



На правах рукописи

МУСАТОВА

Людмила Александровна

**ГЕПАТИТЫ В И С У НАРКОЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ: КОРРЕЛЯЦИЯ
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ
НАРКОТИЗМА И КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

14.00.10 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

18 ИЮН 2009

Саратов - 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Баранова Ирина Петровна.**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Шульдяков Андрей Анатольевич;**

доктор медицинских наук, профессор **Беляева Наталья Михайловна.**

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится « 1 » июля 2009 г. в _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.094.02 при ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава.

Автореферат разослан «29» мая 2009 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Козлова И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Вирусные гепатиты (ВГ) относятся к наиболее социально значимым проблемам медицинской науки и практического здравоохранения (И.В. Шахгильдян, 2005).

В последнее десятилетие в течение эпидемического процесса гемоконтактных вирусных гепатитов и в их структуре произошли существенные изменения. Так, на фоне снижения заболеваемости острыми гепатитами В и С, отмечается высокая регистрация хронических форм, изменяется структура путей передачи возбудителей этих инфекций (С.Н.Кузин, Р.С. Тленкопачев, 2005). Однако по-прежнему неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в России по гемоконтактным вирусным гепатитам зависит от уровня потребления психоактивных веществ среди молодежи (О.Н.Ершова, И.В.Шахгильдян и соавт., 2005). «Наркозависимый» тип эпидемического процесса отличается высокой интенсивностью, особой возрастной и социальной принадлежностью заболевших (И.В.Шахгильдян, М.И.Михайлов и соавт., 2007). Вирусные гепатиты и наркомания являются, по сути, микст - патологией печени, поэтому инфекционный процесс при ВГ на фоне наркомании имеет ряд клинико-лабораторных особенностей (Л.С. Жмуровская, 2002).

В то же время особенности иммунного дисбаланса у больных гемоконтактными гепатитами, инфицированных при использовании наркотиков внутривенно, влияние длительности приема психоактивных веществ и возраста больных на характер иммунологических изменений остаются малоизученными. Вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения больных острыми гепатитами В (ГВ) и С (ГС) (желтушные формы) и наркозависимостью с учетом клинических особенностей заболевания, длительностью наркотизма и показателями Т-клеточного иммунитета.

Задачи исследования

1. Изучить у госпитализированных больных острыми гемоконтактными гепатитами В и С и наркозависимостью социальную принадлежность, возрастную структуру и длительность наркотизма.
2. Выявить особенности иммунологического дисбаланса при острых ГВ и ГС у пациентов, злоупотребляющих психоактивными веществами, и определить взаимосвязь показателей гуморального (Ig A, M, G) и клеточного (CD^{4+} , CD^{8+} и CD^{3+}) иммунитета.
3. Изучить характер взаимосвязи иммунологических показателей при острых гепатитах В и С у наркозависимых пациентов с возрастом пациентов, гендерными факторами.
4. Изучить характер взаимосвязи иммунологических показателей при острых гепатитах В и С у наркозависимых пациентов с длительностью наркотизма.
5. Изучить иммунологические показатели при острых гепатитах В и С у наркозависимых пациентов с различной степенью тяжести заболевания, оценить взаимосвязь иммунологических изменений с тяжестью гепатитов и выраженностью синдрома цитолиза.
6. Определить предикторы эффективности циклоферона при острых ГВ и ГС у наркозависимых пациентов в зависимости от исходного уровня иммунологических нарушений.

Положения, выносимые на защиту

1. Характер иммунологических нарушений при острых гепатитах В и С коррелирует с длительностью приема психоактивных веществ, степенью тяжести заболевания и выраженностью синдрома цитолиза, а при гепатите С и с возрастом пациентов.
2. Выраженность иммунокорригирующего эффекта циклоферона при использовании его в комплексной терапии больных с острыми гепатитами В и С (на фоне наркозависимости) зависит от глубины исходных иммунологических изменений и этиологии заболевания.

Научная новизна

В работе впервые при острых ГВ и ГС у больных с наркозависимостью показан характер взаимосвязи иммунологических изменений с возрастом и полом пациентов, длительностью наркотизма, степенью тяжести гепатита; впервые определена выраженность синдрома цитолиза при различной глубине Т-клеточного дисбаланса; впервые определены иммунологические предикторы иммунокорригирующей эффективности циклоферона.

Практическая значимость работы

Развитие патологического процесса при острых гепатитах В и С сопровождается изменениями иммунологического гомеостаза, которые во многом определяют клинические особенности течения заболевания и обуславливают необходимость комплексного иммунологического обследования больных в динамике. В работе показано влияние возраста, длительности наркотизма на выраженность иммунологических нарушений при острых ГВ и ГС у наркозависимых больных и определен характер взаимосвязи данных параметров. Показана взаимосвязь глубины иммунологических нарушений и степени тяжести заболевания, выраженности синдрома цитолиза при острых ГВ и ГС у наркозависимых больных. Определены варианты изменений Т-клеточного звена иммунитета, выделение которых служит основанием для прогноза нормализации иммунных показателей в зависимости от вида проводимой терапии. Показана иммунокорригирующая эффективность терапии циклофероном в зависимости от исходного уровня нарушений Т-клеточного звена иммунитета.

Внедрение результатов исследований

Результаты работы используются в клинической практике ГУЗ «Пензенский областной центр специализированных видов медицинской помощи» (ПОЦСВМП); в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней, кафедре поликлинической педиатрии ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 2 в рецензируемом журнале и 10 в других центральных изданиях, получено 12 актов внедрения.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Этапная реабилитация и профилактика инфекционных заболеваний у детей» (Санкт-Петербург, 2006); XII межрегиональной научно-практической конференции ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава (Пенза, 2006; 2006); XVI межрегиональной научно-практической конференции (Пенза, 2008); областном обществе инфекционистов, эпидемиологов и паразитологов (Пенза, 2008); межкафедральной конференции ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава (Пенза, 2009).

Структура работы и объем диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (172 отечественных и 101 иностранный источник), иллюстрирована 57 таблицами, 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методики исследования

Для выполнения поставленной цели и решения задач в течение 2003-2008 г.г. на кафедре инфекционных болезней ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава (зав. каф., д.м.н., профессор И.П. Баранова) и в ГУЗ ПОЦСВМП (гл. врач – к.м.н. С.Б.Рыбалкин) из 483 госпитализированных в стационар и обследованных больных различными формами гепатитов В и С отобраны 286 пациентов с желтушно-цитолитической формой острого ГВ (140 больных – 1-я группа: 100 человек с наркотизмом и 40 – с естественным течением заболевания) и ГС (146 больных – 2-я группа: 116 пациентов с наркотизмом и 30 - с естественным течением заболевания). Показатели Т-клеточного и гуморального иммунитета исследованы у 30 здоровых молодых людей в возрасте 13-21 год, проживающих на данной территории (3-я контрольная группа).

При изучении клинико-иммунологических особенностей желтушно-цитолитических форм ГВ и ГС учтены следующие критерии исключения: больные с безжелтушными, инаппарантными и атипичными формами ГВ и ГС, с

обострением хронической формы ГВ или ГС, пациенты с сопутствующей наследственной патологией, ВИЧ – инфицированные, беременные женщины, лица с наличием аллергических реакций на лекарства.

