

## ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ У ДЕТЕЙ

Канд. мед. наук Н. А. РЫКАЛО

### FUNCTIONING OF CYTOKINE SYSTEM IN CHILDREN WITH VIRAL HEPATITIS

N. A. RYKALO

*Винницкий национальный медицинский университет им. М. И. Пирогова*

**Проанализированы данные литературы о функционировании системы цитокинов при вирусных гепатитах В и С у детей. Показано, что изучение уровня цитокинового профиля в комплексе с иммунологическими показателями помогает уточнить патогенез хронических вирусных гепатитов, контролировать эффективность назначенной терапии, прогнозировать течение заболевания.**

*Ключевые слова: цитокины, патогенез, иммунитет, вирусный гепатит В и С, дети.*

**The literature data about the functioning of cytokine system in children with viral hepatitis B and C are analyzed. Investigation of cytokine profile in the complex with immunological indices was shown to aid in specifying the pathogenesis of chronic viral hepatitis, controlling the efficacy of the administered therapy, prognosis of the course of the disease.**

*Key words: cytokines, pathogenesis, immunity, viral hepatitis B and C, children.*

Совершенствование диагностики и лечения вирусных гепатитов (ВГ), в том числе у детей, связано со знанием клеточных и молекулярных механизмов воспаления в печени, которые раскрывают суть патологического процесса [1–4]. В последние годы установлена важная роль цитокинов в осуществлении противовирусного иммунитета и регуляции воспаления. Нарушение функционирования системы регуляторных цитокинов при ВГ может быть одним из механизмов развития неблагоприятных последствий острого гепатита В (ОГВ), а именно возникновения острой печеночной недостаточности, образования первично-хронических и хронических форм и/или перехода в цирроз печени и гепатокарциному [5–7].

Цитокины образуются практически во всех клетках организма для осуществления межклеточного взаимодействия и регуляции биохимических процессов в самой клетке [8, 9]. Они участвуют в регуляции специфического иммунного ответа. От того, какие из цитокинов находятся в окружении Т-лимфоцитов во время контакта с патогеном, зависит, по какому типу (клеточному или гуморальному) будет происходить дальнейший процесс иммунного ответа организма [10–12].

Одним из ключевых регуляторов иммунного и воспалительного ответа является интерлейкин-1 (ИЛ-1), который синтезируется макрофагами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами и другими клетками. ИЛ-1 $\beta$  одним из первых включается в защитную реакцию при воздействии патогенных факторов [13, 14]. Этот цитокин индуцирует продукцию ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и фактора некроза опухолей (ФНО).

Именно ему принадлежит ключевая роль в активации Т-лимфоцитов, которые и определяют клеточный характер специфического иммунного ответа [3, 15–18].

ИЛ-1 обладает прямой противовирусной активностью и содействует угнетению репликации HCV. Кроме того, ИЛ-1 угнетает активность внеклеточной регуляторной киназы, опосредованно стимулирует синтез ИФН, а также участвует в механизмах формирования фиброзной ткани в печени больных ВГ, стимулируя продукцию коллагена [19].

Одним из основных факторов регуляции защитных механизмов организма человека является ИЛ-6. Он синтезируется в основном моноцитами и обладает как провоспалительными, так и противовоспалительными функциями [10, 11, 13]. ИЛ-6 имеет противовирусную активность, повышает цитотоксичность лимфоцитов, участвует в процессах фиброобразования у больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и С (ХГС). Установлено, что повышение концентрации этого цитокина у таких больных прямо пропорционально степени развития фиброза в печени [20].

ИЛ-8 продуцируется мононуклеарными фагоцитами, полиморфно-ядерными лейкоцитами и эндотелиоцитами под влиянием эндотоксина, ИЛ-1, ФНО и вирусов [11, 14, 21]. Он является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, а также усиливает их функции. ИЛ-8 опосредованно через хемотаксис действует на некоторые Т-лимфоциты, натуральные киллеры (НК) [9, 11, 13, 14].

