

уксусная и масляная, обладают способностью уменьшать уровень аминотрансфераз в плазме крови при токсическом поражении печени, что также может в той или иной степени объяснять лечебный эффект альгинатов [15]. Однако эта гипотеза требует дальнейших исследований для ее подтверждения.

Несмотря на отсутствие точных сведений о механизмах лечебных эффектов альгинатов при токсическом повреждении печени, результаты данного исследования показывают высокую эффективность использования альгината кальция в качестве возможного средства для фармакологической коррекции нарушений функции печени. Безопасность некрахмальных полисахаридов, в том числе и альгинатов, делает эти соединения перспективными для создания новых лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, обладающих гепатопротекторной активностью.

#### Литература

1. Грудева-Попова Ж.Г., Цветкова Т.З. // *Терапевтический архив*. - 2001. - Т. 73, № 2. - С. 76-77.
2. Хотимченко Ю.С., Ковалев В.В., Савченко О.В., Зиганшина О.А. // *Биология моря*. - 2001. - Т. 27. - С. 53-64.
3. Хотимченко Ю.С., Ермак И.М., Бедняк А.Е. // *Вестник ДВО РАН*. - 2005. - №1. - С. 72-82.
4. Anderson DM, Brydon WG, Eastwood MA, Sedgwick DM. // *Food Additives and Contamination*. - 1991. - Vol. 8. - P. 237-248.
5. Fujihara M., Nagumo T. // *Carbohydrate Research*. - 1992. - Vol. 224, No. 7. - P. 343-347.
6. Hu J.F., Gen M. Y., Zhang J. T., Jiang H.D. // *Journal of Asian Natural Product Research*. - 2001. - Vol. 3, No. 4. - P. 353-358.

7. Huang R.H., Du Y.M., Yang J.H. // *Carbohydrate Polymers*. - 2003. - Vol. 52. - P. 19-24.
8. Kim S., Chung H., Cho J. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. - 1996. - Vol. 277. - P. 1058-1066.
9. Michel C., Lahaye M., Bonnet C et al. // *British Journal of Nutrition*. - 1996. - Vol. 75. - P. 263-280.
10. Nagaoka M., Shibata H., Kimura-Takagi I. et al. // *BioFactors*. - 2000. - Vol. 12. - P. 267-274.
11. Ohta A., Taguchi A., Takizawa T. et al. // *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. - 1997. - Vol. 67. - P. 55-61.
12. Rechnagel R.O., Glende E.A.Jr. // *Critical Reviews in Toxicology*. - 1973. - Vol. 2. - P. 263-297.
13. Seal C.J., Mathers J.C. // *British Journal of Nutrition*. - 2001. - Vol. 85, No. 3. - P. 317-324.
14. Sidsrod O., Draget K.I. // *Carbohydrate Research*. - 1996. - Vol. 14. - P. 6-13.
15. Sugiyama K., Puming H., Shingo W., Shigeru S. // *Journal of Nutrition*. - 1999. - Vol. 129. - P. 1361-1367.

Поступила в редакцию 14.02.06.

#### EFFICIENCY OF CALCIUM ALGINATE AT TOXIC INJURY OF THE LIVER AT RATS

M. Yu. Hotimchenko, L.N. Sonina  
Vladivostok State Medical University, Institute of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Science (Vladivostok)

**Summary** — The results of the calcium alginate effect at the experimental toxic injury caused by four-chloride carbon, at rats are shown. It is shown, that polysaccharide promotes reduction of the aminotransferase activity, decrease in bilirubin concentration and intensity of processes of the peroxide lipids oxidation that presented by reduction of level of products of the peroxide lipids oxidation in blood and liver of laboratory rats.

*Pacific Medical Journal*, 2006, No. 4, p. 27-31.

УДК 616.36-002-002-036.12-085.37:612.017

Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НСВ-ИНФЕКЦИИ

Владивостокский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, цитокины, биоптаты, комбинированная терапия.