В зависимости от возраста больные каждой группы разделены на 4 подгруппы: 1.1 – 60 наркозависимых больных с ГВ в возрасте 13 – 18 лет; 1.2 – 40 наркозависимых пациентов с ГВ в возрасте 19 – 21 год; 1.3 – 25 пациентов с естественным течением ГВ в возрасте 13 – 18 лет; 1.4 – 15 человек с естественным течением ГВ в возрасте 19 – 21 год; 2.1 – 80 наркозависимых больных с ГС в возрасте 13 – 18 лет; 2.2 – 36 наркозависимых больных с ГС в возрасте 19 – 21 год; 2.3 – 30 пациентов с естественным течением ГС в возрасте 13 – 18 лет.

По критериям экспертов ВОЗ, подростковый возраст охватывает период от 10 до 18 лет (Т.И. Стуколова, 2005), что было учтено при распределении больных по возрасту. У всех больных был проанализирован анамнез, каждая из двух групп больных оценивалась по возрасту, полу, социальному положению, продолжительности наркотизма. У 91 наркозависимого пациента (55 больных 1-й группы и 36 человек 2-й группы) оценивали характер иммунологических нарушений по уровням субпопуляций Т-лимфоцитов (CD^{4+} , CD^{8+} и CD^{3+}) в зависимости от пола (при ГВ), возраста, длительности наркотизма, вида терапии. Степень выраженности иммунологических нарушений оценивали по формуле А.М. Земского (1986).

Этиологическую верификацию гепатитов проводили методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), ПЦР РНК- HCV, ДНК- HBV (ампли-тест ЗАО «Ниармедик Плюс», Москва). Определяли показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета: концентрации иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини; циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации по В. Гашковой; уровней CD^{4+} , CD^{8+} и CD^{3+} лимфоцитов при помощи моноклональных антител методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции; иммунорегуляторного индекса (ИРИ): соотношения CD^{4+}/CD^{8+} . Всем больным проводили клинические анализы крови и

мочи, унифицированные биохимические исследования в остром периоде заболевания и в период реконвалесценции (в том числе билирубин и фракции, АлАт, АсАТ, тимоловая проба, холестерин, протромбиновый индекс, щелочная фосфатаза). Диагноз заболевания верифицирован в соответствии с клинической классификацией вирусных гепатитов С.Н. Соринсона (1998). Все больные были с желтушно-цитолитической формой острого гепатита В или С. При постановке окончательного диагноза острой HCV-инфекции учитывались критерии - Гепатит С «Российский консенсус», 2000. Диагноз злоупотребления психоактивными веществами / наркомании (героин или наркотик кустарного производства, изготовленный из маковой соломки) устанавливался врачом - наркологом на основании данных общего и специального обследований.

Проведено изучение иммунокорректирующей эффективности индуктора интерферона – циклоферона (ЦФ) при лечении острых гепатитов В и С у наркозависимых пациентов в зависимости от исходного уровня иммунологических нарушений (по уровням CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+}). Больные разделены на две группы: А-группа – 58 больных гепатитами В и С, получавшие ЦФ; В-группа – 33 пациента гепатитами В и С, получавших только базисную терапию и по показаниям - детоксикационную терапию. Группы А и В были сопоставимы по исходным показателям CD^{4+} , CD^{8+} и CD^{3+} . Эффективность лечения оценивали путем сравнения клинических и иммунологических данных у больных этих групп. Лечение циклофероном применяли в желтушный период заболевания по стандартной схеме в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки в дозах препарата, рекомендованных Фармакологическим Государственным Комитетом Минздрава Российской Федерации 27 февраля 1997 года для инъекционной формы и 29 ноября 2001 года - для таблетированной формы. После окончания курса терапии все больные были выписаны из стационара в периоде реконвалесценции с признаками клинико-биохимической нормализации патологического процесса. Дизайн исследования – открытое контролируемое, рандомизированное.

Объектом настоящего исследования являются больные подросткового и молодого возраста с ГВ и ГС, употребляющие внутривенно наркотические вещества. Единица наблюдения - пациент с гемоконтактным острым гепатитом В или С, злоупотребляющий психоактивными веществами. В соответствии с целями и задачами исследование проводилось в несколько этапов: 1-й этап - анализ социальных и гендерных факторов (пол, возраст, социальная принадлежность, длительность приема психоактивных веществ) больных острым ГВ и ГС подросткового и юношеского возраста с естественным течением болезни, а также - на фоне наркотизма (1 и 2-я группы); 2-й этап – анализ иммунологических изменений при гепатите В в зависимости от возраста, пола, длительности наркотизма, выраженности синдрома цитолиза, степени тяжести заболевания; определены корреляционные отношения иммунологических изменений, возраста, пола, степени тяжести заболевания, выраженности синдрома цитолиза, длительности наркотизма (1.1 и 1.2 подгруппы); 3-й этап - анализ иммунологических изменений при гепатите С в зависимости от возраста, пола, длительности наркотизма, степени тяжести заболевания, выраженности синдрома цитолиза; определены корреляционные отношения иммунологических изменений, возраста, степени тяжести заболевания, выраженности синдрома цитолиза, длительности наркотизма (2.1 и 2.2 подгруппы); 4-й этап - анализ эффективности терапии циклофероном в зависимости от исходной глубины иммунологических нарушений у наркозависимых больных острым ГВ и ГС (А и В - группы).

Обработку полученных цифровых данных проводили по общепринятым методам вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента (t) и показателя достоверности (p), средней арифметической выборочной совокупности (M), ошибки средних величин (m). При вычислении достоверности результатов с малым числом случаев (n) пользовались таблицами В.С. Генеса. Для оценки силы корреляционной связи при изучении характера изменений иммунологического гомеостаза в зависимости от длительности наркотизма применен расчет корреляции рангов по К. Спирмену. Оценка корреляционной связи между уровнями субпопуляций Т-лимфоцитов, степенью тяжести заболевания, уровнями

билирубина и АЛАТ проводилась с использованием принципа четырехпольных таблиц по Пирсону. Для расчетов использовались персональный компьютер (серии Pentium), пакеты прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 7.0 в операционной оболочке Windows XP.

Результаты исследования и их обсуждение

Материалы собственных исследований изложены в 3, 4, 5 и 6 главах.

Проведен анализ заболеваемости острыми гепатитами в Российской Федерации (РФ) и Пензенской области (ПО): по сравнению с 1999-2000 гг. к 2007 г. уровень заболеваемости острым гепатитом В снизился в 8-10 раз (с 42,48 до 5,62 по РФ и с 32,93 до 3,2 по ПО на 100 тыс. населения) и острым гепатитом С – в 6-8,8 раза (с 21,11 до 3,57 по РФ и с 13,2 до 1,8 по ПО на 100 тыс. населения).

Среди 216 наркозависимых больных острыми ГВ и ГС были 175 пациентов мужского и 41 – женского пола. Из 70 пациентов с естественным течением ГВ и ГС были 52 пациента мужского пола и 18 – женского. Оказалось, что при ГВ и ГС на фоне наркозависимости отмечается тенденция к более частому течению заболевания в тяжелой форме по сравнению с естественным течением, $p > 0,05$.

