

## **ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ В ЇХ ЛІКУВАННІ**

**І.М. Кривогуз, М.Д. Чемич**

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*Дані, викладені в статті, свідчать про важливе значення хронічних вірусних гепатитів в практичній медицині у зв'язку з їх значною поширеністю, високою захворюваністю у різних вікових групах, частими ускладненнями, розвитком цирозу печінки, гепатоцелюлярного раку. Висвітлено провідну роль порушень імунної системи в патогенезі хронічних вірусних гепатитів, активний модулюючий вплив озонотерапії на імунну систему через рівень цитокінів. Використання озонованих розчинів спричинює противірусний, антигіпоксичний, дезінтоксикаційний вплив.*

### **ВСТУП**

Проблема хронічних вірусних гепатитів є однією з найбільш актуальних проблем інфекційної патології у зв'язку з поширенням, високою захворюваністю в різних вікових групах, несприятливими наслідками. Зокрема, у 70-85 % хворих на вірусний гепатит С (ВГС) та у 5-8 % пацієнтів з вірусним гепатитом В (ВГВ) формуються хронічні форми гепатитів з розвитком у значної частини з них цирозу та первинного раку печінки [1, 3]. За даними ВООЗ, у різних країнах світу інфіковано або перенесло захворювання в минулому близько 2 млрд населення, що значно перевищує захворюваність на ВІЛ-СНІД. За останніми даними близько 300 тис. людей щорічно вперше захворюють на вірусний гепатит В. На сьогодні у світі налічується 3 млн хворих на вірусний гепатит В. Ще більш серйозну небезпеку становить вірусний гепатит С. У різних країнах від 1 до 5 % населення інфіковані цим вірусом [2, 4, 6].

Значні труднощі пов'язані з появою мутантних штамів вірусів гепатитів В і С. Захворювання, спричинені ними, гірше піддаються лікуванню, проблемною стає специфічна профілактика інфікування вірусом гепатиту В, зумовлена мутантними штамми. Все це свідчить, що проблема хронічних інфекцій вірусами гепатитів В та С залишається далекою від вирішення [7, 8, 19].

### **МЕТА РОБОТИ**

З урахуванням вищезазначеного метою роботи є вивчення перебігу та основних ланок патогенезу хронічних вірусних гепатитів, а також огляд сучасних наукових досягнень щодо основних ефектів використання озонованих розчинів та їх вплив на організм людини.

### **АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Інтенсивне дослідження вірусного гепатиту В розпочалося у 1964 році, коли B.S. Blumberg вперше виявив поверхневий антиген ВГВ (HBsAg) у сироватці крові корінних жителів Австралії [9]. A.M. Prince довів, що "австралійський антиген" є специфічним маркером гепатиту В [10].

За сучасною класифікацією вірус гепатиту В (HBV) належить до родини *Нерадnaviridae*, роду *Ortho-hepadnavirus* [1, 11]. Зовнішня оболонка двошарова, і в її складі є фосфоліпіди та поверхневий протеїн (HBsAg). До складу нуклеокапсиду належать вірусні білки-антигени: HBcAg та його розчинна форма – HBeAg, геном вірусу – кільцева дволанцюгова ДНК, кінцевий білок і ДНК-полімераза. Період напівжиття

частки HBV становить 24 години, а кількість синтезованих віріонів за 1 день – 1011. У процесі реплікації ВГВ утворюються дві форми віріонів: повні (інфекційні) частки, що мають ДНК, і неповні (неінфекційні) – без ДНК [12].

Протягом останніх десятиріч дослідники описали варіанти мутацій ВГВ, коли мутантний штам стає недосяжним для анти-HBs антитіл, що утворилися після вакцинації. N.V. Naumov, F. Torre, вивчаючи мутації ВГВ у генах S, С, пре-С і Р, дійшли висновку, що вони дають можливість вірусу уникати дії імунної системи хазяїна, набувати стійкості до лікарських препаратів і, таким чином, справляти негативний вплив на клінічний перебіг хвороби та її подальші наслідки [13, 17, 22].

Вірус гепатиту С (HCV) належить до флавівірусів, має РНК, його діаметр – 50 нм. HCV відзначається генетичною неоднорідністю, вже налічують 6 генотипів вірусу, понад 100 підтипів і нескінченну кількість квазіваріантів. Людина, як правило, заражається не одним вірусом, а сумішшю віріонів різних типів [7, 12].

