

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**СПОСОБ ПРОГНОЗА  
ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ИНТЕРФЕРОНО-ТЕРАПИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕПАТИТА С**

*(инструкция по применению)*

**Гомель 2008**

УДК 616.36-002:615.281

ББК 55.141

К78

Авторы-разработчики:

*Е. Л. Красавцев, С. В. Жаворонок, В. М. Мицура*

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой инфекционных болезней

Белорусского государственного медицинского университета *И. А. Карпов*

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

детских инфекционных болезней Белорусской медицинской

академии последипломного образования *А. А. Ключарева*

**Красавцев, Е. Л.**

К 78    Способ прогноза эффективности интерфероно-терапии хронического гепатита С: инструкция по применению / авт.-разраб. Е. Л. Красавцев, С. В. Жаворонок, В. М. Мицура. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2008. — 12 с. ISBN 978-985-506-106-0

Инструкция предназначена для прогнозирования вирусологического ответа при интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С и может быть внедрена в гепатологических отделениях инфекционных больниц, где проводится интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С.

ISBN 978-985-506-106-0

© Министерство здравоохранения РБ, 2008

© Учреждение образование

«Гомельский государственный

медицинский университет», 2008

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**



**СПОСОБ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ИНТЕРФЕРОНО-ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

*инструкция по применению*

**Учреждения-разработчики:** Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

**Авторы:**

кандидат медицинских наук, доцент Е. Л. Красавцев,  
доктор медицинских наук, профессор С. В. Жаворонок,  
кандидат медицинских наук, доцент В. М. Мицура

### **Показания к применению:**

Больные хроническим вирусным гепатитом С обследуются перед назначением интерферонотерапии, в динамике интерферонотерапии (каждые 3 месяца), при невозможности определить РНК вируса гепатита С (HCV) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

### **Противопоказания**

Отсутствуют.

### **Перечень необходимого оборудования, реактивов, изделий медицинской техники:**

Для проведения иммуноферментного анализа необходимы следующие реагенты: бычий сывороточный альбумин; конъюгат, содержащий антитела против иммуноглобулинов G человека, меченные пероксидазой хрена; фосфатно-солевой буферный раствор с твином (0,01 моль/л, pH 7,2, содержащий 0,145 моль/л NaCl и 1 г/л Tween 80 — ФСРТ); хромоген — тетраметилбензидин (ТМБ); субстратный буферный раствор, содержащий перекись водорода, 3 г/л, цитратный буферный раствор, 0,1 моль/л (СБ); стоп-реагент — серная кислота с концентрацией 1 моль/л; одно- и многоканальные пипетки; одноразовые наконечники, плоскодонные 96-луночные полистирольные планшеты; термостат; вортекс; вертикальный фотометр типа АИФ М/340; лабораторная посуда. Используются иммуноферментные тест-системы различных производителей для определения антител к HCV класса IgM и антитела к NS5 белку HCV.

### **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗУЕМОГО МЕТОДА**

Антитела к HCV класса IgM и антитела к NS5 белку HCV определяются методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотках крови больных хроническим гепатитом С (реакция качественная). Анализ проводится в любой лаборатории РБ, имеющей иммуноферментный анализатор типа АИФ-М/340 или аналогичный зарубежного производства. Учет результатов ИФА производится согласно инструкции к тест-системе. При отсутствии anti-HCV IgM и анти NS5 у больных хроническим гепатитом С прогнозируется вирусологический ответ на терапию препаратами  $\alpha$ -ИФН к концу курса лечения (12 месяцев), появление anti-HCV IgM во время лечения свидетельствует о вирусологическом не-ответе к концу курса терапии препаратами  $\alpha$ -ИФН.

### **Перечень возможных ошибок при выполнении и пути их устранения:**

На этапе проведения иммуноферментного анализа возможно наличие различных проблем, возникающих при проведении любого ИФА — повы-

шение фоновой окраски, слабое развитие окраски, низкая воспроизводимость результатов. Для недопущения погрешностей анализ должен проводиться квалифицированными специалистами в иммунологической лаборатории со строгим соблюдением температурных и временных режимов согласно инструкции. Все реагенты для иммуноферментного анализа необходимо хранить в холодильнике при 4°C не допуская их замораживания; перед проведением ИФА реактивы необходимо выдержать при комнатной температуре в течение 30 минут. Рекомендуется анализировать все сыворотки в дублях, повторное замораживание-размораживание сывороток не допускается.

