**На правах рукописи**

**Сайфуллин Анвар Каримович**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВИФЕРОНА И Т-АКТИВИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В и Д.**

**14.00.10. — Инфекционные болезни**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Санкт-Петербург, 1996**

**Работа выполнена в Военно-медицинской академии и в институте биорегуляции и геронтологии.**

**Научный руководитель:**

**Академик МАНЭБ, доктор медицинских наук, профессор Ю.В. Лобзин. Научный консультант:**

**Академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор В.Х. Хавинсон.**

**Официальные оппоненты:**

**Академик МАНЭБ. доктор медицинских наук, профессор А.Г. Рахманова,
доктор медицинских наук, профессор А.Ф Подлевский.**

**Ведущее учереждение—Санкт-Петербургский Медицинский Университет им.академика И.П.Павлова.**

**Защита диссертации состоится "..."........ 1996 г.**

**в ... часов на заседании специализированного ученого совета . при Военно-медицинской Академии (194044, Санкт-Петербург,ул.Лебедева, 6)**

**С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии.**

**Ученый секретарь специализированного ученого совета, доктор медицинских наук, профессор Ю.И.Ляшенко**

**Общая характеристика работы.**

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. За 30 лет, минувших со времени идентификации Б. Бламбергом "австралийского антигена" (1965), достигнут значительный прогресс в изучении этиологии, патогенеза, клиники и эпидемио­логии вирусных гепатитов. Многие ученые в нашей стране (Ананьев В.А., Фаворов М.0, 1990: Блюгер А.Ф., 1988; Михайлов М.И, 1986-1996; Подлевский А.Ф и соавт., 1996: Рахманова А.Г, 1991-1996: Шувалова Е.П, 1991-1996) и за рубе­жом (Choo Q.L., Weiner A.J., Overby L.R.,1990; Rizzetto M., Purcell R.H., 1992: Rogendorf M., 1990) посвятили свои усилия исследованию различных аспектов этой проблемы.

Особую актуальность приобретает проблема хронических вирусных ге­патитов В и Д, отличающихся трудностью ранней диагностики, неразработан­ностью вопросов терапии, и нередко заканчивающихся летальными исходами (Соринсон С.Н., 1995: Шувалова Е.П., Осипова ГИ . 1996; Lefkowitoh J.H., 1987; Maynard J.E., 1987). Весьма настораживает значительное возрастание числа случаев ХГВ и, особенно прогностически неблагоприятного, хроническо­го вирусного гепатита Д, характеризующегося тяжестью и многосистемностью. поражения организма пациента, прогредиентностью течения вплоть до разви­тия цирроза печени и наносящего большой социально-экономический ущерб в результате ранней инвалидности больных (Апросина З.Г, Серов В.В., 1996; Ло­гинов А.С.. Аруин Л.И., 1990; Popper H., Hoofnagle J.H., 1987; Sherlock S., 1990).

В результате проведенных исследований стало очевидным, что под мас­кой "хронического вирусного гепатита" скрываются этиологически неоднород­ные поражения печени, манифестация которых обусловлена инфекцией, вы­званной вирусами HBV и/или HDV, или суперинфекцией вирусами HAV, HDV или HCV при хроническом гепатите В (Кошиль О.И., Лобзин Ю.В., Мукомолов СЛ., 1996; Чешик С.Г. и др., 1996; Шувалова Е.П., Рахманова А.Г. и др., 1995; Bradley D.W. 1990).

Достижения в изучении патогенеза вирусных гепатитов показали опре­деляющее значение в течении и исходах ВГВ и ВГД состояния иммунного от­вета. Изучение иммунологических нарушений особенно важно для оценки те­рапии хронических вирусных гепатитов В и Д. Достижение стойкой ремиссии у больных ХГВ и ХГД не возможно без существенного улучшения показателей иммунной системы организма (Нисевич Н.И. и др.,1995; Alexander G.J.M., 1990; Vyas G.N., Dienstag J.L., 1990). К настоящему времени показано, что лечение ,, хронических форм гепатита В и Д альфа-интерфероном приводит к уменьше­нию активности процесса примерно у половины больных (Блохина Н.П., и др., 1995: Змызгова А.В., 1996; Яковенко Э.П., 1996). При этом имеется зависи­мость эффективности лечения от дозы препарата и длительности проводимо­го курса терапии. Однако до настоящего времени не установлены наиболее эффективные дозировки, оптимальные по продолжительности курсы лечения интерфероном (Кокарева Л.Н., 1995; Лучшев В.И.,, 1996; Hoofnagle J.H., 1989). Лишь в единичных работах представлен комплексный анализ системы интерфероногенеза при ХГВ и ХГД (Змызгова А.В., Максимов С.Л., Фомина Т.Н.,1996). Представляет практическую значимость патогенетическое обосно­вание целесообразности назначения и оценка эффективности комбинирован­ной противовирусной и иммунокоррегирующей терапии больных хроническими вирусными гепатитами В и Д,

Анализу этих нерешенных вопросов, имеющих важное теоретическое и практическое значение, посвящена настоящая работа

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ..

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: изучить клинико-иммунологические данные и возможно­сти применения виферона и Т-активина у больных хроническими вирусными гепатитами В и Д.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи исследова­ния:

1. Исследовать клинико-лабораторные показатели, характер течения и исходы хронического гепатита В.

2. Исследовать клинико-лабораторные показатели, характер течения и исходы хронического гепатита Д.

3. Оценить функциональное состояние клеточного, гуморального имму­нитета, факторов неспецифической резистентности у больных хроническими вирусными гепатитами В и Д.

4. Оценить терапевтическую эффективность виферона и Т-активина при хронических вирусных гепатитах В и Д: провести их сравнительный анализ.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Скрининг больных гастроэнтерологического профиля на предмет хро­нического вирусного поражения печени позволяет выявить значительное коли­чество больных с хроническими вирусными гепатитами В и Д.

2. При хроническом гепатите не зависимо от этиологии (ХГВ или ХГД), нарушения в иммунном статусе характеризуются однонаправленностью, глуби­ной и стойкостью поражений. Эти изменения наиболее выражены в периоде обострения и зависят от глубины поражения печени и длительности заболева­ния. По мере нарастания глубины поражения печени от ХПГ к ХАГ и к циррозу печени нарастает вторичный Т-клеточный иммунодефицит по гипосупрессорному типу с функционально-морфологической недостаточностью макрофагов в пораженной НВ- и НД- вирусом печени.