Особливістю хронічних вірусних гепатитів є довготривале носійство вірусу без маніфестації захворювання і тому пізня діагностика [1, 5, 14].

Термін «хронічні вірусні гепатити» був запропонований в 1970-х роках ХХ ст. для опису випадків хронічних активних захворювань печінки вірусної етіології, при яких у сироватці крові визначався HBsAg. На цей час термін використовується для всіх захворювань печінки, обумовлених вірусами гепатиту В, С та D, які тривають понад 6 місяців [14, 16].

При інфікуванні HBV хронізація інфекції спостерігається у 10 % випадків, із яких у 2/3 формується «здорове» носійство вірусу і лише у 30 % випадків – прогресуючий гепатит [20, 21]. Інфікування HCV, на думку більшості авторів, є первинно хронічним у 80-90 % випадків. При цьому лише у 20 % інфікованих можна думати про відсутність гепатиту [23]. У той же час більшість випадків розвитку хронічного гепатиту D є результатом суперінфекції вірусу гепатиту D носія HBsAg [11, 25].

Серед механізмів прогресування хронічних вірусних гепатитів В та D превалюють запально-некротичні ушкодження паренхіми печінки. При інфікуванні вірусом гепатиту С прогресування фіброзу превалює над явищами гепатиту [26].

Взаємодія HBV та HCV з імунною системою організму-хазяїна не обмежується лише відповіддю цієї системи на вірус як на чужорідний біологічний об'єкт [27]. Персистенція вірусів часто призводить до порушень функціонування власне імунної системи. Основні прояви цих порушень такі: послаблення як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи; поява органоспецифічних і неспецифічних аутоантитіл у сироватці крові; криоглобулінемія; злаякісні лімфопроліферативні захворювання [8, 24].

У багатьох випадках розвиток подібних патологічних станів супроводжується аутоімунним ураженням різних органів, у тому числі нирок, циркулюючими імунними комплексами, аутоантитілами, цитотоксичними лімфоцитами, криоглобулінами. Серед механізмів патогенезу хронічних гепатитів В та С важливе значення має імуноопосередкований дефіцит продукції альфа-інтерферону, що призводить до зниження його противірусної дії та активації вірусної реплікації. Тому на сучасному етапі основним препаратом етіотропної та патогенетичної терапії хронічних вірусних гепатитів є саме препарати інтерферону [20, 24].

Одним з найчастіших ускладнень хронічних вірусних гепатитів є розвиток цирозу печінки. У розвитку вірусного цирозу печінки, що формується протягом багатьох років, мають значення такі фактори: персистенція вірусної інфекції та зумовленого нею імунозапального

процесу, гепатотоксична дія вірусів, розвиток автоімунних реакцій. При цьому центральними є механізм самопрогресування цирозу і стимуляція утворення сполучної тканини [23]. Основна мішень автоімунної реакції – печінковий ліпопротеїд. Персистування імунопатологічного процесу зумовлено тривалим збереженням в організмі вірусу-збудника із включенням окремих його компонентів у мембрани клітини [31].

Механізми прогресування цирозу визначаються основними ланками його патоморфогенезу – некрозом гепатоцитів, регенерацією, запальною реакцією та фіброзом. При центричасточкових і перипортальних некрозах гепатоцитів печінкова тканина, як правило, повністю відновлюється, оскільки інтактне кільце паренхіми печінкової часточки перешкоджає її спадінню. При масивних і мостоподібних (поширення зони некрозу від центру часточки до портального поля) некрозах відбувається колапс часточки а, отже, відновлення печінкової тканини стає неможливим – утворюється сполучнотканинна септа. Регенерація гепатоцитів відбувається у вигляді збільшення збережених ділянок паренхіми, що призводить до утворення псевдочасточок – основного патологічного субстрату цирозу. Навколо ушкоджених гепатоцитів відбувається інтенсивне утворення колагенових волокон [28]. Унаслідок високої фібротичної активності порушується кровопостачання клітин печінки, розвивається портальна гіпертензія, що, у свою чергу, призводить до появи портокавального шунтування крові, спленомегалії і асцити. Згубним наслідком шунтування крові є портокавальна (печінкова) енцефалопатія. Зі спленомегалією пов'язані тромбоцитопенія (посилене депонування кров'яних пластинок у селезінці), лейкопенія та анемія (підвищений гемоліз еритроцитів). Асцит призводить до обмеження рухливості діафрагми (ризик легневих ателектазів, пневмоній), гастроєзофагеального рефлюксу з пептичними ерозіями, виразками і кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу, черевних кил, бактеріального перитоніту, гепаторенального синдрому [30]. Важливий фактор фіброгенезу – постійна активність хронічного вірусного гепатиту, що визначається на підставі морфологічних критеріїв: вираженості некрозу гепатоцитів і ознак запалення (інфільтрація тканини клітинними елементами). Запровадження в клінічну практику методик біопсії печінки дало змогу чітко визначати стадію захворювання та оцінювати ефективність медикаментозної терапії. Завдяки проведенню повторних біопсій у хворих із прогресуючим хронічним гепатитом нагромаджено численні морфологічні дані, що характеризують період трансформації хронічного гепатиту в цироз печінки [27, 29].