Прогрессивное увеличение числа лиц с хронической НСВ-инфекцией (*Hepatitis C Virus*) выдвигает на первый план задачи эффективного лечения и оценки влияния медикаментозных средств не только на клинико-морфологические, но и на иммунологические параметры. Изучение эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С и

внедрение перспективных методов лечения являются теми направлениями, которые интенсивно реализуются на протяжении последнего десятилетия.

Комбинация препаратов рекомбинантного а-интерферона (IFN- $\alpha$ ) с рибавирином позволяет достигать устойчивого ответа в 36-65% клинических случаев, а комбинированная терапия пегинтерфероном и рибавирином увеличивает вероятность ответа до 84% [6, 13]. Механизм действия интерферонов при вирусном гепатите связан, прежде всего, с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами [5, 7, 12]. Благодаря такому системному воздействию достигается подавление репликации вируса (снижение адсорбции, ингибция депротенизации, индукция клеточных нуклеаз и протеаз, стимуляция интерферогенеза) и элиминация вирусинфицированных клеток с одновременной стимуляцией гепатоцитов, амплификацией киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцией мембраностабилизирующих антител [9]. Сложным путем IFN- $\alpha$  взаимодействует с каскадом цитокинов: он стимулирует выработку Т-хелперами 1-го типа IFN- $\gamma$  и интерлейкина-2 (IL-2),

подавляет выработку Т-хелперами 2-го типа IL-4 и IL-5 [9]. IFN- $\alpha$  обладает также противовоспалительными свойствами, реализуемыми через подавление выработки IL-1, IL-8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и стимуляцию выработки IL-10 [11]. Однако показано, что характер и выраженность иммунокорригирующего эффекта IFN- $\alpha$  дозозависимы, и при высокодозной терапии он оказывает преимущественно супрессорное действие [15]. Рибавирин — аналог нуклеозидов, активно прекращает репликацию HCV и снижает вирусную нагрузку. Механизм потенцирования эффекта IFN- $\alpha$  с помощью рибавирина до конца не ясен. По всей видимости, это связано с ингибированием синтеза вирусной РНК и усилением Т-хелперного ответа 1-го типа, что чрезвычайно важно при лечении лиц, имеющих неблагоприятные прогностические факторы монотерапии IFN- $\alpha$ , а также у больных с рецидивом заболевания [4, 5]. Считают, что эффективность комбинации IFN- $\alpha$  с рибавирином, помимо этого, вероятно, обусловлена подавлением последней продукции IL-10, которая характерна для хронической HCV-инфекции [8]. Он действует, главным образом потенцируя различные противовирусные эффекты IFN- $\alpha$ . В связи с этим считается, что механизмы, лежащие в основе резистентности вируса к комбинации IFN- $\alpha$  с рибавирином, вероятно, не отличаются от тех, которые лежат в основе его резистентности к IFN- $\alpha$  [2].

Предикторами эффективности этиопатогенетической терапии хронических вирусных гепатитов являются вирусологические и клинико-лабораторные критерии, взаимосвязанные с морфофункциональным состоянием печени. В многочисленных исследованиях показано, что к благоприятным прогностическим признакам эффективного лечения относятся: отсутствие гистологических признаков цирроза печени, «не 1b» генотип вируса гепатита С, возраст больных моложе 40 лет, низкий уровень вирусной нагрузки, женский пол, отсутствие ожирения, синдрома перегрузки железом и коинфекции другими вирусами, а также непродолжительный срок заболевания [1, 3]. Все эти факторы имеют существенное значение, однако не вскрывают интимных механизмов взаимодействия вируса и клеток иммунной системы. Попытки определения иммунологических критериев эффективности терапии фрагментарны и до сих пор не увенчались успехом, однако многими исследователями признается важная роль иммунной системы в процессах как хронизации заболевания, так и элиминации вируса [2, 14]. В связи с этим расшифровка механизмов влияния цитокинов на характер течения воспалительного ответа может позволить разработать методы иммунотерапии, направленные на коррекцию (компенсацию) непосредственной причины дисрегуляции.