3. У больных ХАГВ и ХАГД наиболее эффективным является применение виферона с Т-активином и, в меньшей степени, изолированного применение одного из этих препаратов. Комплексное использование виферона и Т-активина позволяет добиваться длительных ремиссий за счет сочетанного противовирусного действия первого и иммуномодулирующего действия второго препаратов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Проведено комплексное изучение функционально­го состояния клеточного, гуморального иммунитета, факторов неспецифиче­ской резистентности у больных хроническими вирусными гепатитами В и Д. Хронический активный гепатит В проявляется признаками недостаточности Т-клеточного иммунитета и подавлением факторов неспецифической резистент­ности: уменьшением содержания Т-хелперов до 26,9 %±1,7; Т-супрессоров до 13,7%±1,17: снижением иммунорегуляторного коэффициента до 1,93 ± 0,23. Хронический активный гепатит Д проявляется уменьшением содержания Т-хелперов до 25,8 %±1,6; Т-супрессоров до 13,3 %±1,12: снижением имму­норегуляторного коэффициента до 1,89±0,15. Причем если при хроническом персистирующем гепатите нарушения иммунологического статуса незначи­тельны, то при хроническом активном гепатите возникает выраженный синдром иммунодефицита. Прямая корреляция глубины иммунологических нарушений и степень активности хронических гепатитов свидетельствуют о существовании между ними причинно-следственных связей.

 Установлена однонаправленность показателей функционального со­стояния иммунной системы и факторов неспецифической резистентности у больных хроническими вирусными гепатитами В и Д.

Установлено, что у больных сочетанными формами хронического вирус­ного гепатита В и Д в 42,3 % случаев наблюдаются иммунодефицитные со­стояния или функциональная неполноценность иммунной системы.

Впервые выявлена терапевтическая эффективность виферона и Т-активина при хронических вирусных гепатитах В и Д, которая достоверно кор­релирует с иммунокоррегирующим действием препаратов. После проведенного лечения при ХАГВ регистрируется увеличение содержания в крови Т-хелперов до 31,0%±1,5; супрессоров до 16,3%± 0,9; повышением иммунорегуляторного коэффициента до 1,96± 0,3. При ХАГД регистрируется увеличение содержа­ния в крови Т-хелперов до 30,1±1,6; Т-супрессоров до 16,4 %±1,0; повыше­нием иммунорегуляторного коэффициента до 1,96±0,3. Комбинированное применение виферона и Т-активина более эффективно, а выраженность иммуномодулирующего эффекта Т-активина и противовирусного действия вифе­рона прямо пропорционально тяжести исходных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ. Установлено выраженное поло­жительное лечебное действие виферона (ректальные свечи по 500 тыс. ME. применяли курсом 180 дней; суммарная доза - 90 млн. ME; первые 30 дней -по 2 свечи ежедневно, в последующем - по 2 свечи трижды в неделю) и Т-активина (курс продолжительностью 2 месяца: 8 инъекций подкожно по 500 мкг. На 1-й неделе - 4 инъекции (1-й, 2-й, 4-й. 6-й день), на 3-й неделе - пя­тая инъекция, затем по 1-й инъекции каждые 2 недели (трижды).

Показано, что определение функциональной активности иммунокомпетентных клеток может быть использовано в качестве критерия целесообразно­сти проведения терапии вифероиом и Т-активином.

Показана необходимость обследования больных гастроэнтерологического профиля на возбудители вирусных гепатитов В, Д и С.

ВНЕДРЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. Результаты диссертации внедрены в практику работы городской больницы г.Салавата (р. Башкортостан, РФ). Основные положения работы используются при проведении учебных за­нятий и чтении лекций, а также включены в методические пособия для студен­тов на кафедре инфекционных болезней Военно - медицинской академии (г. Санкт-Петербург), в практической работе Института биорегуляции и геронтоло­гии (г. Санкт-Петербург)

АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ Материалы диссертации были доложены и представлены в Институте биорегуляции и геронтологии г. Санкт-Петербурга (1995, 1996), на объединенной научно-практической конференции сотрудников кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии и Института биорегуляции и геронтологии (1996), на Всероссийской научно-практической конференции "Пожилой больной. Качество жизни" (Москва, 1996), международ­ном симпозиуме "Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций ор­ганизма" (Санкт-Петербург, 1996), Юбилейной научной конференции, посвя­щенной столетию первой в России кафедры инфекционных болезней "Инфектология. Достижения и перспективы" (Санкт-Петербург, 1996).

По теме диссертации опубликовано 3 работы, и 2 приняты в печать.

СТРУКТУРА И ОБЬЕМ ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация состоит из введе­ния, пяти глав: 1 - обзор литературы, 2 - материал и методы исследования, 3 - 5 главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и библиографического указателя (261 источник). Работа изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц и 5 рисунков. Материалы и методы исследования.

Клиническое наблюдение за больными с острым и хроническим вирус­ным гепатитом проводили на базе отделений вирусного гепатита городской больницы г. Салават (республика Башкортостан). В результате обследования более 5000 больных гастроэнторологического профиля выявлено 115 больных хроническим вирусным гепатитом В и 78 больных хроническим вирусным гепа­титом Д в возрасте от 18 до 63 лет.

Серологическую диагностику проводили в ИФА-лаборатории городской клинической больницы г. Салавата (во время госпитализации), а также в ЦКДЛ Военно-медицинской академии (ретроспективно). Сыворотки хранились при -20°С; транспортировка осуществлялась в переносном холодильнике. Исследо­вания HBsAg, суммарных антител к НВс, антител к НВс класса IgM, антител к HBs, суммарных антител к HDV, антител к HDV класса IgM, антител к HAV IgM, антител к CMV IgM проводили с помощью диагностических тест-системы произ­водства фирм "Abbott Lab." (США), "Behring" (Германия), СП "ДИАплюс".