Анализ социальных и гендерных факторов (социальная принадлежность, длительность наркотизма, возраст, пол) больных острым ГВ и ГС показал, что среди госпитализированных больных в возрасте от 13 лет до 21 года преобладают лица мужского пола во всех возрастных подгруппах как в группе наркозависимых пациентов ($p < 0,01$), так и в группе с естественным течением болезни ($p < 0,01$). Социальный состав больных острыми ГВ и ГС включает учащихся школ (19,9% наркозависимых пациентов и 27,1% - без наркомании); учащихся техникумов/колледжей (15,3% и 38,6%), студентов ВУЗов (9,7% и 18,6%), работающих (12,0% и 11,4%) и безработных пациентов (43,1% и 4,3% соответственно). С возрастом удельный вес социально дезадаптированных молодых людей (не учащихся, не работающих) в группе наркозависимых больных (ГВ и ГС) увеличивается до 66,7%.

В зависимости от длительности наркотизма среди больных острыми ГВ и ГС выделены 4 группы пациентов: со «стажем» наркозависимости до 6 мес.; 6-12 мес.; 1-2 года и 2-3 года. В общей группе больных (ГВ и ГС) у 64,8% пациентов развитию гепатитов В и С предшествует наркотизация в течение года, у 29,6 % - от 1 до 2 лет, у 5,6% - более 2 лет.

Иммунологические показатели обследованы у 55 наркозависимых больных ГВ (1-я группа): 1.1 подгруппа - подростковая (13-18 лет) – 33 человека и 1.2 - юношеская (от 19 лет до 21 года) – 22 человека. Среди них было 30,9% больных женского пола и 69,1% – мужского. Длительность наркотизма, предшествующая развитию ГВ не более 6 месяцев, выявлена у 34,5% больных; от 6 до 12 мес – 30,9%, от 1 года до 2 лет – 18,2% и от 2 до 3 лет – 16,4%. ГВ характеризовался легкой степенью тяжести заболевания у 10,9% пациентов, средней степенью – у 76,4% и тяжелой степенью - у 12,7%. Обнаружены достоверное снижение уровня CD^{4+} и повышение уровней CD^{8+} и CD^{3+} в сравнении с нормой, снижение ИРИ до $1,17 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), а также повышение концентраций ЦИК1, ЦИК2 ($p < 0,001$), тенденция к повышению IgA, IgM, IgG (табл.1).

Таблица 1

Иммунологические показатели при остром ГВ и ГС у наркозависимых пациентов

Показатели	Здоровые, n=30 (p ₁)	Больные ГВ, n=55 (p ₂)	Больные ГС, n=36 (p ₃)	p ₁₋₂	p ₁₋₃
CD ⁴⁺ ,%	46,00±2,10	40,20±1,20	37,52±1,70	<0,01	<0,01
CD ⁸⁺ ,%	23,00±1,60	34,30±1,10	29,73±1,19	<0,01	<0,01
CD ³⁺ ,%	57,00±10,00	72,80±1,10	63,80±1,90	<0,05	>0,05
ЦИК1, УЕ	23,00±3,40	123,60±7,10	85,83±5,30	<0,001	<0,001
ЦИК2, УЕ	46,00±1,20	185,40±10,16	141,57±9,23	<0,001	<0,001
IgA, г/л	1,60±0,70	2,50±0,10	2,78±0,14	>0,05	>0,05
IgM, г/л	1,80±1,10	4,02±0,30	4,22±0,14	>0,05	>0,05
IgG, г/л	12,50±0,90	14,20±0,60	15,32±0,60	>0,05	>0,05
ИРИ	2,00±0,10	1,17±0,03	1,26±0,16	<0,05	<0,05

Примечание: p – достоверность различий показателей

Анализ данных параметров в зависимости от глубины изменений в Т-клеточном звене иммунитета при ГВ у наркозависимых больных позволил

определить, что при нормальном уровне CD^{3+} определялись более высокие уровни IgA ($p<0,01$), IgM ($p>0,05$), IgG ($p<0,02$), ЦИК1 и ЦИК2 ($p>0,05$), чем в при повышенном уровне CD^{3+} . При сравнении групп со сниженным и с повышенным уровнями CD^{4+} достоверные различия наблюдались по уровню IgG ($p<0,02$), а в группах с нормальным и повышенным содержанием CD^{8+} достоверно отличался уровень IgM ($p<0,02$). Таким образом, при остром гепатите В (желтушная форма) у наркозависимых пациентов на фоне нормальных показателей Т-клеточного звена иммунитета выявляется более выраженная активация гуморального звена (достоверная по IgA (CD^{3+}), IgM (CD^{8+}), IgG (CD^{3+} и CD^{4+})).

Проведен анализ глубины иммунологических нарушений при остром гепатите В. I степень иммунологической недостаточности (СИН) по уровню CD^{4+} (31-43%) наблюдалась у 47,3% пациентов, II степень (30% и ниже) – у 21,8% пациентов, СИН III (ниже 14%) не выявилась ни у одного больного. Без нарушения уровня CD^{4+} было 9,1% пациентов, I степень гиперфункции иммунной системы (СГИС) – с уровнем CD^{4+} 49-63% - наблюдалась у 21,8% больных. Анализ значений CD^{8+} позволил выявить СГИС I (уровень CD^{8+} 26-30%) у 25,5% больных; пациентов без нарушения уровня CD^{8+} было 12,7%, СГИС II (уровень CD^{8+} 31-39%) - у 58,2%; СГИС III (уровень CD^{8+} 40-64%) – в 3,6% случаев. По уровню CD^{3+} СГИС I (уровень CD^{3+} 68-88%) имел место в 63,0% случаев, у 36,4% - уровень CD^{3+} соответствовал норме.

Анализ глубины изменений клеточного звена иммунитета в зависимости от возраста показал, что уровень CD^{4+} по сравнению с нормой был более низким ($39,4\pm 1,1\%$) в подростковом возрасте (1.1 подгруппа), а в юношеском (1.2 подгруппа) – приближался к показателям нормы ($44,1\pm 2,5\%$), но достоверно не различался между подростковым и юношеским возрастом. Напротив, содержание CD^{8+} и CD^{3+} увеличивалось в юношеском возрасте, достигая $37,0\pm 3,6\%$ (CD^{8+} , $p<0,05$ по сравнению с нормой) и $80,3\pm 3,4\%$ (CD^{3+} , $p<0,05$ по сравнению с нормой и показателями у пациентов 13-18 лет).

Обнаружено, что частота появления признака (изменения в иммунограмме для CD^{4+} , CD^{8+} и CD^{3+}) и глубина изменений показателей CD^{4+} и CD^{8+} не зависят

от возраста больного (слабые корреляционные связи), а повышение уровня CD^{3+} зависит от возраста больных (прямая сильная корреляция, $r=+0,70\pm 0,09$).

Уровни CD^{4+} снижались, уровни CD^{8+} повышались с увеличением продолжительности наркомании (свыше 12 мес). ИРИ имел тенденцию к снижению с увеличением стажа наркозависимости (до 6 мес - $1,36\pm 0,04$; 6-12 мес - $1,30\pm 0,03$; 12-24 мес - $1,10\pm 0,6$; 2-3 года - $0,98\pm 0,1$). Уровни CD^{3+} с увеличением «стажа» приема наркотиков (свыше 6 мес) снижались незначительно ($p>0,05$).

Определено, что длительность приема психоактивных веществ влияет на изменение уровней CD^{4+} и CD^{8+} (сильная обратная связь, $r=-0,80\pm 0,20$ и $r=-0,98\pm 0,04$). Не выявлено связи между содержанием CD^{3+} и длительностью наркотизма.