Несмотря на успехи комбинированной терапии IFN- $\alpha$  и рибавирином, остается достаточно многочисленная группа больных хроническим вирусным гепатитом С, не отвечающих на лечение или демон-

стрирующих рецидив заболевания в течение ближайшего времени после прекращения терапии. Кроме этого, интерферонотерапия по-прежнему сопряжена с развитием побочных эффектов, и они регистрируются у 72% пролеченных препаратами интерферонов больных [8].

Целью нашего исследования явился поиск интегральных критериев эффективности комбинированной терапии хронического вирусного гепатита С с учетом показателей цитокинового профиля.

Дизайн исследования — рандомизированное открытое исследование. Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и ориентировочным срокам инфицирования HCV, клинико-биохимическим данным. Группа больных в количестве 45 человек получала стандартную комбинированную терапию препаратами рекомбинантного IFN- $\alpha$  (реальдирон, интрон-А) подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в сочетании с рибавирином в дозе 800—1200 мг/сут перорально согласно рекомендациям Национального института здоровья [10]. Длительность интерферонотерапии у больных с генотипом вируса 1b (20 человек) составила 48 недель. Пациенты с другими генотипами вируса (25 человек) получали 24-недельную терапию. Развернутое лабораторное тестирование ведущих клинических, биохимических, вирусологических и иммунных параметров проводилось дважды: 1-е — до предполагаемой терапии в период клинико-лабораторного обострения и 2-е — через 3 месяца от начала терапии. Изучение концентрации цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов проводили до планируемой терапии. Выбор срока забора материала для контрольного исследования уровней исследуемых цитокинов в сыворотке крови не случаен. Он был обусловлен сроками контроля эффективности противовирусной терапии через 12 недель (оценка раннего противовирусного ответа), что определяло целесообразность дальнейшего лечения. Оценка показателей цитокинового статуса была проведена ретроспективно после повторного забора материала.

По результатам проведенного лечения пациенты были разделены на группы в зависимости от эффективности противовирусного ответа. 1-я группа состояла из 25 человек, у которых был получен ранний вирусологический ответ, т.е. через 12 недель на фоне лечения у всех определялась нормальная активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, отсутствовали признаки репликации HCV по результатам определения РНК посредством полимеразной цепной реакции. 2-я группа больных была представлена 20 пациентами, у которых в указанные сроки лечения определялись положительные результаты полимеразной цепной реакции на протяжении более 3 месяцев от начала терапии, т.е. их ранний вирусологический ответ на лечение нельзя было считать доказанным.

Нами обнаружено статистически достоверное различие содержания цитокинов в группах больных до лечения и в контроле (здоровые лица). При этом

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом С до и после 12-недельного курса противовирусной терапии

Цитокин	Концентрация, пг/мл				
	1-я группа		2-я группа		контроль (n=50)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
IL-1 $\alpha$	4,1 $\pm$ 0,7 <sup>1</sup>	0,8 $\pm$ 0,05 <sup>1,2</sup>	5,2 $\pm$ 1,1 <sup>1</sup>	3,8 $\pm$ 0,5 <sup>1,3</sup>	0,53 $\pm$ 0,04
IL-2	0,1 $\pm$ 0,02 <sup>1</sup>	0,5 $\pm$ 0,03 <sup>2</sup>	0,2 $\pm$ 0,04 <sup>1</sup>	0,2 $\pm$ 0,03 <sup>1,3</sup>	0,80 $\pm$ 0,34
IL-4	9,3 $\pm$ 0,7 <sup>1</sup>	7,8 $\pm$ 0,4 <sup>1</sup>	10,0 $\pm$ 1,2 <sup>1</sup>	8,9 $\pm$ 1,6 <sup>1,3</sup>	3,24 $\pm$ 0,44
IL-10	98,7 $\pm$ 11,71	46,8 $\pm$ 12,9 <sup>1,2</sup>	87,5 $\pm$ 16,7 <sup>1</sup>	59,8 $\pm$ 10,8 <sup>1</sup>	13,90 $\pm$ 0,70
IL-12p40	289,8 $\pm$ 34,6 <sup>1</sup>	134,8 $\pm$ 21,7 <sup>1,2</sup>	245,8 $\pm$ 33,7 <sup>1</sup>	178 $\pm$ 29,6 <sup>1,2</sup>	54,80 $\pm$ 4,50
IL-12p70	45,8 $\pm$ 14,6 <sup>1</sup>	11,9 $\pm$ 3,1 <sup>1,2</sup>	41,8 $\pm$ 4,0 <sup>1</sup>	31,2 $\pm$ 6,8 <sup>1,3</sup>	6,30 $\pm$ 1,20
IFN- $\gamma$	4,1 $\pm$ 1,7 <sup>1</sup>	7,3 $\pm$ 1,4 <sup>1</sup>	5,2 $\pm$ 2,3 <sup>1</sup>	4,8 $\pm$ 1,1 <sup>1</sup>	14,31 $\pm$ 1,70
TNF-a	21,6 $\pm$ 1,1 <sup>1</sup>	10,8 $\pm$ 1,5 <sup>1,2</sup>	23,8 $\pm$ 1,5 <sup>1</sup>	22,2 $\pm$ 2,5 <sup>1,3</sup>	4,27 $\pm$ 1,23

