

Опыт лечения препаратами интерферонов больных с хроническим гепатитом С

Красавцев Е.Л.,
Жаворонок С.В.,
Мицура В. М.,
Павлович И. Л.,
Красавцева Л. М.

ГГМУ,
Инфекционная ОКБ,
Гомель

Тактика лечения больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) определяется данными, накопленными за последние годы и изложенными в заключениях Европейских, Американского и Российского консенсусов по гепатиту С и гепатиту В [2, 14, 19, 23]. Однако быстрый темп накопления научных данных, привлечение в исследования крупных коллективов клиницистов и ученых не вызывает сомнений в необходимости не только усовершенствования настоящих возможностей лечения этих пациентов, но и создания принципиально новых методов и средств терапии. Основу противовирусной терапии ХВГ составляет интерферон- α , который применяется для лечения гепатитов с 1976 года и последние 20 лет не имеет альтернативы [1, 9]. На международной консенсус-конференции по вирусному гепатиту (Париж, 1999) были выработаны показания к противовирусной терапии, которые в настоящее время характеризуют как наблюдательные и выжидательные [14]. Учитывая, что гепатит С не всегда прогрессирует, эксперты постановили, что показаниями к этиотропной терапии HCV-инфекции являются:

1. Выявление РНК HCV.
2. Гистологически – умеренная/тяжелая активность и/или фиброз.
3. Любого возраст. Для детей такие же показания, как и для взрослых, за исключением маленьких детей (первые два года жизни), где надо учитывать возможность задержки роста. У пожилых – учитывать общее состояние здоровья, в особенности – сердечно-сосудистой системы.
4. Цирроз печени без декомпенсации – для снижения риска развития ГЦК.

В последнее время были унифицированы критерии оценки эффективности с выделением биохимического (нормализация АЛТ) и вирусологического ответа (элиминация РНК или снижение титра РНК ВГС на 2 порядка и более). При этом выделяют следующие варианты [14]:

1. Ранний ответ – спустя 12 недель от начала терапии.
2. Первичный ответ – на момент завершения лечения.
3. Устойчивый ответ – через 6 месяцев после окончания терапии.
4. Длительный ответ – через 12 месяцев.
5. Не ответ.
6. Частичный ответ – только биохимический.

Однако, несмотря на накопленный опыт в лечении ХВГ, окончательно не найдены оптимальные режимы дозирования и длительности лечения [4, 8, 9, 15, 22, 27]. Наиболее сложной является ситуация с лечением HCV-инфекции препаратами ИФН. Известно, что лишь 15–20 % больных имеют устойчивый ответ после проведенного первичного курса ИФН-терапии и 40–50 % – транзиторный ответ [3, 7, 14].

До сих пор остается дискуссионным вопрос, касающийся сроков начала терапии HCV, доз и длительности лечения, правомерности лечения больных в латентной фазе HCV-инфекции с нормальным уровнем трансаминаз [5, 10, 15, 18, 21, 24, 26].

Обобщая данные многочисленных публикаций отечественных и зарубежных авторов, можно сказать, что в последнее время наметилась тенденция к увеличению доз ИФН и удлинению сроков терапии до 12–24 меся-

цев, применению комбинированной терапии с использованием различных противовирусных препаратов и иммуномодуляторов (стандартом терапии является применение препаратов интерферонов с рибавирином) [6, 12, 11, 13, 16, 17, 20, 22, 25].

В целом, несмотря на имеющиеся показания и противопоказания к ИФН-терапии, ясно, что каждый больной требует индивидуального подхода, а назначенное лечение препаратами ИФН должно быть осмотрительным и обоснованным.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования был анализ эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у больных с различными морфологическими изменениями в печени, отдаленных исходов этиотропной терапии хронического гепатита С, поиск прогностических факторов эффективности этой терапии при изучении уровня некоторых цитокинов в сыворотке крови и наличия анти-HCV IgM и анти-NS5.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено сравнение эффективности терапии препаратами ИФН (применялись различные схемы лечения – как монотерапия в разных режимах, так и комбинированная с препаратами рибавирином и ронколейкином, из-за разнообразия схем лечения оценка их эффективности у больных с различными гистологическими изменениями не проводилась) у 53 больных ХГС, которым была проведена пункционная биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Среди этих пациентов было 29 мужчин и 24 женщины в возрасте от 14 до 62 лет. Оценка результатов биопсии проводилась по В. В. Серову и Л. О. Севергиной [22] с определением гистологического индекса степени активности (ГИСА) и гистологического индекса стадии хронизации (ГИСХ). Диагноз у всех больных был верифицирован путем обнаружения РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