ФНО является одним из ярких представителей

провоспалительных цитокинов. Он продуцируется в основном макрофагами и имеет широкий спектр регуляторной активности. Вместе с ИЛ-6 ФНО усиливает пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов, а с ИЛ-2 и ИЛ-8 — пролиферацию Т-лимфоцитов. Повышение уровня ФНО- $\alpha$  на протяжении продолжительного времени угнетает активность Т-хелперов 1-го типа (Тх1), а следовательно, и клеточный иммунный ответ [22, 23]. ФНО усиливает цитотоксичность моноцитов и макрофагов, является одним из главных медиаторов цитотоксичности НК-клеток против вирус-индуцированных клеток. В последние годы установлено, что ФНО- $\alpha$  индуцирует апоптоз зрелых Т-лимфоцитов [22]. Наличие этого цитокина в крови отмечено на ранних этапах патологического процесса. Он имеет выраженное плейотропное действие, вовлекается как в эффекторное, так и гуморальное звено иммунной реактивности человека [11, 22].

ФНО является важным элементом противовирусной защиты, вероятно, вследствие стимуляции синтеза ИФН- $\beta$  и ИФН- $\gamma$  [9]. Известна его роль в развитии патологического процесса при ВГВ и ВГС, в механизмах формирования хронического гепатита (ХГ). Низкая концентрация ФНО и ИЛ-2 при ХГС свидетельствует о недостаточном иммунном ответе, который сопровождается продолжительной циркуляцией вируса и его активной репликацией [24, 25]. ФНО- $\alpha$  играет важную роль в патогенезе ВГ, при которых его уровень в печени и сыворотке крови значительно повышается [23, 26–28]. ФНО- $\alpha$ , с одной стороны, необходим для пролиферации гепатоцитов и предупреждения их апоптоза при регенерации печени, с другой — является медиатором гепатотоксичности при бактериальных, вирусных и токсичных влияниях [23, 26]. Он обладает противовирусным эффектом, угнетая репликацию ряда вирусов, в том числе вируса гепатита В [29]. Апоптоз инфицированных гепатоцитов, опосредованный этим цитокином, препятствует нормальному циклу репликации гепатотропных вирусов [23]. ФНО- $\alpha$  принимает участие также в фиброгенезе, может иметь как про-, так и противифиброгенные свойства [30]. Причем установлено, что уровень ФНО- $\alpha$  положительно коррелирует со степенью фиброза печени у детей с ХГВ и ХГВ + С [7]. Количество ФНО- $\alpha$  в сыворотке больных ВГ отображает его уровень в печени, который значительно превышает контрольные значения у здоровых, и возрастает с увеличением некротовоспалительной активности [23, 28].

К системе цитокинов относится также ИФН. Известны три его вида: ИФН- $\alpha$ , который продуцируется стимулированными лейкоцитами в ответ на вирусную инфекцию, ИФН- $\beta$  — продуцируется фибробластами, ИФН- $\gamma$  — сенсибилизированными Т-лимфоцитами [4].

ИФН может проявлять противовирусную активность в очень низких концентрациях и действует на клетки путем связывания со специфическими рецепторами и активирования внутриклеточных

ферментов. ИФН ограничивает распространение вируса с инфицированных клеток, сокращает период вирусемии, уменьшает тяжесть течения инфекционного процесса [31]. Вместе с тем установлено, что у взрослых при ВГ продукция ИФН- $\alpha$  снижена, что определяет недостаточную защиту интактных гепатоцитов. В то же время продукция ИФН- $\gamma$  усиливается, что активизирует антигены большого комплекса гистосовместимости (HLA). Белки HLA-I захватывают частицы вирусных антигенов и презентуют их Т-лимфоцитам. Причем структура HLA такова, что захватываются лишь мелкие фрагменты вирусных пептидов, которые и распознаются Т-лимфоцитами. Это в определенной мере определяет цитотоксический эффект в отношении HBV-инфицированных гепатоцитов. Такой механизм доказан при остром и хроническом ГВ. Усиление Т-клеточной реакции сопровождается обострением HBV-инфекции, прогрессированием цитолиза гепатоцитов, повышением уровня АЛТ [32].