### **Обоснование целесообразности практического использования способа прогноза эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С**

Хронический гепатит С (ХГС) представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения в связи с частотой распространения, неуклонным ростом заболеваемости, высоким риском трансформации в цирроз печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы [1, 7, 8]. Примерно 1% населения Республики Беларусь инфицированы вирусом гепатита С (HCV), что составляет около 100 тыс. человек, из которых около 10% имеют манифестные формы инфекции [1].

Как известно, геном HCV кодирует структурные (С, Е1, Е2) и неструктурные (NS2, NS3, NS4, NS5) белки. К каждому из этих белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови [2]. Однако специфический гуморальный иммунный ответ при HCV-инфекции не является протективным [1, 6].

В крови больных хроническим гепатитом С (ХГС) закономерно обнаруживаются антитела к core-белку и неструктурным протеинам. Чаще всего при ХГС выявляются антитела к NS4 (anti-NS4) [2, 3, 5, 6]. Предполагается, что титры антител к NS5 могут отражать эффективность терапии препаратами  $\alpha$ -интерферона ( $\alpha$ -ИФН), причем их повышенные титры характерны для лиц, не отвечающих на терапию  $\alpha$ -ИФН [11].

Антитела к HCV класса IgM (anti-HCV IgM) свидетельствуют об активной репликации вируса и выявляются при ХГС в фазу реактивации [2, 5, 7]. Однако anti-HCV IgM могут предшествовать повышению АЛТ [6]. Известно, что антитела к неструктурным белкам HCV и anti-HCV IgM обнаруживаются гораздо реже у больных ХГС в стадии ремиссии, чем при повышенной активности ХГС [2, 7, 14]. Считается, что обнаружение anti-HCV IgM может отражать уровень виремии и активность ХГС [5, 10]. Исчезновение антител к core белку, NS4 и NS5 в динамике может являться признаком, указывающим на формирование клинико-биохимической ремиссии [9]. В ряде исследовательских работ [12, 13] показано, что наличие специфических иммуноглобулинов М (IgM) к белку core HCV можно считать маркером острого процесса.

Мононуклеарные клетки крови, выделенные от больных ХГС, способны продуцировать антитела к HCV классов IgM и IgG, как показано в исследовании *in vitro*. При этом показана прямая связь между продукцией антител и активностью ХГС (биохимической и гистологической) [15, 16]. В этом же исследовании показано влияние продукции антител (в том числе IgM) на эффективность интерферонотерапии: у 7 из 8 неответчиков антитела продуцировались, тогда, как у 8 из 10 ответивших на терапию антитела не вырабатывались [15]. В другом исследовании выявлена прямая корреляция анти-HCV IgM с уровнем виремии и активностью заболевания при ХГС, а также зависимость ответа на интерферонотерапию от уровня антител класса IgM (у ответивших на терапию титры антител до лечения и в его процессе были ниже) [14].

В настоящее время основным способом этиотропного лечения ХГС с доказанной эффективностью является применение препаратов альфа-интерферона ( $\alpha$ -ИФН) [1, 6–8, 13]. Препараты  $\alpha$ -ИФН обладают противовирусной, и, в меньшей степени, иммуномодулирующей способностью [6, 7]. К сожалению, стабильные положительные результаты интерферонотерапии удается достичь лишь у 25% больных ХГС. Применение комбинированной терапии с рибавирином повышает эффективность лечения до 30–40% [7, 12, 13], при этом возрастает число побочных эффектов терапии и увеличивается его стоимость. Наличие высокой вирусной репликации и вирусной нагрузки является неблагоприятным прогностическим признаком ответа на интерферонотерапию [7, 8]. Для выбора стратегии и анализа эффективности терапии ХГС необходимо исследовать иммунный статус организма перед назначением ИФН и в процессе терапии [4, 12]. Показано, что частота вирусологического ответа на ИФН выше у пациентов с нормальным исходным состоянием системы иммунитета [4]. Предлагаемый способ прогнозирования эффективности интерферонотерапии по определению анти-HCV IgM и анти NS5 позволяет использовать более дешевый метод иммуноферментного анализа, чем дорогостоящие методы вирусологического анализа (ПЦР-анализ).