Перші морфологічні ознаки цирозу з'являються на тлі характерної для хронічного вірусного гепатиту гістологічної картини. За наявності активності хронічного гепатиту, що зберігається, прояви некрозу і запалення поступаються місцем процесам фіброгенезу, що призводить до розвитку цирозу печінки. На цій стадії дуже важко диференціювати процес регенерації гепатоцитів і відновлення структури печінки з подальшою перебудовою гістоархітекtonіки органа в результаті фіброгенезу [32]. На ранній стадії трансформації хронічного гепатиту в цироз печінки можна провести межу між порто-портальними і порто-центральноними септами, які впливають на порушення кровопостачання тканини печінки (судини портоцентральноних септ скидають кров в обхід часточок). Однак і портопортальні, і портоцентральноні фіброзні септи спричиняють зміни гістоархітекtonіки печінкової тканини. Для коректного опису ранньої стадії цирозу необхідне дуже чітке трактування результатів біопсії: визначення кількісного співвідношення порто-портальних і порто-центральноних септ [29, 30].

При макромодулярному цирозі печінка, як правило, деформована: її поверхня вкрита хаотично розміщеними вузлами різного розміру (понад 3 мм, іноді до 5 см у діаметрі), розділеними нерегулярними, різної ширини тяжами сполучної тканини. Мікроскопічно для макромодулярного цирозу печінки характерні псевдоочасточки різного розміру; нерегулярна мережа сполучної тканини у вигляді тяжів різної ширини, що переважно містять три і більше зближених порталних триад та центральних вен [32].

Хронічні вірусні гепатити, як правило, малосимптомні і нерідко вперше виявляються на стадії цирозу печінки. Найчастішими ознаками хронічного вірусного гепатиту є слабкість, швидка стомлюваність, зниження апетиту, нудота, «тяжкість» у правому підребер'ї, збільшення печінки. Рідше може спостерігатися біль у м'язах чи суглобах. Класичні «печінкові» симптоми, такі, як жовтяниця, збільшення селезінки, судинні «пауки», почервоніння шкіри долоні та ступні, виявляються в основному на більш пізніх стадіях захворювання [13].

Рання стадія хронічного вірусного гепатиту В майже завжди безсимптомна, незважаючи на високий рівень реплікації вірусу, що свідчить про толерантність імунної системи до вірусу. У подальшому імунна відповідь зростає, відбувається імунне знищення інфікованих гепатоцитів, що призводить до розвитку активного запалення, некрозів, на місці яких формується фіброз. Зникнення форм вірусу, що реплікуються, приводить до стихання запалення. Але у сироватці крові зберігається HBsAg, що свідчить про інтеграцію вірусу до геному гепатоцита. На цій стадії захворювання превалюють мутантні штами вірусу, які можуть підтримувати активну реплікацію після сероконверсії в HBe-системі чи з'являтися пізніше, спричиняючи реактивацію гепатиту. І як тільки реплікація вірусу зростає, то це призводить до нового спалаху запальних та некротичних змін в печінці. У ряді випадків реактивація вірусної реплікації може бути значною, а імунна відповідь настільки сильною, що можливим є розвиток тяжких і навіть фульмінантних форм гепатиту [14, 21].

