2,0$ 1126 ± 42	$< 0,05$ $< 0,05$	$48,4 \pm 2,2$ 1069 ± 52	$< 0,01$ $< 0,01$
T - хелперы CD ₄	$36,7 \pm 2,3$ 801 ± 59	$31,6 \pm 1,4$ 764 ± 40	$> 0,05$ $> 0,05$	$28,3 \pm 1,2$ 599 ± 39	$< 0,01$ $< 0,05$	$262 \pm 1,5$ 555 ± 34	$< 0,01$ $< 0,01$
T - супрессоры CD ₈	$19,7 \pm 0,9$ 429 ± 23	$17,1 \pm 0,9$ 386 ± 21	$> 0,05$ $> 0,05$	$14,1 \pm 0,9$ 303 ± 18	$< 0,01$ $< 0,01$	$13,0 \pm 1,3$ 262 ± 22	$< 0,01$ $< 0,01$
Естественные киллеры CD ₁₆	$9,3 \pm 0,8$ 203 ± 17	$12,2 \pm 1,1$ 234 ± 31	$> 0,05$ $> 0,05$	$11,3 \pm 1,3$ 217 ± 26	$> 0,05$ $> 0,05$	$9,8 \pm 1,8$ 188 ± 51	$> 0,05$ $> 0,05$
Нулевые лимфоциты	$14,1 \pm 2,5$ 336 ± 60	$18,7 \pm 2$ $495 \pm 53,9$	$> 0,05$ $> 0,05$	$20,5 \pm 2,7$ $493 \pm 64,5$	$< 0,05$ $< 0,05$	$25,7 \pm 2,2$ $628 \pm 54,8$	$< 0,01$ $< 0,01$

Т лимфоц. СД_s



Естественные
киллеры СД16

Т хелперы СД4

Т супрессоры
СД₈

■ - контроль ▲ - 1 группа * - 2 группа * - 3 группа

Рис. 5.3. Показатели клеточного иммунитета у детей с ХГС в период ремиссии.

Таким образом, проведенные исследования показали однотипность и однонаправленность иммунопатологических сдвигов при различных формах ХГС, характеризующиеся выраженно стойким Т-клеточным иммунодефицитом и появлением позитивных изменений иммунологических показателей в период ремиссии. Снижение уровня Т-лимфоцитов в периферической крови обусловлено, по-видимому, перераспределением иммунокомпетентных клеток в пораженные ткани - печень и эндотелии сосудов, а также синтезом иммунодепрессивных факторов и в результате этого повышенным поступлением в кровотоки незрелых форм иммуноцитов. Степень депрессии клеточного звена иммунитета была тем больше, чем тяжелее патологический процесс в печени. Очевидно, что указанные изменения возникают вторично в результате поражения иммунокомпетентных клеток токсическими метаболитами и, возможно, циркулирующими иммунными комплексами. Выявленные изменения в клеточном звене иммунитета, по-видимому, являются одним из условий, способствующим формированию ХГС у детей, так как генез гепатита С обусловлен не только значительными иммунопатологическими изменениями, но и специфическими особенностями самого вируса гепатита С, его взаимоотношениями с системой защиты макроорганизма и воздействием на гепатоциты.

5.2. Показатели гуморального иммунитета при вирусном гепатите С у детей.

5.2.1. Гуморальный иммунитет при остром вирусном гепатите С.

Под наблюдением находилось 18 детей с ОВГС. Диагноз, помимо клинико-anamnestических данных, был подтвержден серологическими исследованиями и, где выявлялись анти-HCV и вирусная РНК. У данной группы больных оценивалось состояние гуморального звена иммунитета, показатели которого представлены в таблице 5.4, и на рисунке 5.4.

Таблица 5.4.

Показатели гуморального иммунитета у детей с ОВГС.

Показатели иммунитета	Контроль n-15	ОВГС период обострения n-18	p	ОВГС период ремиссии n-18	p
В - лимфоциты CD420	$26,8 \pm 0,7$ 774 ± 20	$26,5 \pm 1,7$ 776 ± 51	$> 0,05$ $> 0,05$	$26,6 \pm 2,2$ 770 ± 65	$> 0,05$ $> 0,05$
Ig A мг%	$131 \pm 2,6$	$144,1 \pm 3,8$	$< 0,05$	$138,2 \pm 3,1$	$> 0,05$
Ig M мг%	$97,6 \pm 4,3$	$138,6 \pm 4,4$	$< 0,01$	$101,4 \pm 3,1$	$> 0,05$
Ig G мг%	1159 ± 84	1328 ± 32	$< 0,05$	1356 ± 41	$< 0,05$

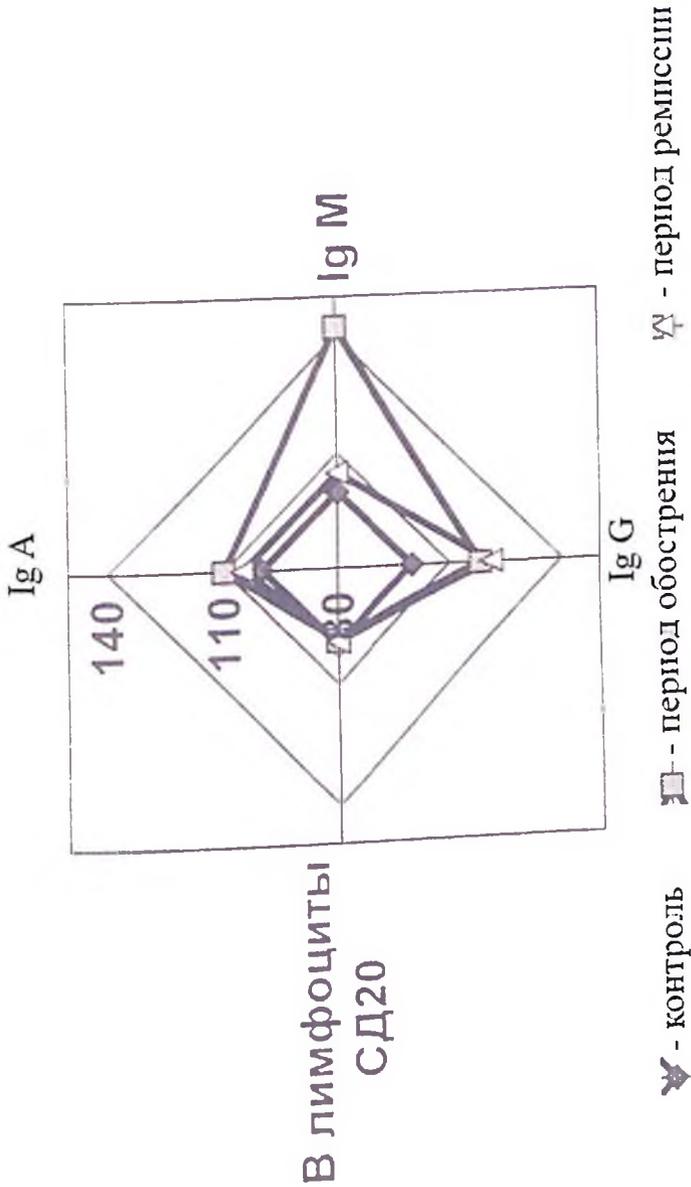


Рис. 5.4. Показатели гуморального иммунитета у детей с ОВ

Как видно из данных таблицы, относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов CD20 у больных с ОВГС не изменялось.

Что касается иммуноглобулинов, то показатели всех трех классов нарастали. При этом наиболее высокими оказались показатели IgM. Уровень IgM повысился до $138,6 \pm 4,4$ против $97,6 \pm 4,3$ мг^{3/4} в контроле ($P < 0,01$). Повысился и уровень IgG до 1328 ± 32 против 1139 ± 84 мг^{3/4} ($P < 0,05$), как и уровень IgA до $144,1 \pm 3,8$ против $131 \pm 2,6$ мг% в контроле ($P < 0,05$).

По мере клинического улучшения уровень IgM понижался и к периоду реконвалесценции составил $101,4 \pm 3,1$ мг %. Содержание IgG было повышенным на протяжении всей болезни и к периоду реконвалесценции. Содержание IgA было повышенным в течение болезни, а к периоду реконвалесценции отмечалось понижение уровня.

Таким образом, ОВГС характеризуется повышением в сыворотке крови всех классов иммуноглобулинов, особенно IgM. При наступлении ремиссии IgM исчезали, а IgG сохранялись на стабильном уровне. Количество В-лимфоцитов CD20 в течение болезни не менялось.

5.2.2. Гуморальный иммунитет при ХГС у детей.

Показатели гуморального иммунитета оценивались у 31 ребенка, у которых в результате серологического исследования был установлен ХВГС. Полученные данные приведены в таблице 5.5, и на рисунке 5.5.

Появление специфических антител против структурных и неструктурных антигенов HCV зависит от функционального состояния В-клеток и их количественного содержания как популяции иммунокомпетентных клеток. По нашим данным, содержание В-клеток у детей с ХГС в период обострения не подвержено значительным изменениям и находятся в пределах нормы. Это касается как детей 1 группы, так и 2 и 3. У детей 1 группы относительное содержание В-лимфоцитов CD20 составило $27,5 \pm 3,7\%$ (против $26,8 \pm 0,7\%$ в контроле), а абсолютное содержание - 745 ± 99 (против 774 ± 20). У детей 2 группы относительные и абсолютные показатели были соответственно $26,3 \pm 2,8\%$ и 778 ± 83 , а у детей 3 группы - $26,2 \pm 3,7\%$ и 706 ± 100 .

Таблица 5.5.

Показатели гуморального иммунитета у детей с ХГС в период обострения.

Показатели иммунитета	Контроль n-15	1 группа n-15	p	2 группа n-10	p	3 группа n-6	p
В-лимфоциты CD ₂₀	$26,8 \pm 0,7$ 774 ± 20	$27,5 + 3,7$ 745 ± 99	$> 0,05$ $> 0,05$	$26,3 + 2,8$ 778 ± 83	$> 0,05$ $> 0,05$	$26,2 + 3,7$ 706 ± 100	$> 0,05$ $> 0,05$
Ig A мг %	$131 \pm 2,6$	$129,7 \pm 2,9$	$> 0,05$	$119,7 \pm 2,5$	$< 0,05$	$110,3 \pm 3,5$	$< 0,01$
Ig M мг %	$97,6 \pm 4,3$	$115,7 \pm 5,2$	$< 0,05$	$125,7 \pm 6,3$	$< 0,01$	$119,7 \pm 4,3$	$< 0,05$
Ig G мг %	1139 ± 84	1513 ± 46	$< 0,01$	1522 ± 48	$< 0,01$	1544 ± 36	$< 0,01$

Уровень сывороточных иммуноглобулинов изменялся, повышаясь, главным образом, за счет фракции IgG и IgM. Так у больных 1 группы отмечается достоверное увеличение IgG до 1513 ± 46 мг% ($P < 0,01$), а IgM до $115,7 \pm 5,2$ мг% ($P < 0,05$). У детей 2 группы уровень IgG составил 1522 ± 48 мг%, а уровень IgM - $12,57 \pm 6,3$ мг%, что выше контрольных значений ($P < 0,01$). У детей 3 группы отмечалось повышение содержания IgG, по сравнению с детьми 2 группы, а IgM снижались, хотя были значительно выше контрольных значений ($P < 0,05$). Следовательно, при ХГС отмечается увеличение продукции IgG и IgM, при чем тем выше, чем выше активность процесса. Для хронического течения характерно повышение уровня IgG. Увеличение IgM при хронических формах соответствует обострению инфекционного процесса.

Ig класса A не имели существенных изменений у детей 1 группы. Однако у детей 2 группы отмечалось достоверное снижение уровня IgA до $119,7 \pm 2,5$ мг% ($P < 0,05$), а у детей 3 группы - до $110,3 \pm 3,5$ мг% ($P < 0,01$).

Показатели гуморального иммунитета детей с ХГС перед выпиской представлены в таблице 5.6, и на рисунке 5.6.

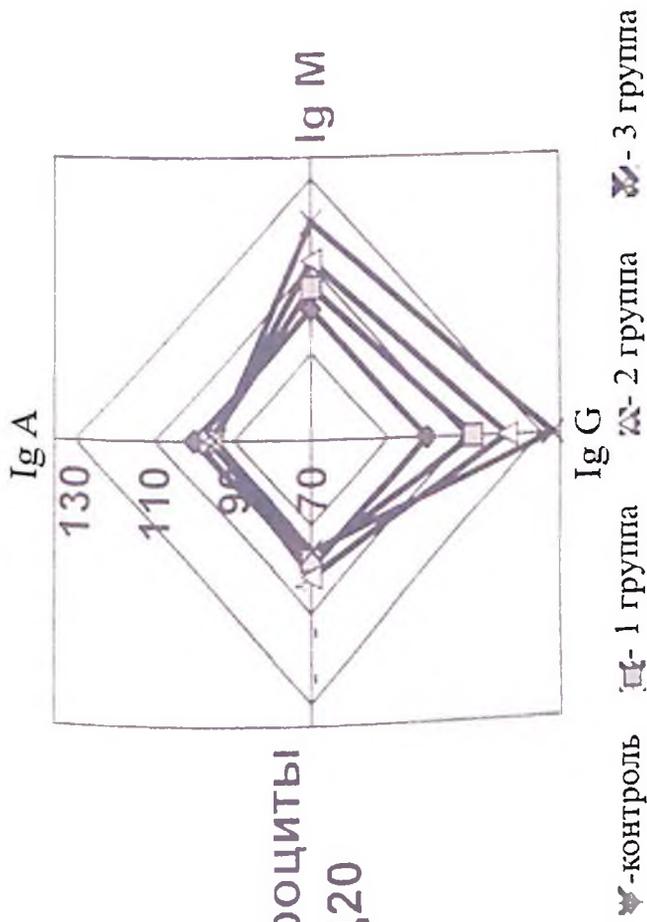
В период ремиссии как относительное, так и абсолютное количество В-лимфоцитов CD_{20} статистически не отличалось от контрольных значений.

Таблица 5.6.

Показатели гуморального иммунитета у детей с ХГС в период ремиссии.

Показатели иммунитета	Контроль n-15	1 группа n-15	p	2 группа n-10	p	3 группа n-6	p
в - лимфоциты Сд ₂₀	$\frac{26,8 + 0,7}{774 \pm 20}$	$\frac{26,4 + 2,1}{797 \pm 66}$	$\frac{> 0,05}{> 0,05}$	$\frac{27,1 \pm 2,9}{817 \pm 87}$	$\frac{> 0,05}{> 0,05}$	$\frac{25,9 + 1,6}{748 \pm 52}$	$\frac{> 0,05}{> 0,05}$
Ig A мг%	131 ± 2,6	126 ± 5,1	> 0,05	124 ± 4,3	> 0,05	125 ± 3,6	> 0,05
Ig M мг%	97,6 ± 4,3	101,3 ± 4,2	> 0,05	109,4 ± 6,7	> 0,05	105,5 ± 4,9	> 0,05
Ig G мг%	1139 ± 84	1322 ± 23	< 0,05	1380 ± 32	< 0,05	1499 ± 33	< 0,01

В лимфоциты СД20



5.6. Показатели гуморального иммунитета у детей с ХГС в период ремиссии.

Их относительное содержание у обследованных детей колебалось от 25,9 до 26,4%.

Уровень иммуноглобулинов класса А и М не имели существенных изменений у детей всех групп. Однако уровень IgG оставался повышенным : у детей 1 группы до 1322 ± 23 мг% ($P < 0,05$), у детей 2 группы - до 1380 ± 32 мг% ($P < 0,05$), у детей 3 группы - до 1499 ± 33 мг% ($P < 0,01$).

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что у обследованных детей с ХГС регистрируются однотипные нарушения в иммунном статусе. Они зависят от клинической стадии процесса, глубины поражения печени. Закономерно, в период уменьшения активности процесса иммунологические сдвиги имеют позитивную обратную динамику у, однако достигают нормальных показателей, присущих здоровым детям, в основном у детей 1 группы с минимальной активностью процесса. Иммунологически е сдвиг и позволяют характеризовать ХГС как иммунопатологический процесс, при котором по мере нарастания глубины поражения печени нарастает иммунодефицит.

5.3. Оценка интерферонового статуса при ВГС у детей.

Одним из условий, способствующим формированию хронической вирусной инфекции, считают нарушение в системе ИФ и снижение его синтеза лимфоцитами и макрофагами. Система ИФ по значимости приближается к системе иммунитета, а по универсальности превосходит ее. Именно эта универсальность послужила основанием для интегрального понятия «интерфероновый статус». Изучение интерферонового статуса организма позволяет получить комплексную оценку состояния не только систем неспецифической резистентности, но и состояния иммунной системы. Это делает анализ интерферонового статуса особенно актуальным в случае большинства инфекционных заболеваний, в том числе и ВГС (140, 184). Для характеристики интерферонового статуса больных ВГС оценивали следующие показатели: общий ИФ сыворотки крови, продукцию лейкоцитами ИФ - α и ИФ - γ . Величины титров выражали в \log_2 .

5.3.1. Система интерферогенеза при ОВГС у детей.

Для оценки интерферонового статуса больных с ОВГС исследовались 12 детей. Полученные данные приведены в таблице 5.7.

Таблица 5.7.

Интерфероновый статус больных при ОВГС

Показатель	Контроль n-10	ОВГС n - 12	p
Сывор. ИФ ед	$2,7 \pm 0,1$	$10,5 \pm 0,3$	$P < 0,01$
ИФ - α ед	$7,7 \pm 0,35$	$3,7 \pm 0,2$	$P < 0,01$
ИФ - γ ед	$6,3 \pm 0,21$	$2,0 \pm 0,3$	$P < 0,01$

Приведенные данные свидетельствуют о дисбалансе системы ИФ при ОВГС. Отмечается достоверное ($P < 0,01$) повышение сывороточного ИФ до $10,5 \pm 0,3$ ед (в норме $2,7 \pm 0,1$ ед), снижение продукции ИФ - α до $3,7 \pm 0,2$ ед (в норме $7,7 \pm 0,35$ ед) и ИФ - γ до $2,0 \pm 0,3$ ед (в норме $6,3 \pm 0,21$ ед).

Таким образом, при ОВГС отмечается значительное повышение содержания общего сывороточного ИФ на фоне выраженного снижения индукционной способности лейкоцитов к продукции ИФ - α и ИФ - γ . Это связано с тем, что на присутствие реплицирующегося вируса вырабатывается фактор, ингибирующий вирусную репродукцию, а повышение содержания сывороточного ИФ в физиологических жидкостях приводит к временному снижению его синтеза, что объясняется саморегуляцией продукции ИФ по механизму отрицательной обратной СВЯЗИ. Повышение уровня сывороточного ИФ отражает не только репликативный статус, но и реакцию цитокиновой сети и иммунной системы. Увеличение содержания сывороточного ИФ показывает активацию не только системы неспецифической резистентности, но и, в значительной степени, иммунологических механизмов защиты.

5.3.2. Интерфероновый статус больных ХГС.

Было обследовано 10 детей с ХГС низкой активности и 7 детей с умеренной и высокой активностью процесса. Полученные данные представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8.
Интерфероновый статус детей с ХГС в период обострения

Показатели	Контроль n-10	Низкая активность n-10	Р	Высокая активность n- 7	Р
Сыв. ИФ	2, 7± 0,1	2,4 ± 0,2	P> 0,05	2,56 ± 0,24	P>0,05
ИФ- α ед.	7,7 ± 0,35	5,6 ± 0,27	P< 0,01	5,4 ± 0,17	P< 0,01
ИФ-γ ед.	6,3 ± 0,21	4,2 ± 0,22	P< 0,01	4,1 ± 0,25	P< 0,01

При обследовании интерферонового статуса больных ХГС в период обострения выявлялось снижение показателей ИФ - α и ИФ - γ (P < 0,01). Показатели ИФ - α составили 5,6 ± 0,27 ед у детей с ХГС низкой активности процесса и 5,4±0,17 ед у детей с ХГС умеренной и высокой активности (в контрольной группе 7,7±0,35 ед). ИФ - γ- 4,2±0,22 ед у детей с низкой активностью процесса и 4,1±0,25 ед с умеренной и высокой активностью при контрольных значениях 6,3±0,21 ед. Количество сывороточного ИФ статистически значимо не менялось.

Следовательно, у данной группы больных отмечается понижение продукции ИФ - α и ИФ - γ на фоне нормальных значений сывороточного ИФ. В данной ситуации приходится констатировать глубокую депрессию системы ИФ, когда отсутствие свободно циркулирующего в крови ИФ объясняется практически полным подавлением способности к его продукции. При этом система ИФ уже не в состоянии осуществлять своих непосредственных функций и не в силах препятствовать дальнейшему углублению патологии. Снижение продукции ИФ - γ при незначительно измененном сывороточном ИФ свидетельствует о развитии иммунодефицитного состояния.

Таблица 5.9.
Интерфероновый статус больных ХГС в период ремиссии

Показатели	Контроль n-10	Низкая активность n-10	р	Умеренная активность n-7	р
Сыв. ИФ	2,7 ± 0,1	3,2 ± 0,3	P>0,05	2,9 ± 0,1	P>0,05
ИФ - α ед	7,7 ± 0,35	6,2 ± 0,3	P<0,05	5,7 ± 0,27	P<0, 01
ВА - γ ед	6,3 ± 0,21	4,2 ± 0,2	P<0,01	4,1 ± 0,2	P<0,05

В период ремиссии снижение показателей ИФ - α и ИФ γ - γ сохранялось (таблица 5.9). Показатели ИФ - α составили $6,2 \pm 0,34$ ед. у детей с низкой активностью процесса и $5,7 \pm 0,27$ ед. у детей с умеренной и высокой активностью процесса, а показатели ИФ - γ соответственно $4,2 \pm 0,2$ ед. и $4,1 \pm 0,2$ ед.

Таким образом, определение интерферонового статуса может иметь прогностическое значение в оценке течения ОВГС, хронизации процесса.

5.4. Распределение антигенов системы HLA 1 класса у детей при вирусном гепатите С в узбекской популяции.

Иммуногенетические исследования включали в себя изучение у детей с ВГС характера распределения антигенов HLA 1 класса с определением наиболее значимых гаплотипов в предрасположенности к ВГС в узбекской популяции. Исследования проведены в лаборатории тканевого типирования Института иммунологии МЗ РУз.

Объектом исследования явились лица коренной национальности, проживающие в пределах Узбекистана. Всего обследовано 30 детей с ВГС. Из них 10 детей находились на лечении в инфекционном отделении, 10 детей с заболеваниями крови получали лечение в НИИ Гематологии и переливания крови и 10 детей с заболеваниями почек находились на гемодиализе. У всех детей ВГС был диагностирован по обнаружению анти-НСV и РНК НCV. Возраст детей колебался от 1 года до 15 лет. Анализ распределения обследованных по полу показал, что среди них было 16 (53,3%) мальчиков и 14 (46,7%) девочек. Контрольную группу составил 301 здоровый донор, обследованный в Институте иммунологии АН РУз.

В ходе исследования всего удалось выявить 32 антигена HLA - A, B, C - локусов (HLA - A 1, A2, A3, A4, A10, A11, A19, A25, A28, A30, A32, HLA - B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, Bw22, B27, B35, B40, B51, HLA - Cw1, Cw2, Cw3, Cw4, Cw5, Cw6).

В таблице 5.10 представлены данные частотной встречаемости HLA - антигенов у детей с ВГС в сравнении с контролем.