После окончания терапии препаратами интерферонов наблюдалось 62 пациента (28 женщин и 34 мужчины) в возрасте от 3

до 54 лет. Диагноз был подтвержден у всех больных обнаружением РНК HCV до начала проведения противовирусной терапии. Препараты ИФН назначались пациентам с 1996 года, когда эти препараты стали применяться в Республике Беларусь для лечения ХГС, и в это время предлагались разнообразные показания и различные схемы лечения. Этим объясняется, что некоторые больные получали ИФН при отсутствии биохимической активности (5 человек) и 6-месячные курсы при раннем вирусологическом ответе (23 пациента). Больных с минимальной биохимической активностью было 15, умеренной – 40 и с высокой – 2. В течение 12 месяцев терапия препаратами ИФН проводилась 29 пациентам, 10 больным эта терапия была отменена после 3 месяцев лечения препаратами ИФН в связи с неэффективностью. Остальным терапия ИФН проводилась в течение 6 месяцев. Комбинированную терапию с рибавирином получали 10 пациентов, с ронколейкином – 14, одновременно препараты ИФН, рибавирин и ронколейкин, применялись у 7 больных. Высокие начальные дозы (6 млн МЕ препаратов ИФН) в стандартном режиме (3 раза в неделю) назначались 17 больным, остальные (14 человек) получали стандартную схему лечения ИФН (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю).

Сыворотки крови 48 больных ХГС, подтвержденных также обнаружением маркеров HCV-инфекции, получивших препараты интерферона, исследовались методом ИФА на определение антител к белку NS5 HCV и антител к HCV класса IgM (анти-HCV IgM). Проводилась качественная оценка результатов иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями по применению данных тест-систем.

Содержание цитокинов ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α определялось в сыворотках крови 23 больных ХГС на фоне интерферонотерапии методом иммуноферментного анализа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения хронического гепатита С у больных с различными морфологическими изменениями в печени. Среди пациентов (4 человека), у которых при морфологическом исследовании не выявля-

но признаков гистологической активности не было зарегистрировано ни одного раннего биохимического ответа, и у одного больного выявлялся ранний вирусологический ответ, другим больным в эти сроки вирусологическое исследование не проводилось. Лечение одного пациента было прекращено в связи с его отказом после трёх месяцев лечения. При обследовании пациентов на 6-м месяце лечения биохимический ответ был у одного из 3 больных, а вирусологический ответ – у одного из двух больных, которым вирусологическое исследование было проведено. Лечение одного больного прекращено на этом сроке в связи с неэффективностью. Первичный вирусологический и биохимический ответ наблюдался также у одного из двух пациентов. У одного пациента РНК HCV была обнаружена через год после окончания лечения, другие пациенты это исследование не проводили. У этого же больного наблюдался устойчивый биохимический ответ и ещё у одного были повышенные показатели АЛТ в эти сроки. У пациентов, при морфологическом исследовании которых, выявлялась слабая степень активности (36 человек), ранний вирусологический ответ регистрировался у 9 из 21 (42,9 %) пациентов, которым проводилось вирусологическое исследование, а ранний биохимический ответ – у 22 из 36 (61,1 %). В сроке лечения 6 месяцев вирусологический ответ был у 9 из 19 (47,4 %) пациентов, которым это исследование было проведено, а биохимический ответ – у 20 из 32 (62,5 %). Другим пациентам лечение было отменено на сроке 3 месяца в связи с неэффективностью, также лечение было прекращено по этой причине и в связи с окончанием лечения ещё 16 больным после 6 месяцев лечения. Первичный вирусологический ответ у этих пациентов выявлялся у 4 из 7 (57,1 %), а биохимический – у 10 из 16 (62,5 %). У 19 пациентов определялась РНК HCV через 6–12 месяцев после окончания лечения. Устойчивый или длительный вирусологический ответ был у 5 из них (26,3 %), биохимический – у 12 из 14 (85,7 %).