В условиях дефицита ИФН происходит репликация HBV, в том числе и в периферических мононуклеарах; циркуляция иммунных комплексов, а также прямое угнетающее действие возбудителя на функцию некоторых систем играют важную роль в патогенезе ХГВ, определяя поражение других органов с последующим развитием внепеченочных проявлений [31].

Проведенные рядом авторов исследования доказывают нарушение интерферогенеза у детей при ХГВ и ХГС. Свидетельством этого является снижение уровня сывороточного ИФН почти до нуля. Тем не менее, в отличие от взрослых больных, у детей наблюдается сниженная продукция не только ИФН- $\alpha$ , но и ИФН- $\gamma$ , независимо от степени активности процесса. Учитывая тотальное снижение всех исследуемых параметров системы ИФН, можно сделать вывод о дефекте интерферогенеза и уменьшении его связи с клетками системы мононуклеарных фагоцитов и лимфоцитами при ХГВ у детей [4, 6].

Е. М. Нейко с соавт. [22] выявили отличие цитокинового профиля у взрослых с ХГ и зависимость его от этиологии заболевания. Активное повреждение печени в фазу репликации при ХГВ ассоциируется с увеличением циркулирующих в крови цитокинов Тх1, в частности ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , а также соотношения ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10, тогда как у больных ХГС преобладает продукция Тх2 и более выражено увеличение содержания ИЛ-10. Это приводит к преобладанию гуморального иммунного ответа и, как следствие, к более частой хронизации процесса.

Процесс чрезмерной активации макрофагов сдерживают противовоспалительные цитокины. Они осуществляют контроль за регуляцией продукции цитокинов провоспалительного действия [16–18].

К группе противовоспалительных цитокинов принадлежит ИЛ-4. Известно, что ИЛ-4 продуци-

руется в основном Тх2. По современным данным, ИЛ-4 в комплексе с ИФН- $\gamma$  является ключевым фактором, который определяет тип иммунного ответа [11, 13, 33]. Он принимает участие в дифференциации Тх0 в Тх1 и Тх2, стимулирует В-лимфоциты, служит причиной смены классов синтезированных антител с IgM на IgE, а также некоторых подклассов IgG. ИЛ-4 усиливает экспрессию генов HLA классов I и II на В-лимфоцитах, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и вместе с ИЛ-10 тормозит выделение ИФН- $\gamma$  Тх1, обладает сильным антагонистическим эффектом против высвобождения моноцитами ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12. Также ИЛ-4 усиливает пролиферацию фибробластов и угнетает индукцию NK [8, 10, 11, 13, 14, 22].

В крови здоровых лиц ИЛ-4 практически не определяется. Его содержание в периферической крови повышается у больных ХГВ и ХГС в период обострения заболевания. Во время ремиссии и в процессе лечения уровень ИЛ-4 снижается [34, 35]. Наиболее высокие его показатели были отмечены на 2-й неделе желтухи [2, 3, 36].

ИЛ-10 продуцируется в основном Тх2. Обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и иммуносупрессивным действием. Способен тормозить продукцию цитокинов, которые выделяются Тх1, моноцитами, макрофагами, а именно ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , что приводит к угнетению функций макрофагов, зрелых Т-клеток, NK [22]. Одной из функций ИЛ-10 является стимуляция роста и дифференциация активированных В-лимфоцитов и Т-супрессоров [8, 11]. Доказано, что ИЛ-10 принимает участие в механизмах фиброобразования печеночной ткани. Высокая концентрация этого цитокина в сыворотке крови больных ХВГ связана с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [24].

Трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ) принадлежит к факторам, которые регулируют иммунный ответ. Он выделяется активированными Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами. TGF- $\beta$  угнетает иммунный ответ, поскольку он тормозит пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также NK-клеток, угнетает выделение многих цитокинов, выступает индуктором апоптоза. Также он тормозит экспрессию молекул HLA класса II. Выявлена связь между увеличением концентрации TGF- $\beta$  и активацией фиброза в печени у больных ХВГ [8, 11, 24].

Итак, независимо от этиологии ВГ, основная роль в развитии воспалительной реакции в печени принадлежит ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8. Ведущую роль в инициации реакций клеточного иммунитета играет выброс активированными макрофагами регуляторных цитокинов — ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 [3, 15–18]. Вместе с тем течение HBV- и HCV-инфекции определяется сложным взаимодействием различных составляющих антивирусного иммунитета. Гуморальный иммунный ответ, в ходе которого появляются нейтрализующие

антитела, необходим для эффективного клиренса вируса. Нейтрализующие антитела синтезируются активированными В-клетками. В инактивации В-клеток принимает непосредственное участие ИЛ-6 [9, 22].

Течение гепатитов В и С у детей, инфицированных в первые годы жизни, имеет особенности, связанные с иммунным ответом, многие стороны которого еще не раскрыты [4, 37]. На сегодняшний день установлено, что у детей при ВГ развивается транзиторная или постоянная лимфопения, а также нарушается секреция лимфокинов лимфоцитами [38]. Это приводит к снижению иммунологической реактивности и сопротивляемости детского организма против поникшего патогена.

Изучая иммунный статус детей раннего возраста с ХГВ и ХГС, Л. Горячева с соавт. [6] выявили определенные его особенности. При умеренной активности процесса на фоне увеличения уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , и снижения относительно нормы количества CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ В-лимфоцитов отмечалось перераспределение Т-лимфоцитов со снижением количества CD8+ и увеличение соотношения CD4+/CD8+ до 2,8–3,1 при норме 1,9. Патогенетически значимым было резкое угнетение продукции ИФН- $\alpha$  при ХГВ, а при ХГС — еще и ИФН- $\gamma$ . При ХГВ не наблюдалось выраженного снижения секреции ИФН- $\gamma$ , но не было и активации, которая бы свидетельствовала о подключении к ответу Тх1. Клеточный Тх1-зависимый иммунный ответ, который необходим для защиты от вирусов, был экспрессирован слабо или вообще отсутствовал. Кроме того, выявлена селективная супрессия синтеза хемокина ИЛ-8, что стимулирует движение Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Угнетение продукции ИФН- $\gamma$  и ИЛ-8 содействовало «выживанию» гепатотропных вирусов и первично-хроническому течению процесса [6].

Результаты исследования Н. А. Бударинной [5] показали, что у большинства больных уровень ФНО- $\alpha$  в 2–15 раз превышал аналогичный показатель в контрольной группе. Гиперпродукция ИЛ-1 $\beta$  отмечалась у больных с высоким уровнем ФНО- $\alpha$ . Следует отметить, что большинство больных с затяжным течением ГВ имели очень низкий уровень ИЛ-1 $\beta$  на 1-й и 2-й неделях желтухи. Наиболее высокие показатели ИЛ-4 были отмечены на 2-й неделе желтухи, которая совпадает со второй специфической фазой иммунного ответа и подтверждает роль ИЛ-4 в качестве регулятора специфического иммунитета. Наличие в крови больных ОГВ провоспалительных цитокинов индуцирует секрецию противовоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-4, которые должны сдерживать процесс чрезмерной активации макрофагов и предотвращать разрушительные последствия. Поэтому повышение ИЛ-4 является закономерным с позиции единой цитокиновой системы, которая регулирует воспалительные процессы в организме [5].

Повышение ИЛ-6, наблюдаемое у детей при ОГВ, может быть связано с повышением пролиферативной активности гепатоцитов [16–18].