При легкой форме ГВ концентрация CD^{4+} была меньше, чем при тяжелом течении ($34,3\pm 3,7\%$ и $43,0\pm 2,4\%$); при этом коэффициент корреляции ($r=+0,96\pm 0,10$) свидетельствовал о прямой и сильной взаимосвязи уровня CD^{4+} и степени тяжести заболевания. Уровень CD^{8+} возрастал у больных ГВ от легкой формы к среднетяжелой/тяжелой с $29,6\pm 2,05\%$ до $35,2\pm 0,9\%$ ($r=+0,90\pm 0,14$). При легкой степени ГВ ИРИ составил $1,15\pm 0,03$ и достоверно различался от средней и тяжелой степеней заболевания. Содержание CD^{3+} было повышено при любой степени тяжести ГВ ($71,8\pm 5,3\%$ - легкая; $73,0\pm 1,5\%$ - среднетяжелая и $71,7\pm 3,1\%$ - тяжелая). Таким образом, при легкой степени тяжести наиболее выражен клеточный дисбаланс между CD^{4+} и CD^{8+} (по ИРИ). Между тем известно, что именно легкие формы ГВ наиболее опасны в плане хронизации процесса (Л.С. Жмуровская, 2002; А.А. Бондаренко, 2006).

В зависимости от тяжести процесса наблюдались изменения в гуморальном звене иммунитета: достоверное снижение ЦИК от легкой к среднетяжелой и тяжелой формам гепатита (ЦИК1 - $155,0\pm 14,4$ УЕ, $126,0\pm 8,2$ УЕ, $95,0\pm 27,7$ УЕ; ЦИК2 - $207,0\pm 5,4$ УЕ, $186,0\pm 12,0$ УЕ, $133,0\pm 36,7$ УЕ), а концентрации IgA, IgM, IgG приближались к норме при средней степени тяжести ГВ.

Уровень билирубина закономерно и достоверно увеличивался в зависимости от тяжести заболевания (от $74,9\pm 13,1$ до $241,6\pm 26,3$ ммоль/л); уровень АЛАТ увеличивался с тяжестью заболевания (от $0,7\pm 0,1$ до $0,9\pm 0,1$

мккат/л). Более высоким уровень билирубина был при нормальных (44-46%) и повышенных показателях CD^{4+} (49-63% - СГИС I) - $168,2 \pm 6,3$ и $140,4 \pm 11,3$ мкмоль/л соответственно, чем при пониженных показателях CD^{4+} (26-43% - СИН I - II) - $125,1 \pm 10,0$ мкмоль/л; для уровня АлАТ отмечалась такая же тенденция ($0,86 \pm 0,1$ мккат/л при нормальном содержании CD^{4+} ; $1,42 \pm 0,2$ мккат/л при повышенном и $0,74 \pm 0,1$ мккат/л при пониженном). Таким образом, наиболее высокие показатели билирубина и АлАТ наблюдались при нормальных или повышенных уровнях CD^{4+} . При нормальных показателях CD^{8+} (21-25%) уровень билирубина был больше ($155,1 \pm 24,4$ мкмоль/л), чем при повышенном содержании CD^{8+} (26-64% - СГИС I - III) - $132,7 \pm 8,5$ мкмоль/л, а уровень АлАТ, наоборот, был достоверно больше при повышенном содержании CD^{8+} , чем при нормальных показателях CD^{8+} ($1,3 \pm 0,1$ и $0,7 \pm 0,1$ мккат/л). У пациентов с нормальным или незначительно сниженным содержанием CD^{3+} (46-67%) показатели билирубина были выше ($154,6 \pm 14,7$ мкмоль/л), а АлАТ – достоверно ниже ($0,8 \pm 0,1$ мккат/л), чем при повышенном содержании CD^{3+} , - 68- 88% - СГИС I (билирубин - $125,1 \pm 10,5$ мкмоль/л и АлАТ - $1,52 \pm 0,12$ мккат/л); эта тенденция характерна для пациентов с любой степенью тяжести заболевания. Выявлена взаимосвязь между уровнем билирубина и уровнем CD^{4+} ($r=+0,90 \pm 0,02$), уровнем АлАТ и CD^{4+} ($r=+0,61 \pm 0,09$), уровнем билирубина и CD^{8+} ($r=+0,30 \pm 0,01$), уровнем АлАТ и CD^{8+} ($r=+0,93 \pm 0,02$). Не обнаружено корреляции между уровнем билирубина и содержанием CD^{1+} (малая, слабая), в то же время между уровнями CD^{3+} и АлАТ обнаружена прямая корреляция средней силы ($r=+0,52 \pm 0,01$).

Таким образом, при остром гепатите В у наркозависимых больных при нормальном или повышенном содержании CD^{4+} , высоких уровнях CD^{8+} и CD^{3+} синдром цитолиза выражен больше, чем при сниженном содержании CD^{4+} , нормальных или сниженных уровнях CD^{8+} и CD^{3+} .

Полученные данные не противоречат современным представлениям о патогенезе гепатита В. При остром ГВ с циклическим течением и благоприятным исходом количество CD^{8+} закономерно возрастает, а ИРИ снижается или, наоборот, повышается; при этом содержание CD^{3+} подвержено незначительным

колебаниям. Такую совокупность иммунометрических данных принято считать отвечающей за оптимальное проявление иммунитета, ведущей к выздоровлению (Аммосов А.Д., 2006). Известно, что пациенты, обладающие сильной CD⁴⁺ Т-лимфоцитарной пролиферативной реакцией, имеют лучшие шансы элиминировать вирус. В то же время при дефиците Т-клеточного иммунитета у пациентов ГВ имеет место пролонгированное течение с последующей хронизацией. Такое предположение отражено в опубликованных данных ряда исследований (А.Д.Сафонов; 1998, Л.С.Жмуровская, Л.П.Титов, 2002), поэтому полученные результаты настоящей работы могут быть использованы для прогноза клинического течения, исходов инфекции, а также для определения показаний к иммунокорректирующей терапии.

Обследованы 36 наркозависимых больных острым ГС (2-я группа: 2.1 подгруппа – 22 человек, 2.2 подгруппа – 14 человек). Длительность наркотизма - не более 6 месяцев, предшествующих развитию гепатита С, - отмечена у 30,6%; от 6 до 12 мес – у 27,8%, от 1 года до 2 лет – у 22,2% и от 2 до 3 лет – у 19,4% больных. Легкая степень тяжести ГС наблюдалась у 30,6% пациентов, средняя – у 47,2% и тяжелая степень - у 22,2%. Характер иммунологических изменений в зависимости от пола при остром гепатите С не изучался, так как среди пациентов были 3 девушки. Обнаружено, что при остром гепатите С уровни CD⁴⁺ снижались ($p < 0,01$), а уровни CD⁸⁺ ($p < 0,01$) и CD³⁺ ($p > 0,05$) повышались; ИРИ снижался до $1,26 \pm 0,16$ ($p < 0,05$) в сравнении с группой здоровых лиц; отмечено достоверное повышение концентраций ЦИК1, ЦИК2 ($p < 0,001$), IgA, IgM, IgG ($p > 0,05$) (табл. 1).

Анализ изменений концентраций IgA, IgM, IgG, ЦИК1, ЦИК2 в зависимости от глубины изменений в Т-клеточном звене иммунитета показал, что при остром ГС, как и при ГВ на фоне нормальных показателей Т-клеточного звена иммунитета, отмечается тенденция к более выраженной активации гуморального звена.