У пациентов с умеренной степенью активности (12 человек) ранний вирусологический ответ определялся у 7 из 11 (63,6 %) больных, которым проводилась вирусологическое исследование на 3-м месяце лечения, а ранний био-

химический ответ – у 6 из 12 (50 %). Через 6 месяцев лечения ни у одного из 5 больных, которым проводилось вирусологическое исследование, не отмечалось вирусологического ответа, а биохимический ответ был у 4 из 12 (33,3 %). Лечение в течение года получили 6 больных. Первичный биохимический ответ был только у одного из них, а первичный вирусологический ответ не наблюдался (проведено в эти сроки лишь одно вирусологическое исследование). Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 2 из 7 пациентов, у которых РНК HCV исследовалась после окончания лечения (28,6 %), а биохимический ответ – у 4 из 5 (80 %).

У единственного больного с выраженной степенью активности отмечался ранний вирусологический ответ, но нормализации активности АЛТ не наблюдалось ни в 3, ни в 6 месяцев. Срок лечения у этого пациента был 6 месяцев. Вирусологического исследования через 6 и 12 месяцев лечения не проводилось. Но РНК HCV у этого больного не выявлялась через 6 месяцев после окончания лечения при биохимическом не-ответе.

Среди пациентов, у которых не обнаруживалось признаков фиброза (8 человек), ранний (на третьем месяце лечения) вирусологический ответ был лишь у одного больного из 4 (25 %), которым вирусологическое исследование проводилось в эти сроки. Биохимический ответ на третьем месяце лечения был зарегистрирован у этих пациентов у 4 из 8 (50 %). Одному больному терапия была отменена в связи с неэффективностью. После 6 месяцев лечения вирусологический ответ был зарегистрирован у 2 больных из 5 (40 %) с проведённым вирусологическим исследованием, а биохимический – у 4 из 7 (57,1 %). Лечение в течение года получили 3 больных. Первичный вирусологический и биохимический ответ был у 2 (66,7 %). РНК HCV обнаруживалась через 6 месяцев после окончания лечения у одного из этих пациентов (другим больным эти исследования не проводились), в эти сроки у этого же больного отмечались повышенные цифры АЛТ.

У больных со слабым фиброзом (21 человек) ранний вирусологический ответ наблюдался у 7 из 12 (58,3 %), а биохимический – у 14 из 21 (66,7 %). Одному пациенту терапия

препаратами интерферона была отменена из-за неэффективности. После 6 месяцев лечения вирусологический ответ был у 4 больных из 11 (36,3 %), биохимический – у 11 из 20 (55 %). Препараты интерферонов в течение года получили 12 пациентов. Первичный вирусологический ответ выявлялся у 4 из 7 (57,1 %) больных, которым проводилось вирусологическое исследование, а первичный биохимический ответ – только у 3 из 12 (25 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ наблюдался у 4 из 15 (26,7 %) больных, которым удалось провести это исследование. Биохимический ответ в эти сроки регистрировался у 10 пациентов из 12 (83,3 %).

Среди 12 больных с умеренной степенью фиброза ранний вирусологический ответ наблюдался у 3 пациентов из 7 (42,9 %), которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки. Ранний биохимический ответ у этих больных регистрировался у 7 из 12 (58,3 %). Четырём пациентам лечение было прекращено в связи с неэффективностью. После 6 месяцев лечения вирусологический ответ был у 1 больного из 4 (25 %), а биохимический – у 5 из 8 (62,5 %). Курс лечения в течение года получили 3 больных. Первичный вирусологический и биохимический ответ обнаруживался у 2 из них (66,7 %). Устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 3 из 5 (60 %) пациентов, которым проводилось вирусологическое исследование через 6 или 12 месяцев после окончания лечения. Биохимический ответ в эти сроки определялся у 2 больных, другие это исследование не проводили.

Больных с тяжёлым фиброзом было двое. Ранний вирусологический ответ был у одного из них, а у другого наблюдался ранний биохимический ответ при вирусологическом не-ответе. После 6 месяцев лечения препаратами интерферонов у одного пациента был вирусологический и биохимический ответ, у второго – только вирусологический и на этом сроке терапия была ему закончена. В течение года лечение получил лишь один больной. Первичного биохимического ответа у него не выявлялось, несмотря на то, что после 3 и 6 месяцев лечения активность АЛТ была в норме, вирусологическое исследование через 12 месяцев после начала лечения не проводи-

лось. Устойчивый вирусологический и биохимический ответ, однако, у него был зарегистрирован.