Поскольку ИЛ-1 $\beta$  является основным активатором лимфоцитов, в том числе и цитотоксических [16], его низкий уровень в сыворотке крови или отсутствие свидетельствует о невозможности полноценного клеточного ответа. Поэтому больные, у которых не зафиксировано повышение ИЛ-1 $\beta$ , являются претендентами на хронизацию или формирование первично-хронического гепатита [5]. Динамика уровней про- и противовоспалительных цитокинов подтверждает взаимосвязь реакции неспецифичной резистентности и механизмов приобретенного иммунитета.

Таким образом, комплексными исследованиями у детей при ХГВ и ХГС выявлены выраженные нарушения системы цитокинов, дефицит и нару-

шения в системе клеточного иммунитета, дефekt интерфероногенеза. Указанные нарушения отличаются стойкостью, сохраняются на протяжении многих месяцев и лет и имеют принципиальное значение для персистенции HBV- или HCV-индуцированного хронического процесса в печени вследствие нарушения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов.

Представленные в литературе данные относительно цитокинового профиля при ВГ у детей немногочисленны, не являются однозначными и конечными. Это определяет актуальность их дальнейшего исследования и сопоставление уровня основных про- и противовоспалительных цитокинов с показателями биохимического и иммунного статуса больных в зависимости от активности и характера воспалительного процесса для прогнозирования течения заболевания.

#### Литература

1. *Ивашкин В. Г.* Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 1998.— Т. 8, № 5.— С. 7–15.
2. *Майер К. П.* Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем.— М.: Гэотар-медицина, 2004.— 720 с.
3. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. Практ. руков.: Пер. с англ.— М.: Гэотар-медицина, 1999.— 864 с.
4. *Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И., Чередниченко Т. В.* Вирусные гепатиты от А до TTV у детей.— М.: Новая Волна, 2003.— 432 с.
5. *Бударина Н. А.* Цитокиновый профиль при остром вирусном гепатите у детей // Педиатрия.— 2004.— № 6.— С. 22–25.
6. *Горячева Л., Романцов М., Грудинин М.* Безопасная патогенетическая терапия и качество жизни детей, больных вирусным гепатитом. // Врач.— 2002.— № 10.— С. 32–35.
7. *Филимонов П. Н., Сухенко Т. Г., Гаврилова Н. И.* Уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  и степень фиброза печени у детей с хроническим вирусным гепатитом В, С и В + С при лечении интерфероном- $\alpha$  // ЖМЭИ.— 2002.— № 2.— С. 69–72.
8. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология: Пер. с англ.— М.: Мир, 2000.— 592 с.
9. *Нікітін Є. В., Чабан Т. В., Сервецький С. К.* Роль цитокинів у патогенезі інфекційних захворювань // Інфекц. хвороби.— 2007.— № 1.— С. 51–57.
10. *Сепиашвили Р. И.* Основы физиологии иммунной системы.— М.: Медицина.— Здоровье, 2003.— 240 с.
11. *Якобсик М.* Иммунология: Пер. з польськ.— Вінниця: Нова книга, 2004.— 672 с.
12. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии / М. В. Мезенцева, А. Н. Наровлянский, Т. П. Оспельникова, Ф. И. Ершов // Вопр. вирусологии.— 2002.— Т. 47, № 1.— С. 44–47.
13. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении / Е. Б. Жибург, Н. Б. Серебрянная, И. В. Каткова, В. В. Дьякова // Терра Медика Нова.— 1996.— № 3.— С. 11–14.
14. *Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С.* Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление.— 2003.— Т. 2, № 3.— С. 20–33.
15. *Возианов А. Ф., Бутейко А. К., Зак К. П.* Цитокины: биологические и противоопухолевые средства. К., 1998.— 276 с.
16. *Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Воробьев А. А.* Эндогенные иммуномодуляторы.— СПб., 1992.— 425 с.
17. *Пальцев М. А., Иванов А. А.* Межклеточные взаимодействия.— М.: Медицина, 1995.— 224 с.
18. *Ярилин А. А.* Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунол.— 1997.— № 5.— С. 7–14.
19. *Zhu H., Liu C.* Interleukin-1 inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by activation of extracellular regulated kinase pathway // J. Virology.— 2003.— Vol. 77, № 9.— P. 5493–5498.
20. Differential induction of serum interleukin-6 and -12 by interferon-alpha and -beta administration in chronic hepatitis C patients / M. Kido, N. Kumagai, K. Toda et al. // Hepatology Res.— 2003.— Vol. 27, № 2.— P. 101–108.
21. *Лебедев К. А., Поныкина И. Д.* Иммунная недостаточность (выявление и лечение).— М.: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003.— 443 с.
22. Діагностичне значення цитокинового профілю крові при хронічних гепатитах: Метод. рекомендації / Укл. Є. М. Нейко // Ів.-Франк. держ. мед. академія.— Ів.-Франківськ, 2003.— 22 с.
23. *Herbein G., O'Brien W. A.* Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in viral pathogenesis // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.— 2000.— Vol. 223.— P. 241–257.
24. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени / В. И. Свалкин,