При наличии признаков отсутствия ответа после 3-месячного курса интерферонотерапии (к ним, прежде всего, относятся повышенный уровень АЛТ и обнаружение РНК HCV в сыворотке крови больного), продолжение терапии в прежнем режиме нецелесообразно [1, 7, 8]. Раннее определение неэффективности терапии предложенным способом позволит экономить дорогостоящие лекарственные средства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Система диагностики диффузных паренхиматозных поражений печени у различных групп населения с повышенным риском инфицирования вирусными гепатитами В, С, D, G: метод. рекомендации / С. В. Жаворонок [и др.]. — Мн., 1998.
2. Спектр антител к различным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции / И. В. Круглов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2002. — № 2. — С. 11–16.
3. Динамика антител к структурным и неструктурным белкам HCV у наркоманов с HCV-инфекцией / В. И. Лучшев [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2001. — № 6. — С. 30–32.
4. Макашова, В. В. Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии / В. В. Макашова, А. К. Токмалаев, Л. Е. Павлова // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2002. — № 3. — С. 36–40.
5. Дифференциальная лабораторная иммунодиагностика вирусных гепатитов: метод. рекомендации / А. А. Новиков [и др.]. — М., 2002. — 80 с.
6. Радченко, В. Г. Хронические заболевания печени (этиология, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и профилактика) / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, В. В. Нечаев. — СПб.: Изд. «Лань», 2000. — 192 с.
7. Соринсон, С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. — СПб.: ТЕЗА, 1998. — 325 с.
8. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: практич. рук.: Пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. — М.: ГЭОТАР Мед., 1999. — 864 с.
9. Диагностическая значимость определения антител к различным антигенам вируса гепатита С у пациентов с острой и хронической HCV-инфекцией / Н. Д. Ющук [и др.] // Тер. архив. — 2002. — № 4. — С. 18–22.
10. Serum IgM antibodies to hepatitis C virus in acute and chronic hepatitis C / S. Brillanti [et al.] // Arch. Virol. — 1993. — № 8. — P. 213–218.
11. Serologic response against hepatitis C virus as a predictive factor to the treatment with interferon / A. Garrido [et al.] // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. — 2000. — Vol. 18, № 10. — P. 512–515.
12. Viral and host factors in the prediction of response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C after long-term follow-up / P. Knolle [et al.] // J. Viral Hepatit. — 1998. — № 5(6). — С. 399–406.
13. Leung, N W. Management of viral hepatitis C / N. W. Leung // J. Gastroenterol Hepatol. — 2002. — № 1. — P. 146–154.
14. The quantitative humoral immune response to the hepatitis C virus is correlated with disease activity and response to interferon-alpha / H. F. Lohr [et al.] // J. Hepatol. — 1996. — Vol. 25, № 3. — P. 292–300.
15. Significance of IgG and IgM HCV antibody secretion in vitro in patients with chronic hepatitis C: correlation with disease activity and response to interferon-alpha / H. F. Lohr [et al.] // Hepatology. — 1994. — Vol. 20, № 6. — P. 1383–1389.
16. Significance of IgM anti-HCV core level in chronic hepatitis C / G. V. Papatheodoridis [et al.] // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 27, № 1. — P. 36–41.





**УТВЕРЖДАЮ**

\_\_\_\_\_  
руководитель учреждения,  
в котором учрежден способ

«\_\_» \_\_\_\_\_ 200\_\_ г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ**

1. Наименование предложения для внедрения (метод профилактики, диагностики, лечения, устройство, форма организационной работы)

**Способ прогноза эффективности интерфероно-терапии хронического гепатита С**

2. Кем и когда предложен (наименование учреждения, авторы) Гомельский государственный медицинский университет (Е. Л. Красавцев, С. В. Жаворонок, В. М. Мицура)

3. Источник информации (метод, рекомендации, информационное письмо, отчет о НИР, диссертации, монографии, съезды, конференции, семинары) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

4. Где и когда внедрено (наименование учреждения, дата начала внедрения)

\_\_\_\_\_

5. Результаты применения метода за период с \_\_\_\_\_ по \_\_\_\_\_.

положительные (кол-во наблюдений) \_\_\_\_\_

неопределенные (кол-во наблюдений) \_\_\_\_\_

отрицательные (кол-во наблюдений) \_\_\_\_\_

6. Эффективность внедрения (сокращение продолжительности пребывания в стационаре и временной нетрудоспособности, снижение инвалидности, экономический эффект и др. показатели) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

7. Заключение, предложения: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

«\_\_» \_\_\_\_\_ 200\_\_ г.

Ответственные за внедрение

\_\_\_\_\_  
(должность, ФИО)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

Научное издание

**Красавцев Евгений Львович  
Жаворонок Сергей Владимирович  
Мицура Виктор Михайлович**

**СПОСОБ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНО-ТЕРАПИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

**Инструкция по применению**

**Редактор *Т. Ф. Рулинская*  
Компьютерная верстка *А. М. Елисеева***

Подписано в печать 28. 01. 2008  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 65 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Таймс»  
Усл. печ. л. 0,7. Уч.-изд. л. 0,76. Тираж 50 экз. Заказ № 46

Издатель и полиграфическое исполнение  
Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5  
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004