Биохимические и иммунологические исследования проводились в клини­ческой лаборатории больницы. Оценка иммунного статуса включала в себя тесты на состояние клеточного и гуморального иммунитета, функциональной активности макрофагов, а также факторов неспецифической защиты (система интерферона). Определяли содержание теофилин-чувствительных (Етфч) и теофилин-резистентных (Етфр) розеткообразующих лимфоцитов - РОЛ (по методу A.Shore et al., 1978); абсолютное и относительное число моноцитов пе­риферической крови; уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G (Mancini G., 1965) и циркулирующих иммунных комплексов (Digeon G., 1976). Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов проводили ме­тодом простой радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini (1965) с ис­пользованием моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов чело­века.

Для изучения характера нарушений функционального состояния макро­фагов и гуморального звена фагоцитарной системы у больных ХГ проводилось:

Определение показателей хемотаксиса макрофагов во второй фазе АВР в тес­те "кожного окна" по Rebuck J.W. и Crowley J.A., 1955. Исследование активно­сти 5-нуклеотидазы мембран макрофагов по Naidos D. и Pratt O.E. Определе­ние активности СЗ и С4 компонентов комплемента нефелометрическим мето­дом по Kobb W.R. (1979). Для определения миграционной активности (хемотаксиса) макрофагов и активности 5- нукпеотидазы (5Н) цитоплазмотичеческой мембраны макрофагов получали отпечатки клеточного эксудата асепти­ческой воспалительной реакции в коже по Rebuck J.W. и Crowley J.A.

Ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей прово­дилось в динамике наблюдения с использованием сканера "Roche Superscan 50" (Франция) в больнице г. Салавата.

Пункционная биопсия печени проводилась методом чрезкожной слепой пункции печени по методике Ю.И.Богомазова (1965) в специализированном хи­рургическом отделении клинической больницы г. Салавата. Морфологическое исследование ткани печени, полученной у больных с хроническим гепатитом при пункционной биопсии иглой Менгини, проводили в институте Морфологии человека РАМН (г. Москва).

Клиническая характеристика и результаты лечения при хроническом гепатите В.

Под наблюдением находились 115 больных с различными формами хро­нической HBV-инфекции, из них у 12-и была диагностирована суперинфекция вирусом гепатита А. К этому времени 87 больных уже наблюдались в течение различного времени (в среднем — 18,9 мес ± 1,9 мес) по поводу хронического гепатита. У большинства (79) из этих больных хронический гепатит был впер­вые диагностирован случайно (при обследовании в связи с заболеваниями желудочно-кишечного тракта или контактом по вирусному гепатиту).

В общей группе из 115 наблюдаемых больных с ХГВ лишь у 26 (22,6%) больных в анамнезе отмечали ОВГ с желтухой. У большинства больных (77,4%) ХГВ протекал латентно, без начальных клинических симптомов острого гепатита и без желтухи в анамнезе. Первые признаки патологии печени у 3,5% больных ХГВ были выявлены в возрасте до 20 лет, у 52,2% - от 21 до 30 лет, у 31,3% - от 31 до 40 лет и у 13,0% - в возрасте старше 41 лет. У 56 (48,7%) был диагностирован ХПГ и у 59 (51,3%) - ХАГ. Цирроз печени среди больных с субклиническими формами ХГВ не был диагностирован. Диагноз был подтвер­жден морфологически у 29 больных ХПГ и 53 - с ХАГ.

Катамнестическое наблюдение за 99 больными с ХГВ (без признаков HAV- или HDV-инфекции) мы проводили в течение длительного времени (в среднем - 33,4 ± 2,0 мес) 49 из наблюдаемых нами больных ХГВ (33 с ХПГ, 16 с ХАГ) получали лишь базисную терапию в ходе наблюдения. Морфологически диагноз заболевания был подтвержден у 31 больных из этой группы (19 - ХПГ и 12 - ХАГ). Пятьдесят больных ХГВ (10 - ХПГ, 40 - ХАГ) получали курсы про­тивовирусной и/или иммуномодулирующей терапии; морфологически диагноз ХАГ был подтвержден у 41 больного, ХПГ - у 4 больных.

Катамнестическое наблюдение за 99 больными с ХГВ (без признаков HAV-или HDV-инфекции) мы проводили в течение длительного времени (в среднем -33,4 ± 2,0 мес.). Выраженность клинико-лабораторной симптоматики в динамике процесса оценивали с учетом диагноза (ХПГ или ХАГ) и характера терапии. 49 из наблюдаемых нами больных ХГВ (33 - ХПГ, 16 - ХАГ) получали лишь базисную терапию в ходе наблюдения. Морфологически диагноз заболевания был подтвер­жден у 31 больных из этой группы (19 - ХПГ и 12 - ХАГ). Пятьдесят больных ХГВ (10 - ХПГ, 40 - ХАГ) получали курсы противовирусной и/или иммуномодулирующей терапии; морфологически диагноз ХАГ был подтвержден у 41 больного, ХПГ -у 4 больных .

Результаты динамического наблюдения за больными с хронической HBV-инфекцией свидетельствуют о том, что при ХПГВ и ХАГВ в зависимости от вида терапии течение заболевания имеет некоторые отличия. Стадия активного про­цесса на фоне базисной терапии длится, как правило, в течение нескольких лет (1 - 4 года после установления диагноза) и характеризуется чередованием периодов ремиссии и обострения или сохранением постоянной активности. Впоследствии у большинства больных отмечаются длительные ремиссии (табл.1)

Таблица 1. Частота выявления обострении в динамике ХАГВ на фоне различной терапии.

|  |  |
| --- | --- |
| ТЕРАПИЯ | Время наблюдения (гг.) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| БАЗИСНАЯ (12) | 8/12 | 4/12 | 3/9 | 3/6 | 3/5 | 3/5 |
| Т-АКТИВИН (16) | 7/16 | 4/14 | 3/10 | 2/9 | 1/7 | 0/6 |
| ВИФЕРОН (18) | 2/18 | 3/18 | 5/16 | 3/13 | 2/9 | 3/9 |
| ВИФЕРОК и Т-АКТИВИН (16) | 1/16 | 2/16 | 1/11 | 1/10 | 1/7 | 1/6 |

На фоне базисного лечения при ХПГ фаза активного процесса длилась обычно в течение 1-2 лет после установления диагноза, после чего у большинства больных наступала длительная (от 1 до 5 лет) клинико-лабораторная ремиссия. У всех больных с ХПГ, начиная со 2-го года наблюдения, регистрировались состоя­ния ремиссии. При ХАГ состояния обострения отмечались у всех больных на 1-м году наблюдения. Затем в течение первых 2-4 лет наблюдения процесс в боль­шинстве случаев характеризовался чередованием периодов обострения и ремис­сии; у 4-х больных отмечали постоянно выраженную активность процесса. При ХАГ на 5-м году от начала наблюдения ремиссии отмечались у всех больных. К этому сроку у половины больных с ХАГ была диагностирована устойчивая клини­ко-лабораторная ремиссия длительностью от 2 до 4 лет (табл.2).