Висока частота хронізації ВГС обумовлена головним чином характеристиками вірусу, а прогресування захворювання печінки – характеристиками хазяїна. Розвиток цирозу печінки спостерігається у 30 % хворих, у середньому через 30 років від моменту інфікування. У більшості хворих гепатит тривало проходить безсимптомно і випадково виявляється при обстеженні. Вірус гепатиту С характеризується не тільки гепато-, але й лімфотропізмом, що обумовлює широкий спектр непечінкових проявів захворювання (кріоглобулінемія, гломерулонефрит) [18, 27].

За сучасних соціально-економічних умов одним із найважливіших стратегічних напрямків з підтримки на достатньому рівні якості медичної допомоги населенню є розроблення і впровадження нових сучасних високоефективних медичних технологій, методів лікування і профілактики [33, 34].

Із введенням у медичну практику озонотерапії з'явилася можливість ефективно впливати на етіологічну та патогенетичну ланки хронічних вірусних гепатитів [36].

Озонотерапія – високоефективний метод лікування, що має широкий діапазон впливу, справляє бактерицидний, вірусоцидний, фунгіцидний, імунокоригувальний, антигіпоксичний, дезінтоксикаційний вплив [35, 37]. Озонотерапія відрізняється простотою застосування, гарною переносимістю пацієнтами, практично повною відсутністю побічних дій і високою медичною та економічною ефективністю [38]. Комплексна дія озонотерапії проявляється при внутрішньовенному введенні озонованого фізіологічного розчину натрію хлориду [39, 41].

В основі молекулярних механізмів дії озону при парентеральному введенні є взаємодія різними біологічними об'єктами. Зокрема, озон має високу селективність до з'єднань, що містять подвійний зв'язок C=C [43]. При цьому відбувається утворення "озонідів" – комплексів озону з органічними сполуками. У клітині основна маса подвійних зв'язків знаходиться в ненасичених жирних кислотах, що дозволяє вважати органічним "озонідом" перекис ненасиченої жирної кислоти. У зв'язку з найбільшою кількістю ліпідів (зокрема поліненасичених жирних кислот) і білків у біомембранах саме плазматичні мембрани виступають у ролі основного субстрату для біологічної дії озону на клітину [40, 42].

Противірусна дія озону реалізується на рівні рецепторів поверхні вірусу. При цьому відбувається окислення рецепторів вірусу, за рахунок яких здійснюється взаємодія з клітинами-мішенями. Деякі віруси більш чутливі до противірусної дії озону. Це пов'язано з наявністю ліпідів в оболонці вірусу, які окиснюються озоном. До таких вірусів відносять HBV та HCV, цитомегаловірус, віруси грипу, сказу та інші [44, 45, 46, 49].

При взаємодії з фосфоліпідами мембран клітин імунної системи озон активізує утворення біологічно активних речовин, а саме: цитокінів, лейкотрієнів, простагландинів [47, 48].

Після перших досліджень було показано, що озонована кров після визначеного інкубаційного періоду вивільняє інтерферони (IFN-a, -b, -g), інтерлейкіни (інтерлейкіни типу IL 1b, 2, 4, 6, 8, 10), фактор, некротизуючий пухлини (TNF-a), фактор, що стимулює колонії гранулоцитів/макрофагів (GM-CSF) і трансформуючий фактор росту (TGF-b1) [53]. Активація лейкоцитів і вивільнення вищезазначених цитокінів є, мабуть, проявами основних біологічних ефектів озонотерапії. Інтерлейкін-6, наприклад, прискорює синтез антитіл і протеїнів гострої фази; фактор GM-CSF сприяє лейкоцитозу; інтерферони з їхньою антивірусною активністю запобігають вірусній реплікації й активують разом з інтерлейкіном-2 і пухлинонекротизуючим фактором (TNF-A) основні імуномодуляторні функції, а саме: активацію цитотоксичних Т-клітин (CD8+), макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів, натуральних клітин-кілерів і активацію антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Остання відповідає за знищення інфікованих вірусом клітин або пухлинних клітин чи відповідає за елімінацію бактерій і паразитів [56]. З іншого боку, вивільнення інтерлейкіна-10 може служити іншої корисній меті, а саме знижувати надлишкову імуностимуляцію й забезпечувати тим самим закономірне програмування імунних відповідей [50, 51, 52].

Антигіпоксичний ефект введення озонованих розчинів реалізується у першу чергу за рахунок покращання транспорту кисню, а також за рахунок позитивного впливу на процеси утилізації кисню у тканинах. При цьому відбуваються збільшення парціального тиску кисню в артеріальній і венозній крові, підвищення деформабельності еритроцитів, які здатні проникнути у більш дрібні капіляри [54].