Проведен анализ глубины иммунологических нарушений при остром ГС: СИН I по уровню CD⁴⁺ (31-43%) наблюдалась у 50,0% пациентов, СИН II (30% и ниже) – у 25,0%, СИН III (ниже 14%) не выявилась ни у одного больного. Без нарушения уровня CD⁴⁺ было 19,4% пациентов, СГИС I (49-63%) - у 5,6%. По

уровню CD^{8+} СГИС I (уровень CD^{8+} – 26-30%) зарегистрирован у 38,9% больных; СГИС II (уровень CD^{8+} – 31-39%) - у 25,0%; СГИС III (уровень CD^{8+} – 40-64%) – в 13,9% случаев; СИН I - у 8,3% больных; пациентов без нарушения уровня CD^{8+} - 13,9%. СГИС I по уровню CD^{3+} (уровень CD^{3+} - 68-88%) имел место в 52,8% случаев, у 47,2% пациентов уровень CD^{3+} соответствовал норме.

Определена зависимость частоты появления признака (изменения в иммунограмме для CD^{4+} и CD^{3+}) от возраста пациентов ($r=+0,56\pm 0,12$ и $r=+0,31\pm 0,05$, соответственно) и не выявлена зависимость для CD^{8+} . С увеличением возраста отмечены меньшее снижение уровня CD^{4+} ($r=+0,67\pm 0,10$), меньшее повышение уровня CD^{8+} ($r=+0,53\pm 0,14$) и повышение показателя CD^{3+} ($r=+0,42\pm 0,16$).

С увеличением продолжительности наркомании (свыше 6 мес.) отмечалось снижение уровней CD^{4+} ($r=-0,56\pm 0,04$); а уровни CD^{8+} при продолжительности наркотизма свыше 12 мес имели тенденцию к повышению ($r=+0,67\pm 0,02$). Уровни CD^{3+} при различной длительности приема наркотиков изменялись недостоверно. ИРИ снижался с увеличением стажа наркозависимости. Таким образом, чем значительнее продолжительность наркотизма при остром гепатите С, тем ниже уровень CD^{4+} и выше уровень CD^{8+} ; изменение показателей CD^{3+} от длительности приема психоактивных веществ не зависит.

Анализ изменений Т-клеточного (уровней CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+}) и гуморального (концентраций IgA, IgM, IgG, ЦИК₁, ЦИК₂) звеньев иммунитета в зависимости от степени тяжести заболевания позволил определить, что чем тяжелее ГС, тем выше содержание CD^{4+} (от $34,0\pm 4,18\%$ до $39,07\pm 3,11\%$). В то же время содержание уровня CD^{8+} было повышено, но степень повышения находилась в обратной зависимости от тяжести процесса (легкая – $33,4\pm 3,25\%$, средняя – $29,7\pm 1,58\%$, тяжелая – $29,53\pm 4,06\%$). Содержание CD^{3+} незначительно повышалось при любой степени тяжести ГС. Сниженный ИРИ увеличивался (приближаясь к норме) от легкой к среднетяжелой/тяжелой степеням ГС. Таким образом, при легкой степени тяжести острого гепатита С наиболее выражен клеточный дисбаланс между CD^{4+} и CD^{8+} (по ИРИ).

Изменения в гуморальном звене иммунитета также нарастали с тяжестью заболевания: по сравнению с контролем отмечено достоверное повышение ЦИК при всех степенях тяжести ГС и IgM при среднетяжелой и тяжелой степенях.

При тяжелой степени тяжести гепатита С показатели CD^{4+} были выше, чем при средней и легкой степенях ($r=+0,62\pm 0,02$). Определено меньшее повышение уровня CD^{8+} при тяжелой степени тяжести ГС по сравнению с легкой и средней степенями ($r=-0,58\pm 0,06$). Корреляционной связи между степенью повышения уровня CD^{3+} и тяжестью заболевания не выявлено.

Изучены показатели гипербилирубинемии и синдрома цитолиза при остром ГС в зависимости от глубины иммунологических изменений. При нормальных показателях CD^{4+} (44-46%) уровень билирубина был более низким, чем при пониженных CD^{4+} (31-43% - СИН I-II) - $128,5\pm 11,2$ и $118,5\pm 17,8$ мкмоль/л соответственно; для АлАТ отмечалась такая же тенденция ($1,37\pm 0,07$ и $1,21\pm 0,2$ мккат/л). При нормальных (21-25%) и повышенных показателях CD^{8+} (26-64% - СГИС I-III) уровни билирубина ($185,6\pm 54,4$ и $123,4\pm 6,52$ ммоль/л) и АлАТ ($1,0\pm 0,14$ и $1,4\pm 0,13$ мккат/л) были выше, чем при пониженных CD^{8+} (16-20% - СИН I) - билирубин $62,9\pm 39,25$ ммоль/л, АлАТ - $0,64\pm 0,1$ мккат/л. При нормальных или незначительно сниженных показателях CD^{3+} уровень билирубина был выше ($154,7\pm 11,5$ мкмоль/л), а уровень АлАТ ниже ($0,89\pm 0,12$ мккат/л), чем при повышенных CD^{3+} (билирубин - $117,5\pm 7,8$ мкмоль/л, АлАТ - $1,24\pm 0,08$ мккат/л). Обнаружена прямая средняя корреляция между уровнями билирубина и CD^{4+} ($r=+0,34\pm 0,10$), уровнями АлАТ и CD^{4+} ($r=+0,45\pm 0,12$) и уровнями билирубина и CD^{8+} ($r=+0,35\pm 0,10$), а между уровнями АлАТ и CD^{8+} - прямая сильная корреляция ($r=+0,76\pm 0,02$). Между уровнями билирубина и CD^{3+} ($r=+0,33\pm 0,10$) и уровнями АлАТ и CD^{3+} ($r=+0,30\pm 0,03$) обнаружена прямая средняя корреляционная связь. Таким образом, при остром гепатите С у наркозависимых больных при нормальном или повышенном содержании CD^{4+} , высоких уровнях CD^{8+} и CD^{3+} синдром цитолиза выражен больше, чем при сниженном содержании CD^{4+} , нормальных или сниженных уровнях CD^{8+} и CD^{3+} .

При ГВ из 55 наркозависимых больных 30 человек (А группа) получали ЦФ по стандартной схеме и 25 человек (В группа) получали базисную терапию. У больных ГВ до начала лечения обнаружены достоверное снижение уровней CD^{4+} , повышение CD^{3+} и CD^{3+} . После проведенного курса лечения в обеих группах повышались уровни CD^{4+} : достоверно до $45,9 \pm 0,85\%$ (при $p < 0,001$) в группе А и недостоверно до $44,9 \pm 2,83\%$ (при $p > 0,05$) в группе В; снижались показатели CD^{8+} до $25,38 \pm 1,13\%$ и $27,61 \pm 0,67\%$ соответственно и CD^{3+} - до $67,9 \pm 1,06\%$ в группе А и до $68,2 \pm 1,9\%$ в группе В. ИРИ повышался до $1,82 \pm 0,02$ (при исходном $1,16 \pm 0,03$) в А-группе, в В-группе – до $1,69 \pm 0,04$ (при исходном $1,17 \pm 0,03$). Выявлена зависимость между уровнями CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+} до и после курса лечения ЦФ (группа А) с высокой степенью достоверности ($r = +0,91$; $r = +0,94$; $r = +0,93$ соответственно), а в группе В – связь была прямая и средней силы ($r = +0,64$; $r = +0,68$; $r = +0,46$ соответственно для CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+}).