<sup>1</sup> Достоверность различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров.

<sup>2</sup> Достоверность различий показателей до и после лечения.

<sup>3</sup> Достоверность различий по сравнению с аналогичными параметрами у больных другой группы.

наблюдались различия концентрации некоторых цитокинов в группах больных после 12 недель лечения с показателями как в группе контроля, так и с их уровнем до лечения. Отмечено, что содержание IL-1 $\alpha$  в сыворотке крови у лиц, не ответивших на терапию, не изменилось в динамике лечения в отличие от пациентов 1-й группы, где наблюдалось снижение содержания изучаемого цитокина почти в 5 раз. Уровень концентрации IL-2 также не претерпевал изменений в динамике до и после лечения у больных 2-й группы и статистически достоверно был отличен от аналогичного показателя у пациентов 1-й группы (ответивших на лечение). Кроме этого, после 12-недельного курса лечения у больных, не ответивших на лечение, отмечалось также отсутствие существенного изменения концентраций IL-12p70 и TNF- $\gamma$ . Тогда как у пациентов, ответивших на терапию, изучаемые показатели достоверно отличались от исходных до лечения (табл. 1).

При изучении локального спектра цитокинов, непосредственно в гепатобиоптатах, обнаружено достоверное отличие изучаемых показателей в обеих группах (табл. 2). Исходный уровень концентрации IL-1 в группе пациентов, не ответивших на лечение, почти в два раза превышал значения исследуемых показателей в 1-й группе больных. Кроме того, зафиксировано высокое содержание IL-4, TNF- $\gamma$ , IL-12p70 в супернатантах гепатобиоптатов больных 2-й группы, по сравнению с показателями исследуемых цитокинов у пациентов противоположной группы (ответивших на лечение). При этом исследуемые параметры значительно превышали значения как в контроле, так и в группе сравнения (в 1-й). Содержание исходного уровня IL-2 в супернатантах гепатобиоптатов было минимальным у пациентов 2-й группы и достоверно отличалось от аналогичных показателей у больных сравнимой группы и здоровых. Подобная же динамика наблюдалась при анализе содержания IFN- $\gamma$  в супернатантах гепатобиоптатов исследуемых групп.

Таблица 2

Уровни локальных цитокинов в супернатантах ткани печени у больных хроническим вирусным гепатитом С до лечения