Распределение HLA - антигенов в группе больных по качественному составу не отличались от такового в контрольной группе. В количественном же отношении среди 11 выявленных антигенов HLA - локуса равномерно распределялись антигены HLA - A1, A3, A9, A10, A11, A30. Из 15 выявленных антигенов HLA - В локуса таковыми оказались HLA - B7, B12, B13, B15, B18, B27, B35, B40, B51. Среди антигенов HLA - С локуса - HLA - Cw1, Cw2, Cw3, Cw5, Cw6.

Наряду с равномерным распределением HLA антигенов, встречались антигены, которые значительно превышали частотные показатели контрольной группы. Так, в локусе HLA - А это антиген A25, частота которого в 9,4 раза превышала показатель контрольной группы, антиген A28, частота которого превышала в 4,7 раза контрольные значения и антиген A32, частота превышала контрольные значения в 3,9 раза. В HLA - В локусе чаще, чем в контроле, встречались антигены В8 (в 3,5 раза), В16 (в 4 раза), Bw22 (в 12,8 раза). В месте с тем, нами выявлены антигены, которые встречались реже контрольных показателей. Это такие антигены, как А2 (в 1,8 раза), В5 (в 1,7 раза), В14 (в 2,5 раза), В17 (в 3,3 раза), Cw4 (в 1,8 раза). Данные антигены как бы защищают организм от развития ВГС, то есть они играют протективную роль в подверженности к ВГС. Среди значимых антигенов статистически достоверная разница ($P < 0,05$) в частоте встречаемости выявлена для следующих положительно ассоциированных антигенов:

Таблица 5.10.

Распределение HLA - антигенов у больных детей с ВГС в сравнении с контролем.

HLA	Контроль	Больные	HLA	Контроль	Больные
A1	22,6	20,0	814	8,3	3,3
A2	36,9	20,0	B15	5,5	6,6
A3	19,3	26,6	B16	4,98	20,0*
A9	21,3	16,6	B17	10,96	3,3
A10	13,3	23,3	B18	3,7	6,6
A 11	18,3	23,3	Bw22	1,3	16,6 **
A19	11,9	6,6	B27	8,97	10,0
A25	0,7	6,6 *	B35	27,2	23,3
A28	4,95	23'3 **	B40	10,6	16,6
A30	7,6	6,6	B51	2,0	3,3
A32	1,7	6,6	Cw 1	4,7	13,3
B5	22,9	13,3	Cw2	16,3	16,6
B7	17,96	13,3	Cw3	9,6	13,3
B8	4,7	16,6 *	Cw4	36,2	20,0
B12	9,3	6,6	Cw5	2,3	3,3
B13	15,9	16,6	Cw6	2,0	6,6

A25, A28, B8, B16, Bw22. Антиген Cw4 играет протективную роль при ВГС.

Для выявленных антигенов, повышающих и понижающих риск развития ВГС, было рассчитано коррелированное значение R_c , на основании которого можно утверждать, что генетическими маркерами ВГС в изученной нами популяции являются антигены HLA - A28 и Bw22. Антигены HLA - A25, B8, B16 вносят дополнительный вклад в реализацию предрасположенности к ВГС и являются аддитивными генами.

При изучении вопроса наследственной предрасположенности, нами были изучены гаплотипы (гаплотип - набор аллелей на одной хромосоме), поскольку именно гаплотипы являются более индивидуальной характеристикой предрасположенности к заболеваниям. Достоверная разница в частоте встречаемости была установлена для следующих гаплотипов: A3/B16, A3/B40, A10/B8, A11/B16, A28/B16, A9/Bw22, A1/B16 (таблица 5.11). Все вышеуказанные гаплотипы являются значимыми в передаче предрасположенности к ВГС, и как видно, в состав этих гаплотипов входят маркеры предрасположенности к ВГС. Самый высокий относительный риск развития ВГС имеется у лиц с гаплотипом A28/B16, равный 20. Это значит, что лица, имеющие в своем HLA - фенотипе гаплотип A28 /B16 в 20 раз чаще подвержены риску развития ВГС, чем те, кто не имеет этого гаплотипа в своем HLA - фенотипе. Высокий относительный риск развития ВГС имеется у больных с гаплотипом A9/Bw22, A1 /B16, A3/ B1 6, A10/B8, равный соответственно 15, 14, 12,5 и 12.

Таким образом, проведенные исследования показали, что маркерами предрасположенности к ВГС у детей в узбекской популяции являются HLA - антигены A28 и Bw22. HLA - антигены A 25, B8, B16 являются аддитивными генами, а антиген Cw4 - протективным. Значимыми гаплотипами в предрасположенности к ВГС являются гаплотипы: A3/B16, A3/B40, A10/B8, A11/B16, A28/B16, A9 /Bw22, A1/B 16.

Таблица 5.11.

Значимые гаплотипы в группе детей с ВГС в сравнении с контролем

АНL - гаплотипы	P	RR	H	LD
A3 - B16	0,000816	12.5	0.0071	0.0064
A3 - B40	0.00446	10.0	0.0056	0.0050
A10 - B8	0,00000047	12.0	0.0164	0.0145
A11 - B16	0.0113	6.6	0.0055	0.0047
A28 - B16	0,0000039	20.0	0.0114	0.0104
A9 - Bw22	0.00757	15.0	0.0043	0.0040
A1 - B16	0,000052	14.0	0.0099	0.0089

Примечание: P – достоверность различий

RR - относительный риск

H - частота гаплотипа

LD - неравновесие по сцеплению

Резюмируя изложенное в данной главе, следует сказать, что у больных ВГС наблюдаются изменения в клеточном звене иммунитета, проявляющиеся стойким Т-клеточным иммунодефицитом в период обострения и появлении позитивных изменений иммунологических показателей в период ремиссии. Степень депрессии была тем больше, чем тяжелее патологический процесс в печени. Уровень сывороточных иммуноглобулинов повышался, главным образом, за счет фракции IgG и IgM. Уровень IgA снижался у детей с низкой, умеренной и высокой активностью процесса. Иммунологические сдвиги позволяют характеризовать ВГС как иммунопатологический процесс.

При ВГС наблюдается дисбаланс системы ИФ, проявляющийся увеличением уровня сывороточного ИФ на фоне пониженных показателей ИФ - α и ИФ - γ при ОВГС, и пониженных уровнях ИФ - α и ИФ - γ на фоне неизмененного уровня сывороточного ИФ при ХГС.

Маркерами предрасположенности к ВГС у детей в узбекской популяции являются HLA - антигены A28 и Bw 22.

Лечение хронических вирусных гепатитов представляет значительные трудности в связи с тем, что различные противовирусные средства не оказывают эффекта. В последние годы во всех странах мира предметом выбора для лечения больных хроническими гепатитами являются препараты α - интерферона как нативного, получаемого из лейкоцитов человека, так и рекомбинантного, продуцируемого различными микроорганизмами (например бактериальными штаммами псевдомонад), в хромосомный аппарат которых встраивают ген человеческого интерферона.

Интерферонотерапия при ХГС рассчитана на подавление активной репликации вируса, предупреждение прогрессирования инфекционного процесса и предупреждение формирования цирроза печени. Основанием для назначения препаратов α - интерферона в качестве терапевтических средств у детей, больных ХГС, послужила также выявленная нами недостаточность системы интерферона.

Общепризнанны следующие показания для назначения α интерферона при гепатите С:

1. Достоверно установленный диагноз хронического гепатита.
2. Стабильное повышение уровня активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ).
3. Обнаружение РНК вируса гепатита С.

Среди множества препаратов интерферона, нами был выбран для лечения хронических форм HCV - инфекции у детей интрон А (рекомбинантный интерферон $\alpha - 2b$).

Под нашим наблюдением находилось 20 детей с ХГС в возрасте от 3 до 14 лет, причем у 6 детей диагностировался гепатит минимальной активности, у 9 - ХГС низкой активности и у 5 - ХГС умеренной активности. Дети, на фоне базисной терапии, получали интрон А по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. В течение первой трети курсового лечения интроном А дети находились в условиях стационара, а последующее лечение осуществлялось дома с катаместическую¹ наблюдением. В группу сравнения входили 21 больной с ХГС, получавшие базисную терапию без интрона-А.

В течение всего периода наблюдения осуществлялся контроль за состоянием больных (клинико-биохимические параметры). Важное значение придавалось показателям интерфероногенеза у больных в динамике лечения интроном А.

Эффективность применения интрона А оценивалась к концу лечения и при наблюдении в течение первых 6 месяцев по окончании лечения. К основным критериям наступления ремиссии и определения ее длительности относятся показатели активности трансаминаз и выявление РНК HCV в крови.

6.1. Динамика клинико - биохимических параметров при применении интрона А у детей с ХГС.

В результате проведенного лечения интроном А состояние и самочувствие больных улучшалось. В таблице 6.1 приведена динамика клинических показателей у больных, получавших ИФТ и без нее.

У больных ХГС, получавших ИФТ, после третьего месяца лечения прекращались жалобы на утомляемость, восстанавливался аппетит. У детей, имевших иктеричность склер и кожи, таковые исчезали у большинства обследованных. Отчетливо уменьшалась выраженность гепатолиенального синдрома. Печень становилась мягче, уменьшалась в размерах. У некоторых больных исчезали телеагнэктазии и пальмарная эритема. Однако, проведенная статистическая обработка показала, что выявленные изменения не носили достоверный характер в сравнении с группой больных ХГС, не получавших ИФТ. Это позволило сделать вывод о том, что клинические данные не могут быть показателями эффективности применения интрона А.

Таблица 6.1.
Динамика клинических показателей у больных ХГС, получавших Интрон А и без ИФТ.

Клинические симптомы	До лечения (n=42)		После 1мес. лечения Интроном А (n=20)		После 1 мес. базисной терапии (n=21)		После 3мес. лечения Интроном А (n=20)		После 3мес. базисной терапии (n=21)	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Снижение аппетита	9	21,4±6,3	2	10±6,7	3	14,3±7,6	-	-	2	9,5±6,4
Гепатомегалия	36	87,7±5,1	18	90±6,7	17	81±8,6	17	85±7,9	18	85,7±7,6
До 2см	22	52,4±7,7	11	55±11,1	10	47,6±10,9	14	70±10,2	12	57,1±10,8
2-5см	12	28,6±6,9	6	30±10,2	7	33,3±10,3	3	15±7,9	5	23,8±9,3
Более 5см	2	4,8±3,3	1	5±4,9	1	4,8±4,7	-	-	1	4,8±4,7
Печень плотноватая	18	42,9±7,6	11	55±11,1	9	42,8±10,8	13	65±10,7	10	52,4±10,9
Печень очень плотная	15	35,7±7,4	6	30±10,2	7	33,3±10,3	4	20±8,9	7	33,3±10,3
Печень очень плотная	3	7,1±3,9	1	5±4,9	1	4,8±4,7	-	-	1	4,8±4,7
Сplenомегалия	21	50±7,7	10	50±11,2	10	47,6±10,9	9	45±11,1	10	47,6±10,9
До I см	13	30,9±7,1	7	35±10,7	7	33,3±10,3	8	40±10,9	7	33,3±10,3

Продолжение таблицы 6. I.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1-3см	7	16,7±5,7	3	15±7,9	3	14,3±7,6	1	5±4,9	3	14,3±7,6
Более 3см	1	2,4±2,4	-	-	-	-	-	-	-	-
Желтушность склер	16	38,1±7,5	6	30±10,2	8	38,1±10,6	3	15±7,9	5	23,8±9,3
Желтушность кожи	9	21,4±6,3	4	20±8,9	5	23,8±9,3	2	10±6,7	3	14,3±7,6
Телеангиоэктазии	7	16,7±5,7	4	20±8,9	3	14,3±7,6	2	10±6,7	3	14,3±7,6
Пальмарная эритема	7	16,7±5,7	4	20±8,9	3	14,3±7,6	2	10±6,7	3	14,3±7,6

У больных ХГС на фоне терапии интроном А наблюдались изменения со стороны биохимических показателей (таб. 6.2, 6.3). В середине курса терапии (5 - 7 недель) у 11 (55%) больных отмечалось некоторое усиление синдрома цитоли за (возрастал уровень трансаминаз). В основе цитолитического криза лежит гибель содержащих вирус гепатоцитов под воздействием стимулированных интерфероном цитолитических Т-лимфоцитов, что свидетельствует о росте иммунной компетенции больного и является предвестником хорошего ответа на него. В последующем уровень трансаминаз снижался и к концу терапии средние показатели АлАТ составляли $2,4 \pm 0,2$ ммоль/ч мл, а АсАТ - $1,6 \pm 0,15$ ммоль /ч мл (таб.6.2). Следовательно, после курса ИФТ средние показатели АлАТ были выше нормы в 3 раза, а АсАТ - в 2,7 раза.

У больных, получивших базисную терапию, после лечения уровень АлАТ составил $3,1 \pm 0,3$, а АсАТ - $1,8 \pm 0,15$ ммоль /ч мл, что в 3,9 и в 3 раза выше нормы.

Через 3 месяца после полученной терапии у больных, принимавших интрон А, уровень АлАТ снизился до $1,6 \pm 0,15$, а АсАТ - до $1,1 \pm 0,1$ ммоль/ч мл, что было выше значений нормы соответственно в 2 и в 1,8 раза. У больных без ИФТ в эти же сроки средний уровень АлАТ составил $2,5 \pm 0,2$, а АсАТ - $1,6 \pm 0,18$ ммоль /ч мл, что было в 3,1 и 2,7 раза больше показателей нормы и статистически значимо ($P < 0,05$) выше, чем у детей получивших ИФТ.

Таблица 6.2.

Показатели трансаминаз у больных ХГС в динамике ИФТ и базисной терапии

Биохимия	До лечения	По окончании курса лечения		p	Через 3 месяца после лечения		p
		ИФТ	Базовая терапия		ИФТ	Базовая терапия	
АсАТ	$2 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,15$	$1,8 \pm 0,15$	$P > 0,05$	$1,1 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,18$	$P < 0,05$

На фоне ИФТ наблюдалось изменение уровня билирубина (таб. 6.3). Так исходные величины общего билирубина до лечения составили $43,2 \pm 9,5$ ммоль/л, после лечения уровень снизился до $35,8 \pm 4,4$ ммоль /л. Спустя 3 месяца после лечения средняя величина общего билирубина была чуть выше показателей нормы - $23,5 \pm 2,7$ ммоль/л. Уровень сывороточного альбумина поднялся до 54,1% к

концу лечения и до 53,8% - спустя 3 месяца после лечения, а уровень γ -глобулинов снизился с 20,9% до 18,8% и 18,5% соответственно. ПТИ поднялся до 69,3% (до лечения 63,3%).

У больных контрольной группы средний уровень общего билирубина спустя 3 месяца после лечения составил $26,7 \pm 9,3$ ммоль/л (в норме до 20 ммоль/л). Уровень альбуминов, глобулинов отличался от контрольных значений.

Таблица 6.3.
Биохимические показатели у больных ХГС в динамике терапии интроном А.

Показатели	До лечения	После лечения	Через 3 месяца
Билирубин общий	$43,2 \pm 9,5$	$35,8 \pm 4,4$	$23,5 \pm 2,7$
Конъюгированный ммоль/К,	$23 \pm 4,7$	$17,3 \pm 2,8$	$12,3 \pm 0,4$
Альбумин%	$52,3 \pm 2,0$	$54,1 \pm 2,2$	$53,8 \pm 1,1$
γ -глобулин%	$20,9 \pm 0,9$	$18,8 \pm 0,6$	$18,5 \pm 0,4$
ПТИ	$63,3 \pm 0,5$	$65,4 \pm 0,8$	$69,3 \pm 0,9$

Следовательно, из биохимических показателей критерием эффективности применения интрона А может служить уровень аминотрансфераз.

6.2. Изменение показателей клеточного, гуморального иммунитета, интерферонового статуса у больных ХГС при применении интрона А.

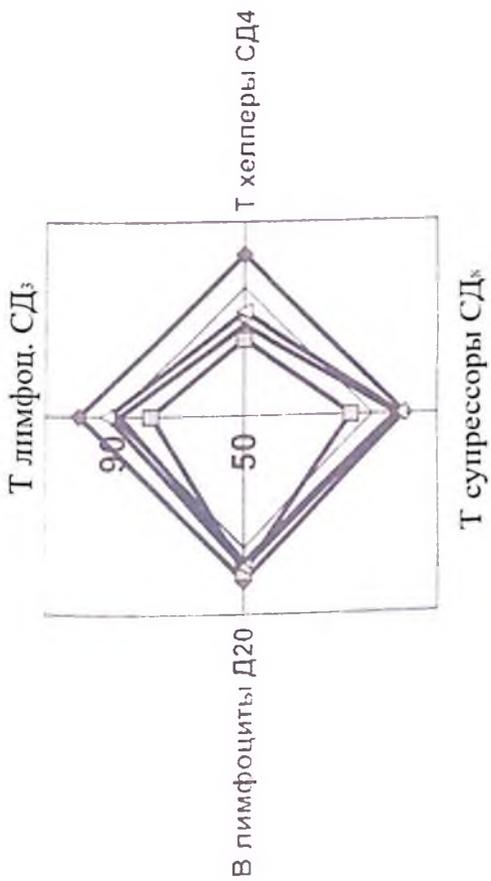
Под влиянием интрона А наблюдались положительные изменения показателей клеточного иммунитета и В-системы иммунитета. Данные иммунологических исследований детей с ХГС, получивших интрон А, представлены в таблице 6.4, и на рисунке 6.1.

Как видно из данных таблицы, дефицит общего количества Т-клеток и иммунорегуляторный дисбаланс, регистрируемый до начала лечения, значительно уменьшился через месяц и после окончания терапии. Относительное количество Т-лимфоцитов CD3 увеличилось до 48% после 1 месяца лечения, но статистически значимо ($P < 0,05$) отличалось от показателей до лечения (38,8%), как и абсолютное количество. К концу лечения как относительное, так и абсолютное количество Т-лимфоцитов CD3 не отличалось от контрольных значений. То же наблюдалось и с изменением относительного количества Т-хелперов CD4 и Т-супрессоров CD8. По окончании лечения их содержание не отличалось от контрольных значений.

Таблица 6.4.

Иммунологические показатели у детей с ХГС получившим интерон А.

Показатели иммунитета	Контроль n-15	До лечения n-17	Р	После 1 мес. лечения n-17	Р	После 3 мес. лечения n-13	Р
Т - лимфоциты CD3	$\frac{59,1 \pm 2,3}{1290 \pm 53}$	$\frac{38,8 \pm 3,1}{937 \pm 75}$	$< 0,01$ $< 0,05$	$\frac{48 \pm 3,1}{1048 \pm 71}$	$< 0,05$ $< 0,05$	$\frac{51,5 \pm 3,2}{1125 \pm 62}$	$> 0,05$ $> 0,05$
Т - хелперы CD4	$\frac{36,7 \pm 2,3}{801 \pm 59}$	$\frac{27,4 \pm 2,7}{635 \pm 62}$	$< 0,05$ $> 0,05$	$\frac{29 \pm 2,4}{663 \pm 57}$	$< 0,05$ $> 0,05$	$\frac{28,7 \pm 3,1}{641 \pm 65}$	$> 0,05$ $> 0,05$
Т – супрессоры CD8	$\frac{19,7 \pm 0,9}{429 \pm 23}$	$\frac{16,8 \pm 1,7}{371 \pm 37}$	$> 0,05$ $> 0,05$	$\frac{16,9 \pm 1,0}{383 \pm 23}$	$< 0,05$ $> 0,05$	$\frac{19,3 \pm 1,6}{420 \pm 33}$	$> 0,05$ $> 0,05$
Т -лимфоциты CD20	$\frac{26,8 \pm 0,7}{774 \pm 20}$	$\frac{20,5 \pm 2,8}{733 \pm 99}$	$> 0,05$ $> 0,05$	$\frac{23,8 \pm 2,9}{712 \pm 87}$	$> 0,05$ $> 0,05$	$\frac{25,3 \pm 2,1}{734 \pm 62}$	$> 0,05$ $> 0,05$
Нулевые лимфоциты	$\frac{14,1 \pm 2,5}{336 \pm 60}$	$\frac{35,6 \pm 4,2}{1093 \pm 130}$	$< 0,01$ $< 0,01$	$\frac{23,1 \pm 2,4}{622 \pm 64}$	$< 0,05$ $< 0,05$	$\frac{22,6 \pm 2,8}{547 \pm 68}$	$> 0,05$ $> 0,05$



◆ - контроль □ - до лечения △ - после 1 м. Лечение ◆ - после 3 м. лечения

Рис. 6.1. Показатели иммунитета у детей, получавших Интрон А.

Иммунологические показатели детей с ХГС, которые получали только базисную терапию, приведены в таблице 6.5, и на рисунке 6.2.

Как показывают данные таблицы, перед началом лечения у 17 детей с ХГС отмечались статистически достоверные изменения как относительного, так и абсолютного количества Т-лимфоцитов CD₃, относительного количества Т-хелперов CD₄. Количество В-лимфоцитов CD₂₀ достоверно не менялось. После 1 месяца лечения относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов увеличивалось, однако средние величины достоверно ($P < 0,05$) отличались от таковых контрольной группы. То же наблюдалось и после 3 месяцев лечения. Относительное содержание Т-лимфоцитов CD₃, Т-хелперов CD₄ также увеличивалось, но дефицит сохранялся как после 1 месяца лечения, так и к концу терапии. Что касается Т-супрессоров CD₈, то их уровень увеличивался и к концу терапии дефицита данных клеток не отмечалось. Следовательно, после базисной терапии наблюдаются положительные изменения иммунологических показателей. Однако сохраняется дефицит Т-лимфоцитов CD₃ и Т-хелперов CD₄, чего не отмечалось в группе больных, получивших интрон А.

Важное значение придавалось показателям интерфероногенеза у больных в динамике лечения интроном А. Проводилось исследование фармакокинетики сывороточного ИФ в течение первых суток лечения интроном А у 7 больных. Исследования показали, что введение интрона А приводит к возрастанию сывороточного ИФ в течение первых часов у 100% детей. В последующем через 8 часов уровень сывороточного ИФ снижался почти до исходных значений.

Интерфероновый статус больных ХГС в динамике терапии интроном А представлен в таблице 6.6.

Таблица 6.5.

Иммунологические показатели у детей с ХГС, получивших базисную терапию.