Полегшує утилізацію кисню тканинами і зменшення зв'язку гемоглобіну з киснем. Це пов'язано з активацією в еритроцитах процесів гліколізу і накопичення 2,3-дифосфогліцерату (підвищує віддачу кисню тканинам) [55, 60].

Для покращання насичення тканин киснем певну роль відіграє вазодилатація, яка стосується артеріол і посткапілярних венул. Вазодилатаційний ефект озону пов'язаний із виділенням ендотеліоцитами оксиду азоту, який є одним із найважливіших ендотеліальних факторів розслаблення судин мікроциркуляторного русла [49, 57, 63].

Позитивна дія озону на реологічні властивості крові полягає у зниженні згортання крові, слабкій тромболітичній дії, зменшенні

утворення складів і внутрішньосудинних агрегатів, зниженні судинної проникності [58].

Посилення процесів утилізації кисню клітинами організму під час озонотерапії підвищує потужність антиоксидантних систем захисту. Ці процеси пов'язані з активацією киснезалежних реакцій, до яких відносять гліколіз,  $\beta$ -окислення жирних кислот, цикл Кребса. При цьому відбувається накопичення відновлених форм нікотинаміддинуклеотиду (НАДФ), що є донорами протонів для природних антиоксидантів (глутатіону, аскорбінової кислоти,  $\alpha$ -токоферолу), окислені форми яких не активні. Внаслідок цього підвищується потужність антиоксидантних систем захисту, оптимізується робота мітохондріальної дихальної системи, що прискорює утворення макроергічних сполук (АТФ) [59, 62].

Протизапальний ефект озонотерапії реалізується за рахунок зменшення тканинної гіпоксії та переривання циклу утворення простагландинів як ефекторів запалення в результаті окислення арахідонової кислоти, відновлення нормального рН і електролітного балансу у вогнищі запалення [61].

Оптимізація функції мікросомальної системи гепатоцитів і посилення ниркової фільтрації справляє дезінтоксикаційний ефект. Під дією озонованих розчинів зазнає змін метаболізм гепатоцитів. Метаболічна перебудова клітин печінки проявляється морфофункціональними змінами гепатоцитів, гіперплазією пероксисом, нормалізацією будови елементів гладенького ендоплазматичного ретикулума, зменшенням ступеня дистрофічних змін. Завдяки дії цих механізмів відбувається покращання функцій печінки, зокрема її антитоксичної [64].

Етіотропна терапія при хронічних вірусних гепатитах В і С здійснюється головним чином препаратами рекомбінантного  $\alpha$ -інтерферону в поєднанні з противірусними засобами. Проте велика кількість протипоказань, побічні ефекти, які часто унеможливають подальше лікування, тривалість терапії, її висока вартість та недостатня ефективність суттєво обмежують їх застосування [7, 12, 34]. Наразі з'явилася ціла низка нових етіотропних препаратів, переважно для лікування хронічного вірусного гепатиту В, однак вони, як правило, не є принципово новими засобами [13].

Значні труднощі пов'язані з появою мутантних штамів вірусів гепатитів В і С. Захворювання, спричинені ними, значно гірше піддаються лікуванню, проблемною стає специфічна профілактика HBV-інфекції, зумовленої мутантними штамми. Все це свідчить, що проблема хронічної HBV- та HCV-інфекцій залишається далекою від вирішення [22].

Враховуючи високу частоту хронізації вірусних гепатитів В та С, довготривале персистування вірусу в гепатоцитах (інтегративна фаза), розвиток ускладнень (цироз, рак печінки), важливою є етіологічна та патогенетична спрямованість терапії з бажаною елімінацією вірусу з організму. Але, враховуючи патогенез хронічних вірусних гепатитів, безпосередню участь імунної системи в елімінації вірусу з ураженням гепатоцитів, постає питання модуляції імунітету з його мінімальним уражуючим впливом на клітини печінки, чого можна досягти використовуючи імуномодуючі властивості озонотерапії [5, 8, 16].

## ВИСНОВКИ

1 Хронічні вірусні гепатити є однією з найбільш актуальних проблем інфекційної патології у зв'язку з поширенням, високою захворюваністю в різних вікових групах, несприятливими наслідками.