Цитокин	Концентрация, пг/мл		
	контроль (n=10)	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=20)
IL-1 $\alpha$	16,4 $\pm$ 2,9	36,6 $\pm$ 11,3 <sup>2</sup>	76,8 $\pm$ 15,8 <sup>1,2</sup>
IL-2	29,0 $\pm$ 2,8	13,6 $\pm$ 3,8 <sup>2</sup>	5,2 $\pm$ 1,3 <sup>1,2</sup>
IL-4	55,0 $\pm$ 9,4	120,8 $\pm$ 21,4 <sup>2</sup>	454,9 $\pm$ 39,5 <sup>1,2</sup>
IL-10	139,4 $\pm$ 13,2	278,0 $\pm$ 24,2 <sup>2</sup>	232,0 $\pm$ 65,1 <sup>2</sup>
IL-12p40	6,8 $\pm$ 0,9	37,9 $\pm$ 9,2 <sup>2</sup>	40,6 $\pm$ 6,1 <sup>2</sup>
IL-12p70	0,3 $\pm$ 0,03	3,1 $\pm$ 1,1 <sup>2</sup>	19,9 $\pm$ 5,1 <sup>1,2</sup>
IFN- $\gamma$	64,4 $\pm$ 2,9	28,9 $\pm$ 5,9 <sup>2</sup>	6,8 $\pm$ 1,3 <sup>1,2</sup>
TNF-a	4,9 $\pm$ 1,4	16,4 $\pm$ 4,1 <sup>2</sup>	67,4 $\pm$ 26,3 <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Достоверность различий в сравниваемых группах.

<sup>2</sup> Достоверность различий с контролем.

Изменения в динамике содержания цитокинов на фоне проводимой комбинированной противовирусной терапии свидетельствуют о разнонаправленном характере их профиля у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от вирусологического ответа. Выявленная разнородность показателей цитокинов могла отражать различное функциональное состояние Т-лимфоцитов у больных со сниженной и сохранной пролиферативной активностью Т-клеток в ответ на комбинированную противовирусную терапию. В связи с чем пациентов мы условно обозначили как «реактивные» и «анергичные» соответственно. Критериями отнесения в группу «анергичных» служил уровень содержания локальных цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов до лечения и уровень представленных цитокинов в сыворотке крови через 12 недель после лечения. Установлено, что у «анергичных» больных концентрации IL-2 и IFN- $\gamma$  значительно снижались, в то время как уровень TNF-a оставался

высоким, что является классическим признаком Т-клеточной анергии. Чтобы более точно оценить состояние цитокинового баланса в процессе лечения, были сравнены индексы соотношения некоторых сывороточных цитокинов в исследуемых группах с таковыми у здоровых доноров. При этом у пациентов из группы «реактивных» отмечалось достоверное снижение индексов IL-1a/IL-10 ( $0,02 \pm 0,005$  против  $0,04 \pm 0,01$ ), TNF-a/IL-10 ( $0,23 \pm 0,02$  против  $0,31 \pm 0,01$ ), IL-12p70/IL-10 ( $0,25 \pm 0,08$  против  $0,45 \pm 0,09$ ), IFN- $\gamma$ /IL-4 ( $0,94 \pm 0,05$  против  $4,42 \pm 0,2$ ), что позволяло предположить преимущественную активацию Т-хелперного иммунного ответа 2-го типа. Для сравнения, у «анергичных» пациентов соотношения IL-1a/IL-10, TNF-a/IL-10, IL-12p70/IL-10 значимо не изменялись, однако индекс IFN- $\gamma$ /IL-4 был также достоверно снижен ( $0,54 \pm 0,02$  против  $4,42 \pm 0,2$ ), что не исключает изменения баланса Т-клеток 1-го и 2-го типов и у больных с анергией.

При изучении возможных взаимосвязей концентраций цитокинов в сыворотке крови с уровнем их локального содержания в супернатантах гепатобиоптатов была обнаружена прямая статистически значимая связь между содержаниями IL-1a, IL-2, IL-12p70 и TNF-a в разных биологических средах ( $r = 0,61, 0,71, 0,78$  и  $0,82$  соответственно). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о возможности использования показателей указанных цитокинов как на системном, так и локальном уровнях для прогностической оценки эффективности планируемого и проводимого противовирусного лечения.

Результаты исследований локальных уровней цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов до значений IL-1a  $> 47,9$ , IL-2  $> 6,5$ , IL-12p70  $> 34,5$  и TNF-a  $> 14,8$  пг/мл перед планируемой противовирусной терапией могут служить прогностическими критериями ее эффективности. При невозможности выполнения пункционной биопсии результативно проводить мониторинг указанных цитокинов в сыворотке крови через 12 недель от начала лечения. При этом критериями эффективности лечения служат показатели сывороточных цитокинов в пределах значений для IL-1a  $\geq 3,3$ , IL-2  $> 0,24$ , IL-12p70  $\geq 24,4$  и TNF-a  $> 19,7$  пг/мл.