Терапия препаратами интерферонов была назначена 8 пациентам, у которых при гистологическом исследовании биоптата печени обнаруживался цирроз. Ранний вирусологический ответ у этих больных зарегистрирован был у 4 из 7 (57,1 %), а биохимический – у 2 из 8 (25 %). Четырём пациентам терапия была отменена в связи с неэффективностью. После 6 месяцев лечения у оставшихся на лечении пациентов не отмечалось ни вирусологического ответа (проведено определение РНК HCV у 2 больных), ни биохимического (4 наблюдения). В течение года лечение препаратами интерферонов получил один пациент. Ему вирусологическое обследование не проводилось в эти сроки (но был зарегистрирован ранний вирусологический ответ) и впервые за время лечения был достигнут биохимический ответ. Четырём пациентам РНК HCV определялась после окончания лечения через 6 или 12 месяцев, и ни у одного из них не было устойчивого или длительного вирусологического ответа. Биохимический длительный или устойчивый ответ наблюдался у 3 больных из 8 (37,5 %).

Среди пациентов с устойчивым или длительным вирусологическим ответом (10 человек) больных со слабой активностью в биоптате печени было 6 (60 %), умеренной – 3 (30 %), выраженной – 1 (10 %). Примерно таким же было распределение больных по гистологической активности среди пациентов с ХГС, у которых не произошло исчезновение РНК HCV через 6 и более месяцев после окончания терапии (70 % больных со слабой активностью и 30 % с умеренной активностью, всего было 20 пациентов). При сравнении по степени фиброза среди больных с устойчивым или длительным вирусологическим ответом и с его отсутствием больше пациентов с циррозом было среди неответивших. Так, среди пациентов с устойчивым или длительным вирусологическим ответом больной циррозом печени был лишь один (10 %), а среди неответивших – 4 (20 %). Но среди ответивших на лечение исчезновением РНК HCV после лечения было больше пациентов с умеренным фиброзом (30 %), чем

среди неответивших (15 %).

Среди ответивших на лечение нормализацией активности АЛТ через 6 месяцев и более после лечения препаратами интерферона было меньше больных циррозом (15,8 %), чем среди неответивших (50 %). Только среди ответивших нормализацией АЛТ в эти сроки были больные с умеренным (10,5 %) и тяжелым фиброзом (5,3 %). Среди неответивших оставшуюся половину составили больные без признаков фиброза (20 %) и со слабым фиброзом (30 %). Достоверно больше ($p=0,0384$) было пациентов со слабой степенью активностью (84,2 %) среди ответивших на лечение нормализацией АЛТ, чем среди неответивших (44,4 %). Среди неответивших нормализацией АЛТ в эти сроки было больше пациентов с умеренной активностью (33,3 %; 10,5 % – у ответивших) и только в этой группе был пациент с высокой биохимической активностью.

Оценка вирусологического ответа после терапии препаратами интерферонов хронического гепатита С. Устойчивый или длительный вирусологический ответ был зарегистрирован лишь у 17 (27,4 %) человек. Среди них было 12 (70,6 %) мужчин и 5 (29,4 %) женщины. Возраст этих больных составлял от 7 до 53 лет, больных старше 30 лет было 5 (35,2 %). Пациентов с минимальной активностью было 4 (23,5 %), умеренной активностью – 12 (70,6 %) и один больной был с высокой активностью. Среди этих лиц курс лечения в течение 12 месяцев был проведен у 12 (70,6 %), в течение 6 месяцев – у 3, у двух пациентов препараты интерферонов были отменены через 3 месяца лечения в связи с их неэффективностью. Трое (17,7 %) из этих пациентов получали комбинированную терапию препаратов интерферонов с рибавирином, 4 (23,5 %) – с ронколейкином, 3 (17,7 %) – монотерапию препаратами интерферонов по 3 млн МЕ и у 5 (29,4 %) были использованы высокие начальные дозы – по 6 млн МЕ препаратов интерферонов 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Следует отметить, что у 7 (41,2 %) из них за время лечения (в различные сроки) определялась РНК HCV.

Среди лиц, у которых не было устойчивого или длительного вирусологического ответа (45 человек), было 22 (48,9 %) женщины