Таблица 2. Частота выявления ремиссий в динамике ХАГВ на фоне различной терапии.

|  |  |
| --- | --- |
| ТЕРАПИЯ | Время наблюдения (гг.) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| БАЗИСНАЯ (12) | 4/12 | 7/12 | 6/8 | 5/9 | 6/6 | 4/6 |
| Т-АКТИВИН (16) | 2/16 | 6/14 | 7/10 | 7/9 | 7/7 | 4/4 |
| ВИФЕРОН (18) | 16/18 | 15/18 | 11/16 | 10/13 | 7/9 | 6/9 |
| ВИФЕРОН и Т-АКТИВИН (16) | 15/16 | 14/16 | 10/11 | 9/10 | 6/7 | 5/6 |

У всех больных ХАГ, получающих различные курсы противовирусной и/или иммуномодулирующей терапии, продолжительные состояния ремиссии отмеча­лись уже на 1-2 м годах наблюдения и у большей части из них - в дальнейшем периоде наблюдения. Впоследствии процесс обычно принимал волнообразный характер и характеризовался чередованием периодов обострения и ремиссии. У некоторых больных в течение первых 3-4 лет наблюдения выявлялась слабо вы­раженная активность процесса У части больных обострения отмечались на пер­вом году наблюдения (несмотря на проводимое лечение). После 3 года наблюде­ния ремиссии выявлялись практически у всех больных. Длительность ремиссии более, чем у половины (56,1 %) больных составила 2-4 лет.

Проведенное нами исследование показало, что ВГА при наслоении на хро­ническую HBV-инфекцию протекает как острый и цикличный гепатит. Хроническая HBV-инфекция в результате суперинфекции вирусом гепатита А не приобретает какой-либо агрессивности и не теряет типичного течения.

Клиническая характеристика и результаты лечения при хроническом гепатите Д.

Под нашим наблюдением находились 78 больных с хроническим гепатитом Д. Удалось установить зависимость частоты выявления HDV-инфекции от дли­тельности заболевания и возраста больных с хроническим HBsAg-позитивным ге­патитом. Так, анти-HDV обнаруживались у 28,8 % больных при сроке медицинского наблюдения до 1 года, у 45,9 % - при наблюдении 1-3 года, у 61,1 % - при сро­ке наблюдения более 3 лет. Среди больных ХГД при первом поступлении 12 больных были в возрасте до 20 лет, 25 - от 21 до 30 лет, 15 - от 31 до 40 лет, 26 -старше 41 лет. К этому времени все больные ХГВ с HDV-инфекцией уже наблю­дались по поводу хронического гепатита в течение различного времени (в среднем 26,3 мес. ± 2,6 мес.).

При тестировании сыворотки крови 49 из 59 больных ХГД, имевших жел­тушные обострения в ходе болезни, суммарные антитела к HAV были обнаружены у всех больных с трехкратными желтухами, у 13 из 17 больных с двукратными жел­тухами и у 20 из 28 обследованных больных с однократной желтухой. У 12 боль­ных с желтухами в ходе болезни (в том числе повторными), анти-HAV не были вы­явлены, что свидетельствует об отсутствии этиологической связи между данными желтушными обострениями и ВГА.

Среди больных ХГД у 5 (6,4%) больных был диагностирован ХПГ, у 40 (51,3%) - ХАГ и у 33 (42,3%) - ХАГ в фазе цирроза печени. Диагноз был подтвер­жден морфологически у всех больных ХПГ, у 36 - ХАГ и 28 больных ХАГ.Ц. Срав­нение выраженности клинико-лабораторных проявлений в периоде обострения при ХАГД и ХАГВ позволило выявить некоторые различия. У больных первой груп­пы значимо чаще (85,2%, р<0,01) выявляются симптомы интоксикации (при ХГВ -14,9%) и внепеченочные знаки (при ХГД - 92,6 % и ХГВ - 57,4 %). Показатели ти­моловой и сулемовой проб, а также содержание альбуминов и гамма-глобулинов существенно изменялись лишь при ХАГД.

Катамнестическое наблюдение за 78 больными с ХГД мы проводили в те­чение длительного времени (в среднем 31,4 мес. ± 2,2 мес.). Выраженность клинико-лабораторной симптоматики в динамике процесса оценивали с учетом клини­ческой формы заболевания, а также характера проводимой терапии.

Двадцать два из наблюдаемых нами больных ХГД (10 - ХАГ, 10 - ХАГ в фа­зу цирроза, 2 - ХПГ) получали лишь базисную терапию. Морфологический диагноз заболевания был подтвержден у 18 больных из этой группы (8 - ХАГ, 8 - ХАГ и пе­реходом в цирроз, 2 - ХПГ). 56 больных (30 - ХАГ, 23 - ХАГ и циррозом, 3 - ХПГ) получали курсы противовирусной или иммуномодулирующей терапии, из них мор­фологически диагноз был подтвержден у 51 больного (у 28 был ХАГ, у 20 - ХАГ.Ц , у 3 - ХПГ).

Динамическое наблюдение за больными ХГД свидетельствует о том, что при различных формах болезни независимо от типа терапии течение заболева­ния характеризуется длительным сохранением высокой активности процесса или имеет волнообразный характер с чередованием периодов ремиссии и обострения. У большинства больных в течение 5-6 лет наблюдения и более регистрируется стадия обострения процесса. У части больных, обычно после 3-4 года наблюде­ния, отмечали возникновение ремиссий, которые, как правило, не были продолжи­тельными и сменялись обострениями.