Проведен анализ динамики показателей CD^{4+} , CD^{8+} и CD^{3+} в зависимости от исходного уровня и глубины иммунологических нарушений в группе А. В зависимости от глубины иммунологических нарушений больные ГВ были разделены на 6 подгрупп (табл. 2): А1 – больные с СИН I; А2 – пациенты с СИН II; А3 – больные с СГИС I; А4 – больные с СГИС II; А5 – пациенты с СГИС III; А6 – больные без иммунологических нарушений. У больных А1 подгруппы после курса лечения показатели CD^{4+} достоверно повысились с $36,8 \pm 0,6\%$ до $45,3 \pm 0,6\%$, у пациентов с СИН II - с $29,8 \pm 0,2\%$ до $40,0 \pm 5,5\%$. В подгруппе А3 (исходная СГИС I) содержание CD^{4+} достоверно снизилось с $50,5 \pm 0,8\%$ до $47,2 \pm 1,6\%$; уровень CD^{8+} достоверно снизился до $23,6 \pm 0,5\%$ при исходном - $28,6 \pm 0,24\%$, и уровень CD^{3+} снизился с $79,3 \pm 1,0\%$ до $69,9 \pm 1,4\%$ при $p < 0,001$. В подгруппе А4 с исходной СГИС II по уровню CD^{8+} показатели достоверно снизились с $35,8 \pm 0,4\%$ до $26,3 \pm 0,6\%$. В подгруппе А5 (исходная СГИС III) уровень CD^{8+} снизился с $53,5 \pm 13,2\%$ до $43,0 \pm 11,3\%$. У пациентов с исходным нормальным содержанием CD^{4+} (подгруппа А6) после лечения показатели оставались в пределах нормы ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровней CD^{3+} , CD^{4+} и CD^{8+} при исходно-различной глубине иммунологических нарушений на фоне лечения циклофероном острого ГВ у наркозависимых пациентов

Степень иммунологических нарушений	Маркеры Т-клеток, их показатели при иммунологических нарушениях (%)	А группа (ЦФ), n=30		Здоровые (p_3)	ИРИ		P_{1-2}	P_{2-3}	P_{11-12}
		Показатель до лечения, % (p_1),	Показатель после лечения, % (p_2)		До леч. (p_{11})	После леч. (p_{12})			
СИН I A1 подгруппа	CD^{3+} (31-43), n=18 (p_4)	36,8±0,6	45,3±0,6	46,0±2,1	1,06±0,03	1,80±0,06	<0,001	>0,05	<0,05
	CD^{4+} (15-30), n=3 (p_5)	29,8±0,2	40,0±5,5	46,0±2,1	0,99±0,05	1,80±0,20	<0,001	>0,05	<0,01
СГИС I A3 подгруппа	CD^{4+} (49-63), n=6 (p_6)	50,5±0,8	47,2±1,6	46,0±2,1	1,57±0,07	1,85±0,10	>0,05	>0,05	<0,05
	CD^{8+} (26-30), n=14 (p_7)	28,6±0,2	23,6±0,5	23,0±1,6	1,39±0,10	1,90±0,20	<0,001	>0,05	<0,05
	CD^{3+} (68-88), n=20 (p_8)	79,3±1,0	69,9±1,4	57,0±10,0	-	-	<0,001	>0,05	-
СГИС II A4 подгруппа	CD^{3+} (31-39), n=21 (p_9)	35,8±0,4	26,3±0,6	23,0±1,6	1,16±0,06	1,68±0,05	<0,001	>0,05	<0,05
СГИС III A5 подгруппа	CD^{3+} (40-64), n=2 (p_{10})	53,5±13,2	43,0±11,3	23,0±1,6	0,80±0,17	1,12±0,20	>0,05	>0,05	>0,05
	CD^{4+} (44-48), n=5	45,8±0,5	48,0±1,2	46,0±2,1	1,24±0,20	1,96±0,10	>0,05	>0,05	<0,05
Нормальные уровни A6 подгруппа	CD^{3+} (21-25), n=5	24,4±0,4	24,2±1,3	23,0±1,6	1,96±0,04	2,20±0,08	>0,05	>0,05	<0,05
	CD^{3+} (47-67), n=16	62,0±0,9	62,4±1,7	57,0±10,0	-	-	>0,05	>0,05	-
P_{4-5}			>0,05						
P_{4-6}			>0,05						
P_{5-6}			>0,05						
P_{7-9}			>0,05						
P_{7-10}			<0,01						
P_{9-10}			<0,01						

Примечание: p - достоверность различий показателей

Сравнивали итоговые уровни CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+} в подгруппах после лечения ЦФ. Оказалось, что после терапии ЦФ показатели Т-клеточного иммунитета достоверно менялись ($p<0,05$), приблизились к нормальным или не отличались от нормы ($p>0,05$) независимо от глубины изначальных иммунологических изменений, лишь показатели CD^{8+} при СГИС III не достигали уровня достоверности по отношению к норме. ИРИ после лечения циклофероном достоверно повышался при любой глубине исходных иммунологических нарушений ($p<0,05$).

Таким образом, предикторами эффективности ЦФ являются I и II степени иммунологических нарушений (СИН и СГИС), при которых иммунокорректирующий эффект препарата был достоверным и проявился у

больных независимо от степени и характера изначальных иммунологических изменений. Исходно нормальные показатели CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{8+} при применении ЦФ остаются в пределах нормы.

Пациенты, получавшие ЦФ, находились в стационаре на 2 дня меньше, чем больные, находившиеся на базисной терапии ($28,7 \pm 0,9$ и $30,7 \pm 1,7$ дня).

При ГС группу А составили 28 человек, получавших ЦФ по стандартной схеме, и В - группу - 8 человек, получавших базисную терапию (отказавшиеся от лечения ЦФ). У больных ГС до начала лечения обнаружены снижение уровней CD^{4+} , повышение CD^{8+} и повышение CD^{3+} .

После проведенного курса лечения в обеих группах повышались уровни CD^{4+} : до $43,5 \pm 1,3\%$ в А группе и до $42,9 \pm 1,4\%$ в В- группе; снижались показатели CD^{8+} до $28,3 \pm 1,4\%$ и $28,5 \pm 0,7\%$ соответственно, уровни CD^{3+} снижались до $59,4 \pm 0,9\%$ в А-группе и до $61,8 \pm 1,2\%$ в В-группе. В группе В снижение уровней CD^{8+} и CD^{3+} было недостоверным, в группе А недостоверно снижались только уровни CD^{8+} по сравнению с показателями до лечения. ИРИ повышался до $1,56 \pm 0,06$ (при исходном $1,28 \pm 0,16$) в А группе, в В группе - до $1,5 \pm 0,03$ (при исходном $1,25 \pm 0,1$).

В группе А между уровнями CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+} до и после курса лечения выявлена прямая сильная связь с высокой степенью достоверности ($r=+0,94$ при $n \pm 0,02$; $r=+0,91 \pm 0,03$; $r=+0,84 \pm 0,06$ соответственно), тогда как в группе В – связь прямая и средней силы ($r=+0,59$ при $n \pm 0,12$; $r=+0,56 \pm 0,1$; $r=+0,52 \pm 0,14$ соответственно для CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+}).