и 23 (51,1 %) мужчины в возрасте от 3 до 54 лет. Следует отметить, что старше 30 лет было 24 (53,3 %) пациентов. Больных с нормальной активностью АЛТ было 5 (11,1 %), минимальной активностью – 11 (24,4 %), умеренной активностью – 28 (62,2 %). Курс лечения препаратами интерферонов в течение 12 месяцев получили 17 (37,8 %) пациентов, что достоверно ($p<0,05$) отличается от группы пациентов с устойчивым или длительным вирусологическим ответом, в течение 6 месяцев – 20 (44,4 %), 8 (17,8 %) больным препараты интерферонов были отменены через 3 месяца в связи с неэффективностью лечения. Комбинированную терапию с рибавирином получали 7 (15,5 %) пациентов, с ронколейкином – 10 (22,2 %), с рибавирином и ронколейкином – 5 (11,1 %), 11 (24,4 %) – монотерапию препаратами интерферонов по 3 млн МЕ и у 12 (26,7 %) были использованы высокие начальные дозы – по 6 млн МЕ препаратов интерферонов в течение 3 месяцев. После 3 месяцев лечения ранний вирусологический ответ был у 18 из 32 пациентов, после 6 месяцев лечения – у 5 из 24, а первичный вирусологический ответ – у 5 из 10.

Возможные прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С. Для оценки прогностической значимости уровней цитокинов в сыворотке крови больных ХГС перед началом интерферонотерапии ретроспективно оценивались уровни цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-1 β и ФНО- α) у лиц, впоследствии ответивших, либо не ответивших на курс терапии α -ИФН. По ответу на интерферонотерапию больные были разделены на 2 группы: вирусологический или биохимический ответ ($n=12$) и отсутствие вирусологического и биохимического ответа ($n=11$). Сравнение уровней цитокинов в данных группах проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

У лиц, ответивших на курс интерферонотерапии, уровень ИЛ-4 составил 13,34 пг/мл, ИЛ-1 β – 31,62 пг/мл, ФНО- α – 47,72 пг/мл. У не ответивших – 81,93 ($p=0,023$), 202,83 ($p=0,011$) и 76,7 ($p=0,031$) пг/мл соответственно. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в группе не ответивших на терапию свидетельствуют о длительной активации макрофагов вследствие

Таблица 1

Сравнение частоты выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM у больных ХГС I и II групп

Группы больных	Анти-NS5+, % (N)	Анти-HCV IgM+, % (N)
I группа	68,6 ± 4,3 (118)	57,0 ± 5,3 (86)
II группа	51,7 ± 6,6 (58)	35,7 ± 6,4 (56)
p	0,028	0,013

персистирования в организме HCV у этих больных.

Для изучения влияния интерферонотерапии на антителообразование проведено сравнение частоты выявления специфических антител у больных, получающих патогенетическую терапию (I группа, 118 больных) и после 3–6 месяцев интерферонотерапии (II группа, 58 больных). Сравнение частоты выявления анти-NS5 и анти-HCV IgM у больных I и II групп проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (таблица 1).

Значимо реже ($p < 0,05$) анти-NS5 и анти-HCV IgM регистрировались во II группе. По нашему мнению, этиотропная терапия препаратами α -ИФН подавляет вирусную репликацию, что приводит к снижению образования специфических антител. Антитела к NS5 и антитела к HCV класса IgM могут считаться дополнительными маркерами вирусной репликации и активности процесса, в том числе при этиотропной терапии ХГС.

Для выявления возможной связи между обнаружением специфических антител и исходом интерферонотерапии ретроспективно проанализирована частота выявления антител анти-NS5 и анти-HCV IgM до начала интерферонотерапии в зависимости от вирусологического ответа (отрицательный результат РНК HCV методом ПЦР) к завершению курса лечения у больных II группы. При этом из 48 больных вирусологический ответ (ВО)

на терапию зарегистрирован у 16 (33,3%), а отсутствие вирусологического ответа (вирусологический неответ, ВН) – у 32 (66,7%). Антитела к NS5-белку HCV выявлялись у 28 из 48 больных (58,3%), анти-HCV IgM – у 22 из 48 больных (45,8%). Оценка значимости различия частот наблюдений в четырехпольных таблицах проводилась с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Вирусологический ответ на интерферонотерапию значимо чаще ($p < 0,05$) ассоциировался с отсутствием анти-NS5 (62,5%) и анти-HCV IgM (75,0%), в то же время у не ответивших чаще выявлялись анти-NS5 (68,7%) и анти-HCV IgM (56,3%). Нами подтверждается мнение, что наличие и титры антител к NS5 белку HCV могут отражать эффективность терапии α -ИФН, причем их повышенные значения характерны для лиц, не отвечающих на терапию α -ИФН [27, 31].