Показатели иммунитета	Контроль n-15	До лечения n-17	р	После 1 мес. лечения n-17	р	После 3 мес. лечения n-10	р
T - лимфоциты CD ₃	$59,1 + 2,3$ 1290 ± 53	$38,5 + 1,4$ 1129 ± 41	$< 0,01$ $< 0,05$	$52,2 + 2,1$ 1259 ± 68	$< 0,05$ $> 0,05$	$51,2 + 2,1$ 1220 ± 46	$< 0,05$ $> 0,05$
T - хелперы CD ₄	$36,7 + 23$ 801 ± 59	$29,2 + 2,4$ 679 ± 57	$< 0,05$ $> 0,05$	$30,5 + 1,8$ 694 ± 42	$< 0,05$ $> 0,05$	$28,5 + 2,3$ 685 ± 51	$< 0,05$ $> 0,05$
T - супрессоры CD ₈	$19,7 + 0,9$ 429 ± 23	$18,4 + 1,1$ 405 ± 24	$> 0,05$ $> 0,05$	$14 + 1,1$ 336 ± 26	$< 0,05$ $< 0,05$	$18,1 + 1,3$ 398 ± 29	$> 0,05$ $> 0,05$
T - лимфоциты CD ₂₀	$26,8 + 0,7$ 774 ± 20	$27,3 + 2,1$ 792 ± 61	$> 0,05$ $> 0,05$	$29,3 + 2,7$ 876 ± 80	$> 0,05$ $> 0,05$	$26,9 \pm 1,8$ 779 ± 53	$> 0,05$ $> 0,05$
Нулевые лимфоциты	$14,1 + 2,5$ 336 ± 60	$34 + 4,4$ 1069 ± 139	$< 0,01$ $< 0,01$	$17,9 + 2$ 463 ± 53	$> 0,05$ $> 0,05$	$21,6 + 3,6$ 734 ± 122	$> 0,05$ $< 0,05$

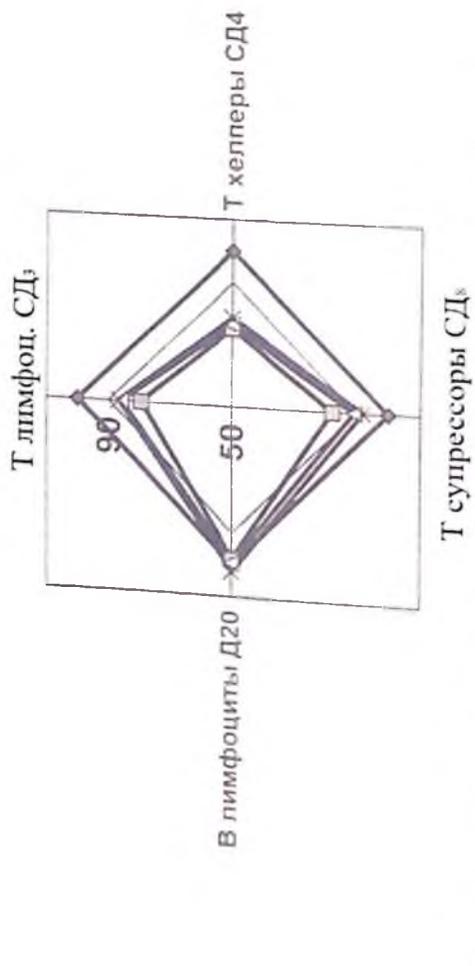


Рис. 6.2. Показатели иммунитета у детей, получавших базисную терапию.

Таблица 6.6.

Интерфероновый статус больных ХГС в динамике терапии интроном А.

Показатели	Сывороточный ИФ ед.	ИФ - α ед.	ИФ - γ ед.
Контроль	$2,7 \pm 0,1$	$7,7 \pm 0,35$	$6,3 \pm 0,21$
До лечения n – 10	$2,5 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,27$	$4,5 \pm 0,22$
p	$P > 0,05$	$P < 0,01$	$P < 0,01$
В конце 1 месяца лечения. N - 10	$3,0 \pm 0,17$	$6,2 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,17$
p	$P > 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,01$
Через 3 месяца от начала лечения. N- 10	$3,3 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,22$
p	$P > 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$

Как видно из данных таблицы, в процессе лечения интроном А уровень сывороточного ИФ статистически значимо не менялся и составил при выписке $3,0 \pm 0,17$ ед (в контроле $2,7 \pm 0,1$ ед). Показатели же ИФ - α и ИФ - γ оставались сниженными: ИФ - α до $6,2 \pm 0,4$ ед (в контроле $7,7 \pm 0,35$ ед.), ИФ - γ до $4,2 \pm 0,17$ ед. (в контроле $6,3 \pm 0,21$).

По окончании курса терапии уровень сывороточного ИФ в среднем составил $3,3 \pm 0,2$ ед, что в 1,6 раза выше значений до лечения. Показатели ИФ - α составили $6,4 \pm 0,3$ ед - выше в 1,1 раза значений до лечения, но ниже в 1,2 раза контрольных показателей. Уровень ИФ - γ практически не менялся и был в 1,4 раза ниже контрольных показателей.

Таким образом, под влиянием интрона А наблюдались положительные изменения показателей интерферогенеза, проявляющиеся в повышении уровня ИФ - α и ИФ - γ , относительно данных до лечения. Тем не менее, отмечались статистически значимые различия с контрольными показателями. Это говорит о возможной недостаточности трехмесячного курса ИФТ и о целесообразности его продления до 6 - 12 месяцев.

6.3. Эффективность применения интрона А в комплексном лечении ХГС у детей.

Лечение интроном А сопровождалось возникновением ряда побочных эффектов (таблица 6.7).

Таблица 6.7.

Остро возникающие побочные эффекты применения интрона А у детей с ХГС.

Побочные эффекты	Больные ХГС (n - 20)	
	абс	%
Лихорадка	18	90
Озноб	12	60
Головная боль	8	40
Тошнота, рвота	3	15
Гематологические изменения	8	40

У 18 (90%) больных отмечался «гриппоподобный» синдром, проявляющийся повышением температуры до 38,5 - 39°C (18 детей), ознобом (12 детей), головной болью (8 детей). Выраженность данного синдрома уменьшалась по мере увеличения продолжительности лечения и через 2 - 3 недели проявления исчезал и. Тошнота и рвота отмечались у 3 (15%) детей, гематологические изменения (лейкопения и тромбоцитопения) - у 8 (40%) детей. Эти побочные проявления возникали в первые приемы интрона А. Применение симптоматических средств хорошо их купировало и не требовало отмены препарата.

Непосредственно к моменту окончания ИФТ эффективность лечения была оценена у 20 детей. Отсутствие ремиссии констатировано в 60% случаев, первичная ремиссия наступила у 4 (20%) детей (таблица 6.8). В остальных случаях констатирована неполная ремиссия, то есть эффект от проводимой терапии наблюдался либо по вирусологическим показателям (исчезновение РНК HCV), либо только со стороны гепатоцеллюлярных ферментов (нормализация АЛТ и АсАТ).

Через 6 месяцев после окончания курса лечения нами было обследовано 20 больных, получивших интрон А. У 15 (75%) детей признаков ремиссии не отмечалось. Стабильная ремиссия наблюдалась у 2 (10%) детей.

В связи с тем, что согласно нашим наблюдениям, вирусемия не всегда сопровождается биохимической активностью процесса и наоборот, мы проанализировали влияние интерферонотерапии на выявление РНК HCV и на активность трансаминаз отдельно и внесли понятие биохимического, вирусологического, либо полного

(биохимического и вирусологического одновременно) ответа. Оказалось, что к моменту окончания курса лечения только вирусологический ответ документирован у 3 из 20 детей (15%) и биохимический (без исчезновения РНК HCV) - у 1 (5%) (таб. 6.8).

Таким образом, по окончании терапии 7 детей из 20, включая 4 детей с первичной ремиссией (то есть с полным ответом), избавились от вируса. У одного больного получен эффект по биохимическим показателям. Через 6 месяцев после окончания лечения вирусологического ответа достигли 3 детей из 20 (15%), то есть исчезновение РНК HCV из свободной циркуляции, а включая случаи стабильной ремиссии 25% детей, нормализация трансаминаз наступила в 10% случаев.

Таблица 6.8.
Оценка эффективности интерферонотерапии по критериям ремиссии

Ремиссии	После ИФТ		Через 6 мес. после ИФТ		После базисной терапии		Через 6 мес. после базисной терапии	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Биохим. ответ	1	5	-	-	1	4,8	-	-
Вирусологический	3	15	3	15	2	9,5	1	4,8
Полная	4	20	2	10	2	9,5	1	4,8
Отсутствие	12	60	15	75	16	76,2	19	90,5

Таким образом, оценивая значимость результатов обнаружения РНК HCV как критерия эффективности интерферонотерапии и сопоставляя эти результаты с биохимическими критериями, мы установили, что наиболее информативным является одновременное использование двух критериев диагностирования ремиссии.

Однако, среди этих двух критериев приоритетным можно считать определение РНК HCV, поскольку интерферонотерапия рассчитана на противовирусное действие и исчезновение вирусной РНК из периферической крови должно свидетельствовать об ее эффективности даже в тех случаях, когда повышение активности ферментов сохраняется.

Для сравнения мы проанализировали показатели трансаминаз и

наличие в крови РНК HCV 21 ребенка, которые получали базисную терапию. После окончания лечения у 2 (9,5%) детей показатели трансаминаз не превышали значений нормы и РНК HCV не определялась. У 2 (9,5%) детей на фоне повышенной активности АЛТ и АсАТ РНК HCV не определялась, а у 1 (4,8%) наоборот при нормальных показателях трансаминаз выявлялась вирусная РНК. Лечение оказалось не эффективным у 76,2% детей с ХГ С.

Спустя 6 месяцев после лечения отсутствие вирусной РНК на фоне нормальных значений трансаминаз определялось у 1 (4,8%) ребенка и у 1 (4,8%) - отсутствовала вирусная РНК на фоне повышенных значений трансаминаз. Отсутствие ремиссии наблюдалось у 90,5% детей.

Таким образом, анализ результатов лечения интроном А показал положительное влияние данного препарата на клинико-биохимические параметры и показатели иммунного статуса у больных ХГ С. Положительное влияние интрона А опосредовано через стимуляцию макрофагальной системы и, как можно полагать, собственного интерфероногенеза. Кратковременное усиление синдрома цитолиза в процессе терапии свидетельствует об активации Т-клеточной системы иммунитета. Полученные данные свидетельствуют о тесной связи системы интерферона, макрофагов и клеточного иммунитета в блоке противовирусной защиты.

Учитывая длительный характер обострений при ХГ С, целесообразно назначение повторных 3 - х месячных курсов интерфернотерапии, а возможно и непрерывных 6 - 12 месячных курсов. Для решения этих вопросов необходимо дальнейшее наблюдение за детьми, пролеченными интроном А, а также испытание более пролонгированных циклов терапии интроном А.

Подводя итоги оценке значимости обнаружения РНК HCV при интерфернотерапии, следует подчеркнуть, что наличие или отсутствие виремии является ведущим критерием оценки эффективности лечения ХГС. По нашему мнению, выявление РНК HCV служит прямым и основным показанием к назначению препаратов интерферона. При отсутствии виремии специфическое лечение может быть назначено на основании клинико-биохимических критериев. Постановка ПЦР в динамике лечения и после его окончания позволяет следить за появлением и исчезновением виремии, что поможет наиболее объективно оценить эффективность интерфернотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы особую актуальность приобретает ВГС в связи с быстрым ростом заболеваемости и особенно частым формированием хронического гепатита с высоким риском исхода в цирроз печени (10, 88). Всемирное распространение при высоком уровне заболеваемости делает проблему ВГС международной. В то же время частое развитие хронических форм с исходом в цирроз либо гепатоцеллюлярную карциному ставит остро вопросы своевременной диагностики и назначения адекватной терапии (91, 94, 147, 360, 402, 403, 451).

В 70 - е годы проблема ГС возникла из понятия вирусного гепатита «ни А ни В», когда при тестировании сывороток крови больных с посттрансфузионным гепатитом у многих пациентов было документировано отсутствие маркеров вирусных гепатитов А и В, (101, 193). В 90-х годах после клонирования генома HCV появилась возможность иммуноферментной диагностики HCV-инфекции. Однако, этого оказалось недостаточно для определения фазы инфекционного процесса, ведь антитела могут определяться после перенесенной инфекции, могут пассивно быть переданными матерью новорожденному ребенку, а могут свидетельствовать об активной инфекции. Именно это обстоятельство предопределило быстрое внедрение метода обнаружения вирусной РНК на основе ПЦР. Оказалось, что выявление в крови генома HCV с помощью ПЦР является единственным критерием, характеризующим вирусемию, которая свидетельствует о продолжающейся репликации вируса ГС.

К настоящему времени проблема ВГС нашла освещение в трудах как отечественных, так и зарубежных исследователей (16, 27, 28, 44, 94, 140, 145, 146, 147, 261, 399, 400, 418). Установлено, что важной особенностью ВГС является его преимущественно скрытое течение. ХГС на протяжении многих лет может не вызывать субъективных нарушений в самочувствии больных, тем самым не давая повода обратиться к врачу и выявить заболевание. Даже ОВГС протекает преимущественно в безжелтушной, малосимптомной форме. Особого внимания заслуживает тот факт, что выздоровление после ОВГС наблюдается относительно редко. Предполагается, что у большинства больных ХГС заражение происходит в детстве, а формирование клинически манифестного ХГС происходит уже во взрослые годы. Кроме серьезных

последствий для самих больных из-за отсутствия своевременного лечения, они становятся источником инфекции для других лиц.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных проблеме ВГС, говорящих о всестороннем изучении данной темы, окончательное решение указанной проблемы еще далеко до завершения, поскольку недостаточно изучены клинические проявления, как при остром, так и при хроническом течении болезни, особенно у детей, не уточнены исходы ВГС, не ясны иммунологические механизмы патологического процесса. В настоящее время известно, что сила иммунного ответа генетически детерминирована. Исследования по выявлению генов, определяющих острое и хроническое течение ВГС, малочисленны.

Наиболее трудными и неизученными остаются вопросы лечения ВГС. В качестве противовирусной терапии применяются препараты интерферона (роферон А, реаферон, виферон, интрон А и др). Согласно данным литературы, при ХГС противовирусная терапия недостаточно эффективна, так как не предотвращает развития рецидивов болезни через некоторое время по окончании курса лечения (404). Не разработаны оптимальные по продолжительности и курсовым дозам схемы лечения интерферонами, нет ясности в отношении иммуномодулирующей терапии при ХГ С, не разработаны четкие критерии оценки эффективности противовирусных препаратов.

Учитывая вышесказанное, нами была поставлена следующая цель: изучить клинико-лабораторные особенности и диагностик у ВГС у детей и разработать методы лечения при хроническом течении болезни.

Для выполнения поставленной цели нами за период с 1996 по 2000 год для выявления больных ВГС было обследовано 335 детей с симптомами острого и хронического гепатита, в анамнезе которых упоминалось о трансфузиях плазмы, крови или неоднократных инъекциях. Возраст больных колебался от 1 года до 14 лет.

Диагноз ВГС был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов биохимического, серологического обследования, ультразвукового сканирования. У всех больных диагноз подтверждался выявлением антител к вирусу ГС и вирусной РНК в реакции ПЦР.

Для выявления больных с ОВГС нами обследован 171 ребенок, поступившие с диагнозом острый вирусный гепатит, в анамнезе которых за последние 6 месяцев упоминалось о трансфузиях

плазмы, крови или неоднократных инъекциях.

В ходе серологического обследования вирусная РНК обнаруживались у 18 детей, что составило 10,5%, анти-НСV - у 16 (9,3%) детей. По данным литературы, удельный вес ВГС среди всех острых гепатитов составляет от 6 до 48,5% и в большинстве регионов земного шара - около 15 - 20% (107). Это указывает на то, что выявленный нами процент ОВГС согласуется с приведенными данными.

Продолжительность инкубационного периода в среднем составила $2,8 \pm 0,4$ месяца, что согласуется с данными О. И. Яхонтовой (186), Е. З. Гольдберг (38), которые указывают, что инкубационный период в среднем 6 - 8 недель. У 14 (77,8%) детей инфекционный процесс протекал на фоне соматических заболеваний.

Преджелтушный период выявлен у 76,9% детей и проявлялся он следующими симптомами: повышением температуры, тошнотой, рвотой, снижением аппетита, болями в животе, слабостью, головными болями.

Клинически ОВГС протекал типично в желтушной форме в 72,2% случаев. Следует заметить, что частота желтушных форм при ОВГС в исследованиях различных авторов сильно различается от 8,25% до 70,8% (79, 192). Эти неоднозначные результаты свидетельствуют, вероятно, об отсутствии единых критериев острой фазы гепатита. С. Н. Соринсон (146) для диагностики ОВГС предлагает ввести следующие критерии: наличие «точки отсчета» по данным эпиданамнеза, синдром острого гепатита при отсутствии указаний на подобное заболевание в прошлом, выявление признаков не резко выраженной желтухи, значительное повышение АлАТ, обнаружение анти-НСV, обнаружение РНК НCV в крови.

Для ОВГС характерно постепенное начало заболевания, скудность клинических проявлений. В 46,1% случаев заболевание протекало в легкой форме и в 30,8% - в среднетяжелой. Тяжелых форм ОВГС мы не наблюдали. Ряд авторов (91, 171, 225) указывают, что при ОВГС тяжелые и фульминантные формы болезни отмечены в единичных случаях, связаны с сопутствующей патологией, микст-гепатитом. На преобладание легких форм у детей с ОВГС указывают ряд авторов (38, 125, 140).

Из биохимических показателей при ОВГС в сыворотке крови повышается билирубин за счет преимущественного возрастания его конъюгированной фракции. Значительно повышалась и активность

трансаминаз: АЛАТ в 4,1 раза при легком течении и в 4,5 раза при среднетяжелом, АсАТ соответственно в 3,3 и 4 раза. что согласуется с данными ряда авторов (140, 170, 186).

Следовательно, по клинико-биохимическим проявлениям ОВГС ничем не отличается от острых вирусных гепатитов другой этиологии, что затрудняет диагностику. Необходимым тестом, без которого установить диагноз ОВГС не представляется возможным, является метод ПЦР, выявляющий РНК HCV. При ОВГС вирусная РНК выявляется в начале болезни и перестает обнаруживаться в динамике заболевания.

Отдаленное катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими ОВГС, пока мало, что у 80% вирусная РНК через 6 и более месяцев с момента начальных проявлений ОВГС не выявлялась, а антитела к HCV исчезли из крови у 40% через 1,5 года, а у остальных 40% продолжали циркулировать. Учитывая, что критерием выздоровления при ОВГС служит исчезновение "анти-HCV через - 4 года после полного клинико-биохимического выздоровления и стойкое отсутствие вирусной РНК в сыворотке крови (389), можно предположить, что у данной группы детей отмечается выздоровление. У 20% детей, перенесших ОВГС, вирусная РНК продолжала выявляться, что дало основание предположить переход ОВГС в хронический процесс. По данным литературы, истинные реконвалесценты после ОВГС составляют 15 - 20% (147), 28,6% (101). В наших исследованиях получен больший процент, что может быть связано с недостаточным по продолжительности периодом наблюдения за больными (в течение 2 лет) и небольшим количеством больных (удалось обследовать 5 детей из 13).

Определение РНК HCV имеет особо важное диагностическое значение и в тех случаях, когда имеет место микст-инфекция. В частности, обнаружение маркеров HBV одновременно с антителами к HCV, что наблюдалось у 2 больных. В этих случаях возможны различные варианты: суперинфекция (наложение HCV на хронический ГВ или наоборот), либо коинфекция (одновременное заражение двумя вирусами). Сопоставляя результаты ПЦР и маркерный спектр HBV-инфекции, можно достаточно убедительно разграничить ко- и суперинфекцию у каждого конкретного больного.

У 2 обследованных нами больных, заподозрив парентеральный вирусный гепатит и получив положительный результат

обследования сыворотки крови на HbsAg, а также учитывая в анамнезе отсутствие жалоб до настоящего заболевания, постепенное начало болезни, можно было диагностировать у них ОВГВ. Однако, отсутствие в сыворотке крови больного на 4 день желтухи маркеров репликации HBV (HbeAg и анти - Hbc coreIgM) исключает коинфекцию. Только комплексное лабораторное обследование на все известные вирусные гепатиты, включая определение РНК HCV, позволили обосновать диагноз ОВГС (суперинфицирование с ХГВ).

Для выявления больных ХГС были обследованы группы детей в инфекционном отделении и больные с гематологическими заболеваниями. Из 116 детей, поступивших в отделение с диагнозом хронический гепатит, у 96 (82,8%) определились маркеры вирусного гепатита. У 42 детей (36,2%) из 116 обследованных, обнаружена РНК HCV и анти -HCV, что позволило нам впервые диагностировать ХВГС у них.

ХГС у большинства (85,7%) формируется как первично-хронический и лишь у 14,3% детей он возникает в виде острого гепатита, что согласуется с данными ряда авторов (16, 140, 141, 147).

Обобщая полученные данные, мы обратили внимание на то, что 9,5% больных с впервые выявленным ХГС, наблюдались с диагнозом «ХГ ни А ни В», в то время, когда еще не было возможности серологически подтвердить диагноз HCV-инфекции. Половина детей поступили в клинику с диагнозом хронический HbsAg-негативный гепатит, 4(9,5%) - с диагнозом HbsAg - позитивный гепатит.

Астено-вегетативный синдром, как первое стойкое проявление ХГС, мы наблюдали у 2,4% детей, которые наблюдались в больнице по месту жительства и диагноз HCV-инфекции был установлен нами при обследовании в клинике. Отсутствие резко выраженной интоксикации и не резко нарушенное самочувствие детей в периоде уже сформировавшегося заболевания свидетельствует о том, что ХГС в течение длительного времени протекает в латентной форме.

У другой группы детей (14,3%) заболевание было выявлено случайно после обнаружения увеличенной печени или наличия гиперферментемии во время обследования по поводу различных заболеваний. Трудность своевременной диагностики ХГС была обусловлена латентностью течения.

Особо следует сказать о группе детей из 6 человек (14,3%), в анамнезе которых упоминалось о перенесенном 2 - 3 года назад острым гепатите А. В дальнейшем у данных больных отмечалась незначительная гиперферментемия (повышение активности АЛАТ и АсАТ в 1,5 - 2 раза). Вероятно, острый инфекционный процесс был этиологически связан с данным заболеванием.

Следует отметить, что у детей с ХГС, заболевание у девочек встречается более часто (66,7%), чем у мальчиков (33,3%), что соответствует данным отечественной и мировой статистики о превалировании лиц женского пола среди больных ХГС (6).

Среди больных с ХГС у 4,8% были выявлены суммарные антитела к ВГВ (анти-НВс и антиНВs), что указывало на ранее перенесенную HBV- инфекцию. Анамнестические данные свидетельствуют о том, что достоверных указаний на HBV-инфекцию у этих детей не было. Можно полагать, что ВГВ дети перенесли в безжелтушной форме.

По данным мировой литературы, HCV-инфицирование происходит при переливании крови и ее компонентов. По нашим же данным, у больных ХГС переливание крови как причина инфицирования отмечается редко - у 9,5% детей. В подавляющем большинстве (80,9%) инфицирование могло произойти в результате парентеральных манипуляций.

По степени активности процесса согласно классификации хронического гепатита с учетом рекомендаций международной группы экспертов (165) 42 обследованных в инфекционном отделении дети с ХГС были распределены следующим образом: активность процесса была минимальной у 20 (47,6%), низкой - у 15 (35,7%), умеренной - у 6 (14,3%) и высокой - у 1 (2,4%). Таким образом, для ХГС у детей характерна высокая активность процесса: картина хронического активного гепатита отмечалась у половины обследованных.

Остается не ясным, почему у некоторых больных процесс в течение непродолжительного периода времени быстро переходит в активный гепатит и из него к циррозу и лишь у малой части больных формируется в виде персистирующего гепатита.

Можно полагать, что количество инфекта HCV (переливание крови или парентеральные манипуляции) имеет меньшее значение для возникновения агрессивного процесса, чем степень зрелости морфологической структуры печени и иммунологической

реактивности больного, способного защитить макроорганизм от воздействия вируса.

На то, что для ХГС у детей характерна высокая активность и циррогенность процесса, указывал и ряд авторов (18,141, 144, 162, 177).

Ведущим клиническим признаком у больных с минимальной активностью процесса была гепатомегалия, выявляемая в 70% случаев. Обращало на себя внимание умеренное и изменение консистенции печени. Увеличение селезенки отмечалось в 35% случаях. Внепеченочные знаки регистрировались редко.

У детей с низкой активностью процесса проявлялись умеренно выраженные симптомы интоксикации желтуха, которая чаще была представлена субиктеричностью или легкой иктеричностью кожи и склер. Однако ведущим и диагностируемым клиническим признаком было увеличение печени, наблюдаемое у всех больных данной группы. Увеличение селезенки отмечалось у половины детей. У данной группы больных диагностировался геморрагический синдром, а у 80% регистрировались внепеченочные знаки.