Анализируя спектр медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С до лечения обнаружено, что на локальном уровне непосредственно в супернатантах гепатобиоптатов имеются различия их содержания у пациентов с разным вирусологическим ответом через 12 недель комбинированной терапии. Это свидетельствует о том, что отражением развития иммунных реакций в организме служат события, происходящие в печени, являющейся органом-мишенью для реализации патогенной стратегии HCV. В настоящее время установлено, что поражение печени при хроническом вирусном гепатите С в большей степени связано с иммуопосредованными механизмами, чем с уровнем вирусной ре-

пликации [6, 15]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что положительный эффект стандартного противовирусного лечения у больных ХВГС ассоциировался с повышением уровня IL-2, снижением уровней TNF-a, IL-1a, IL-12p40, IL-12p70 и IL-10. При этом он был зафиксирован у пациентов с отсутствием Т-клеточной анергии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом полученных результатов можно предположить, что эффективность противовирусной терапии прежде всего зависит от функционального состояния Т-клеток и Т-клеточной анергии. Установленная корреляция между содержанием таких цитокинов, как IL-1a, IL-2, IL-12p70 и TNF-a, непосредственно в ткани печени до лечения и в сыворотке крови через 12 недель от начала комбинированной терапии может рассматриваться в качестве прогностических признаков (предикторов) вирусологического ответа на комбинированную противовирусную терапию. Выявленный дефект, представленный Т-клеточной анергией у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне проводимой комбинированной противовирусной терапии, служил показанием к назначению иммунокорректирующей терапии у данной категории больных.

Резюмируя вышеизложенные данные, можно заключить, что сведения, накопившиеся за последние несколько лет, о влиянии интерферонотерапии на продукцию цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С весьма многочисленны и неоднозначны [7, 11, 15]. Мы подтвердили факт снижения содержания в периферической крови IL-10, TNF-a и повышение уровня IL-2, а также впервые установили снижение IL-1a, IL-12p40 и IL-12p70 у больных, ответивших на интерферонотерапию, что позволило использовать характер динамики концентрации сывороточных цитокинов в качестве неинвазивных предикторов и маркеров устойчивого вирусологического ответа в процессе лечения хронической HCV-инфекции. Нами установлено, что в ответ на комбинированную интерферонотерапию динамика изменений цитокинов зависела от функционального состояния Т-лимфоцитов у больных со сниженной и сохранной пролиферативной активностью Т-клеток. Локальный уровень цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов в пределах IL-1a  $> 47,9$ , IL-2  $> 6,5$ , IL-12p70  $> 34,5$  и TNF-a  $> 14,8$  пг/мл перед планируемой противовирусной терапией может служить прогностическим критерием ее эффективности. При невозможности выполнения пункционной биопсии результативно проводить мониторинг указанных цитокинов в сыворотке крови через 12 недель от начала лечения. При этом критериями эффективности лечения служат показатели сывороточных цитокинов в пределах значений для IL-1  $\geq 3,3$ , IL-2  $\geq 0,24$ , IL-12p70  $\geq 24,4$  и для TNF-a  $\geq 19,7$  пг/мл.