- Г. Р. Бикбавова, Н. А. Жуков и др. // Гепатология.— 2005.— № 1.— С. 4–7.
25. *Гаврилова Н. И.* Уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови детей с моно- и сочетанными формами хронических вирусных гепатитов // Аллергол. и иммунол.— 2002.— Т. 1, № 2.— 133 с.
26. Mechanism of hepatic toxicity. I. TNF-induced liver injury / C. A. Branham, J. Plumpe, M. P. Manns et al. // Am. J. Physiology.— 1998.— 275 (Gastrointest. Liver Physiology).— Vol. 38.— P. 387–392.
27. Serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors and affects therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection / Y. Itoh, T. Okanoue, N. Ohnishi et al. // Am. J. Gastroenterology.— 1999.— Vol. 94.— P. 1332–1340.
28. *Yuan A. L., Luo Y. H., Liu S. D.* Tumor necrosis factor alpha levels in patients with chronic liver diseases and its relationship to pathogenesis // Chung. Hua. I. Hsueh. Tsa. Chin.— 1994.— Vol. 33(10).— P. 672–674.
29. *Romero R., Lavine J. E.* Cytokine inhibition of the hepatitis D virus core promoter // Hepatol.— 1996.— Vol. 23 (1).— P. 17–23.
30. TNF- $\alpha$  inhibits liver collagen- $\alpha$ (I) gene expression through a tissue-specific regulatory region / K. Houghlum, M. Buch, D. J. Kim et al. // Am. J. Physiology.— 1998.— 274 (Gastrointest. Liver Physiology).— Vol. 37.— P. 840–847.
31. Immunology and the liver / M. Peters, J. Vierling, M. F. Gershwin et al. // Hepatol.— 1991.— Vol. 13.— P. 977–994.
32. Acute exacerbation of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e-antigens / S. L. Tsai, P. J. Chen, M. Y. Lai et al. // J. Clin. Invest.— 1992.— Vol. 89.— P. 87–96.
33. *Кетлинский С. А.* Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунол.— 2002.— Т. 23, № 2.— С. 77–79.
34. *Дьяченко А. А.* Пролиферативная активность лимфоцитов и цитокиновый профиль при хронических гепатитах // Аллергол. и иммунол.— 2000.— Т. 1, № 2— 108 с.
35. *Курашкин Д. Х.* Показатели эффекторного звена иммунитета и содержание цитокинов в сыворотке при вирусном гепатите С и сочетанной форме инфекции С + В // Аллергол. и иммунол.— 2000.— Т. 1, № 2.— 107 с.
36. *Соринсон С. Н.* Вирусные гепатиты.— СПб.: Теза, 1998.— 335 с.
37. *Чередищенко Т. В., Московская И. В.* Вирусный гепатит у детей первого года жизни // Детские инфекции.— 2003.— № 3.— С. 11–14.
38. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, interleukin-8 and interferon alpha in children with viral hepatitis / W. Cui, Y. Dong, F. Fang, G. J. Li // Tongji Med. Univ.— 1998.— Vol. 18, № 4.— P. 247–249.

Поступила 27.02.2008