У детей с умеренной и высокой активностью процесса ведущим признаком заболевания оставалась гепатомегалия. Обращало внимание изменение консистенции печени. У 85,7% детей пальпировалась селезенка. У половины она была очень плотной. Желтуха отмечалась у 57,1% детей и характеризовалась как умеренная и выраженная иктеричность кожи и склер. Внепеченочные знаки регистрировались более чем у 80% детей, у 14,3% диагностирован асцит.

Особо информативным и для диагностики хронического гепатита считаются показатели сывороточных ферментов, степень повышения которых находится в тесной связи с воспалительно-дистрофическими процессами в печени и отражает уровень цитолиза печеночных клеток. У больных с минимальной активностью процесса уровень АлАТ повышался в 2,25 раза, а АсАТ - в 2 раза, у больных с низкой активностью - соответственно в 3,7 и 3,25 раза, а у больных с умеренной и высокой активностью - в 6,5 и 4,8 раза.

Полученные нами данные согласуются с мнением ряда авторов о том, что обострения ХГС знаменуются пиком повышения АлАТ, причем колебания АлАТ в известной мере коррелируют с уровнем

виремии (63, 353, 354). Однако есть утверждения, что при ВГС повышение уровня трансаминаз не является обязательным (19).

Важное значение при ХГС придается показателям белкового обмена. У детей с минимальной активностью процесса обращает на себя внимание диспротеинемия за счет увеличения γ -глобулиновой фракции при нормальном содержании альбуминов. Показатели щелочной фосфатазы и тимоловой пробы были повышены, а ПТИ незначительно снижался.

Биохимические сдвиги у детей с низкой активностью процесса указывали на более значительные изменения, чем у больных с минимальной активностью. Главным образом ухудшение касалось белкосинтезирующей функции печени. Диспротеинемия у детей с минимальной активностью за счет γ -глобулиновой фракции сыворотки крови приобрела большую выраженность у детей с низкой активностью. Регистрировалось с постоянством снижение величины ПТИ.

У детей с умеренной и высокой активностью процесса уровень альбуминов уменьшался до 38%, уровень γ -глобулинов увеличивался до 29%. Повышенными были показатели щелочной фосфатазы и тимоловой пробы. ПТИ снизился до 60%.

Что касается билирубинового обмена, то необходимо отметить, что его нарушения при ХГС у детей несущественные и непостоянные.

При УЗИ печени у детей с минимальной активностью процесса отсутствие фиброза отмечено у 14 и у 6 детей он был выражен слабо. Печень не увеличена (у 6 детей) или слабо увеличена (у 14 детей). Паренхима однородная, слабо уплотнена в перипортальной зоне (у 10 больных) сосуды воротной вены не расширены.

У детей с низкой активностью процесса слабовыраженный фиброз отмечен у 10 (66,7%), а умеренный - у 5 (33,5%). Печень увеличена у всех обследованных. Паренхима участками уплотнена за счет мелкоочаговых разноплотных структур. Контур печени ровный. Сосуды воротной вены не расширены.

У детей с умеренной и высокой активностью процесса умеренный фиброз отмечался у 5 (71,4%) больных и у 2 (28,6%) он был выраженным. Печень увеличена за счет правой доли. Контур печени неровный. Паренхима плотная за счет мелко- или среднеочаговых структур. Расширены и плотные междолевые септы. Система воротно-селезеночных вен расширена, извита.

В.Н. Козько (70) отметил следующие эхографические признаки, которые чаще отмечаются при ХГС: гепатомегалия, тупой печеночный угол, среднезернистая жировая инфильтрация паренхимы печени, сетчатый характер сосудистого рисунка, увеличение диаметра воротной вены.

Как видно, большинство из указанных признаков отмечали и у наших детей с ХГС.

Диспансерное наблюдение за больными осуществляли в течение 1 - 2 лет. Под наблюдением находились дети, у которых отмечался ХГС минимальной активности (13 больных), низкой активности (11 больных), умеренной активности (5 больных) и высокой активности (2 больных).

Было установлено, что у больных с минимальной и низкой активностью процесса заболевание характеризовалось чередованием периодов ремиссии и обострений. У больных с умеренной и высокой активностью процесса патологический процесс имел непрерывно прогрессирующее течение: у 3 (42,8%) больных на протяжении наблюдения регистрировались состояния обострения, а у 4 (57,2%) в динамике процесса зарегистрированы непродолжительные (несколько месяцев) периоды ремиссии.

В период ремиссии у большей части детей исчезали геморрагический синдром и внепеченочные проявления. Они отмечались у 27,3% детей с низкой активностью процесса и у 42,9% детей с умеренной и высокой активностью. Размеры печени и селезенки сокращались, однако полная их нормализация отмечалась у 53,9% детей с минимальной активностью процесса. Активность ферментов в сыворотке крови превышала значения нормы в 1,5 - 3 раза (АлАТ) и в 1,2 - 2,3 раза (АсАТ). Диспротеинемия за счет γ -глобулиновой фракции сыворотки крови была значительно выражена у больных с умеренной и высокой активностью процесса в сравнении с другими исследуемыми группами.

Таким образом, учитывая особенности течения ВГС у детей, в части случаев, можно говорить о первично-хроническом течении HCV-инфекции. В случаях первично-хронического гепатита С можно думать об отсутствии адекватно выраженного иммунного ответа макроорганизма на ранних стадиях инфекционного процесса.

Гематологические больные, которые получают регулярное лечение препаратами крови, относятся к группе повышенного риска инфицирования вирусными гепатитами В, С, Д, F, TTV. Учитывая

это, нами проведены исследования по выявлению детей с ХГС среди гематологических больных для установления особенностей клинического течения ХГС у них. Исследования проводились в НИИ гематологии и переливания крови МЗ Руз.

Было обследовано 48 детей с заболеваниями крови. У 40 (83,3%) из них реакция на анти-НСV была положительной, а также обнаруживалась вирусная РНК, что позволило диагностировать у данной группы больных ВГС. Возраст больных колебался от года до 14 лет. В группе гематологических больных с ХГС преобладали мальчики - 75%.

Анализ анамнестических данных показал, что у всех обследованных больных острый период гепатита протекал латентно, клинически своевременно не был распознан. Из 40 больных с ХГС у 10 (25%) были выявлены суммарные антитела к ВГВ, что указывало на ранее перенесенную HBV-инфекцию, однако сведений об этом в анамнезе у этих детей не было, что позволяет предположить о перенесенной безжелтушной форме.

По основному заболеванию преобладали дети с анемиями (18 больных), лейкозом (12 больных).

Для выявления клинических особенностей ХГС у гематологических больных, нами проведено сопоставление клинических симптомов ХГС у гематологических больных и у детей без данной патологии.

Сравнительный анализ показал, что симптомы интоксикации, тошнота, боли в животе чаще встречались у гематологических больных ($P < 0,01$). Гепатомегалия отмечалась у всех гематологических больных и у 87,7% больных без заболеваний крови. Чаще у детей с ХГС без заболеваний крови печень была увеличена на 2 см ($P < 0,01$), однако у гематологических больных печень чаще выступала из-под реберной дуги на 2 - 5 см. У гематологических больных печень очень плотной консистенции не регистрировалась, а в сравниваемой группе была у 7,1% детей. Спленомегалия отмечалась у половины больных в сравниваемых группах. Однако более 3 см она чаще была увеличена у гематологических больных ($P < 0,01$). Интересно отметить, что геморрагический синдром чаще наблюдался у гематологических больных ($P < 0,05$).

Таким образом, сопоставительный анализ показал, что у гематологических больных с ХГС диспепсический,

геморрагический синдромы, гепатомегалия, спленомегалия были более выражены.

Биохимические исследования позволили выявить гипербилирубинемию у 20 детей, при этом у 8 больных повышение уровня билирубина происходило за счет прямой фракции, а у 12 - за счет непрямой. Среднее содержание билирубина составило 24,5 ммоль/л. Увеличение активности АлАТ отмечено у 36 (90%) детей, а АсАТ у 30 (75%). Гипопротенемия была установлена в 4 (10%) случаях у тех больных, которые получали гемотрансфузии в течение 8 лет. В среднем уровень белка составил 69,8 г/л.

По степени активности процесса согласно биохимическим данным больные распределились следующим образом: активность процесса отсутствовала у 4 (10%), была минимальной у 19 (47,5%), низкой у 15 (37,5%), умеренной у 2 (5%).

УЗИ органов брюшной полости проведено 25 больным. У 13 больных отмечались изменения, характерные для ХГ с признаками слабовыраженного фиброза, а у 12 - с признаками умеренного фиброза.

Таким образом, главным признаком HCV-инфекции у детей с гематологическими заболеваниями является повышение активности печеночных ферментов. Для ранней диагностики HCV-инфекции у детей с заболеваниями крови при повышении уровня трансаминаз необходимо проводить исследования сыворотки крови на наличие анти-HCV и вирусной РНК методом ПЦР.

Важной особенностью характеристики HCV является его выраженная генотипическая неоднородность, соответствующая особенно быстрой замещаемости нуклеотидов. В результате образуется большое число разных генотипов, субтипов, мутантов. По мнению ряда авторов (60, 68, 258, 358, 372), идентификация генотипов имеет большое значение. Однако существует противоположное мнение (92), согласно которому прогрессирование заболевания у каждого больного может зависеть от многочисленных факторов, связанных с особенностями, как вируса, так и пациента и наличие того или иного генотипа не существенно.

Нами было проведено изучение циркуляции генотипов среди обследованных больных с ХГС. В результате проведенных исследований определили генотипы HCV у 34 больных, у которых с помощью метода ПЦР была выявлена РНК HCV. Наиболее

распространенным был генотип HCV 1 и 2, но преобладал 1 в, который встречался у 55,9% больных, генотип 1 а был выявлен у 26,5%, а 2 в - у 17,6%. Необходимо отметить, что во всем мире обнаружено преобладание генотипа 1 в: в Германии у более 80% больных ХГС выявлялся данный генотип, в России во всех регионах он встречался в 72 - 80% случаев (25, 90, 92).

У больных ХГС с минимальной активностью процесса преобладал генотип 1 в - он встречался у 47, 1% детей, генотип 1 а встречался у 35,3% детей, а генотип 2 в - у 17,6% обследованных. У детей с ХГС низкой активности чаще также встречался генотип 1 в - в 60% случаев, у 20% детей был выявлен генотип 1 а и у 20% - генотип 2 в. В группе детей с умеренной и высокой активностью процесса чаще определялся также генотип 1 в - в 71,4% случаев, в 14,3% - генотип 1 а и 2 в.

Таким образом, нами отмечено преобладание среди детей с ХГС генотипа 1 в (55,9%). В случаях инфицирования HCV генотипа 1 а таких больных 26,5%, а генотипа 2 в лишь 17,6%. Эти данные совпадают с наблюдениями о максимальной частоте хронизации именно HCV генотипа 1 в (60, 68, 268, 306). Интересен и тот факт, что случаи микст-гепатитов оказались у больных, у которых был выявлен HCV генотипа 1 в.

Высокая частота хронизации ОВГС была отмечена уже на первых этапах изучения этого заболевания и была подтверждена после создания тест-систем для его точной диагностики. Однако, все еще недостаточно изучены факторы, позволяющие вирусу ГС сохраняться в организме, и условия, влияющие на развитие хронических форм болезни. В связи с этим, внимание исследователей обращается на взаимодействие вируса и иммунной системы организма, которое предопределяет дальнейшее течение болезни.

У больных ОВГС наблюдаются нарушения в клеточном звене иммунитета. Отмечается уменьшение относительного содержания Т-лимфоцитов С ДЗ, Т-хелперов СД-1 и увеличение относительного и абсолютного содержания естественных киллеров СД1 6. Уменьшение количества циркулирующих Т-иммунорегуляторных лимфоцитов обусловлено, очевидно, их миграцией в зону воспаления и фиксации на гепатоцитарной клетке, ослаблением их циркуляции, что может быть связано с развивающейся при ОВГС интоксикацией метаболитами вирусного и клеточного

происхождения. По нашему мнению, решающее значение иммунодефицитного состояния при ОВГС играет мультивариантная изменчивость вируса ГС с образованием огромного множества сосуществующих близких, но иммунологически различных антигенных вариантов. Такая скорость мутаций держит иммунную систему в постоянном напряжении, что приводит к ее истощению и ограничивает защитную активность. Мутации предотвращают образование антител к НС V, которые потенциально могут блокировать вирус и способствовать его клиренсу. Тем не менее, в условиях адекватного иммунного ответа на фоне мощного противовирусного ответа Т-лимфоцитов, происходит элиминация вируса с полным выздоровлением.

При ХГС отмечается однотипность и однонаправленность иммунологических сдвигов, характеризующаяся стойким Т-клеточным иммунодефицитом и появлением позитивных изменений иммунологических показателей в период ремиссии. Снижение уровня Т-лимфоцитов в периферической крови обусловлено, по-видимому, перераспределением иммунокомпетентных клеток в пораженные ткани - печень и эндотелии сосудов, а также синтезом иммунодепрессивных факторов и, в результате этого, повышенным поступлением в кровь незрелых форм иммуноцитов. Степень депрессии клеточного звена была тем больше, чем тяжелее патологический процесс в печени. Очевидно, что указанные изменения возникают вторично в результате поражения иммунокомпетентных клеток токсическими метаболитами и, возможно, циркулирующими иммунными комплексами. Выявленные изменения в клеточном звене иммунитета, по-видимому, являются одним из условий, способствующим формированию ХГС у детей, так как генез ГС обусловлен не только значительными иммунопатологическими изменениями, но и специфическими особенностями самого вируса ГС, его взаимоотношениями с системой защиты макроорганизма и воздействием на гепатоцит. Об иммунодефиците клеточного звена при ХГС сообщает ряд авторов (67, 75, 357, 364).

Гуморальный иммунитет, оцениваемый нами по состоянию В-системы, как в период обострения, так и в период ремиссии находился в пределах нормы.

Уровень же сывороточных иммуноглобулинов при ОВГС и ХГС изменялся. ОВГС характеризовался повышением в сыворотке

крови всех классов иммуноглобулинов, особенно IgM. При наступлении ремиссии, IgM исчезали, а IgG сохранялись на стабильном уровне. Содержание IgA было повышенным в течение болезни, а к периоду реконвалесценции отмечалось понижение уровня.

При ХГС регистрируется увеличение продукции IgG и IgM, при чем тем выше, чем выше активность процесса. Для хронического течения характерно повышение уровня IgG. Увеличение уровня IgM при хронических формах соответствует обострению инфекционного процесса. Составной частью IgG являются анти-НСV. О высоком содержании IgG у больных ХГС сообщается также и другими авторам и (140, 198, 204, 307, 425). Иммуноглобулины класса А не имели существенных изменений у детей с минимальной активностью процесса. Однако у детей с низкой, умеренной активностью уровень IgA снижался. В период ремиссии уровень IgA и IgM не имели существенных изменений, однако, уровень IgG оставался повышенным у детей в зависимости от активности процесса от 1322 ± 23 мг% у детей с минимальной активностью процесса до 1499 ± 33 мг% у детей с умеренной и высокой активностью.

Одним из условий, способствующим формированию хронической вирусной инфекции, в том числе и ХГС, признается нарушение в системе интерферона. При ОВГС отмечается значительное повышение содержания общего сывороточного ИФ на фоне выраженного снижения индукционной способности лейкоцитов к продукции ИФ - а и ИФ - у. Это связано с тем, что на присутствие реплицирующегося вируса вырабатывается фактор, ингибирующий вирусную репродукцию, а повышение содержания ИФ в физиологических жидкостях приводит к временному снижению его синтеза, что объясняется саморегуляцией продукции ИФ по механизму отрицательной обратной связи. Повышение уровня сывороточного ИФ отражает не только репликационный статус, но и реакцию цитокиновой сети и иммунной системы. Увеличение содержания сывороточного ИФ показывает активацию не только системы неспецифической резистентности, но и, в значительной степени, иммунологических механизмов защиты. У детей с ХГС отмечается понижение продукции ИФ - α и ИФ - γ на фоне нормальных значений сывороточного ИФ. В данной ситуации приходится констатировать глубокую депрессию системы ИФ.

когда отсутствие свободно циркулирующего в крови ИФ объясняется практически полным подавлением способности к его продукции. При этом система ИФ уже не в состоянии осуществлять своих непосредственных функций и не в силах препятствовать дальнейшему углублению патологии. Снижение продукции ИФ - γ при незначительно измененном сывороточном ИФ свидетельствует о развитии иммунодефицитного состояния. В период ремиссии снижение показателей ИФ - α и ИФ - γ сохранялось.

Подводя итоги сказанному, следует подчеркнуть, что ХГС у детей формируется в условиях дефицита и дисбаланса клеточного иммунитета, ослабленного синтеза интерферона и несовершенного специфического антителообразования по отношению к вирусу ГС. Указанные иммунологические нарушения способствуют персистенции HCV и сохранению патологического процесса в печени.

В последнее время сформирована концепция, согласно которой возникновение, течение и исход инфекционных заболеваний контролируется генетически. Иммуногенетические исследования включали изучение у детей с ХГС характера распределения антигенов системы HLA I класса с определением наиболее значимых гаплотипов в предрасположенности к ВГС в узбекской популяции. Обследовано 30 детей с ВГС коренной национальности, проживающие в пределах Узбекистана. Среди значимых антигенов статистически достоверная разница ($P < 0,05$) в частоте встречаемости выявлена для следующих положительно ассоциированных антигенов: A25, A28, B16, Bw22. Антиген Cw4 играет протективную роль при ВГС.

При изучении вопроса наследственной предрасположенности, нами были изучены гаплотипы. Достоверная разница в частоте встречаемости была установлена для следующих гаплотипов: A3/B16, A3/B40, A10/B8, A11/B16, A28/B16, A9/Bw22, A11B1. Все вышеуказанные гаплотипы являются значимыми в передаче предрасположенности к ВГС. Полученные данные согласуются с данными М. А. Абдукадыровой (2), которая показала, что прогностическим критерием при ВГС является выявление в фенотипе следующих HLA антигенов: A28, B16, Bw22. Среди выявленных ею значимых гаплотипов, самый высокий показатель относительного риска наблюдается у гаплотипов A28/B16, A3/B16, A9/Bw22.

В последние годы, с учетом современных представлений о вирусных гепатитах, как иммунопатологических заболеваниях, в гепатологии все большее внимание стали уделять лекарственным препаратам, влияющим на репликацию вируса и иммунный статус. Среди них наибольшее применение получили препараты интерферона (25, 53, 71, 77).

В настоящее время практически все клиницисты склоняются к тому, что использование препаратов интерферона в комплексном лечении больных ХГС оказывает позитивный лечебный эффект. Терапия интерфероном ХГС приводит к уменьшению активности процесса примерно у половины больных (20, 137, 331, 351, 458).

Среди множества препаратов интерферона, нами был выбран для лечения хронических форм HCV-инфекции у детей интрон А, который вводили по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Лечение интроном А получали 20 детей с ХГС на фоне базисной терапии. По мнению ряда авторов (207, 306, 431) доза 3 млн МЕ в сутки считается оптимальной для лечения ХГС, так как она хорошо переносится больными. Контрольную группу составили дети с ХГС, получившие только базисную терапию.

Анализ результатов лечения показал положительное влияние интрона А на клинико-биохимические параметры. У больных ХГС, получивших ИФТ, после третьего месяца лечения прекращались жалобы на утомляемость, восстанавливался аппетит.

Иктеричность кожи большинства обследованных, имевших данный признак до лечения синдрома. Печень становилась мягче, уменьшалась в размерах. У некоторых больных исчезали телеангиэктазии и пальмарная эритема. Однако, клинические данные не могут быть показателем эффективности ИФТ, так как сравнение с контрольной группой не выявили статистически достоверного характера изменений.

Что касается биохимических показателей, то критерием эффективности применения интрона А может служить уровень аминотрансфераз. В середине курса терапии (5 - 7 недель) у 55% больных отмечалось некоторое усиление синдрома цитолиза (возрастал уровень аминотрансфераз). На подобные изменения при ИФТ указывали ряд авторов (140, 147). В основе цитолитического криза лежит гибель содержащих вирус гепатоцитов под воздействием стимулированных ИФТ цитотоксических Т-

лимфоцитов (147). По окончании курса ИФТ уровень АЛАТ статистически значимо ($P < 0,05$) был ниже, чем у детей контрольной группы, а спустя 3 месяца после лечения как уровень АЛАТ, так и АсАТ был ниже показателей контрольной группы ($P < 0,05$). Из других биохимических показателей, спустя 3 месяца после лечения средняя величина общего билирубина была чуть выше показателей нормы ($23,5 \pm 6,7$ мкмоль/л). Вместе с тем, показатели диспротеинемических сдвигов в сыворотке крови сохранялись.

Под влиянием ИФТ наблюдались положительные изменения показателей клеточного иммунитета. Дефицит общего количества Т-клеток и иммунорегуляторный дисбаланс, регистрируемый до начала лечения, значительно уменьшился к концу первого месяца лечения и исчезал по окончании терапии. У детей контрольной группы после базисной терапии отмечались положительные изменения иммунологических показателей. Однако сохранялся дефицит Т-лимфоцитов СД₃ и Т-хелперов СД₄.

Под влиянием интрона А наблюдались положительные изменения и показателей инт интерфероногенеза, проявляющиеся в повышении уровня ИФ - α и ИФ - γ относительно данных до лечения. Тем не менее, отмечались статистически значимые различия с контрольными показателями, что говорит о возможной недостаточности трехмесячного курса ИФТ и о целесообразности его продления до 6 - 12 месяцев.

Лечение интроном А сопровождалось возникновением ряда побочных эффектов, на что также указывали ряд авторов (49, 60, 85, 110, 186).

У 90% больных отмечался «гриппоподобный» синдром, проявляющийся повышением температуры тела у 90% детей, ознобом у 60%, головной болью у 40%. У 15% детей была тошнота и рвота, гематологические изменения у 40%. Эти побочные проявления возникали в первые приемы интрона А. Применение симптоматических средств хорошо их купировало и не требовало отмены препарата.

Непосредственно к моменту окончания ИФТ эффективность лечения была оценена у 20 детей. Отсутствие ремиссии констатировано в 60% случаев, первичная ремиссия наступила у 20% детей, в остальных случаях констатирована неполная ремиссия, то есть эффект от проводимой терапии наблюдался либо по вирусологическим показателям (исчезновение РНК HCV), либо

только со стороны трансаминаз (их нормализация). Только вирусологический ответ документирован у 15% детей и биохимический (без исчезновения РНК HCV) у 5%.

Через 6 месяцев после окончания лечения вирусологического ответа достигли 15% детей, а включая случаи стабильной ремиссии, исчезновение РНК HCV наблюдали у 25% детей. Нормализация трансаминаз отмечалась у 10% детей. Данные литературы показывают, что после ИФТ частота полной ремиссии - от 30 до 50%, а долговременной ремиссии - 12 - 30% (19, 84, 92, 116, 147).

Для сравнения мы проанализировали показатели трансаминаз и наличие у них РНК HCV 21 ребенка, которые получали базисную терапию. После окончания лечения полная ремиссия отмечалась у 9,5% детей, у 9,5% на фоне повышенной активности трансаминаз исчезала РНК HCV, а у 4,8% наоборот. Не ответили на лечение 76,2% детей. Спустя 6 месяцев после лечения отсутствие ремиссии наблюдалось у 90,5% детей. Отсутствие вирусной РНК на фоне нормальных значений трансаминаз определялось у 4,8% больных и у 4,8% - отсутствие вирусной РНК на фоне повышенных значений трансаминаз.