Среди 16 больных с морфологически подтвержденным диагнозом ХАГ и ХАГ с циррозом, получавших базисное лечение, состояние обострения отмечали у 75 - 80 % больных в течение первых 6 лет наблюдения. У 4 из 16 больных посто­янно выраженную активность процесса (без наступления ремиссии) выявляли в течение 3-4 лет. У 9 больных в динамике процесса отмечали возникновение ре­миссий, которые, однако, не были продолжительными и сменялись обострениями. Только у 2 из 16 больных продолжительность устойчивой ремиссии составила 3-4 года. Один больной с морфологически подтвержденным ХАГ.Ц и признаками ак­тивной репликации HBV и HDV, имевший выраженный гепатолиенальный син­дром, явления гиперспленизма и портальной гипертензии с асцитом, умер в воз­расте 65 лет на 7-м году медицинского наблюдения в результате кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Таблица 3 Частота выявления обострении в динамике ХГД на фоне различной терапии.

|  |  |
| --- | --- |
| ТЕРАПИЯ | Время наблюдения (гг.) |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| БАЗИСНАЯ (16) | 10/16 | 7/16 | 6/15 | 5/14 | 4/14 | 4/14 |
| Т-АКТИВИН (10) | 2/10 | 6/10 | 4/9 | 2/9 | 3/7 | 1/7 |
| ВИФЕРОН (14) | 5/14 | 4/14 | 4/14 | 4/12 | 3/10 | 2/9 |
| ВИФЕРОН и Т-АКТИВИН (32) | 17/32 | 9/30 | 9/26 | 8/24 | 6/23 | 7/12 |

В группе из 48 больных с морфологически верифицированным диагнозом ХАГ и ХАГ.Ц получающих различные курсы противовирусной или иммуномо­дулирующей терапии, состояния обострения выявлялись у 32 - 48 % в течение первых 1 - 5 лет наблюдения, у части больных - в течение всего наблюдения (до 6 лет и более). Треть больных имела признаки постоянно выраженной активности процесса (без ремиссий) в течение 3-7 лет наблюдения. У 33 больных в динами­ке возникали непродолжительные ремиссии, сменяющиеся обострениями. У 15 больных можно было диагностировать устойчивую ремиссию продолжительно­стью от 2 до 4 лет. Характер изменения активности хронического процесса в ди­намике наблюдения у больных с ХАГ и ХАГ с циррозом, получающих различную терапию, отражен в табл. 3 и 4.

Таблица 4. Частота выявления ремиссий в динамике ХГД на фоне различной терапии.

|  |  |
| --- | --- |
| ТЕРАПИЯ | Время наблюдения (гг.) |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| БАЗИСНАЯ (16) | 6/16 | 9/16 | 9/15 | 9/14 | 10/14 | 10/14 |
| Т-АКТИВИН(Ю) | 7/10 | 4/10 | 5/9 | 7/9 | 4/7 | 6/7 |
| ВИФЕРОН (14) | 10/14 | 10/14 | 9/14 | 9/12 | 7/10 | 7/9 |
| ВИФЕРОН и Т-АКТИВИН (32) | 20/32 | 21/30 | 17/26 | 16/24 | 15/23 | 6/12 |

Таким образом, среди находившихся под нашим наблюдением 78 больных с ХГД, 22 - получали базисную терапию, 14 - виферон, 10 - иммуномодулирующую (Т-активин) и 32 - комбинированную терапию (виферон и Т-активин). Нами отме­чено, что применение противовирусной терапии, и особенно в комбинации с иммуномодуляторами способно увеличить частоту возникновения ремиссий до 36-48% (25-29% - при базисной терапии).

Показатели клеточного иммунитета при ХГВ и ХГД.

Как показали исследования, при ХГВ и ХГД у больных постоянно обнаружи­вается дефицит Т-лимфоцитов как в фазе обострения процесса, так и в стадию ремиссии. У больных с различными формами ХГ в стадии обострения удержива­ется низкий и практически одинаковый уровень Т-лимфоцитов с колебаниями та­кового от 38% до 40% с соответственно низкими значениями абсолютных показа­телей.

Изучение основных показателей иммунного статуса у больных ХПГВ и ХПГД позволило установить стойкое снижение уровня иммунокомпетентных клеток как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии, но в меньшей степени (табл.5 и 6). Это, по-видимому отражает иммунодефицит Т-клеточного типа. Снижение уровня

Таблица 5. Показатели Т-клеточного иммунитета при хроническом гепатите В .

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | ХП | Г | ХА | Г | Группа сравнения |
|  | Обострение | Ремиссия | Обострение | Ремиссия |  |
| Е-РОК | 39,411,5\*\*\* | 45,4±1,0\*\* | 33.7±1,2\*\*\* | 42,4±1.0\*\*\* | 68.7±0,9 |
|  | 972,5±43 | 1056±62,5 | 939,4±70 | 1096±67,4 | 1776±102 |
| Етфр-РОК | 26,11±1,0\*\*\* | 31,2±1,4\*\* | 26.9±1,7\*\*\* | 31,0±1,5\*\*\* | 45,2±0,5 |
|  | 441,7±40 | 725,1±54 | 338,3±31 | 993,4±66 | 1449±116 |
| Етфч-РОК | 13.1±1,51\* | 15,1±1,1 | 13,7±1,17" | 16,3±0,9 | 16.6±0,4 |
|  | 243,5±25,2 | 349,4±28 | 425,4±17,1 | 506,6±34 | 516,2±42.3 |
| Етфр-РОК/ /Етфч-РОК | 2,02±0,18\* | 2,39±0,08 | 1,93±0,23\*\* | 1,96±0,3\* | 2,71±0.4 |

Таблица 6. Показатели Т-клеточного иммунитета при хроническом гепатите Д .