2 Малосимптомний перебіг, первинна хронізація процесу призводять до пізньої діагностики та розвитку ускладнень хронічних вірусних гепатитів.

3 Перебіг хронічних вірусних гепатитів залежить від властивостей самих вірусів (висока генетична мінливість) та імунної системи людини (гіперергічна реакція з розвитком тяжких і навіть фульмінантних форм, гіпоергічна реакція з довготривалим персистуванням вірусу).

4 Використання озонованих розчинів для лікування хронічних вірусних гепатитів дає змогу проводити егіотропну та патогенетичну терапію, є безпечним, ефективним та економічно вигідним.

## SUMMARY

### THE CHRONIC VIRAL HEPATITISES AND PERSPECTIVE USE OF OZONE THERAPY FOR THEIR TREATMENT

*I.M. Krivoguz, M.D. Chemich*

*The facts given in the article, notify about large meaning of chronic viral hepatitis in practical medicine in relationship with their significant prevalence, high level of disease in different age groups, frequent complications in the manner of developments of the cirrhosis, hepatocellular carcinoma. In pathogenesis of chronic viral hepatitis main importance have breaches of immune system. Ozone therapy enables actively to modulate the immune system, influence upon level of cyto-kines. In addition use of ozone solutions has a row positive effect, as follows antiviral, antihypoxic, deintoxicaction action.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Возіанова Ж.І. Вірусні гепатити // В кн. "Інфекційні і паразитарні хвороби". – Київ: Здоров'я. – 2001. – Т.1. – С.566-633.
2. Громашевська Л.Л., Гураль А.Л., Марієвський В.М. та ін. Гепатит С: Епідеміологія, діагностика, клініка, лікування. МОЗ України, АМН України. – Київ, 2003. – С.31.
3. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине //36. наук. праць КМАПО – 2000.-Вип.9, Кн.4. – С.56-60.
4. Мороз Л.В. Хронічні вірусні гепатити В та С. Поширеність, клініко-морфологічні паралелі: Автореф. дис... д-ра.мед.наук. – Київ, 2002. – 38с.
5. Рудинский В.Ф., Мороз Л.В., Рудинский О.В. Современные аспекты патогенеза, клиники, лечения и профилактики вирусных гепатитов А, В, С, D, E, G.-Вінниця: Друкарня ВДМУ ім. М.І. Пригорова, 2000. – 84с.
6. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А., Шагінян В.Р. Гепатит С: сероепідеміологічне вивчення розповсюдження // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами.- Тернопіль: Укрмедкнига. –2002. – С. 400-401.
7. Гусев Д. А. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика манифестных форм микст-гепатита В+С у лиц молодого возраста: Автореф. дис... канд. мед. наук /С.-Петербургская гос. мед. акад.-СПб., 2001.-16 с.
8. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита // Гэотар Медицина М.,1999. – 424с.
9. Blumberg B.S. Australia antigen and the biology of hepatitis B. Science 1977;197:17-25.
10. Ganem D., Prince A.M. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences // N. Engl. J. Med. – 2004;350:1118-29.
11. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч., Сиротинський В.С., Чуба П.С. Проблема вірусних гепатитів-мікст // Сучасні інфекції. – 2000. – №1. – С. 30-35.
12. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
13. Герасун Б.А., Телегін Д.С., Ворожбит О.Б. Особливості діагностики та лікування гепатитів В і С при їх одночасному перебігу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С.102-104.
14. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М. Вирусные гепатиты. – С.-Пб.: ИКФ "Фолиант", 1999. – 104 с.
15. Мороз Л.В. Етіологічна структура хронічних вірусних гепатитів // Інфекційні хвороби.- 2000.- №2.- С. 22-24.
16. Мороз Л.В. Клініко-морфологічні критерії активності хронічного вірусного гепатиту С / В сб. "Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы".- Киев.- 2001.- С. 203-206.
17. Nelson M., Portsmouth S., Stebling J. et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and Hepatitis B virus co-infected individuals// AIDS. – 2003. – V.17. – P.7-10.
18. Дьяченко П.А., Вовк А.Д., Дьяченко А.Г. Вірусний гепатит С. Сучасні проблеми епідеміології, діагностики і терапії// Сучасні інфекції. – 2005. – №1. – С.62-72.
19. Шатило В.Й., Снідевич Л.С. Епідеміологія хронічних гепатитів В і С // Матеріали ІІ Міжрегіональної науково-практичної конференції «Актуальні питання сімейної медицини».–Житомир: Полісся.– 2004.– С. 41–48.