Учитывая длительный характер обострений при ХГС целесообразно назначение повторных трех месячных курсов интроном А, а, воз можно, и непрерывных 6 - 12 месячных курсов. Для решения этих вопросов необходимо дальнейшее наблюдение за детьми, пролеченными интроном А, а также испытание более продолжительных циклов терапии интроном А.

Таким образом, наши исследования позволили решить те задачи, которые были поставлены в начале работы. Определены особенности ОВГС, ХГС у детей, показано значение иммунитета, генетических маркеров, оценена эффективность ИФТ.

ВЫВОДЫ

1. У 10,5% детей, госпитализированных с диагнозом ОВГ и имевших в анамнезе трансфузии плазмы, крови и неоднократные инъекции, выявлялись маркеры ВГС. В 77,8% случаев ОВГС у детей клинически проявлялся безжелтушными и легкими формами, среднетяжелые формы встречались в 22,2% случаев. Тяжелые и злокачественные формы для ОВГС у детей не характерны.

2. Метод ПЦР, выявляющий РНК HCV, является тестом, без которого установить диагноз ОВГС не представляется возможным. При ОВГС вирусная РНК с помощью метода ПЦР выявляется в 100% случаев, антитела к HCV - в 88,9%.

3. Среди детей с диагнозом хронический гепатит в 36,2% случаев обнаруживаются маркеры ВГС. В 85,7% случаев ХГС у детей формируется как первично-хронический процесс, а в 14,3% - как следствие ОВГ.

4. Клинико-биохимически ХГС у детей протекал с геморрагическим синдромом, гепатоспленомегалией, внепеченочными проявлениями, синдромом цитолиза, нарушением пигментного обмена, диспротеинемией, выраженность которых зависела от степени активности процесса: у 47,6% детей с ХГС отмечалась минимальная активность, у 35,7% - низкая, у 14,3% - умеренная и у 2,4% - высокая.

5. У детей с заболеваниями крови в 83,3% случаев определяются маркеры ВГС. У гематологических больных с ВГС геморрагический синдром, гепатомегалия, спленомегалия более выражен, чем у детей с ХГС без заболеваний крови. У гематологических больных с ВГС диспепсические проявления отмечались в 100% случаев.

6. У детей с ХВГС выявляются следующие генотипы вируса 1 а, 1 в, 2в. Отмечено преобладание генотипа 1 в. вируса ГС, определяемого у 55,9% детей.

7. Маркерами предрасположенности к ХВГС у детей в узбекской популяции являются HLA антигены A28 и BW22. Значимыми гаплотипами - A3/B16, A3/B40, A1 0/B8, A1 1 /B1 6, A28/B16, A9/Bw22, A 1/ B16.

8. При ВГС у детей отмечаются нарушения в системе клеточного иммунитета, проявляющиеся снижением количества Т-лимфоцитов и иммунорегуляторных субпопуляций: Т-хелперов и

T-супрессоров. В сыворотке крови у больных отмечается повышение содержания IgG и IgM.

9. У детей с ХГС отмечается нарушения в системе интерфероногенеза, проявляющиеся снижением ИФ - α и ИФ- γ как в период обострения, так и в период ремиссии. В то же время, показатели сывороточного ИФ не менялись.

10. Применение интрона А в комплексном лечении детей с ХГС повышает эффективность терапии. По окончании трехмесячного курса лечения интроном А детей с ХГС у 35% исследуемых РНК HCV не определялась. В контрольной группе этот показатель составил 19%. Через 6 месяцев после лечения интроном А РНК HCV не определялась у 25% больных ХГС, в контрольной группе у 9,6%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больные с клиникой острого гепатита, в анамнезе которых упоминается о трансфузиях плазмы, крови и многократных инъекциях, подлежат обязательному обследованию на РНК HCV.

2. Всех больных с хронической патологией печени необходимо обследовать на антитела к вирусу ГС, в том числе и тех, у кого первоначально документируется другая природа заболевания печени.

3. Всем гематологическим больным показано исследование сыворотки крови на наличие маркеров ВГС.

4. Детям с ХГС целесообразно включение в терапию интрона А. Лечение рекомендуется начинать в условиях стационара и продолжать терапию в амбулаторных условиях.

5. Дети с ХГС, получившие курс ИФТ, должны обследоваться на РНК HCV в процессе лечения и после его окончания каждые 3 - 6 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдукадырова М.А. Особенности клиники вирусного гепатита С //Исте'дод. - 1999.- №3.- С.21- 22
2. Абдукадырова М.А., Абдужалилова Н.А., Кузихметова И.Ю. Прогностическое значение иммуногенетических факторов у больных вирусным гепатитом С //Аллергия, астма и клинич. иммунология - 1999- №12.-С. 24-26
3. Агафонов В.М., Зеленин К.Н., Новоселова Н.Л. Выявляемость маркеров ВГВ и ВГС и их клиническое значение у сотрудников отделения гемодиализа //Инфекционные болезни диагностика, лечение, профилактика.- СПб.,2000.-С.5
4. Акимкин В.Г., Лыцарь Б. Н., Скворцов С.В. Эпидемиологическая оценка частоты выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С в крови медперсонала крупного лечучреждения //Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиологии.-1997.-№3.- С.36-40
5. Алказак М., Муравьева Н. Н., Эглит А.Э. Опыт применения препарата «Урсосан» у детей больных вирусным гепатитом С // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб., 2000. - С.9
6. Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронического гепатита В (ХГ-8) и С (ХГ-С) //Новые направления в гепатологии.- СПб., 1996.- С.28
7. Аутоиммунный гепатит и хроническое воспалительное заболевание кишечника у молодой женщины с персистирующей HCV инфекцией /З.Г.Апросина, В.К.Кан, П.Е.Крель, Т.М.Игнатова //Вирусные гепатиты: достижения и перспективы.-М., 1998.-Вып.1 (2).- С.13-15
8. Арипходжаева Ф.А., Акалаева Р. Н. Вирусные гепатиты В.С и дельта у больных, находившихся на программном гемодиализе //Журн. микробиологии, эпидемиол. и иммунобиологии.- 1997.- №3.- С.106
9. ИФА-диагностика в разграничении гепатита С острого и хронического течения /А. Ю. Афанасьев, С.В. Зубов, Ю.Е.Жданов, А.В.Кривоустова //Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-1995.- №3.-С.12
10. Афанасьев А. Ю. Индикация антител к вирусу гепатита С с разделением на классы IgM и IgG и ее клиническое значение //Клинич. лаб. диагностика.-1996.- №2.-С.43-44
11. Афанасьева А.И. Критерии активности и остроты инфекционного /процесса при гепатите С по данным комплексной динамической индикации анти-HCV в ИФА //Новые направления в гепатологии. - СПб.,1996.- С.31
12. Бабаходжаев С.Н. Патогенетические механизмы формирования

- хронических вирусных гепатитов // Исте'дод.-1999.- №3(12).-С. 28-29
13. Бакеев Д. В., Ткачева С.В., Гайфуллина Э.Г. Опыт применения индуктора интерферона неовира в комплексной терапии вирусного гепатита С //Инфекционные болезни диагностика, лечение, профилактика.- СПб.,2000.- С.21
14. Балаян М.С., Полещук В. Ф. Вирусные гепатиты у приматов экспериментальное воспроизведение и естественная инфекция //Вирусные гепатиты: достижения и перспективы.- М.,1998.-Вып.3-4.- С.3-11
15. Баранова Е. Б., Харламова Ф. С., Чаплыгина Г.В. Диагностическое значение определения вирусной РНК у больных с острым и хроническим гепатитом С //Новые направления в гепатологии.- СПб.,1996.-С.36
16. Баранова Е.Б. Клинико-диагностическое значение обнаружения РНК- НCV при гепатите С у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук.- М., 1998.-20 С.
17. Басма А., Тен Кате Ф.Ю. Инфицированные вирусами гепатита С при наркомании - бомба замедленного действия //Рус. мед. журн.- 1996.- №9.-С. 568-570
18. Баширова Д.К. Клиника и лечение хронических вирусных гепатитов у детей //Казан. мед. журн.- 1991.-№3.-С.161 -171
19. Беляков В.Д., Акимкин В.Г., Лыцарь Б. Н. Частота выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С в крови доноров //Новые направления в гепатологии.- СПб., 1996.-С.45
20. Блохина Н. П., Возможности хронического гепатита С варианты, перспективы лечения после проведения одного курса интерферонотерапии //Вирусные гепатиты: достижения и перспективы.- М., 1998.-Вып.1.-С.9-12
21. Бондаренко А.Л. HLA и болезни.- Киров,1999.- 193 с.
22. Хронические гепатиты В и С: современные достижения науки и практики /Ф.Бонино, Ф.Оливер и, П. Коломбатто, М. Р.Брунетто //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-1994.-№2.-С.30-35
23. Смешанные формы В, С, Д гепатитов /Э. Ш.Боцвадзе, Т.К. Кацитадзе, М.А.Таварткиладзе //Новые направления в гепатологии. СПб.,1996.- С.52-53
24. Опыт лечения больных хроническими диффузным и заболеваниями печени (ХДЗП), ассоциированными с вирусным гепатитом С, итироном А /А. П.Васильев, В.В.Квасовка, Ю.Н.Родин и др. // Хронические заболевания печени - от вирусного гепатита до цирроза с портальной гипертензией.-Т., 1996.-С. 12
25. Васильев В.Б., Вязов С.О., Котова Е.Ю. Определение последовательностей нуклеотидов российского варианта вируса гепатита

С //Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.- 1994.-№1.- С.33-36

26. Вильнер Л. М. Интерфероны. Синтетические и природные интерфероны //Итоги науки и техники.Сер. Вирусология.- М.,1973.-С. 120

27. Виноградова Е.Н. Вирусный гепатит С.- СПб.,1996.- 22 с.

28. Вирусные гепатиты по материалам отделения интенсивной терапии клиники вирусных инфекций /Е. Н.Виноградова, А.А. Яковлев, Б. С.Сережин и др. //Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции.- СПб., 1997.-Т.1.- С.85- 95

29. Вирусные гепатиты В, С, Д и ВИЧ-инфекция у наркоманов /Н.Н. Власов, А. А.Яковлев, Е.Н. Виноградова, С.Н. Семенов //Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции.-СПб., 1997.- Т.1.- С.133-139

30. Вольф Л., Гаматскури Ш., Руфф Ж. Ш. Обнаружение РНК HCV в сыворотке крови с помощью однопробирочной одноэззимной полимеразной цепной реакции в сочетании с колометрическим //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 1994.- №2.-С.36-40

31. Значение клинического обследования у больных хроническим вирусным гепатитом С при нормальном уровне трансаминаз /Н.В.Воронкова, Е. И. Келли, Н. А. Мальшев, Н. П. Блохина //Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб., 2000.-С.56

32. Синдром холестаза и его коррекция при вирусных гепатитах у детей /Г.В. Выставкина, А.Г.Писарева, Т. Н. Сыроева, Г.В. Чаплыгина //Человек и лекарство.- М.,1998.- С.261

33. Диагностическое значение анти- HС V- I gM и IgG при остром гепатите С у детей Н. И.Гаврилова, Н.Н.Киселев, В.П. Мишин, А.В.Шустов //Педиатрия.- 1998.-№ 1.-С 11-13

34. Гендон Ю.З. Современные представления о вирусе гепатита С Обзор // Вопр. вирусологии.-1991.-№4.-С.268-275

35. Голосова Т.В., Сомова А.В. Серологическая диагностика вирусного гепатита С //Диагностика вирусного гепатита С.-М.,1992.-С.5-6

36. Гепатиты В, С и Д и их профилактика в учреждениях службы крови /Т В. Голосова, А.В.Сомова, С.Ю.Бондаренко И.А. //Гепатиты В. С и Д - проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики. - М.,1995.- С.36

37. Голосова Т.В., Сомова А.В. Обнаружение анти-HCV в группах риска у больных гепатитом в иммуноферментном анализе фирмы Abbott и Ortho //Клинич. лаб. диагностика.-1995.-№2.-С.20-21

38. Гольдберг Е.З., Фаворов М.О., Львов Д.К. Вирусный гепатит С //Вопр. вирусологии.-1992.- №2.-С.84-90

39. Полимеразная цепная реакция как один из компонентов комплексной диагностики вирусных гепатитов /М. П.Грудинин, Е.Н.Виноградова, М.М.Писарева и др. //Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции. -СПб., 1997.-Т.1.- С.22-32
40. Губкин С.В., Капралов Н. В. Электрофизиологическое исследование сыворотки крови больных ревматическими заболеваниями в сочетании с инвазией вируса гепатита С // Рос. гастроэнтерол. журн.- 1998.- №4.- С.171
41. Сероэпидемиологическое изучение распространенности гепатита С среди различных групп населения /А.Л.Гураль, В.Ф.Марневский, Т.А.Сергеева, В.Р.Шагинян //Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб., 2000.- С.71-72
42. Гылка Р., Цыбуляк С. Ближайшие и отдаленные исходы острого вирусного гепатита В и острого вирусного гепатита С // Новые направления в гепатологии.- СПб.,1996.-С.109
43. Хроническая инфекция культур клеток почки эмбриона свиньи (PS), вызванная вирусным гепатитом С /П. Г.Дерябин, Е.И.Исаева, С.О.Вязов и др. //Вопр. вирусологии.- 1997.- N 6.- С.259-263
44. Дмитриева Т.К. Клинико-лабораторная характеристика вирусного гепатита С у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук.-СПб., 1999.-26 с.
45. Особенности течения и терапии вирусных гепатитов В и С у детей со злокачественными новообразованиями и гемобластозами /А. К. Дрондина, Т.С.Никитина, Н.П. Ананьева и др.// Гепатиты В, С и D – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики. М., 1995.-С.50
46. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. - М., 1996.- 239 С.
47. Вирусные гепатиты В и С у лиц пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС /С. В.Жаворонок, М.И. Михайлов, И.А.Крысенка и др. //Новые направления в гепатологии: Тез. междунар. симп.- СПб., 1996.-С.140
48. Жданов К. В., Лобзин Ю.В., Мукомолов СЛ. " Носительство" вирусов гепатит В и С у лиц молодого возраста //Новые направления в гепатологии.- СПб., 1996.- С. 141
49. Холестирамин в лечении больных вирусным гепатитом Ю.А.Желудков, А. А. Арова, О.В.Тюринна, А.В. Петров //Человек и лекарство.-М., 1998.- С.271
50. Желудкова О.Г, Бухнов А.Ф., Финногенова Н. А. Диагностика и лечение хронического гепатита С у детей больных злокачественными новообразованиями //Пед патрия. -1996.-№4.- С.42-45
51. Хронический вирусный гепатит В и С у детей со

злокачественными новообразованиями: результаты лечения интроном А /О.Г.Желудков а, М.Г.Русанова, Т.А.Ишкова и др. //Вирусные гепатиты.- 1998.-№2.-С.11 - 15

52. Жибурт Е.Б., Бельгесов Н.В., Данильченко В. В. Сравнительная характеристика тест-систем для определения антител к вирусу гепатита С //Вопр. вирусологии.-1996.-№2.-С.61 -63

53. Влияние терапии река бинантным интерфероном-2 (ронколейкином) больных ХГС на иммунологические показатели /А. Т.Журкин, СЛ. Фирсова, И. В. Хомченко и др. //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт тол. - 2000.-№1.-С.22

54. Монотерапия больных хроническим гепатитом С рекомбинантным интерлейкином - 2 (ронколейкином) /А.Т.Журкин, СЛ. Фирсов, И. В.Хомченко и др. //Инфекционные болезни диагностика, лечение, профилактика.- СПб., 2000.-С.87

55. Серологический профиль в разные фазы гепатита С /С.В.Зубов, С.Н.Соринсон Ю.Е. Афанасьев //Иден Пастера в борьбе с инфекциями.- СПб., 1995.-С.86

56. Дифференциальная диагностика вирусных гепатитов /А.М.Иванова, М. А.Абдукадырова, Х.Х. Миркасымова и др. //Хронические заболевания печени - от вирусного гепатита до цирроза с портальной гипертензией.- Т., 1996.-С. 19

57. Иванова А.М., Рахимов Р. А. Специфические методы диагностики вирусных гепатитов и их целенаправленное использование //Исте'дод.- 1999.-№3(12).-С.49-51

58. Распространенность вирусных гепатитов В и С среди доноров крови, больных и медицинского персонала /В.Г.Ивашкин, А.В.Калинин, А.С.Ивлев и др. //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. - 1993.-№2.- С.34-38

59. Ивашкин В.Т., Фесенко О. В. Прогресс в гепатологии //Рос. журн. гастроэнтерол.-1994.-№3.-С.91 -102

60. Терапевтическая эффективность интерферона-? 2А (роферона - А) при хронических гепатитах С /В.Т. Ивашкин, В.В.Горбаков, Б.Н. Лыцарь, А. П. Васильев //Терапевт. арх.- 1997.-№8.- С.31 -37

61. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах /В.Т.Ивашкин, С.Н.Маммаев, А.О. Буеверов и др. //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 2000.-№5.-С.7-11

62. Проблема гепатита С в многопрофильном стационаре /А.С.Ивлев, Н.Л.Крылов, А.И.Хазанов и др. //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.- 1994.- №2.-С.21-24

63. Игнатова Т. М., Серов В. В., Апросина З. Г. Клинико-морфологическая характеристика хронического гепатита С: анализ 105 наблюдений //Новые направления в гепатологии.- СПб., 1996.-С.160

64. Игнатова Т. Хронические вирусные гепатиты В и С //Врач.-1998.- No7.- С.16-18
65. Извекова В. А., Чередниченко Т. В. Клинико-патогенетическое значение оценки фагоцитарной активности моноцитов при вирусных гепатитах у детей //Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 1996.- №5.-С.60-64
66. Каганов Б.С. Вирусный гепатит В: достижения и проблемы //Рос. педиатрический журн.- 1998.-№1.- С.50-61
67. Иммунологическая характеристика больных вирусными гепатитами /З. Н.Кинго, А.А.Яковлев, Е.Н.Виноградова и др. //Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции.-СПб., 1997.-Т.1.-С.15-21
68. Распространение генотипов вирусного гепатита С в Санкт-Петербурге и их клиническая характеристика /О.И.Киселев, А.А.Яковлев, Е. Н. Виноградова и др. //Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции.-СПб., 1997.-С.53-61
69. Козлов Т. Его называют ласковым убийцей //Мед. газета.-2000.- №73.- С.12-13
70. Критерии хронизации при вирусных гепатитах С и В+С по данным ультразвукового исследования /В. Н. Козько, Г.И.Градиль, В.А.Мишенин и др. //Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб.,2000.-С.115
71. Кокарева Л.Н., Змызгова А.В., Шалыгина Н.Б. Интерферонотерапия больных хроническим вирусным гепатитом: факторы, влияющие на результаты лечения //Терапевт. арх.- 1996.-No2.- С.10-14
72. Выборочная интерферонотерапия при остром гепатите В у больных с повышенным риском хронизации /О. В. Корочкина, М.В.Неумоина, С.Н.Соринсон, В.В.Малиновская //Гепатиты В, С, и D.- М.,1995.-С.70
73. Коршунов П.П. Клинико-лабораторные и морфологические критерии диагностики различных форм вирусного гепатита С у лиц молодого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук.-СПб., 1998.-20 с.
74. Котовим М.М., Камзычаков А. И. Клинико-морфологические аспекты этиотропной терапии хронических вирусных гепатитов у детей //Человек и лекарства.- М., 1998.-С.287
75. Кошиль О.И., Жданов К.В., Лабзин Ю.В. Некоторые клинико-иммунологические изменения у бессимптомных носителей вирусов гепатитов В и С //Новые направления в гепатологии.-СПб., 1996.- С.202
76. Противовирусная терапия хронических гепатитов В, С и D /П.Е.Крель, Т.М.Игнатова, В.П. Кузнецов и др. //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1995.- №3.-С.125-126
77. Крель П. Е., Игнатова Т.М., Алросина З.Г. Опыт лечения

хронического гепатита С интерфероном - ? 2в человеческим лейкоцитарным интерфероном - ? и комплексом цитокинов //Клинич. фармакол. терапия. - 1996.- №1.-С.24-27

78. Крель П. Е. Интрон Ав лечении вирусных гепатитов //Вирусные гепатиты: достижения и перспективы.- 1998.-№2(3).- С.3-8

79. Сравнительное исследование HCV РНК в разные фазы гепатита С /А. В.Кривоустова, Н. А.Селиванов, А.Ю.Афанасьев, Н.М.Травина //Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.- 1997.-№ 5.-С. 149

80. Генотипы вируса гепатита С у больных гемофилией /С.Н.Кузин, Л.А.Мажуль, И. Б. Снегирева и др. //Вопр. вирусологии.-1996.-№ 2.- С.63- 65

81. Куш А.А., Маселова О.В., Атанадзе С.Н. Выявление антигенов вируса гепатита С в материалах больных с помощью моноклональных антител //Гепатит В,С,Д.- М., 1997.- Т.1 1. -С.121-122

82. Сравнительное изучение РНК вируса гепатита С методом ПЦР в ткани печени и в сыворотках крови больных хроническим гепатитом С /А.А Куш, А.С.Логинов, Е.И.Самохвалов и др. //Рос. гастроэнтерологический журн.-1998.- №4.-С.78-79

83. Лабзин Ю.В., Жданов К. В. Этиотропная терапия гепатитов В, Д и С //Журн. эпидемиол. и инф. бол.-1997.-№6.-С.42-46

84. Лабзин Ю.В., Рудакова А.В. Терапия ?-интерфероном хронического гепатита С: фармакологический анал из //Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб., 2000.-С.144

85. Логинов А. С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Хронический вирусный гепатит С //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 1994.-№2.- С.63-65

86. Применение гептрала в лечении хронических заболеваний печени /А.С.Логинов, Л. Ю.Ильченко, А. В. Петраков и др. //Рос. гастроэнтерол. журн.- 1998.-№4.- С.79-80

87. Лопаткина Т.Н., Филатова Н. Н., Попова И. В. Значение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления латентной инфекции вирусами гепатита В и С при болезни Шегрена //Новые направления в гепатологии.- СПб., 1996.- С.223

88. Лопаткина Т.Н. Клиника гепатита С // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы.- М.,1997.- С.12- 16

89. Луговская С.А. Хронический вирусный гепатит и гемопозы //Лаборатория.-1999.-№1.- С.8-9

90. Львов Д.К. Распространение генотипов вируса гепатита С, циркулирующих на территориях Северо- Западной и Центральной России //Вопр. вирусологии.-1995.-№6.-С.251-253

91. Львов Д.К. Вирусные гепатиты // Вестн. Рос. АМН.-1996.-№6.-

С.25-29

92. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита.- М.,2000.- 423 с.

93. Мариевский В.Ф., Гураль А.Л., Шагинян В.Р. Гепатит С как проблема внутри больничных инфекций //Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб., 2000.-С. 1 59

94. Мартынюк Г.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика гепатита С на территории Северо-Западной Украины: Автореф. дис. канд. мед. наук.- М., 1997.-27 с.

95. Масалова О. В., Атанадзе С. Н., Калинин Т.И. Иммунохимические свойства и специфичность моноклональных антител в отношении N и C- концевых участков рекомбинантного белка нуклеокапсида вируса гепатита С //Вопр. вирусологии.- 1996.-No 4.- С.150-153

96. Михайлов М. И., Полова О. В., Павова И. П. Маркеры инфицирования вирусного гепатита С и методы их выявления //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.- 1995.- No2.-С.21- 26

97. Михайлов М. И., Полова О. В. Метод полимеразной цепной реакции в лабораторной диагностике гепатитов В и С //Клинич. лаб. диагностика.- 1997.-№7.-С.9- 11

98. Михайлов М.И. Лабораторная диагностика вирусных //Лаборатория.- 1999.- № 1.-С. 3-6

99. Михайлова Е.А., Ядрихинская В. Н., Савченко В.Г. Постгепатитные апластические анемии //Вирусные гепатиты: достижения и перспективы.-1998.-№2.- С.8-11

100. Моисеенко Е.И., Гавриленко Т.Ф., Маякова С.А. Интрон А в лечении хронических вирусных гепатитов у детей с онкологическими заболеваниями и //Человек и лекарство.-М., 1998.-С.299-300

101. Молочкова О.В., Гаспарян М.О., Баранова Е.Б. Гепатит С у детей //Человек и лекарство.- М., 1998.-С.300

102. Мукомолов Г.Л., Валькова С.Л., Чайка Н.А. Вирусные гепатиты.- СПб., 1992.- 96 С.