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | ХПГ | ХАГ | ХАГ, Ц | Группа сравнения |
|  | Обострение | Ремиссия | Обострение | Ремиссия | Обострение | Ремиссия |  |
| Е-РОК | 967.5±44 | 44.7±2.1\*\* 1081±65. | 38.2±1,7\*\*\* 946,4±71 | 46.3±3.1\*\* 1092±67. | 36.5±1.3\*\*\* 924.1±42 | 43.7±2.1\*\* 1079±44, | 68.7±0.9 1776±102 |
| Етфр-РОК | 25.13±1.0\*\*\* 442.7±41 | 32.4±3.5\*\* 723.5±59 | 343,7±34 | 30.111.6"' 623.5±67 | 440,7±39 | 623,5±56 | 45,2±0.5 1449±116 |
| Етфч-РОК | 13.211.54" 244,6±27. | 15.6±1.0 351.4±30 | 13.3±1.12\*\* 144,5±12, | 16.411.0 509.7±61 | 11.6±1.29\*\* 179,2132. | 15.7±1.1 365,1±72 | 16,6±0,4 516,2±42. |
| Етфр-РОК/ /Етфч-РОК | 2.05±0.21 | 2.40±0.05 | 1.89±0,15 | 1.96±0.З | 1.85±0.12 | 1,89±0.12 | 2,71±0.4 |

В числителе — процентное содержание (%), в знаменателе — абсолютное количество (кл/мкл).

Примечание: \*\*\* - достоверность различий с контролем (р<0,001) \*\* - достоверность различий с контролем (р<0,05) \* - достоверность различий с контролем (р<0,02) Т-лимфоцитов в периферической крови при ХПГВ, так же как и при ХПГД, обу­словлено уходом иммунокомпетентных клеток в пораженные ткани - печень и эн­дотелии сосудов, а также синтезом иммунодепрессивных факторов и в результате этого, повышенным поступлением в кровоток незрелых форм иммуноцитов.

Т-клеточный иммунодефицит при ХАГВ в периоде обострения носил выра­женную гипосупрессорную направленость. Это подтверждалось низким уровнем теофиллинчувствительных Е-РОК (13.7% ± 1,17;р<0,05 ). Абсолютное содержание Етфч-РОК (425,4 кл/мкл ± 17,1;р<0,05), также снижались в периоде обострения. В фазе ремиссии Т-супрессорный иммунодефицит приближался к норме (16,3% j\_ 0,9; или 506.6 кл/мкл .f 34).

Кроме снижения Етфч-РОК, у больных ХАГВ, выявлялось значительное снижение Етфр-РОК как в периоде обострения (26,9% + 1,7; р<0,001), так и в пе­риоде ремиссии (31,% ± 1,5;p<0,001), идентифицируемых как Т-лимфоциты, обла­дающие преимущественно хелперной активностью. Наибольшее снижение Етфр-РОК, особенно абсолютного содержания этих иммуноцитов (338,3 кл/мкл ± 31), от­мечалось при обострении процесса. Хелрено - супрессорный коэффициент в пе­риоде обострения был также снижен (1,93 ± 0,23; р<0,05). Тенденция к нормали­зации коэффициента Етр-РОК/ЕтчРОК в период ремиссии (1,96 ± 0,3; р<0,05) сви­детельствовала о стабилизации распределения иммуннорегуляторных субпопу­ляций и отражала адекватную направленность указанных сдвигов.

Т-клеточный иммунодефицит у больных ХАГД в периоде обострения носил выраженную гипосупрессорную направленость. Это подтверждалось низким уров­нем теофиллинчувствительных Е-РОК. Так, абсолютное содержание Етч-РОК (144,5 кл/мкл ± 12,7; р<0,05), так же как и процентное содержание (13,3% + 1,12) снижались в периоде обострения В фазе ремиссии Т-супрессорный иммуноде­фицит нормализовался (16,4% ± 1,0: 509,7 кл/мкл ± 61). что можно объяснить зна­чительным количеством больных из этой группы, получивших противовирусную терапию. Следует заметить, что после прекращения противовирусного лечения средние показатели Е-РОК вновь проявили тенденцию к снижению.

Наибольшее снижение Етфр-РОК у больных ХАГД (25,8% ± 1,7; р<0,001), особенно абсолютного содержания этих иммуноцитов (343,7 кл/мкл ± 34), отмеча­лось при обострении процесса. В периоде ремиссии хелперный дефицит сохра­нялся (30,1% ± 1,6: р<0,05). Абсолютное количество составило - 623,5 кл/мкл ± 67). Нормализация коэффициента Етр-РОК/ЕтчРОК в этот период (1,96 ± 0,3) сви­детельствовала о неполной стабилизации распределения иммунорегуляторных субпопуляций.

Таким образом анализ состояния иммунорегуляторных субпопуляций пока­зал, что иммунодефицит у больных ХГВ и ХГД носит гипосупрессорный характер. Определение уровня теофиллинрезистентных хелперов при ХГ выявило досто­верное снижение их содержания в периоде обострения процесса (р<0,001) с от­четливой тенденцией к повышению в периоде ремиссии (р<0.05). Показатели гуморального иммунитета.

Появление специфических антител против антигенов HBV и HDV зависит от функционального состояния В-клеток и их количественного содержания как попу­ляции иммунокомпетентных клеток.

По нашим данным, содержание В-клеток у больных с ХГВ и ХГД (как в пе­риоде обострения, так и в периоде ремиссии) не подвержено значительным изме­нениям и находится в пределах нормы. В фазе ремиссии у больных с ХГВ и ХГД отмечается достоверное снижение абсолютного содержания В-клеток (р<0,05), по сравнению с таковыми у здоровых пациентов (табл.7 и табл.8).

У больных ХАГВ в периоде обострения значение IgA сыворотке крови со­ставило 129,7 мг% ± 2,9: (при норме 131 мг% ± 15); уровень 1дМ - 125,7 мг% ± 6,2. Только лишь уровень IgG (1522,9 мг% ± 12,0; р<0,02) достоверно отличался от контрольных показателей, в периоде ремиссии зарегистрировано снижение этого показателя до 1380 мг% ± 22,0. Уровень циркулирующих иммунных комплексов также был достоверно повышен и достигал в периоде обострения ХАГВ 0,45 У.Ед.± 0,02(р<0,05).

У больных ХАГД в периоде обострения значение IgA сыворотке крови со­ставило 129,6 мг% ± 2,3; (при норме 131мг% ± 15); уровень IgM - 125,6 мг% ± 6,1. Лишь уровень IgG (1521,6 мг% + 37; р<0,02) достоверно отличался от контроль­ных показателей. В периоде ремиссии зарегистрировано снижение этого показа­теля до 1387 мг% ± 31,0. Уровень циркулирующих иммунных комплексов также был достоверно повышен и достигал в периоде обострения ХАГД 0,44 ± 0,02 (р<0,05), а в периоде ремиссии - 0,31 У.Ед. ± 0,01.