20. Барштейн Ю.А., Кононенко В.В., Федорченко С.В. Ураження печінки з порушенням її бар'єрної дезінтоксикаційної функції як головний компонент патогенезу та клініки вірусних гепатитів // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 56-60.
21. Урюпин И.Н., Николенко О.Ю., Николенко Ю.И., Михайличенко В.Ю., Губергриц Н.Б. Хронический вирусный гепатит В – патогенез, диагностика, лечение // Вестн. гиг. эпид. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 286 – 292.
22. Kreutz C. Molecular, immunological and clinical properties of mutated hepatitis B viruses // J. Cell. Mol. Med. – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 113 – 143.
23. Яхонтова О.І., Шубіна М.С., Валенкевич Л.Н. Значення факторів ризику в розвитку хронічних вірусних гепатитів В і С // Рос. журнал гастроентерології, гепатології, колопроктології. – 2002. – № 5. – С. 29 – 34.
24. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – С.-Пб.: Теза, 1997. – 306 с.
25. Харченко Н.В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 50 – 53.
26. Буеверов А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копроктологии. – 1998. – №5. – С. 18-21.
27. Николенко О.Ю., Николенко Ю.И., Урюпин И.Н.и др. Сходства и различия хронических вирусных гепатитов В и С // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 184 – 189.
28. Мороз Л.В. Морфологічні зміни в печінці при хронічному вірусному гепатиті В на основі аналізу біопсійного матеріалу // Вісник морфології.- 2000.- №6(2).- С. 93-95.
29. Туманський В.О., Шишкін М.А., Живиця Д.Г. Морфогенез перебудови печінки при хронічному гепатиті-цирозі за даними трепанобіопсій // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2003.– Випуск ІХ – С. 305-310.
30. Живиця Д.Г. Современные аспекты печеночного фиброгенеза при хронических вирусных гепатитах // Сучасні інфекції. – 2004. – №1. – С. 21-24.
31. Данилова Г.В., Вдовиченко В.І. Результати метаболічної терапії цирозів печінки. // Матеріали 2-ї Республіканської конференції Білорусі “Клініко-лабораторні аспекти метаболічної терапії” (Вітебськ, 1999).- Вітебськ, 1999. – С.67-69.
32. Данилова Г.В. Результати патогенетичної терапії цирозу печінки, ускладненого синдромом портальної гіпертензії // Ліки. – 1999. – №4. – С.11-14.
33. Андрейчин М.А. Достижения и перспективы фармакотерапии вирусных гепатитов // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 3. – С. 5-11.
34. Karayiannis P. Hepatitis B virus old, new and future approaches to antiviral treatment // J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – Vol. 51, № 4. – P. 761 – 785.
35. Змызгова А.В., Исаева Н.П., Куликова Е.А., Иванова Е.П. Использование медицинского озона в лечении хронических вирусных гепатитов // II Национальный конгресс Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии, иммунофармакологии». – Москва, 21-24 сентября, 1998. – С. 475.
36. Масленников О.В., Конторищикова К.Н. Озонотерапия внутренних болезней: Пособие для врачей. – Н.Н., 1999. – С. 42.
37. Озон и методы эфферентной терапии в медицине // Тезисы докладов 4-й Всероссийской научно-практической конференции. – Н.-Новгород.-2000. – С. 56.
38. Методики применения озона в медицине: Методические рекомендации / МЗ Украины. Украинский центр научной медицинской информации и патентно-лицензионной работы / Сост. И.П. Шмакова и др. – К.: Б.в. – 2004. – 48с.
39. Миненков А.А., Филимонов Р.М., Покровский В.И. и др. Основные принципы и тактика озонотерапии: Пособие для врачей. – М., 2001. – 120с.
40. Konrad H. Ozone therapy for viral diseases. In: Proceedings 10th Ozone World Congress 19-21 Mar 1991, Monaco. Zurich: International Ozone Association, 1991:75-83.
41. Влияние озонотерапии на перекисное окисление липидов у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / В.В. Недогода, О.В. Разваляева, А.Г. Куликов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2001. – №4. – С. 19 – 21.
42. Патогенетические механизмы клинических эффектов озонотерапии / О.Б. Матвеев, А.А. Горлов, И.А. Грецкий // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2006. – №3. – С.86 – 88.
43. Конторищикова К.Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии // Місце та парентеральне використання озонотерапії в медицині: 36. наук. праць 1-ї Міжнар. наук. – практ. конф., присвяченої 10-річчю Незалежності України. – Харків, 2001. – С.13.
44. Amato G., Sacchetta A., Borrelli E., et al. Ruolo dell'ozonoterapia mediante grande autoemotrasfusione nel trattamento delle epatiti croniche post-epatiti virale (II parte), In: Proceedings: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 Nov. 2000. – P. 11.
45. Buckley R.D., Hackney J.D., Clarck K., Posin C. Ozone and human blood. Archives of Environmental Health, 1975; 30:40-43.
46. Ksiasek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome // N. Engl. J. Med. 2003. – 348:1947-1958.