## Литература

1. Никулкина Е.Н., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. // *Клинич. фармакология и терапия*. — 2004. — Т. 13, №2. — С. 48-52.
2. Amara R., Mareckova H., Urbanek P. et al. // *J. Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 38, No. 3. — P. 254.
3. Berg T., Sarrazin C., Herrmann E. et al. // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37. — P. 600-609.
4. Burroughs A.K. // *Liver transpl.* — 2000. — Vol. 6, No. 2. — P. 35-40.
5. Craxi A. // *Semin. Liver Dis.* — 2003. — Vol. 23, No. 1. — P. 35-46.
6. Hadziyannis S.J., Sette Jr H., Morgan T.R. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 346-355.
7. Gopal D.V., Rabcin J.M., Berk B.S. et al. // *Liver transpl.* — 2001. — No. 7. — P. 181-190.
8. McHutchison J., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1485-1492.
9. Meurs E. // *Virologie*. — 1997. — Vol. 1. — P. 481-498.
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002 // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — P. 2-20.
11. Peters M. // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 23. — P. 909-916.
12. Pestka S. // *Immunological reviews*. — 2004. — Vol. 202. — P. 28-32.
13. Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al. // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 1303-1313.
14. Randall G., Rice C.M. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 14. — P. 743-747.
15. Wedemeyer H., Cornberg B., Manns M.P. // *Liver Immunology/ed. Gershwin*. — London: Academic Press, 2003. — Ch. 16. — P. 223-248.

Поступила в редакцию 15.02.06.

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF ANTIVIRUS THERAPY IN VIEW OF SOME PARAMETERS OF SYSTEM OF CYTOKINES AT CHRONIC HCV-INFECTION

L.F. Sklyar, E. V. Markelova  
Vladivostok State Medical University

Summary — The group of patients in amount 45 person received the standard combined therapy by preparations of recombinant IFN- $\alpha$  in combination with ribavirin. The positive effect of standard antiviral treatment at patients with chronic HCV-infection associated with increase of level of IL-2, decrease of levels of TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12p40, IL-12p70 and IL-10 in peripheral serum. It has allowed to use them as noninvasive markers of the steady virologic answer during treatment of a chronic HCV-infection.

*Pacific Medical Journal*, 2006, No. 4, p. 31-35.

УДК612.017:616.61-002.151-092

И.Г. Максёма, Т.В. Кушнарева, Р.А. Слонова,  
В.А. Иванис

### ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток),  
Владивостокский государственный медицинский университет

*Ключевые слова:* геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, патогенез, циркулирующие иммунные комплексы.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — природно-очаговое вирусное заболевание, широко распространенное на территории России, включая многие регионы европейской части и Дальнего Востока. В дальневосточных очагах ГЛПС регистрируется ежегодно, характеризуется значительной тяжестью и высокой летальностью. В последние годы при изучении этого заболевания были получены доказательства ключевой роли иммунопатологических реакций в его патогенезе [1, 5, 7]. В то же время остаются не до конца решенными вопросы о механизмах отдельных звеньев иммунопатогенеза. В частности, данные о циркулирующих иммунных комплексах, повышенное содержание которых отмечается у больных ГЛПС при различ-

ной тяжести инфекции, разноречивы и не содержат пока окончательного ответа о их роли в патогенезе заболевания [1, 7, 11]. Изучая значение отдельных гуморальных факторов, А.А. Суздальцев [11] и Т.П. Владимирова [1] установили особенности изменения содержания неспецифических циркулирующих иммунных комплексов в зависимости от формы и периода ГЛПС. Однако авторы не определяли размеры комплексов, уточнив патогенетическую роль и диагностическую значимость других показателей. В.Г. Морозов [7] впервые выявил закономерности изменений содержания циркулирующих иммунных комплексов при ГЛПС с учетом их размеров [7]. Однако следует принять во внимание, что значительное количество исследований было проведено в европейской территории России, где данное заболевание, по мнению многих авторов, протекает преимущественно в легкой и среднетяжелой формах [12]. Кроме этого при ГЛПС, несмотря на нормализацию лабораторных показателей и купирование клинических симптомов в периоде реконвалесценции, у ряда больных уровень циркулирующих иммунных комплексов остается повышенным [1, 11]. Предстояло выяснить, способствует ли это формированию хронической патологии почек у переболевших в результате длительной циркуляции ЦИК с остаточной инфекционностью, или специфические антитела комплексов связаны в данном случае с различными сывороточными протеинами.

Цель настоящей работы состояла в определении циркулирующих иммунных комплексов различных размеров в зависимости от формы и периода ГЛПС, а также оценки их специфичности с учетом новых