103. Мукомолов С.Л. Вирусный гепатит С. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика: Автореф. дис. д-ра мед. наук.- М.,1994.- 36 С.

104. Диагностическое значение определения антител класса IgM к ядерному белку вируса гепатита С /С.Л.Мукомолов, А.А.Яковлев, А.А.Колобов и др. //Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции.- СПб., 1997.- Т. 1.- С.61 - 70

105. Мураднazarова Т.Б., Коннова О. А., Шукуров А.Д. Экстракорпоральные методы терапии хронических гепатитов //Хронические заболевания печени от вирусного гепатита до цирроза с портальной гипертензией.- Т., 1996.-С.25-26

106. Мусабаев И.К., Мусабаев Э.И. Дифференциальная диагностика, рациональное лечение и профилактика гепатитов А, В, С, Д, Е, G.- Т., 1999.- 86с.

107. Вирусный гепатит С и его роль в патологии печени /Э. И.М. усабаев, М. В.Кан, Э.М.Мустафаева, И.Г.Бондаренко // Хронические заболевания печени - от вирусного гепатита до цирроза с портальной гипертензией.- Т.,1996.-С.28-29

108. Мусабаев Э.И. Интрон А в комплексном лечении хронического вирусного гепатита В и С //Хронические заболевания печени - от вирусного гепатита до цирроза с портальной гипертензией.-Т., 1996.- С.29-30

109. Диагностика различных форм хронической HCV- инфекции у детей /Ф.И.Нагимова, Д.К. Баширова,Н.К. Камалова, Ф.М.Хусаннова // Инфекционные болезни диагностика, лечение, профилактика.- СПб.,2000.- С.72 -173

110. Надинская М.Ю., Подымова С.Д., Буеверов А.О. Оценка эффективности препарата гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза // Новые направления в гепатологии.-СПб.,1996.- С.268

111. Несвижский Ю.В., Воробьев А. А. Особенности персистирующего гепатита у ликвидаторов последствий аварий на Чернобыльской АЭС //Новые направления в гепатологии: Тез. Межд. симп. №92.- С.276

112. Нетесова И.Г. Встречаемость серологических маркеров вирусных гепатитов Д и С у пациентов и медперсонала гематологического отделения городской больницы //Впр. вирус ологии.- 1997.-№1.-С.27-31

113. Неумина Н.В. Клиническое значение исследования комплекса генетически полиморфных белков крови у больных вирусными гепатитами: Автореф. дис.канд. мед. наук. - М.,1983.-21 с.

114. Нидерау К. Интерферон и эссенциальные фосфолипиды в лечении хронических вирусных гепатитов В и С //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 1998.-N S.-С.67-68

115. Хронический HCV -гепатит с нормальным уровнем аланиновой трансаминазы интерферонотерапия или активное наблюдение? /И.Г.Никитин, С.Л.Кузнецов,Г. И.Сторожаков, О. Д. Молляева // Клинич. ме д.-1998.-№6.-С.41-45

116. Нисевич Н.И., Милованов А. П., Гришина М.Э. Отдаленные наблюдения за детьми с хроническим вирусным гепатитом //Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.- 1993.-№5.-С. 14- 16

117. Лечение рекомбинантным а2-?? терфероном детей с хроническими гепатитами В и С /Н.И.Нисевич, В.Ф. Учайкин, Т.В.

Чередниченко и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни.-1996.-
№3.-С.36-39

118. Нурмухаметова Е.А. Генетическое разнообразие вируса гепатита С: значение для патогенеза, лечения и предотвращения заболевания //Рус. мед. журн.-1996.-№1.-С.53

119. Нурмухаметова Е.А. Частота инфицированности вирусами гепатита В и С детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями //Гепатиты В, Д, С и G - проблема изучения, диагностики, лечения и профилактики.- М., 1997.-С.159- 160

120. Пальцев А.И., Минуськина Е.И., Непомнящих Д.Л. Клинико-лабораторные особенности и дифференциальная терапия хронических В и С вирусных гепатитов, ассоциированных с описторхозной инвазией //Рос. гастроэнтерол. журн.- 1998.- №4.-С.180-181

121. Парнес Е.Я. Цирроз печени //Рос. мед. журн.-1999.-№1- С.45-51

122. Подымова С.Д., Буеверов А.О. Гепатит С: современные подходы к диагностике и лечению //Рус. м. ед. журн. -1996.-№1.-С.4-8

123. Попова О.В., Гинзбург А.Л., Михайлов М.И. Метод ПЦР-анализа для диагностики и изучения гепатитов В и С //Новые направления в гепатологии.- СПб., 1996.-С.306

124. Клинико-морфологические сопоставления вирусных гепатитов-микст (по материалам инфекционной больницы №30 им. С.П.Боткина /В. К.Пригожина, Н. В. Андреева, Е.В. Степанова и др. //Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции. -СПб.,1997.-Т.2.- С.3-7

125. Клиническое течение и особенности диагностики вирусного гепатита С /А.С. Прилуцкий, Э.А. Майля и, И.А. Зайцев и др. //Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб., 2000.- С.206

126. Проскурина Т.В., Глазунов А. В., Жиляев Е.В. Внепеченочные ревматические проявления у больных, инфицированных вирусом гепатита С //Новые направления в гепатологии.-СПб., 1996.-С.315

126. Радюк С. Н., Мацевич Г.Р. Полимерная цепная реакция в диагностике туберкулеза //Клинич. и лаб. диагностика.-1997.- №7.-С.11-15

128. Раков А.Л., Хазанов А. И. Вирусные гепатиты диагностика, профилактика, лечение: Метод. рекомендацни.- М., 1997.-31 с.

129. Рафальский В. В. Клиническое применение препаратов интерферона - Смоленск,1997.-118 с.

130. Рахимов Р. А. Эпидемическая значимость доноров - больных хроническим гепатитом С //Хронические заболевания печени от

вирусного гепатита до цирроза с портальной гипертензией.-Т., 1996.- С.34-35

131. Ребенок Ж.А., Яговдик-Тележная Е. Н. Новые возможности терапии хронического гепатита С //Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб., 2000.-С.213

132. Рейзис А.Р. Нурмухаметова Е. А. Вирусные гепатиты у детей с онкогематологическими заболеваниями и //Медицина для всех.- 1996.- №1.- С.24-27

133. Рейзис А.Р., Дрондина А.К., Никитина Т.С. Препараты урсодезоксихолевой кислоты в терапии холестазов при вирусных гепатитах у детей //Эпидемиол. и инф. бол. 1997.-№ 1.-С.49-51

134. Рейзис А. Р., Нурмухаметова Е. А. Лечение вирусных гепатитов В и С у детей с онкогематологическими заболеваниями препаратами интерферона-α //Вирусные гепатиты: достижения и перспективы.-1998.- №3-4.-С.21-26

135. Романцов М., Ершов Ф., Коваленко А. Индукторы интерферона перспективы применения в клинике //Врач.-1999.-№2.-С.36-39

136. Частота обнаружения маркеров гепатитов В и С у детей с заболеваниями крови /А.В. Русанович, М.А. Черновецкий, М.И.Римжа и др. //Инфекционные болезни диагностика, лечение, профилактика.-СПб., 2000.- С.218

137. Рыжанкова И. Н., Рудновская Н.Н. Терапия интерфероном больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.-СПб., 2000.- С.220

138. Сапрунова Н.Р. Распределение антигенов системы HLA и функциональное состояние печени и коры надпочечников у больных псориазом с выявленными маркерами гепатита В: Автореф. дис.канд. мед. наук.-М.,1994.-16 с.

139. Свальный В. Новая формула лечения гепатита С //Мед. газета.-1999.-№60.-С.6

140. Святский Б. А. Вирусный гепатит С у детей. Клиника, морфология, иммунитет и лечение рекомбинантным интерфероном: Дис. д-ра мед. наук. - М.,1995.- 247 с.

141. Серов В.В. Современная классификация хронических гепатитов //Рус. мед. журн.-1996.-№3.-С.179-182

142. Сивачева И.Л. Характеристика вирусных гепатитов //Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции.-СПб., 1997.- Т. 2.-С.44-46

143. Смирнов А.В. Клиника, особенности течения и исхода вирусного гепатита С у детей с соматической патологией: Автореф. дис. канд. мед. наук.-М.,1995.- 29 с.

144. Соболевская О.Л. Сравнительный анализ частоты

хронизации при микст-гепатите В+С и моноинфекциях В и С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 1995.-№ 3.- С.221

145. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты в клинической практике.- СПб., 1996.- 148 С.

146. Соринсон С.Н., Селиванов Н. А., Корочкина О.В. Гепатит С: механизмы многолетней персистенции вируса и фазы течения инфекционного процесса //Клинич. мед.-1997.- №1 О.- С.27-30

147. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты.- СПб., 1998.-331 с.

148. Сторажаков Г.И., Никитин И.Г. Хронические вирусные заболевания печени - системные инфекции //Терапевт. арх.-1998.- №2.- С.80-82

149. Хирургическая патология при острых и хронических вирусных гепатитах/Б. В. Стуков, А. Е. Борисов, В.А.Котляр, Ф. Е. Юхимик//Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции.-СПб., 1997.-Т.2.- С.31-33

150. Особенности клинического течения и диагностики хронического гепатита С у больных с гемобластозами /О.Н. Сыцкевич, Н.Д.Коломиец, Н. А. Ключарева и др. //Педиатрия.-1998.-№4.-С.35-37

151. Тарасов К.В., Цвиркулова С. Ю., Бехтерева Т.А. Применение полимеразной цепной реакции для субтипоспецифической диагностики вируса гриппа А //Бюл. Рус. АМН.- 1995.-№9.-С.22-24

152. Тео К.Г. Вирусология и серология гепатитов //Вопр. вирусологии.-1993.-№5.-С. 194-198

153. Эффективность неовира в лечении гепатита В. С у детей с онкогематологическими заболеваниями /Т.Г.Ткаченко, И.Н.Сонина, Н.В.Дмитриева и др. //Человек и лекарство.- М.,1998.-С.317

154. Состояние системы интерферона у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии /А.К.Токмалаев, О.В.Макашова, Л.Е.Павлова, В.В.Малиновская // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.-СПб.,2000.-С.256

155. Частота обнаружения антител к вирусу гепатита С в различных возрастных группах населения Северо-Восточной Украины /Т. А.Трецкая, И. В.Шахгильдян, Т.Л.Яшин а и др. //Вопр. вирусологии.- 1993.-№3.-С.137-138

156. Туляганова Ф.Т. Клинико-иммунологические особенности вирусного гепатита В у лиц узбекской популяции: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Т.,1994.- 18 с.

157. Турсунова Д. А. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С и организация эпидемиологического надзора за ним: Автореф. дис. канд. мед. на ук.-Т.,1999.-18 с.

158. Маркеры гепатитов С и В среди различных групп населения

- Южного Узбекистана /С.Э.Умиров, А. М. Миртазаев, А.Я. Бурнев и др. //Эпидемиология и инфекционные бол.-1997.-№3.-С.44-45
159. Оценка активности путей инфицирования вирусами гепатитов В и С /С.Э.Умиров, А.Я.Бурнев, О.М. Миртазаев и др.//Мед. журн. Узбекистана.-1999.-№2.- С.40-41
160. Устькачкинцев В.А. Клиника, течение и исходы вирусного гепатита С у детей: Автореф. дис. канд. мед. на ук.-М.,1992.-15 с.
161. Этиологическая структура острых вирусных гепатитов у детейна современном этапе/В. Ф. Учайкин, Б. С.Каганов, Э. И. Левина и др.// Педиатрия.- 1981.-№1.-С.8-12
162. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.Ф. Вирусные гепатиты у детей.-М.: Медицина, 1994.-305 с.
163. Гепатит С у детей первого года жизни /8.Ф. Учайкин, Т.В.Череди иченко, Е. Б.Баранова, А.Е.Гущин //Эпидемнол. и инф. болезни.-1997.-№2.-С. 29- 33
164. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей.- М.:Медицина,1998.-140 с.
165. Гепатит С у детей: Пособие для врачей /В.Ф.Учайкин, Т.А.Даминов, Т.В. Чередниченко и др. - М.:Медицинв.-1999.- 240 с.
166. Фаворов М.О. Антитела к вирусу гепатита С класса IgM и IgG //Вопр. вирусологии.-1991.-№4.- С.281- 284
167. Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гу рто во й Б.А. Вирусные гепатиты у беременных.- М.:Медицина,1990.-С.150-165
168. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) /Н.А.Федоров, Ю.С.Суханов, А.Х. Асади Мобархан, М.И.Артемьев. - М.: Медицина,1996.-34 с.
169. Федуняк О.И., Федуняк И.П., Мусатов В. Б. Динамика заболеваемости вирусными гепатитами по данным инфекционной больницы №3- им. С.П.Боткина за 1992 - 1995 гг. //Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции.- СПб., 1997.- Т.2.- С.42-44
170. Хазанов А.И. Клинико-лабораторные возможности диагностики острых вирусных гепатитов //Рос. мед. вестн.- 1996.- №1.- С.22-29
171. Харт В. Вирусный гепатит С: современное состояние проблемы //Рус. мед. журн.- 1996.- №1.-С.48-50
172. Ходжаев Ш. Х., Абдукалырова М.А. Некоторые данные по исходам острого вирусного гепатита С //М ед. журн. Узбекистана.-1994.- №5.- С.47-50
173. Ходжаев Ш. Состояние диагностики и дифференциальной диагностики вирусных гепатитов в Узбекистане // Исте'дод.-1999.-№5.- С.56-58
174. Хорват Г.Н., Алтыбаев У.А., Маликов А.М. Исследования серологических маркеров вируса гепатита В и С у больных хроническими

заболеваниями печени // Хронические заболевания печени - от вирусного гепатита до цирроза с портальной гипертензией.- Т., 1996.- С.43

175. Худайбердыев Я.К., Камбаров Ф. Х. Значение эндоскопии и гепатобиопсии при вирусных гепатитах //Исте'дод.-] 999.- №3.- С.58-60

176. Распространенность маркеров гепатотропных вирусов при хронических заболеваниях печени /Т. М. Царегородцев, М.М.Зотина, Т. И. Серова, Г.Н.Якимчук //Рос. гастроэнтерол. журн.-1998.- №4.-С. 85

177. Цая А.Дж.Новая классификация хронического активного гепатита //Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол., колопроктол.-1995.- №2.- С.46-52

178. Чешик С.Г., Шкурка Т.В., Знойко О. О. Сочетанная острая HBV и HCV- инфекция и влияние полинаркомании //Новые направления в гепатологии.- СПб., 1996.- 426 с.

179. Шахгильдян И.В., Кузин С.Н., Вязов С.О. Эпидемиология гепатита С в России и других странах СНГ. Роль естественных путей передачи вируса гепатита С //Новые направления в гепатологии.-СПб., 1996.-С.441

180. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М. Медицина, 1999.-859 с.

181. Значение антигенов HLA в патогенезе острого вирусного гепатита В у лактирующих женщин /А.П. Шимолин, Т. В.Печеницына, М.Д. Ахмедова, Х.А. Абдукадырова // Хронические заболевания печени - от вирусного гепатита до цирроза с портальной гипертензией.- Т.,1996.- С.44-45

182. Шувалова Е.П., Антонова Т. В. Биохимические аспекты патогенеза вирусных гепатитов //Терапевт. арх.- \ 996.-№2.-С.8-10

183. Встречаемость маркеров и гепатотипическое разнообразие вируса гепатита С в Западной Сибири /А. В. Шустов, В.П. Мишин, Н.Н.Киселев и др. //Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб., 2000. - С.297

184. Интерфероновый статус в оценке течения вирусных гепатитов /А.А.Яковлев, М.Г.Романцев, Е.Н.Виноградова и др. //Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции.- СПб.,1997.-С.95-100

185. Антитела класса IgM к корковому антигену вируса гепатита С как показатели репликации вируса гепатита С при хроническом гепатите /О. И. Яхонтова, С.Л. Мукомолов, В. А. Плотникова, З.Ю.Хромяя //Рос. гастроэнтерол. журн.- 1998.-№4.-С. 187

186. Яхонтова О.И., Валенкевич Л.Н., Шубина М.Э. Вирусный гепатит С. Профилактика, диагностика и лечение //Рос. мед. журн.-1999.- №1.-С.52- 54

187. Abrignalli S. Cellular immune reactions against hepatitis C core antigen in chronic hepatitis C // *Gastroenterology*.- 1985.- Vol.108,N.6.- P.1957- 1958

188. Aiyama T. Sequence analysis of hypervariable region of hepatitis C virus (HCV) associated with immune complex in patients with chronic HCV infection // *J.Infect.Dis.*-1996.-Vol.174,№6.-P.1316-1320

189. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type chronic liver disease / T.Akahane, M.Kojima, T.Sugai, M.Sacamoto//*Ann. Intern.Med.*- 1994.-Vol. 120.-P.748-752

190. Al-Andal M.N., Kessie G. Serological diagnosis of hepatitis C virus in patients with liver disease in Saudi Arabia // *Diagn. Microbiol.Infect.Dis.*- 1997.-N.27(3)-P.69-73

191. Antibody to hepatitis C virus and liver disease in volunteer blood donors /A.Albert., L.Chemello, D. Cavaletto et al // *Ann. Intern. Med.*-1991.- Vol. 114.- P.1010-1012

192. Albiouh G.S., Kenny-Wash E., Murray F. Taundice is a good prognostic factor in acute hepatitis infection // *Gastroenterology*.-1997.- Vol.112,N2.-P.1208

193. Defection of antibody to hepatitis C virus in prospectives fouowed transfusion recipients with acute and chronic non A non B hepatitis / H. J.Alter, R.H.Purceu, J.W.Shinetal // *New Eng.J.Med.*- 1 989.-Vol.321.-P.1494-1500

194. Risk factors for acute hepatitis in the US and association with hepatitis C virus infection /M.J.Alter, S. C. Hadler, F.Judson et al //*JAMA*.- 1990.- Vol.264.-P.2231 -2239

195. Alter M.J., Margolis N.S., Krowczynski K. The natural history of community- acquired hepatitis C in the United States. The sentinel counties chronic non- AA, non-B, hepatitis study team //*New. Eng.J.Med.*-1992.-Vol. 327.-P.1899- 1905

196. Alter M.J. To C or not to C: ther a the question //*Blood*.-1995.-Yol. 85.- P.1681 -1695

197. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C in the West //*Semin.Liver.Dis.*--1995.- Yol.15,N.1.-P.5- 14

198. Evidens that use of second genetalion hepaatitis C antibody assay prevents additional cases of transfusion transmitted hepatitis /S.K.Aoki. J.K.Kuramoto, S.Anderson et al //*J. Yirol. Hepatitis*.-1994.-N.1.-P.73-77

199. Areias T. Zichen planus and chronic hepatitis C:exacerbotion of the lichen under interferon-alpha-2a therapy // *Eur.J.Gastroenterol.*-1996.-Vol.8.- P.825- 828

200. Arico M., Maggiore G., Silini E. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia // *Blood*.-1994.-P.2919-2922

201. Ariska-Nasr T., Pichardo-Bahena R., Castaneda B. Hepatitis C: A

- disease with a wide morphological spectrum //J.Cln.Gastroenterol.-1996.-Vol.22, N.2.-P.121 -125
202. Balat Z., Perillo R., Roddenberry Z. Hepatitis C RNA in liver of chronic hepatitis C patients before and after interferon alpha treatment //Gastroenterol. - 1993.- Vol. 104.-P. 1472-1477
203. Quantitative liver parameters of HCB infection:relation to HCV genotypes viremia and response to interferon treatment / G.Bauardin, A.Manzin, F.Gostra et al //J/Hepato l.-1997.-Vo l.26, N.4.-P.779-786
204. Detection of anti-HCV antibody (3-d generation test) and HCV-RNA in seroconversion of acute hepatitis C/J. M. Barrera, M.G.Erciua, B.Francis// Hepatology- 1994.-Vol. 26.-P.237
205. Battegay M. Immunity of hepatitis C virus:A further pice of the puzzle//Hepatology.-11996.-Vol.24,N.4-P.961-964
206. Becherer P. R. Viral hepatitis:what have we learned about risk factors and transmission? //Postgrad.Med.-1995.-Vol.98,N.1.-P.65-74
207. Bekkering F., Brower T., ZeruxRoels G. Ultrarapid hepatitis C virus clearance by daily high dose interferone ill non-responders to standart therapy //Hepatol.-1997.-Vol. 26.-Pt.2.-P.415
208. Virus titre and histological inflamention activity in chronic hepeticis C / M.Bernardi, A.Glauser, H. Kupferschmidtetal // Schwier. Med.Wochenschr.- 1996.-Suppl., Vol.79.-P.30-35
209. Bertoletti A., Elios M. M., Boni C. Different cytokine profiles on tra hepatitis T cell in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection//Gastroenterology.-1997.-Vol.112,N. 1.-P.193-200
210. Bhattacharya I. Management or hepatitis C staggering cats at QUEENSA//Lancet.-1997.-Vol. 349,N.9057.- P. 1002
211. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease /Z.Biancone, M.Monache, C. Ricchi, F. Pallone //Gut.-1997.-Vo l.41.-P.485
212. Blum H.E. Variants of hepatitis B,C and D viruses:molecular biology and clinical significance //Digestion.-1995.- Vol.56,N. 2.-P.85-95
213. Bonkosky H. Other options for treatment of hepatitis C // NIH Consenss Development conference on the Management of Hepatitis.-1997.- P.106-108
214. Brechot C. Hepatitis C virus b,cirrosis and hepatocellular carcinoma // Hepatology.-1997.-Vo l.25,N.3.-P.772- 775
215. Brink N.S., Chopra R., Perrons C.T. Acute hepatitis c infection in patients under going therapy for haematological malignancies:a clinical and virological study //Br.J.Haematol. - 1993.-P.498-503
216. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis/J.Вгнiх, J.M. Barrera, X.Calvet et al
217. Bruno S., Siline E., Crosigani A. Hepatitis C virus genotypes and risk

of hepatocellular carcinoma in cirrosis //Hepatology.-1997.-Vol.35.N.3.-754-755

218. Bukh J., Miller R.H., Pucel R. H. Genetic heterogenic of hepatitis C virus Quasispecies and genotypes // Semin. Liver. Dis.-1995.-Vol.15.N. 1.-P.41-63

219.Camarero C., Marto S.T., Delgado R. Horizontal transmission of hepatitis virus in households of infected children // J. Pediatr.-1993.-N.123.-P.98-99

220. Caramelo C., Bartolome T., Albalate M. Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialyses patients: value of HCV RNA and liver enzyme levels // Kidney Int.- 996.- Vol.50.- P.2027-2031

221. Caselman W., Eisenburg T., Meyer M. International symposium on Viral hepatitis liver disease.-Houston,1990.-494 p.

222. Cesaro S., Petris M.G., Rossetti F. Chronic hepatitis C virus infection after treatment for pediatric malignancy //Blood.-1997.-Vol.90.-P.1315-1320