Проведен анализ динамики показателей CD^{4+} , CD^{8+} и CD^{3+} в зависимости от исходного уровня и глубины иммунологических нарушений в группе А (больные, получавшие ЦФ). Все больные, в зависимости от глубины иммунологических нарушений, как и при гепатите В, были разделены на 6 подгрупп (табл.3).

Установлено, что ЦФ в комплексной терапии ГС оказывает достоверное иммунокорригирующее действие: при СИН I – восстанавливает уровни CD^{4+} и CD^{8+} до нормы; при СИН II – повышает уровни Т-клеток до СИН I; при СГИС I – снижает уровни CD^{3+} и CD^{8+} до нормы; при СГИС III происходит снижение

уровней Т-клеток до СГИС II. На исходно нормальные показатели CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{8+} ЦФ не оказывает влияния. ИРИ после лечения повышался при любой глубине исходных иммунологических нарушений ($p>0,05$). Таким образом, иммунокорректирующая эффективность ЦФ при лечении острого гепатита С зависит от глубины исходных иммунологических нарушений.

Таблица 3

Динамика уровней CD^{3+} , CD^{4+} и CD^{8+} при исходно-различной глубине иммунологических нарушений на фоне лечения циклофероном острого ГС у наркозависимых пациентов

Степень иммунологических нарушений	Маркеры Т-клеток, их показатели при иммунологических нарушениях (%)	А группа (ЦФ), n=28		Здоровые (P ₃)	ИРИ		P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₁₋₁₂
		Показатель до лечения (p ₁)	Показатель после лечения (p ₂)		До леч. (p ₁₁)	После леч. (p ₁₂)			
СИН I A1 подгруппа	CD^{3+} (31-43), n=17 (p ₄)	36,3±0,6	42,9±1,2	46,0±2,1	1,36±0,09	1,50±0,06	<0,01	>0,05	>0,05
	CD^{8+} (16-20), n=3	19,7±0,3	24,3±2,1	23,0±1,6	1,8±0,08	2,20±0,20	<0,01	>0,05	<0,05
СИН II A2 подгруппа	CD^{4+} (15-30), n=6 (p ₅)	23,5±1,6	34,2±2,7	46,0±2,0	0,71±0,13	1,02±0,20	<0,01	<0,01	>0,05
СГИС I A3 подгруппа	CD^{4+} (49-63), n=2 (p ₆)	52,0±1,3	49,5±0,3	46,0±2,1	0,82±0,30	1,20±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	CD^{4+} (26-30), n=8 (p ₇)	28,1±0,5	26,0±0,6	23,0±1,6	1,30±0,06	1,45±0,20	<0,05	<0,05	>0,05
	CD^{4+} (68-88), n=11 (p ₈)	72,4±0,8	65,5±2,1	57,0±10,0	-	-	<0,01	>0,05	-
СГИС I A4 подгруппа	CD^{8+} (31-39), n=7 (p ₉)	34,7±0,4	32,5±1,9	23,0±1,6	1,10±0,15	1,34±0,20	>0,05	<0,01	>0,05
СГИС I A5 подгруппа	CD^{8+} (40-64), n=5 (p ₁₀)	49,0±3,1	41,6±2,7	23,0±1,6	0,67±0,10	0,80±0,10	<0,01	<0,001	>0,05
Нормальные уровни A6 подгруппа	CD^{4+} (44-48), n=3	45,5±0,3	47,0±0,7	46,0±2,1	1,45±0,20	1,74±0,33	>0,05	>0,05	>0,05
	CD^{8+} (21-25), n=5	22,6±0,4	23,8±0,6	23,0±1,6	1,50±0,10	1,60±0,08	>0,05	>0,05	>0,05
	CD^{3+} (47-67), n=17	59,1±1,0	55,7±1,7	57,0±10,0	-	-	>0,05	>0,05	-
P ₄₋₅			<0,01						
P ₄₋₆			<0,01						
P ₅₋₆			<0,01						
P ₇₋₉			<0,01						
P ₇₋₁₀			<0,001						
P ₉₋₁₀			<0,01						

Примечание: p - достоверность различий показателей

Пациенты группы А (получавшие циклоферон) находились в стационаре на 1,9 дня меньше, чем больные 2-й группы.

ВЫВОДЫ

1. При желтушных формах острых гепатитов В и С среди госпитализированных больных в возрасте от 13 лет до 21 года преобладают лица мужского пола во всех возрастных подгруппах. С возрастом в группе наркозависимых больных увеличивается удельный вес социально дезадаптированных молодых людей (не учащихся, не работающих) с 43,1% до 66,7%. У 64,8% пациентов инфицирование вирусами гепатитов В и С происходит в течение 1-го года употребления наркотических веществ внутривенно.

2. При острых гепатитах В и С (желтушная форма) у наркозависимых пациентов отмечаются варианты иммунологических изменений в содержании субпопуляций Т-лимфоцитов: нормальные уровни; СИН I, II (степень иммунологической недостаточности); СГИС I, II, III (степень гиперфункции иммунной системы). На фоне нормальных показателей Т-клеточного звена иммунитета отмечается более выраженная активация гуморального звена.

3. При гепатите В частота и глубина иммунологических изменений по уровням CD^{4+} , CD^{8+} не зависят от возраста и пола больных; повышение уровня CD^{3+} и возраст пациентов ($r=+0,7$) взаимосвязаны, а от пола повышение уровня CD^{3+} не зависит. При гепатите С частота изменений (для CD^{4+} , CD^{3+} при $r=+0,56$ и $r=-0,31$) и глубина нарушений (для CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+} при $r=+0,67$; $r=+0,53$; $r=+0,42$) взаимосвязаны с возрастом пациентов.

4. Выраженность нарушений в Т-клеточном звене иммунитета при желтушных формах острых гепатитов В и С и длительность наркотизма достоверно взаимосвязаны.

5. Степень тяжести острых гепатитов В и С у наркозависимых пациентов взаимосвязана с показателями Т-клеточного звена иммунитета (CD^{4+} , CD^{8+} и CD^{3+}). При тяжелой форме острого ГВ показатели CD^{4+} , CD^{8+} и CD^{3+} выше, чем при легкой. При тяжелой форме острого ГС показатели CD^{4+} достоверно выше, а CD^{8+} ниже, чем при легкой степени тяжести заболевания; изменение уровня CD^{3+} от тяжести гепатита С не зависит. При легкой степени тяжести острых гепатитов В и С наиболее выражен клеточный дисбаланс между CD^{4+} и CD^{8+} .

6. Синдром цитолиза (по уровню АЛАТ) при острых гепатитах В и С у наркозависимых пациентов выражен при нормальном или повышенном содержании CD^{4+} , высоких уровнях CD^{8+} и CD^{3+} .