Таким образом, при ХГВ и ХГД отмечается увеличение продукции этих иммуноглобулинов, причем тем больше, чем выше активность процесса. Иммуноглобулины класса А не имели существенных изменений, уровень IgM изменялся не­значительно. Уровень иммуноглобулинов класса G, так же как и уровень циркулирующих иммунных комплексов при всех формах изученных хронических вирусных гепатитов был значительно повышен (табл.7 и табл.8).

Таблица 7. Показатели гуморального иммунитета при хроническом гепатите В.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | ХПГ | ХАГ | Группа срав­нения |
|  | Обострение | Ремиссия | Обострение | Ремиссия |  |
| ЕАС-РОК | 14,14±0.4 384,7±34 | 14,5±0,24 361,6±111 | 14.64±0.6 341,7±35 | 14.1±0.24 331,6±21 | 13,9±0,8 355,4±28,2 |
| 1дА,мг | 119,7±2,9 | 123,0±5,1 | 129,7±2,9 | 121,0±6,3 | 131±15 |
| 1дМ, мг | 115,7±5,2 | 120,1±5,3\* | 125.7±6.2\* | 129,1±9,1\* | 97 ± 8 |
| IgG,мг | 1513,9±14\*\* | 1412±23\*\* | 1522,9±12\*\* | 1380±22\*\* | 1139±37 |
| ЦИК, У.Ед. | 0,38±0,01\*\* | 0,29±0,02\*\* | 0,45±0,02\*\* | 0,33±0.03\*\* | 0.075 |

Таблица 8. Показатели гуморального иммунитета при хроническом гепатите Д.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | ХПГ | ХАГ | ХАГ. Ц | Группа сравнения |
|  | Обострение | Ремиссия | Обострение | Ремиссия | Обострение | Ремиссия |  |
| ЕАС-РОК | 13.09±0.З 379,2±33, | 14.9±0.23 361,5±10. | 13.61±0.6 340.7±31, | 14.0±0.23 331.3±20 | 14,14±0,6 361,3±44 | 14,0±0.12 349.5±45 | 13.9±0.8 355,4±28,2 |
| IgА, мг | 116,7±2,4 | 122,0±5,0 | 129.6±2.3 | 121,1±6,1 | 119,6±3,8 | 123,2±4,2 | 131±15 |
| IgM, мг | 114.5±5,1\* | 119,1±5,0\* | 125,6±6,1\* | 128,4±9,0\* | 119,6±7,1\* | 125,6±4,9\* | 97±8 |
| IgG, мг | 1511,9±31\* | 1409±21\* | 1521,6±37\* | 1387±31\* | 1544,7±22\*\* | 1492±32\*\* | 1139±37 |
| ЦИК, У.Ед. | 0,38±0,02\*\* | 0.28±0.02\*\* | 0.44±0,01\*\* | 0,31±0.02\*\* | 0,66±0.02\*\* | 0,42±0,03\*\* | 0.075 |

Примечание: \*\*\* - достоверность различий с контролем (р<0,001) \*\* - достоверность различий с контролем (р<0,05) \* - достоверность различий с контролем (р<0,02)

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что при всех формах хро­нических вирусных гепатитов В и Д регистрируются однотипные нарушения в им­мунном статусе. Они отличаются стойкостью и зависят от клинической стадии про­цесса, от глубины поражения печени и длительности заболевания. Закономерно, в период уменьшения активности процесса или в периоде стойкой ремиссии ХГВ и ХГД иммунологические сдвиги имеют позитивную обратную динамику, однако в редком случае достигая нормальных показателей, присущих здоровому человеку. Иммунологические сдвиги позволяют характеризовать ХГВ и ХГД как иммунопатологический процесс, при котором по мере нарастания глубины поражения печени от ХПГ к ХАГ и циррозу нарастает глубина иммунодефицита.

Результаты проведенных исследований пациентов с ХГВ и ХГД выявили достоверное снижение показателей функционального состояния мононуклеарных фагоцитов, системы комлемента и интерфероногенеза. У больных ХАГВ и ХАГД отмечалась значительная депрессия макрофагального звена в тесте "кожного ок­на". В зоне воспаления постоянно выявлялся дефицит выхода макрофагов, соста­вивший в периоде обострения 1/3 от такового в контрольной группе, а в периоде ремиссии - отмечалось достоверное повышение, однако не до нормы уровня мак­рофагов. Так, у больных с ХАГВ средние величины хемотаксиса составили 24,1±10,7 %, (при норме 75±1,1%), р< 0,001. В группе больных с ХАГД хемотаксис мак­рофагов снижался до весьма низких цифр и составлял 11,3±0,6 % (р<0,001). В макрофагах у больных ХГВ выявлялись глубокие морфологические изменения. Так, в периоде обострения среди клеточных элементов экссудата в "кожном окне" в значительном количестве присутствовали деградированные формы, отмечалось много экссудата.

Определение уровня ЦИК выявило повышение их концентрации при всех этиологических типах хронических вирусных гепатитов, и особенно значительно в периоде обострения заболевания. Высокий уровень ЦИК имел отчетливый парал­лелизм со степенью депрессии Т-клеточного и макрофагального звеньев 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 НВ-вируса и поддержанию хроническо­го процесса в печени.

Уровень 5H у больных с ХАГВ и ХАГД составил в периоде обострения — 5,3±3,4, при норме 20,0 ± 5,4 позитивно окрашенных клеток, (р <0,05). У больных с ХАГ Ц Активность 5Н снижалась еще более значительно и документировалась 2,9± 0,6 позитивно окрашенных клеток (р<0,02).

Показатели системы комплемента свидетельствовали о снижении активно­сти основных ее компонентов - СЗ и С4, участвующих непосредственно в процес­се фагоцитоза. Уровень СЗ компонента составил 36,1 ± 4,0 , при норме 64,0 ± 9 мг/100 мл (р<0,001), а для С4 - 16,4 ± 5,6 (при норме 20 ± 6,3 мг/100 мл) (р<0,001). Полученные нами данные свидетельствует о выраженной депрессии функцио­нального состояния макрофагов. Это сочетается с неполноценностью главных эффекторов гуморального звена фагоцитарной системы — системы комплемента, а также интерфероногенеза.