223. Chai T., Prior S., Cooksley W Infection of human bone marrow stromal cells by hepatitis B virus implication for viral persistence and the suppression of hematopoiesis //J/Infect.Dis.-1994.- N.4.- P.871

224. Chemello Z., Cavalle Z., Casarin S. Persistent hepattis C viraemia predicts late relapse after sustained responce to interferon alpha in chronic Bepatitis C// Ann.Intern.Med.-1996.- Vol.124.- P. 1054-1060

225. Choo Ch.- H., Sheen Y.S., Liaw Y. The role of hepatitis C virus in furminat viral hepatitis and area with endemic hepatitis A and B // Gastroenterology.- 1994.- Vol. 107.-P.189-195

226. Isolation c DNA clone derived from blood-Borne non A, non B hepatitis viral genome /Choo Ch.-H., Q. Kuo, A.Weiner., L. Overby// Science.- 1989.vol.244.-P.369

227. Chronic hepatitis with normal level of inotransfease:clinical and histological investigations / C.G.Cliolon, K. Morgan, G.Catinis //Gastroenterol. Hepatol. Update.-1998.-Vol. 1.- P.23-24

228. Coelho-Zittle E., Teffers Z.T., Bartholomew M. Correlation of HCV-RNA levels in serum and liver of patients with chronic hepatitis C.//J.Hepatol.- 1995.-Vol.22,N.2.-P.248-249

229. Colquhoun S.D. Hepatitis C: a clinical update // Arch.Surg.-1996.-Vol.131,N. 1.-P. 18-23

230. Conry-Cantilena C., Van Raden M.,Gibble T. Routes of infection viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection // N.Engl.J.Med.-1996.-Vol.334.-P. 1691 -1696

231. Cooreman M.P. Hepatitis C virus: biological and clinical consequences of gentic heterogeneity // cand.J.Gastroenterol. -1996.-Vol.218.-Supple.-P.1 06- 11 5

232. Coroneos E. Fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C

- viral infection // *Amer.J.Kidney. Dis.*-1997.- Vol.29,N. 1.-P.1 32-1 35
233. Cosserat T. Immunological disorders in C virus chronic hepatitis // *Nephrol. Dial.Transplant.*-996.-Vo 1.11 – P.31-36
234. Craxi A., Amasio P., Schalm S. // *Hepatology.*-1992.-Vol.16.- P.1322- 1326
235. Cuthbert J.A. Hepatitis C. progress and problems review // *Clinical Microbiology Reviews.*-1994.-N. 5.-P. 505-532
236. Czaja A.T. Autoimmune hepatitis evolving concepts and treatment strategies// *Dig.Dis.Science.*-1995.-Vol.40.-P.435-456
237. Czaja A.T., Strettell M. D., Thomson Z.T. Association between alleles of the major histocompatibility complex and type I autoimmune hepatitis // *Hepatology.*-1997.-Vol.25.-P.31 7-323
238. Risk factors associated with a high seroprevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors/ M.A.Darwish, T..Raoul, Rushdy et al // *Ann J. Trop.Med. Hyg.*- 1993.-Vol.49.-P.440-447
239. David X.R., Blank P., Pageaux G.P. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus infection // *Gastroenterol.Clin.Biol.*-1995.-Vol. 119,N.2.-P.1 50-155
240. Davis G., Balart L., Schiff E. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha // *N.Eng.J.ed.*-1989.-Vol.32 1.-P.15001-1506
241. Davis G. Predictive factors for a beneficial response // *National Institute of Health Conference on Hepatitis C.*-Bethesda,1997.-P.147
242. De Mitri M., Poussin K., Baccarini P. Treatment of chronic hepatitis C // *Lancet.*-1995.-Vol.345.-P.413-415
243. Diago M., Zapater R., Tuset C. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus:sexual and ansexual contacts // *J.Hepatol.*-1996.-Vol.25.-P.125 -128
244. Dianzani F., Antonella G., Capobianchi M. R. The Biological basis for the clinical use of interferon // *J.Hepatol.*-1990.-Vol.11.-Suppl. 1.-P.5-10
245. Dibenedetto S.P., Ragusa R., Sciacca A. Incidence and morbidity of infection by hepatitis c virus in children with acute lymphoblastic leukaemia// *Eur.J.Pediatr.*- 1994.-P.271 -275
246. DiBisceglie A., Martin P., Kassianides C. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C:a randomized double-blind, placebo-controlled trial// *N. Eng.J.Med.*-1989.-Vol. 321.-P. 1506-1510
247. DiBisceglie A.M. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma // *Semin.Liver.is.*- 1995.-Vol. 15,N.q.-P.64-69
248. Diepolder H., Zachoval R., Hofmann R. Possible mechanism involving T- lymphocyte response non structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection // *Lancet.*-1995.-Vol.346.-P. 1006-1007
249. Analyses of hepatitis C virus isolated by serotyping and genotyping/ L.Door, B. van Klater., I. Piko. W.Quint // *J.Clin. Microbiol.*-1996. - Vol.34,N.7.-P.17 84- 1787

250. Dubois F., Desenclos T.C., Mariote N. Hepatitis C in a french population- based survey, 1994:seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution and risk factors //Hepatology.-1997.-Vol.25,N.6.-P.1490-1497
251. Durand T.M., Tadoul M., Cervoni E. Hepatitis C //Lancet.-1998.-351.-P.1209
252. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and discuss /G.Dusheiko, H.Schmilovitz-Weiss, D.Brown et al //Hepatology.-1994.-Vol.19,N.1.-P.13-17
253. Em E.K., Yuh K., Nakamuri K. Possibility of contribution to chronicity of HCV infection of apoptosis in peripheral specific T-cells for HCV-related antigen// Gastroenterology.-1997.-Vol. 112.-P. 1260
254. Esteban R. International Symposium on viral Hepatitis and Liver Diseases: Abstracts.-Houston,1990.-160 p.
255. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus /R.Esteban, T. Lopel, I. Genesca et al //Ann. Intern.Med.- 1991.-Vol.115.-P.443-449
256. Eyster M. E., Alter H.G., Aledort L. M. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) //Ann.Intern Med.-1991.-V.115.-P.764-768
257. Farci P., Purcell R.H. Models of the role of the humoral immune response in the persistence and pathogenesis of chronic hepatitis C virus infection //Therapy in liver disease.-Bari,1995.-P.127-131
258. Feicht H.G., Schroter M., Louner B. The influence of age on the prevalence of hepatitis C virus subtypes 1a and 1b //J.Infect.Dis.-1997. -Vol.175,N.3.- P.685-689
259. Ferai C., Gigon M., Samuel D. Treatment of hepatitis C //Gastroenterology.- 1995.-Vol.108.-P.1088-1096
260. Fergion S., Piperno A., Cappellini M. D. Hepatitis C virus and periphria Cutanea tarda: evidence of a strong association //Hepatology.-1992.-Vol. 16.- P.1322-1326
261. Vertical transmission of hepatitis C virus infection / B. Fishler, G.Linch, S. Lindgren et al //Scand.J.Infect.Dis.-1996 -Vol.28.-P.353-356
262. France M. Transmission of hepatitis C virus from mother-to-infant //Pathol. Biol.-1994.-N.42.-P.593-600
263. Fridlander L., Van Thiel D. H., Farukih New approach to HCV treatment - recognition of disease process as systemic viral infection rather than as liver disease //Dig.Dis.Sci.-1996.-Vol.41.,N.8.-P.1678-1682
264. Fried M. W., Hoognagle G.H. Therapy of hepatitis C // Semin.Liver Dis.- 1995.-Vol.15,N.1.-P.82-91
265. Fuschi P., Almasio P., Di Marko. Should patients with chronic hepatitis C who relapse after interferon be retreated //J/Hepatol.-1997.-Vol.25.-

266. Hepatitis C virus infection in Italian intravenous drug users: Epidemiological and clinic aspects /B.Galeassi, A.Tufano, E.Barbierato, F.Bartolotti // *Liver*.- 1995.-Vol. 15,N.4.-P.209-213
267. Gerken G., Teuber G., Goergen B. Interferon alpha retreatment in chronic hepatitis C // *J.Hepatol*.-1995.-Vol.22.-P. 118
268. Hepatic and extrahepatic HCV-RNA strands in chronic hepatitis C, different patterns of response to interferon treatment / B.Gil, C.Qian, I.Riozu-Bol, et al//*Hepatology*.-1993.-Vol. 18.-P.1050-1054
269. Giovanini M., Tagger A., Ribero M. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction // *Lancet*.-1990.-335.- P.1166
270. Gitnick G. Hepatitis C. What progress//*Scand.I.Gastroenterol* -1992.-Vol. 27.-Suppl. 1.-P. 50-54
271. Giuberti T. Long-term follow up of anti-hepatitis C virus antibodies in 11 patients with acute non A non B hepatitis and different outcome of liver disease //*Lancet*.-1992.-Vol.2.N.12. -P.94-99
272. Significance of different types of hepatitis in the development of chronic viral hepatitis and liver cirrhosis due to viral hepatitis C in Gennany /T.Goeser, U.Fox, H.Hiuer et al //*Dtsch. Med.Wochenscm*.-1995.-Vol.170.-P/1070- 1073
273. Efficacy of screening donors for antibody to the hepatitis C virus to prevent transfusion associated Bepatitis /A.Gonzaler,R.Esteban,P.Madoretal //*Hepatology*- 1995.-Vol.22,N. 2.-P.439-4 46
274. Goodman Z.D., IsBak K.G. Histopathology of hepatitis C virus infection // *Semin. Liver Dis*.-1995.-Vol.115,N. 1.-P.70-81
275. Levels of hepatitis C virus RNA liver histology in chronic type C hepatitis /S. C.Gordon, V.R. Kodali, A.Silveiman et al // *Ann.J.Gastroenterology*.-1994.- Vol.89.-P.1 458- 1 461
276. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus /M.Goto, S. Fujiama, Y. Faura et al // *J.Gastroenterol.Hepatol*.-1994.-Vol. 19,N. 1.-P.13-18
277. Greenberg H., Pouard R., Zutwick J. Effect of human leucocyte interferone on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis//*N. Eng. J.Med*.-1976.-Vol. 295.-P.517-522
278. Guinness P., Bishop G.P. Detections of serum hepatitis c virus RNA in HCV antibody-seropositive volunteer blood donors //*Hepatology*.-1992.-Vol.15.- P.19-25
279. Hecktrann T.G., Engelhardt A., A.Druschky A. Hepatitis c assozuerte vaskulitische mononeuritis multiplex (in German) //*Dtsch. Med.Wochenschr*.-1997.-Vol. 122.-P.259-261
280. Heptostall T., Mortimer P. P. New virus, old story //*Lancet*.-1995.-Vol.345, N.8950.-P.599-660

281. Hiroishi K., Kita H., Kojima M. Cytotoxic T-lymphocyte response and viral load in hepatitis C virus infection //Hepatology.-1997.-Vol.25,N.3.-P.705-713
282. Hoofnagle T., DiBisceglie A. The treatment of chronic viral hepatitis //New Eng.J.Med.-1997.-Vol.336.-P.19-22
283. Molecular biology of the hepatitis C viruses:implications for diagnosis development and control of viral disease /H. Houghtoll, A.Weiner, G. Kao, Q.Choo // Hepatology.-1991.-Vol.14.-P.381-388
284. Hu K. Q., Yu C.H., Vierling J. Direct detection of circulating Hepatitis C virus RNA using probes to the 3' Untranslated region //J.Clin.Invest.-1992.-Vol.89.- P. 2040-2045
285. Inchauspe G. Protection and defense mechanisms in HCV infection //Nephrol.Dial. Transplant.-1996.-Vol.11 -P.6-8
286. Isebe K., Imoto M., Fukuda Y. Hepatitis C virus infection and genotypes in Japanese hemophiliacs //Liver.- 1995.-Vol.15,N.3.-P.131-135
287. Isono E., Yamauchi K., Haruta I. Epidemiology of hepatitis C //J.Gastroenterology, Hepatology/-1995.-Vol.10,N. 1.-P.24-29
288. Issaragrisil S., Kausman O., Thongput A. Association of seropositivity for hepatitis and aplastic anemia in Thailand // Hepatology. - 1997.0Vol.25,N.5.- P.1255-1258
289. Jadoul M. Transmission routes of HCV infection in dialysis//Nephrol. Dial. Transplant.-1996.-Vol.11.-P.36-38
290. Jay H., Hoognagle, Adrian M. Di Bisceglie The treatment of chronic viral hepatitis //J.Drug Therapy. -1995.-Vol.336,N.5.-P.347-356
291. Johnson R.T., Gretch D. R., Yamabe H. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis virus infection //N.Eng.J.Med.-1993.-Vol.328.-465-470
293. Jont P., Roudot-Thoraval F., Dhumeaux D. Comparative efficacy of interferon alpha in cirrhotic and non-cirrhotic patients with non-A,non-B hepatitis //Gastroenterology.-1994.-Vol. 106.-P.686-690
293. Jurado A., Cardaba B., Fara P Autoimmune hepatitis type 2 and hepatitis C virus infection study of HLA antigens//J. Hepatolog.-1997.-Vol.26,N.5.- P.983-992
294. Kage M., Shimamadu K., Nakashima E. Long term evolution of fibrosis from chronic hepatitis to cirrhosis in patients with hepatitis C: morphometric analysis of repeated biopsies //Hepatology.-1997.-Vol.25.N.4.-P.1028-1031
295. Kanto T., Hayashi N., Takehara T. Density analysis of hepatitis C virus particle population in the circulation of infected hosts //J.Hepatology.-1995.- Vol.22,N.4.-P.440-448
296. Etiology of sporadic acute and fulminant non-A non-B viral hepatitis in North India/P. Kar,S. Bushchiraja,A. Narang,A.Chakravarty//Indian.J.

Gastroenterology.-1997.-Vol. 16,N.2.-P.43-45

297. Kim J., Lee M., Chin Y. Interferon alpha versus interferon alpha and lamivudine in the treatment of chronic active hepatitis B // VIII International Symposium on viral hepatitis.-Madrid,1998.-121p.

298. Koff R.S., Dienstag J.L. Extrahepatic manifestation of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease //Semin. Liver Dis.-1995.-Vol.18,N.1.- P. 101-109

299. Koskinas J., McFarlane B M., Nomi-Hria K.T. Cellular and humoral immune reactions against autoantigens and hepatitis C viral antigens in chronic hepatitis C //Gastroenterology.-1994.-Vol. \07.-P.1 436-1 442

300. Kruger M., Boker K., Zeidler H. Treatment of hepatitis B-related polyarteritis nodosa with janciclovir and interferon alpha-2b //J/Hepatol. -1997.-Vol.16.- P.935-939

301. Analyses of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus quasispecies nature and buogant densities of maternal virus population./T.Kudo, Y. Yanascc, M.Ohshire et al //J Med. Virol. -1997.-Vol.51,N.3.-P.225-231

302. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis./ G.Kuo, Q.Choo, G.Alter et al // Science.-1989.-Vol.2 44.- P.362-364

303. Vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) detected by HCV-RNA analysis /T. Kuroki, A. Nishiguchi, K. Furuca et al // Gut.-1993.-Vol34,(suppl).- P. 52-53

304. Lai M.E.Evaluation and antibodies to hepatitis C virus in a long-term prospective. Study of post transfusion hepatitis among thalessemic children:comparison between horst and second generation assay // J.Pediatr.Gastroentterol.Nutr.1993.-Vol.- 1, N4.-P.458-464

305. Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus / J.Lam, F.McOmish, S.Burns et al //J. Infect.Dis.- 1993.- Vol.167.- P.19-22

306. Lam N., Neumann A., Gretch D. Dose dependent acute clearance of hepatitis genotype I virus with interferon alpha //Hepatology.-1997.-Vol.26.- P.226 - 231

307. Lampertico P.Rumi M., Romeo R. A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon alphia-26 in patients with acute transfusion- associated hepatitis C// Hepatology- 1994.-Vol. 19.- P.19 -22

308. Law T. Y. Hepatitis C virus:from epidemiology and molecular virology to immunobiology //Hepatology.- 1994.-Vol.20.-P.760-762

309. Le X., Zhou X., Dai X. Evaluation of interferon alpha-2b for the treatment of relapsed hepatitis C //Hepatology.-1996.-Vol.24.-P.536

310. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center/D. Lee, H.Tamal, F.Regenstein, R.Peniuo //Dig.Dis.Sci.-1997.-Vol.42,N.1. - P.1 86-192

311. Lemon S. M. Targeting the achilles hell of hepatitis C virus //Hepatology.- 1997.-Vol.25,N.4.-P/1035 -1037
312. Lemon S.M., Thomas D. Vaccines to prevent viral hepatitis //N.Eng.J.Med.- 1997.-Vol.336,N.3.-P.196-205
313. Fulminat or subfulminat non-A.non-B viral hepatitis:The role of hepatitis C and E viruses /T.Liang, L.Jettters. R. Reddy et al //Gastroenterol.- 1993.- Vol.1 04.-P.556-562
314. Liang T.G. Combined therapy for Hepatitis C infection //The New Eng.J.Med.-1998.-Vol.330,N.21.-P.34 1
315. Libert A., Meisel H., Kraas W. Early antibody response against hypervaiable region I is associated with acute selflimiting infections of hepatitis C virus // Hepatology.-1997.-Vol.25.-P.1245- 1249
316. Possible role of high titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus /H.H.Lin, J.Kao, H.Hsy et al //J.Infect.Dis.-1994.-Vol.169.- P.638-641
317. Interferon alpha-rb for chronic hepatitis C: effect of dose increment and duration of treatment on response rates /R.Lin, E.Roach. H.Zimmerman et al //J.Hepatology.-1995.-Vol. 23.-P.487-496
318. HCV replication in mononuclear ceus stimulates anti-HCV-secreting B cells and reflects nonresponsiveness to interferon-alpha /H.Long, B.Coergen. K. Buschengelde, G.Gerken //J.Med.Virol.-1995.-Vol.46,N.4.-P.31 4-321
319. Mahaney K., Tedeschi V., Mattens G. Genotypic analysis of hepatitis C virus in American patients //Hepatology.-1994.-Vol.20,N.6.-P.1405-1411
320. Makris M., Preston F., Triger D. A randomized controlled trial of recombinant interferon alpha in chronic hepatitis C in hemophilia //Blood.- 1991.-Vol.78,N.7.-P.1672.-1677
321. Malaguarhera M., Pestuccia S., DiFasio. Serum betta 2- microglobulin in chronic hepatitis C //Dig.Dis.Sci. - 1997.- Vol.42.-P.762-766
322. Manns M.P., Obermayer-Stroub P. Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology //J. Viral Hepatitis.-1997.-Vol.4.- P.42-47
323. Manns M.R. Viruses and autoimmune hepatitis //New trends in hepatology.- London,1996.-P.32-42
324. Manns M.P., Obennayer-Stroub P. Cytochromes P 450 and uridine triphosphate-glucuronosys transferases: model autoantigens to study drug-induced, virus induced and autoummune liver disease //Hepatology.-1997.- Vol.26.-P.1054-1066
325. Manns M.P.Autoantibodies in chronic hepatitis:Diagnostic reagents and scientific tools to study etiology, patogenesis and cell biology //Progr. liver.D is.-1994.-Vol.12.-P. 137- 156
326. Manzin A., Candela M., Paolucci S. Presence of hepatitis C virus (HCV) genomic RNC and viral replicative intermediates in bone marrow and

- peripheral blood mononuclear cells from HCV-infection patients//Clin. Diagn.Lab.Immunol.-1994.-N.2.-P. 160
327. Marcellin P., Boyer N., Giosfra E. Recombinant human alpha interferon in patient with chronic non -A, non-B hepatitis //Hepatology. -1991. -Vol. 13. - P.393-397
328. Marcellin P., Poutean M., Martinet-Peignoux M. Lack of benefit of exsulating dosage of interferon alpha in patients with chronic hepatitis C//Gastroenterology.-1995.-Vol.109.-P. 156 -165
329. Marcellin P. Treatment of patients with normal ALT levels //National Institute of Health Conference of Hepatitis C.-Bethesda, 1997.-267 p.
330. Marcellin P., Levy S., Erlinger S. Therapy of hepatitis C;patient s with normal aminotransferase levels //Hepatology.-1997.-Vol.26.-Sup. 1.-P.1335 -1339
331. Marcellin P., Boyer N., Gervais H. Long term histologic improvement and disappearance of illtrahepatic HCV RNA after alpha interferon therapy in patients with chronic hepatitis C// Ann.Intarn. Med. - 1997.-Vol.25.-P.345-348
332. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C /M.Martinot-Peighoux, P.Marcellin et al //Hepatology.-1995.-Vol.22.-P/1050-1056
333. Marwick C. Hepatitis C is focus of NIH consensus panel //JAMA.- 1997.- Vol.277, N.16.-P.1 268- 1269
334. Are asymptomatic blood donors with indeterminate results on RIBA 3 reallyable to transmit HCV infection /M.L. Mateos, E.Lasa // Hepatology.- 1999.-Vol. 23,N.3.-P.357-358
335. McBride A.T., Mali I., Clee W. Hepatitis C and injecting drug use in prisons (letter) //Br.Med.J.-1994.-Vol.309.-P.876
336. Evaluation of liverhistology ALT elevation and HCV RNA liver in patients with chronic hepatitis C /S.McCormick, Z.Goodman., C.Maydonovitch, M.Sjoren //Am. J.Gastroenterology.- 1996.-Vol.91.-P.1516-1522
337. Meyer-Wyss B., Bianchi Z., Mantegani A. Hepatitis C virus genotype 1b is associated with more extensive fibrosis but not inflammatory activity in liver biopsies of patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology.-1997.- Vol.112., N.2.-P.1333
338. Milella M., Sautantonio I., Pietromatera G. Rivavirin plus IFN is IFN alone in treatment of either non-responder or relapser patients with chronic hepatitis C//International Viral Hepatitis Liver Disease Symposium. - Rome,1996.-P.146- 148
339. Mizuno Y., Suzuki K., Mori M. Study or need lestick accidents and hepatitis C virus infection in health care workers by molecular evolutionary

analysis//J/Hosp. Infect- 1997.-Vol.35,N.2.-P. 149- 154

340. Mussale G. Different clinical haviors of acute HCV-infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response //J/Clin. Invest.-1996.-Vol.98,N.3.-P.706- 714

341. Mochizuke K., Hayashi N., Katayama K. B7 /BB-1 Expression and hepatitis activity in liver tissues of patients with chronic hepatitis C //Hepatology.- 1977.-Yol.25.N.3.-P.713-719

342. Mondelli M. U. Is there a role for immune responses in the pathogenesis of hepatitis C ? //J.Hepatology.-1996.-Vol. 25,N.2.-P.232-235

343. Monteleone P. M., Andrzejewski C., Kelleher T. F. Prevalence of antibodies to Hepatitis c virus in transfused children with cancer//Am.J/Pediatr.Hematol. Oncol.-1994.-N.16.-P.309-313

344. Monteon F.J. Interferon alpha-2b in renal transplant recipients with viral chronic hepatitis: a pilot study //Transplant. Proc.-1996.-Yol.28,N.6.-P.3306- 3308

345. Moonka O., Henzel B., Gute K Quantitative assessment of hepatitis virus RNA in peripheral blood mononuclear cells duing therapy with interferon - a- 2a //Viral Hepatitis.-1998.-Vol.5.-P.27-33

346. Moradpour O., Blum H. Hepatitis C and G //New trends in hepatology.- London,1997-P.10-26

347. Morita T. Detection of hepatitis C virus RNA in circulating immune complexes by RT-RCR // Hepato -Gastroenterology.- 1996.-Vol.43,N.9.-P.582-585