7. Использование циклоферона в комплексной терапии больных острым гепатитом В (желтушная форма) способствует нормализации показателей CD^{4+} , CD^{3+} независимо от глубины исходных изменений; снижение уровня CD^{8+} на фоне лечения зависит от СГИС. При остром гепатите С (желтушная форма) у наркозависимых пациентов применение циклоферона оказывает иммунокорригирующий эффект, выраженность которого зависит от глубины исходных иммунологических изменений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке иммунных дисфункций у наркозависимых больных острыми гепатитами В и С необходимо учитывать длительность наркотизма и возраст пациентов.
2. Иммунологические изменения Т-клеточного звена иммунитета (по показателям CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+}), выявленные при острых гепатитах В и С, могут быть использованы при определении степени тяжести заболевания.
3. Для уточнения клинико-иммунологических характеристик острых гепатитов В и С у наркозависимых пациентов, а также с целью контроля над проводимой терапией, рекомендуется исследование показателей клеточного звена иммунитета (CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+}) в динамике с выделением вариантов исходного иммунологического профиля (по уровням CD^{4+} , CD^{8+} , CD^{3+}), что служит основанием для прогноза нормализации иммунных показателей на фоне терапии (предикторы эффективности лечения); рекомендуется использовать индуктор эндогенного интерферона циклоферон, обладающего высоким иммунокорригирующим эффектом.
4. Социальные, возрастные, гендерные особенности контингента и факторы риска необходимо учитывать при организации мер первичной и вторичной профилактики вирусных гепатитов в среде подростков, юношей и лиц молодого возраста.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Парентеральные гепатиты В, С и В+С: есть ли различия? / Л.И.Краснова, М.В.Никольская, Л.А.Мусатова и др. // IV Захарьинские чтения: Материалы научно-практической конференции. – Пенза, 2004. - С. 8-9.
2. Иммунокорректирующая и терапевтическая эффективность циклоферона в лечении гепатита В у наркозависимых подростков / Л.И. Краснова, М.В.Никольская, Л.А. Мусатова и др. // Фармакотерапия в педиатрии: Материалы научно-практической конференции педиатров России. Педиатрическая фармакология. – М., 2005. - С. 43-44.
3. Мусатова, Л.А. Социально-демографическая инфраструктура больных парентеральными вирусными гепатитами / Л.А. Мусатова, М.В. Никольская // Актуальные вопросы современной медицины: XV Научные чтения памяти академика Н.Н. Бурденко: Материалы областной научно-практической конференции. – Пенза, 2006. - С. 213.
4. Мусатова, Л.А. Сроки госпитализации больных парентеральными гепатитами и наркозависимостью / Л.А. Мусатова // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: Материалы XII межрегиональной научно-практической конференции. – Пенза, 2006. - С.189-191.
5. Мусатова, Л.А. Некоторые показатели иммунного статуса больных парентеральными гепатитами в остром периоде заболевания / Л.А. Мусатова, М.В. Никольская // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: Материалы XII межрегиональной научно-практической конференции. – Пенза, 2006. - С.200-202.
6. Мусатова, Л.А. Влияние клеточного иммунитета на клинические проявления микст-гепатита В+С у подростков с наркозависимостью / И.П. Баранова, Л.А. Мусатова, М.В. Никольская // Этапная реабилитация и профилактика инфекционных заболеваний у детей: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб, 2006. - С.49-50.
7. Социальные факторы в развитии парентеральных вирусных гепатитов у наркозависимых пациентов / И.П. Баранова, Л.А. Мусатова, Л.И. Краснова, М.В. Никольская // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных больных: Материалы Российского съезда инфекционистов. - Н. Новгород, 2006. - С.142.

8. Иммунологические изменения при гепатите В у наркозависимых пациентов / И.П. Баранова, Л.А. Мусатова, Л.И. Краснова, М.В. Никольская // Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: Материалы VII Российской научно-практической конференции с международным участием. – М., 2007. - С. 6-7.
9. Гепатит В у потребителей психоактивных веществ: корреляционная связь клинических проявлений болезни и изменений иммунологического гомеостаза / И.П. Баранова, Л.А. Мусатова, Л.И. Краснова и др. // Материалы XIII межрегиональной научно-практической конференции. – Пенза, 2007. – С.22-24.
10. Мусатова, Л.А. Корреляционная связь между изменениями Т-клеточного звена иммунитета и возрастом, полом, длительностью наркозависимости при гепатите В у потребителей психоактивных веществ / Л.А. Мусатова, Л.И. Краснова // Материалы XIII межрегиональной научно-практической конференции.– Пенза, 2007. – С. 230-231.
11. Мусатова, Л.А. Гамма-интерфероновый статус при вирусном гепатите В у наркоманов и эффективность лечения циклофероном / И.П. Баранова, Л.И. Краснова, Л.А. Мусатова // Интерферону – 50: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2007. - С. 289-290.
12. Мусатова, Л.А. Иммуномодулирующая эффективность циклоферона при лечении острого гепатита В у наркозависимых пациентов / И.П. Баранова, Л.А. Мусатова, О.А. Коннова // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. Детские инфекции. Приложение: VI Конгресс детских инфекционистов. – М., 2007. – С.28.
13. Иммуномодулирующая эффективность циклоферона при лечении гепатита В у подростков в зависимости от исходного уровня иммунологических нарушений / И.П. Баранова, Л.А. Мусатова, Л.И. Краснова и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. Детские инфекции, Приложение: VI Конгресс детских инфекционистов. – М., 2007. – С.28-29.
14. Коррекция иммунных дисфункций у наркозависимых пациентов с вирусным гепатитом В / И.П. Баранова, Л.А. Мусатова, Л.И. Краснова и др. // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова. - 2007. - № 4 (8). - С.182-187.

- 15.Изменения клеточного иммунитета при остром гепатите С у пациентов, употребляющих психоактивные вещества: зависимость от «стажа» приема наркотиков / И.П.Баранова, Л.А. Мусатова, Л.И. Краснова и др. // Материалы XVI межрегиональной научно-практической конференции памяти академика Н.Н.Бурденко. - Пенза, 2008. - С.21-22.
- 16.Мусатова, Л.А. Корреляционная связь между изменениями клеточного звена иммунитета и тяжестью заболевания при остром гепатите С у потребителей психоактивных веществ / И.П.Баранова, Л.А. Мусатова, Л.И.Краснова // Материалы XVI межрегиональной научно-практической конференции памяти академика Н.Н.Бурденко. - Пенза, 2008. - С.22-23.
- 17.Динамика иммунологических показателей при лечении острого гепатита С у наркозависимых пациентов (корреляционные взаимодействия) / И.П. Баранова, Л.А. Мусатова, М.В. Никольская и др. // Современные представления об иммунокоррекции: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Пенза, 2008. - С.18- 20.
- 18.Мусатова, Л.А. Иммунокорригирующая эффективность циклоферона в зависимости от исходного уровня иммунологических нарушений при остром гепатите С у потребителей психоактивных веществ / Л.А. Мусатова, О.Н. Лесина // Современные представления об иммунокоррекции: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Пенза, 2008. - С.78-80.
- 19.Мусатова, Л.А. Изменения клеточного звена иммунитета при остром гепатите С у пациентов, употребляющих психоактивные вещества, в зависимости от возраста и «стажа» наркозависимости / И.П.Баранова, Л.А. Мусатова, Л.И.Краснова, М.В. Никольская // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения: Материалы Российской научно-практической конференции. - СПб., 2008. - С.22.
20. Мусатова, Л.А. Иммунокорригирующее действие циклоферона при остром гепатите С у потребителей психоактивных веществ: зависимость эффективности от исходного уровня иммунологических нарушений. / И.П. Баранова, Л.А. Мусатова, О.Н. Лесина, Л.И.Краснова // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова. - 2008. - № 4 (29). - С.174-178.

Подписано в печать 28.05.2009 Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать RISO. Объем 1,0 печ. л. Тираж 100 экз. Заказ № 108.

Отпечатано с готового оригинал-макета
Центр полиграфических и копировальных услуг
Предприниматель Серман Ю.Б. Свидетельство № 3117
410600, Саратов, ул. Московская, д.152, офис 19, тел. 26-18-19, 51-16-28