При обследовании интерферонового статуса больных с ХАГВ и ХАГД выяв­лялось снижение показателей альфа и гамма - интерферонов, Показатели альфа-интерферона составили — 5,6 ± 0,27 ЕД, при норме 7,7 ± 0,35 ЕД (р<0,05), а для гамма-интерферона 4,2 ± 0,22, при норме 6,3 ± 0,51 ЕД (р < 0,05). Полученные данные свидетельствует о неполноценности главных эффекторов гуморального звена фагоцитарной системы у больных ХГВ и ХАГД - комплемента и интерферо­ногенеза, Выявленные нами недостаточность системы интерферона и функ­циональная неполноценность системы мононуклеарных фагоцитов послужила основанием для назначения виферона в качестве терапевтического средства у больных ХГВ и ХГД.

Под влиянием виферона наблюдались положительные изменения пока­зателей клеточного и гуморального иммунитета. Дефицит общего количества Т-клеток и иммунорегуляторный дисбаланс, регистрируемый до начала лече­ния, значительно уменьшился по окончании терапии. Значительно улучшились также и показатели ЦИК: до и после проведенной терапии таковые были в 3 раза выше показателей нормы

В то же время у больных группы сравнения, находящихся только на ба­зисной терапии, ремиссии хронического гепатита наблюдалось в 2 раза реже. Показатели клиники и биохимии свидетельствовали о продолжающемся обост­рении. На этом фоне низкими были величины клеточного иммунитета и депрессированы макрофаги. У всех больных, леченных и нелеченных интерфероном продолжали выявляться антитела к маркерам HBV и HDV.

ВЫВОДЫ

1. Хронический вирусный гепатит В у взрослых характеризуются, как правило, отсутствием жалоб и умеренной гепатомегалией (85%) умеренной спленомегалией (38%) слабовыраженным цитолитическим синдромом (повышение АлАТ в 95% случаев). Результаты комплексного исследования по­зволяют установить признаки хронического персистирующего гепатита в 48,7% случаев, и хронического активного гепатита в 51,3% случаев.

2. Хронический вирусный гепатит Д, в отличии от гепатита В, характери­зуется более часто встречающейся умеренной гепатомегалией (95,2 % случа­ев), спленомегалией (54,8%), цитолитическим синдромом (97,8 %). Результаты комплексного исследования свидетельствуют о более выраженных изменениях в печени. Так, хронический персистирующий гепатит Д отмечается у 6,4% больных, хронический активный гепатит Д - у 51,3%, хронический активный ге­патит Д в фазе цирроза -у 42,3%

3. Хронический активный гепатит В проявляется признаками недостаточ­ности Т-клеточного иммунитета и подавлением факторов неспецифической резистентности: уменьшением содержания Т—хелперов до 26,9% + 1,7; Т-супрессоров до 13,7 % + 1,17; снижением иммунорегуляторного коэффициента до 1,93 + 0,23. Хронический активный гепатит Д проявляется уменьшением со­держания Т-хелперов до 25,8 % + 1,6: Т-супрессоров до 13,3% + 1,12; сниже­нием иммунорегуляторного коэффициента до 1,89 +: 0,15. Причем если при хроническом персистирующем гепатите нарушения иммунологического статуса незначительны, то при хроническом активном гепатите возникает выраженный синдром иммунодефицита. Прямая корреляция глубины иммунологических на­рушений и степень активности хронических гепатитов свидетельствуют о суще­ствовании между ними причинно-следственных связей.

4. Применение виферона и Т-активина, в комплексной терапии хрони­ческих активных гепатитов В и Д характеризуются выраженным терапевтиче­ским положительным эффектом, удлинением сроков ремиссий, которые прямо корелируют с иммунномодулирующим действием препаратов. При ХАГВ реги­стрируется увеличение содержания в крови Т-хелперов до 31,0 % + 1,5; супрессоров до 16,3 % + 0,9; повышением иммунорегуляторного коэффициента до 1,96 + 0,3. При ХАГД регистрируется увеличение содержания в крови Тхелпе­ров до 30,1 + 1,6; Т-супрессоров до 16,4 % + 1,0; повышением иммунорегуля­торного коэффициента до 1,96 + 0,3. Комбинированное применение виферона и Т-активина более эффективно, а выраженность иммуномодулирующего эф­фекта Т-активина и виферона прямо пропорционально тяжести исходных на­рушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Для выявления скрыто протекающих хронических гепатитов В, Д, С целесообразно определение серологических профилей этих инфекций. Для оценки выраженности иммуннодифецитного состояния при хроническом гепа­тите необходимо определение следующего информативного комплекса иммунологических показателей (Т-хелперы, Т-супрессоры, иммунорегуляторный коэффициент).

2. При лечении больных хроническим активным гепатитом В (или в соче­тании с Д), при наличии признаков недостаточности Т-клеточного иммунитета и подавлении факторов неспецифической резистентности организма, целесооб­разно включение в комплексную терапию виферона (схема продолжительно­стью 180 дней, предполагает назначение в течении первых 30 дней по две све­чи ежедневно утром и вечером, а последующие 5 месяцев - по одной свече утром и вечером трижды в неделю, суммарная доза виферона - 90 миллионов ME) в сочетании с Т-активином по схеме продолжительностью 2 месяца (8 инъекций препарата подкожно по 500 мкг). На 1-й неделе больные получали 4 инъекции (1-й, 2-й, 4-й, 6-й день), через неделю - пятую инъекцию, затем по 1-й инъекции каждые 2 недели (трижды).

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Применение тимогена и виферона при лечении хронического гепатита В и хронического гепатита Д в пожилом возрасте.//Тез. докл. Междунар. симпо­зиума "Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организ­ма".-СПб. -1996.-С.67.

2. Лечение вифероном пожилых больных с хроническим гепатитом В и хрони­ческим гепатитом Д.//Тез.докл. Всеросс. науч.-практ. Конф. "Пожилой больной. Качество жизни". - М. - 1996.- С.38.

3. Лечение высокими дозами виферона больных с ХГВ и ХГД.//Тез.докл.юбилейн.научи.конф., посвящ. 100-летию первой в России кафедры инфекционных болезней "Инфектология. Достижения и перспек­тивы".-СПб.-1996-С. 186.