47. Kourie J.I. Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms // Maeda J. Membrane topology of coronavirus E protein. *Virology* 15 Mar. 2001; 281(2): 163-169.
48. *Am. J. Physiol.* 1998; 275:1-24.
49. Romero A., Menendez C., Gomez M., et al. Ozone therapy in the advanced stages of arteriosclerosis obliterans // *Angiologia.* – 1993; 45: 146-148.
50. Taga K., Mostowski H. and Tosato G. (1993) Human interleukin – 10 can directly inhibit T-cell growth. *Blood*, 1981. – P. 2964-2971.
51. Brandes M.E., Alien J.B., Ogawa Y. and Wahl S.M. Transforming growth factor pre suppresses acute and chronic arthritis in experimental animals // *J. Clin. Invest.* – 1991. – P. 1108-1113.
52. Kuruvilla A.P., Shah R., Hochwald G.M., Liggitt M.D., Palladino M.A. and Thorbecke G.J. (Protective effect of transforming growth factor P, on experimental autoimmune diseases in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. – USA.* – 1998. – P. 2918-2921.
53. Bocci, V. Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies // *A hypothesis. med. Hypotheses.* – 1994. – P.30-34.
54. Комшалоук М.С., Максимов В.Л., Винарова С.И., Башкирова Т.К. Озонирование в лечении хронических заболеваний печени // III Всероссийская научно-практическая конференция «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». – Н.Н., 1998. – С. 95.
55. Тондій Л.Д., Ганічев В.В., Козін Ю.І. Основні принципи та методи озонотерапії в медицині: Навчальний посібник. – Харків, 2001.
56. Кубышева Н.И., Богданова Т.А., Ермолаева Е.В. // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – № 2. – С. 97.
57. Куликов А.Г., Максимов В.А., Зеленцов С.Н., Каратаев С.Д. Влияние озонотерапии на показатели микроциркуляции по данным доплеровской флуориметрии // Тез. док. III Всерос. науч. – практ. конф. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». – Н./Новгород, 1998. – С. 107.
58. Кашперский Ю.П., Адамян А.А., Макаров В.А. и др. Изучение кровоостанавливающих свойств озона // *Бюл. экперим. биологии и медицины.* – 1995. – №7. – С. 62 – 65.
59. Быков А.Т., Сычева Е.И., Контрощикова К.Н. Озонотерапия в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца.-СПб,2000.-112с.
60. Штыкер С.Ю., Махер А.А. Юсеф, Давиденко В.Б. Новые направления озонотерапии в детской хирургии. – Харьков,2002. – С.58.
61. Лимфотропное введение озонкислородной смеси / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк. – Харьков, 2002. – С.62.
62. Лечение внутриутробной гипоксии плода с помощью озонотерапии / В.И. Грищенко, К.В. Лупояд, В.С. Лупояд, В.Д. Зинченко, Е.А. Сухомилін. – С.72-73.
63. Проценко Т.В. Влияние озонотерапии на особенности биохимического гомеостаза у больных аллергическими дерматозами // *Дерматологія і венерологія.* – 2005. – №1. – С. 42 – 47.
64. Озонотерапия в гастроэнтерологии / В.А. Максимов, С.Д. Каратов, А.Л. Чернышев // *Клинический вестник.* – 1998. – №2. – С. 42-44.

**Кривогуз І.М.**, магістрант, Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми;  
**Чемич М.Д.**, д-р. мед. наук, професор, Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми.

*Надійшла до редакції 21 березня 2008 р.*