348. Renal failure associated with hepatitis C virus infection:improvement in renal function after treatment with interferon-a /P.Z.Moses, E.Krawitt, W.Aziz, H.Corwin //Dig.Dis.Sci.-1997.-Vol.42,N.2.-P.443-447

349. Non - A, non -B hepatitis and antibody to hepatitis C virus / J.Mosley, R.Lach, B.Hollinger et al //JAMA.-1990.-Vol. 263.-P.77-803

350. Mountz J.D. The role of programmed cell death as an emerging new concept for pathogenesis of autoimmune disease //Clin. Immunol.Immunopathology.- 1996.-Vol.80,N.3.-P.2-14

351. Moussalli T., Opolon P., Pounard T. Management of hepatitis C //J. Viral Hepatitis.-1998. 0Vol.5.-P.73-82

352. Quantitative detection of hepatitis C virus genome in liver tissue and circulation by competitive reverse transcription-polimerase chain reaction /H. Nakagawa, H.Shimomura, I.Hasui, T.Tsujih //Dig.Dis.Sci.-1994.-Vol.39.-P.225-233

353. Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistency normal ALT levels /M.Natio, N.Hayashi, H.Hagiwara et al // Hepatology.-1994.-Vol.19,N.4.-P.871-874

354. Negro F., Abate M., Mondarine A. The fluctuations of hepatitis C virus RNA and IgM anti-HCV (core) serum levels correlate with those of

alanine aminotransferases during the hepatitis relapses of patients treated with interferon //J. Viral Hepatitis.-1995.-Vol.2,N.4.-P.171 -174

355. Lack of monomeric IgM anti-hepatitis C virus (HCV)-core antibodies in patients with chronic HCV infection / F Negro, H. Froonen, G. Michel et al//J. Viral Methods.-1996.-Vol.60,N.2.-P. 179-182

356. Nelson D.R., Marousis C.G., Davis G.Z. The role of hepatitis C virus- specific cytotoxic T lymphocytes in chronic hepatitis C //J.Immunol.-1997.-Vol. 158.-P.1473-1481

357. Ohnishi H., Nagari N. Immunological mechanisms of impaired liver regeneration in fulminant hepatitis C failure (FHF) //Gastroenyerol.Jpn., 1993.-Vol.28,N.6.-P.819

358. Ohno T., Lau T. Y.N. The «gold-standard» accuracy and the current concepts: hepatitis C virus genotype and viremia //Hepatology.-1996.-Vol.24,N.5.- P.1312-1316

359. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants vertical transmission of hepatitis C virus collaborative study group /H.Ohto, S.Ferazawa, N.Sasaki et al // N.Eng.J.Med.-1994.-Vol.330.-P.744-750

360. Olyny K.J.K., Bacon B. R. Hepatitis C: recent advances in understanding and management //Postgrad. Med.-1995.-Vol.98,N.1.-P.79-92

361. Omata M., Takano S. A randomized controlled trial of interferon beta treatment for acute hepatitis C //Viral hepatitis and liver disease.-Tokio,1994. - P.601-603

362. Orito E., Mizmami M., Suzuri K. Clinic hepatology: Hepatitis C, interferon alpha therapy for individuals with normal alanine aminotransferase levels before treatment ?//Etal.J.Hepatol.: Gastroenterol. -1996.-Vol.12.-P.58-61

363. Posguinelli C., Hoenberger J.M., Chung T. Hepatitis C virus and E2 protein expression in transgenic mice //Hepatology.-1997.-Vol.225,N.3.-P.719-728

364. Immunological disorders in C virus chronic activehepatitis: a prospective case-control / J.Pawlotsky, M.BenYahia, C.Andre et al //Hepatology.-1994.- Vol.19.-P.841-848

365. Pawlotsky J., Roudot-Thoraval F., Simmonds P. ExtraBepatic immunologic manifestations in chronic Hepatitis C and hepatitis C virus serotypes // Ann.Intern.Med.-1995.-Vol.122.-P.169- 173

366. Pawlotsky J., Darthui F., Remire J. Significance of anti-hepatitis c virus core IgM antibodies in patients with chronic hepatitis C //J/Med. Virol.-1995. - Vol.47,N.3.-P.2 85-291

367. Pawlotsky J., Tsakiris L., Roudot-Thoraval F. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C//J.Infect.Dis.-1995.-Vol.171,N - P 1607-1610

368. Pawlotsky J.Measuring hepatitis C viremia in clinical samples: can

we trust the assays? //Hepatology.-1997.-Vol. 126.N. 1.-P.1-4

369. Payen T., Izoret I., Galindo Y. A comparison of three interferon alpha - 2B regimens for retreatment of patients with chronic hepatitis C with prior complete response followed by relapse: a controlled randomized trial // Hepatology.-1996.-Vol. 24.-P.273

370. Picciotto A., Brizzolara R., Karnpo N. Two year interferon retreatment may induce a sustained response in relapsing patients with chronic hepatitis C// Hepatology.-1996.-Vol. 24.-P.273

371. Pirson Y. Hepatitis C infection in renal transplant patients :new insights and unanswered question //Nephrol. Dial.Transplant.-1996.-N. 11.-Sipp 1.4.-P.42-45

372. Pol S., Thiers V., Nousbaum T. B. The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients // Gastroenterology.-1995.-Vol. 108.N.2.-P.581 -584

373. Hepatitis C virus infection in pregnancy and the risk of mother-to-child transmission ; S. Polywka , H. Feuclit,B.Zolner// Etrr.J.Cli n. Microb iol.In fect. Dis.-1997.- Vol.6.N.2.-P.1 21 -124

374. Poynard T., Bedossa P., Chevolier M. A comparison of three interferon alpha-2b regimes for the long-term treatment of chronic non -A, non-B Hepatitis//N. Engl.J.Med.-1995.-Vol.332.-P.1457- 1462

375. Poynard T., Leroy Y., Conard M. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C:effects of dose and duration//Hepatology.-1996.-Vol.24.-P.778-789

376. Poynard T., Opolon P. Hepatitis C: somber views on natural history and optimistic views of interferon treatment?// Hepatology.-1998.-Vol.26.N.5.- P.1443- 1444

377. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chaine reaction /M/Prieto, V.Olaso, C.Verdu et al //Hepatology.- 1995.-Vol.22.- P.413-417

378. Purcell R.H. Hepatitis C virus: historical perspectives //EFMS Microbiol. Rev.-1994.- Vol. 14,N.3.- P.181- 192

379. Quiroga T. A., Herrero M., Castillo T. Long term follow-up study of serum IgM antibody to Hepatitis C virus (HCV), HCV replication and liver disease outcome in chronic hepatitis C // J.Infect. Dis.- 1994.-Vol.170, N.3.- P.669-673

380. Ratzan K.R., Gregg M.B., Hanson B. \Epidemiology of hepatitis C//Amer.J. Epidem.-1971.- Vol.94.- P.425-434

381. Rauta G., Cojocar L., Micu L. The treatment of chronic hepatitis of HCV etiology wit alpha interferon associated with ursodeoxycholic acid (UDCA)//YIII International Symposium on viral hepatitis.- Madrid,1998.-86p.

382. Hepatitis C in patients under going liver transplantation/A.Read, E.Donegan, J.Lake et al// Ann. Intern.Med.-1991.- Vol.114.- P. 282-284

383. Reesink H.V., Willem H. Hepatitis virus.- Basel, Karger,1994.- 212 p.
384. Reherrmann B. Differential cytotoxic T-lymphocyte responsiveness to the hepatitis B and C viruses in chronically infected patients//*J.Virol.*-1996.- Vol.70,N.10.-P.7092-7102
385. High sustained response rate and clearance viraemia in chronic hepatitis C after treatment with interferon alpm-2b for 60 weeks/O.Reichard, U.Foberg, A. Fluden et al //Hepatology.- 1994.-Vol. 19.-P.280-285
386. Resnick R.H., Koff R. Hepatitis C related hepatocellular carcinoma. Prevalence and significance //Arch.Intern.Med.-1993.-Vol.153.- P. 1672- 1677
387. Rodriguez-Cuartero A., Garcia-Vera E., Gomes-Cerro A. Hepatitis C virus and sjagrens syndrome //Infection.-1994.-Vol.22,N.6.-P.415-416
388. Rodriguez-Ingo E., Tomas T. F., de Soria V.G. Hepatitis C and G virus infection and liver dysfunction after allogenic bone marrow transplantation results from a prospective study //Blood.-1997.-Vol.90.-P.1326-1331
389. Roggendorf M. New development in diagnosis of viral hepatitis //Internist.- 1995.-Vol.36,N.2.-P.133-138
390. Roithinger F.X., Auinger S., Kirchgatterer A.. A lethal course of chronic hepatitis C glomerulonephritis and pulmonary vasculitis unresponsive to interferon treatment //Amer.J. Gastroenterol.-1985.-Vol. 90,N.6.-P. 1006-1009
391. Romeo R., Pol., Demeret C. Evidence of non-A, non-B, non-C infection in chronic hepatitis by polimerase chain reaction testing for hepatitis B and C virus //J.Hepatol.-1995.0Vol.22,N.2.-P. 125-122
392. Anti-HCV seroprevalence in pregnant women in France/F.Roudot-Thoraval, J.Defonges et al //Gut.-1993.-Vol.34 suppl 2.-P.55-56
393. Hepatitis C virus infection in sexually promiscuous groups /A.Sancher- Quijano, C.Rey, I.Agnado et al //Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.-1996.-Vol.9.-P.610-612
394. Sansonno D. Immunochemical and biochemical studies of circulating immune complexes isolated from patients with acute and chronic hepatitis virus infection //Em.J.Clin.Invest.-1996.-Vol.26,N.6.-P.465-475
395. Schalm S., Brouwer T. New antiviral and treatment strategies for Hepatitis C//Therapy in liver diseases.-Barselona,1997.-P.331-334
396. Schlipkoter U., Roggendorf M., Rossnofer R. //International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease:Abstracts.-Houston,1990.- P.149
397. Schmidt W.N., Wu P., Han T. Distribution of hepatitis C virus (HCV) RNA in whole blood and blood cell fractions: plasma HCV RNA analysis underestimates circulating virus load //J.Infect. Dis.-1997. - Vol.176,N.1. -P.20 - 26

398. Seef L., Buskel-Bales Z., Wright E. Long term mortality after transfusion non-A,non-B Hepatitis //N. Engl.J Med.-1991.-Vol.327.-P.1906-1911
399. Serfaty L., Nousbaum J.B., Elghouzzi M.H. Prevalence, severity and risk factors of liver disease in blood donors positive in a second generation antihepatitis C virus screening test //Hepatology.-1995.-Yo 1.21.-P.725-729
400. Serfaty L., Aumaitre H., Chazoniieres O. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus -related cirrhosis //Hepatology.-1998.-Vol.27.- P.1 435- 1440
401. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic and histologic features /A.Sharif, C.Conry-Cantilena, H.Alter et al //Ann.Intern. Med.-1995.-Vol. 123.-P.330-337
402. Hepatitis C /A.Sharara, C. Hunt, T. Hamilton //Alm. Intern.Med.-1996.- Vol. 125.-P.658-668
403. Sherlock Sh., Dooley O. Diseases of the liver and biliary system //Blackwell Scientific Publications.-Oxford,1993.-P.313
404. Sherlock S., Dooley T. Diseases of the liver and biliary system.-London,1997-287 p.
405. Sherman K., Sjogren M., Creager R. Thymosin alpha i plus nterferon combination therapy for chronic hepatitis C: results of randomized controlled trial //Hepatology.-1996.-Vol.24.-P.42
406. Shet S. F., Flamm S.Z., Gordon F. D. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection //Aln.J.Gastroenterol.-1998.- Vol.93.-P.44-48
407. Shimizu Y. K., Weiner A.T., Rosenblatt T. Early events in hepatitis C virus infection in chimpanzees //Viral Hepatitis and liver disease.-Baltimore,1990.- P.393-396
408. Neutralizing antibodies against hepatitis C virus and the emergence of neutralization escape mutant viruses / Y.Shumizu, H.Hijikala, A.Iwamoto et al //J. Virol.-1994.-Vol.68.-P. 1494-19500
409. Hepatic Hepatitis C virus NA as a predictor of long term response to interferon alpha therapy /M.Shindo, K. Arai, T.Sokawo, T.Okuno // Ann. Intern. Med.-1995.-Vol. 122.-P.586-591
410. The virological and histological states of anti-hepatitis C virus-positive subjects with normal liver biochemical values /M.Shindo, K.Arai, Y.Sokawa, T.Okuno //Hepatology.-1995.- VVol. 22.-P.418- 425
411. Simmonds P. Classification and detection of genotypes of HCV//Congress abstract review. Symposium on viral hepatitis and liver disease- Tokio,Japan, 1993.- P.2
412. Simmonds P. Viriability of hepatitis c virus //Hepatology.- 1995.- Vol. 21.- P.570-583

413. Sing G.K., Prior S., Fernan A. Hepatitis B virus differentially suppresses myelopoiesis and displays tropism for immature hemopoietic cells //J. Virol.- 1993.-N.3454
414. Genetic diversity of hepatitis C virus: implications for pathogenesis treatment and prevention /P.Soni, G. Dusheiko, A.Dhillon, T.Harrison //Lancet.- 1995.- Vol.345,N.8949.- P.562-566
415. Soriano V., Neguar S., Garsia-Samniego T. High rate of co-infection with different hepatitis C virus subtypes in HIV-infected intravenous drug addicts in Spain //J.Hepatol.-1995.- Vol.22., N 5.- P. 598-599
416. Stanley A., Haydon G., Patis J. //Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.-1996.- Vol.8.- P.866-872
417. Stati T., Magrini A., Montagnese F. Liver histology in HCV-RNA carriers with persistently normal or abnormal serum ALT levels //J.Hepatol.-1997.- Vol.26 -P.122
418. Epidemiology of hepatitis C virus preleminary study in volunteer blood donors /C.Stevens, P.Taylor, J. Pindyck, Q.Choo et al //JAMA.-1996.- Vol.263.-P.49-53
419. Strassburg C.P., Manns M.P. Autoimmune hepatitis versus viral hepatitis C//Liver.-1995.-Vol.5,N.5.-P. 225-233
420. Stretell M. D., Thompson L., Donaldson P. HLA-C genes and suceptiviliti to type I autoimmune hepatitis //Hepatology.-1997.-Vol.26.- P.10233- 1026
421. Detection of hepatitis C virus by RT-PCR in formalin-lixted paraffin-embedded tissue from liver transplantant patients/S.Svoboda-Newman, J.Greenson, P.Singleeton et al //Diagn. Mol. Pathol.-1997.-Vol.6,N.2.-P.123-129
422. Tahara T. Vertical transmission of hepatitis//Lancet.-1996.- Vol.347,N.8998.- P.409
423. Studies on intrafamilial transmission for hepatitis C virus:An avidence for tran placental vertical transmission from mother to baby /Sh.Takase, J.Sato, H.Sawada, A.Takada //Intern.Hepatol.Commun.-1993.- Vol. 1.-P.204-208
424. Taliani G., Badolato M.C., Lecce R. Hepatitis C virus RNH in peripheral blood mononuclear cells pheral blood response to interferon treatment//J.Med. Viral.-1995.-Vol.47,N. 1.-P.16-23
425. Taura Y., Fujiama S., Kawano S. Clinical evaluation of titration of hepatitis C virus core antibody and its subclasses //J.Gastroenterol.-1995.- Vol.210,N.3.- P.270-277

426. Terrault N.A., Dailly P., Ferrell L. Hepatitis C virus: quantitation and distribution in liver // *J. Med. Virol.* - 1997. - Vol. 51, N. 3. - P. 217-225
427. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted disease clinics in Baltimore - an analyses of 309 sex partnerships / D. Thomas, J. Lenilman, H. Alter et al // *J. Infect. Dis.* - 1995. - Vol. 171. - P. 768- 775
428. Toda G., Zeniya M., Watanale F. Present status of autoimmune hepatitis in Japan - correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection // *J. Hepatology.* - 1997. - Vol. 26, N. 6. - P. 1207- 1212
429. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C / M. Tong, N. El-Farra, A. Reikes, R. Co // *N. Engl. Med.* - 1995. - Vol. 332, N. 22. - P. 1463 - 1466
430. Tiyoda H., Acano S., Takeda I. Retreatment of chronic hepatitis C with interferon // *Am. J. Gastroenterol.* - 1994. - Vol. 89. - P. 1453
431. Trantwein C., Manns M. Erkrankungen der leber im alter // *Internist.* - 1995. - Vol. 36. - S. 668-676
432. Trepo C., Bailly F., Bizollon I. Treatment of chronic hepatitis C: another therapeutic option // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1996. - Vo. 11. - Supp 1.4. - P. 62-64
433. Trepo C., Yere K.P., Atkinson G. Long term effects of ampiclovir in chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* - 1997. - Vol. 26. - P. 74
434. Tsai T., Teng T., Chang W. Increased IgM-containing circulating immune complexes in patients co-infected with hepatitis C and hepatitis B // *Medicine.* - 1995. - Vo. 74, N. 3. - P. 136- 143
435. Tsai S., Ziaw Y., Chen M. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C virus chronicity // *Hepatology.* - 1997. - Vol. 25, N. 2. - P. 449-459
436. Tsukuma H., Hijjima T., Tanaka S. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 328. - P. 1797- 1801
437. Ued T., Ohta K., Suzuki N. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus // *Amer. Rev. Respir. Dis.* - 1992. - Vol. 146. - P. 266-268
438. Ueno Y., Kondo K., Kidokoro N. Hepatitis C infection and polymyositis // *Lancet.* - 1995. - Vol. 346, N. 8970. - P. 319
439. Longitudinal analysis of hepatitis C virus infection and genetic drift

of the hypervariable region //L.J. Van-Doorn, W. Quint, K.Isiquaye et al//J.Infect. Dis.-1994.-Vol. 169,N.6.-P.1226 -1235

440. Van Vlierberghe H., Elewant A., Zeroux-Roels T. High dose interferon alpha 2b retreatment in hepatitis C positive (HCV) non 1b non-responders results in high percentage of sustained response //J.Hepatol.-1997.-Vol. 26.-P.193

441. Vega C., Castro A., Hermida M. Efficacy and safety of the ribavirin and interferon combination therapy in patients with chronic hepatitis C //Y/ International Symposium on Viral Hepatitis.-Madrid,1998.-P.84

442. Vetter D., Gervais A., Habersetzer F. Autoimmune hepatitis new insight on pathogenesis and clinical features//Gastroenterol.Clin.Biol.-1994.-Vol.18,N.5.P.429-437

443. Viladomia L., Gonzales A., Loper-talavera //J.Hepatology.-1997.-Vol.26,N.6.-P.1207-1212

444. Vogel W. Acute HCV infection //Chronic HCV infection.-Vienna,1995.-P. 24-25

445. Apoptosis of hepatitis C virus -infected hepatocytes:a primary event of autoimmune hepatitis process //C. Wang, B.Fiechming, G.Tahn, S.Taschen//Gastroenterology.-1997.-Vol.112,N.2.-P.1400-1404

446. Mother to infant transmission of hepatitis C //R. Welstal, S. Hermadson, S.Iwarson, G.Morkrans // J. Med. Virol.-1990.-Vol30.-P.178- 180

447. Welstal R. Immune-mediated liver damage in chronic Hepatitis C //Scand.J.Gastroenterol.-1995.-Vol.30,N. 70. -P.609-614

448. Moron type hepatitis C virus associated corneal ulceration/S.Wilson, W.Lee, C.Murakami et al //Ophthalmology. -1994.-Vol. 101.-P.736-745

449. Wilson R.A. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis //Amer.J.Gastroenterol-1997.-Vol.92.,N.1.-P.4-17

450. Interferon alpha in the treatment of chronic viral hepatitis B and C //M.Woo, K. Burna, B.Morand // Ann. Pharmacother. -1997.-Vol.31,N.3.-P.330-337

451. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis / T.Wtight, H.Hsu, E.Donegan et al //Ann. Intern. Med.-1991.-Vol.324.-P.1895-1896

452. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure //M.Yanagi, S. Kaneko, M. Unoura, S. Murakani // N.Engl.J. Med.-Vol.324.-P.1835-1936

453. Yang S., Wu C., Huang C. Early interferon therapy and abortion of

posttransfusion hepatitis C viral infection //J.Clin.Gastroenterol.-1995.-
Vol.21.-P.38-42

454. Yoshimura E., Hayashi T., Veno K. No significant changes in levels of hepatitis C virus (HCV) RNA by competitive polymerase chain reaction in blood samples from patients with chronic HCV infection//Dig.Dis.Sci. - 1997.-
Vol.42,N.4.-P.772- 777

455. Yoshioka K., Ajiama T., Okumura A. Humoral immune response to hypervariable region of hepatitis C virus differs between genotypes 1b and 2a //J.Infect. Dis.-1997.-Vol.175,N.3.-P.505-511

456. Yuki N., Hayashi N., Mita E. Clinical characteristics and antibody profiles of chronic hepatitis C patients relation to hepatitis C virus genotypes //J.Med. Virol.-1995.-Vol.45,N.2.-P. 162- 167

457. Interferon alpha in hepatitis B and non - A, non - B/R.Zachoval. T.Abb, V. Zachoval, T.Eisenburg et al //J.Hepatol.-1988.-Vol.6.-P.364

458. Zein N. N., Persing O. Hepatitis C genotypes: current trends and future implication //Mayo Clin. Proc.-1996.-Vol.71,N.5.-P.458-462

459. Zeldis Z.B., Depner A., Kuramoto I. International Symposium on viral hepatitis and liver disease:abstracts.-Houston,1990.-P.150

460. Zeldis I., Boender P., Hellings T. Inhibition of human hemopoiesis by non-A, non-B-B hepatitis virus //J.Med. Viral- 1989.- Vol.27.- P.34

461. Zignego A. Z., De Carli., Monti M. Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infected patients //J.Med. Virol.-1995.- Vol.47,N.1.- P.58-65

Дамнилов Т.О. Азимов Ш.Т.,

**КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ**

(МОНОГРАФИЯ)

Подписано в печать 07.03.2023. Формат 60x84 ¹/₁₆.
Гарнитура Times. Офисная бумага. Ризографная печать
Усл.печ.л. 11,5. Тираж 100. Заказ № 08-03

Тел: (99) 832 99 79; (99) 817 44 54

Отпечатано в типографии ООО "IMPRESS MEDIA"
Ташкент, Яккасарой, ул. Кушбеги, 6.



Даминов Тургунпулат Обидович (1941-2022).

В 1964 году окончив Ташкентский государственный медицинский институт с отличием, с 1964 года работал на кафедре инфекционных и детских инфекционных болезней ТашГосМИ, пройдя путь от ассистента до академика кафедры.

Даминов Т.О. известный ученый, выдающийся врач является автором более 500 научных трудов, из них 6 учебных изданий, 14 монографий, более 45 методических рекомендаций и руководств.

Под его руководством было защищено свыше 43 кандидатских и 21 докторских диссертаций.

Организаторские способности особенно проявились в период его работы ректором ТашГосМИ (1990-2005гг.).

Мы всегда будем вспоминать о своем дорогом наставнике с теплотой на душе.



Азимов Шовкат Ташкенбаевич родился в 1961 году.

Закончил Среднеазиатский педиатрический медицинский институт (САМПИ) в 1984 году. На сегодняшний день он является доцентом кафедры предметов терапевтических направлений №1 Ташкентского государственного стоматологического института, доктор медицинских наук, врач высшей категории является автором одного учебного пособия для врачей и более 50 научных трудов.

ISBN: 978-9943-9134-4-8



9 789943 913448