У 18 больных II группы определение антител к HCV проводилось в динамике: до назначения интерферонотерапии и на ее фоне (через 3–9 месяцев). Антитела к NS5-белку выявлялись у 11 больных до начала терапии и сохранялись у тех же больных на фоне лечения. Анти-HCV IgM выявлялись у 8 из 18 больных перед курсом интерферонотерапии. При этом у 6 человек анти-HCV IgM продолжали выявляться и в динамике терапии, а у 2 антитела в динамике не выявлены (у обоих паци-

Таблица 2

Выявление анти-NS5 и анти-HCV IgM

в зависимости от вирусологического ответа на интерферонотерапию у больных ХГС

Вирусологический ответ	Анти-NS5 +	Анти-NS5 -	Анти-HCV IgM +	Анти-HCV IgM -
ответ (n=16)	6 (37,5 %)	10 (62,5 %)	4 (25,0 %)	12 (75,0 %)
не ответ (n=32)	22 (68,7 %)	10 (31,3 %)	18 (56,3 %)	14 (43,7 %)
χ^2 , p	$\chi^2 = 4,29$; p = 0,038		$\chi^2 = 4,20$; p = 0,040	

ентов был достигнут вирусологический ответ к окончанию 12-месячного курса терапии). Из 10 пациентов, не имевших изначально анти-HCV IgM, у 5 в динамике они также не были выявлены, а у 5 – антитела стали положительными (у 3 вирусологический ответ не был достигнут, у 2 был вирусологический ответ к окончанию 12-месячного курса терапии, однако у 1 из них вскоре после завершения курса терапии развился рецидив).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лечения препаратами интерферона была наибольшей по оценке устойчивого или длительного вирусологического ответа у больных ХГС с умеренной степенью фиброза. Среди пациентов с минимальной и умеренной степенью активности и слабым фиброзом устойчивый и длительный вирусологический ответ регистрировался примерно с одинаковой частотой. У больных циррозом печени, обусловленного вирусом гепатита С, устойчивый или длительный вирусологический ответ не наблюдался ни в одном случае. Первичный вирусологический ответ был примерно одинаковым у пациентов со слабым и умеренным склерозом и без признаков фиброза в ткани печени и слабой степенью активности. Первичный биохимический ответ чаще встречался у пациентов с минимальной степенью активности и умеренной степенью склероза.

Устойчивый или длительный вирусологический ответ после лечения препаратами интерферонов наблюдался как у больных с отрицательными результатами выявления РНК HCV на фоне лечения, так и с положительными. Отрицательные результаты при обнаружении РНК HCV во время лечения не всегда соответствовали устойчивому или длительному вирусологическому ответу после окончания лечения. К устойчивому или длительному вирусологическому ответу достоверно чаще приводили 12-месячные курсы терапии. Чаще устойчивый или длительный вирусологический ответ наблюдался у мужчин, у молодых (до 30 лет) и при использовании высоких начальных доз. Вирусологический ответ на курс интерферонотерапии значимо чаще ассоциировался с отсутствием анти-NS5 (62,5 %, $p=0,038$) и анти-HCV IgM (75,0 %, $p=0,040$). Антитела к NS5 и анти-HCV IgM могут использоваться и в качестве прогностических факторов эффективности интерферонотерапии. У лиц, не ответивших на интерферонотерапию, уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , а также ИЛ-4 были выше, чем у ответивших. Поэтому лекарственные препараты, способные снижать продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами, а также активировать T χ 1, могут повысить эффективность терапии препаратами α -ИФН.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Л. В., Кузнецов В. П. Современные лекарственные формы интерферона и их клинические свойства. / Антибиотики и химиотер. – 2002. – Т. 47, № 11. – С. 30–37.
2. Гепатит С (диагностика, эпидемиология, лечение, профилактика) (Российский консенсус). / Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Инф. бюл. – 2000. – № 3. – С. 3–9.
3. Ключарева А. А. Современные подходы к лечению хронических вирусных гепатитов В и С. / Медицинские новости. – 2000. – № 11. – С. 7–12.
4. Крель П. Е. Противовирусная терапия хронических заболеваний печени. / Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1997 – № 3. – С. 84–88.
5. Латентная фаза хронического гепатита С: критерии диагностики и терапевтическая тактика. / С. Н. Соринсон, О. В. Корочкина, Ю. Е. Жданов и др. // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Инф. бюл. – 1999. – № 1. – С. 17–21.
6. Подымова С. Д., Буеверов А. О. Современный взгляд на перспективы диагностики и лечения гепатита С. / Клин. фармакол. и тер. – 1996 – № 1 – С. 28–31.

7. Хронический вирусный гепатит. / Под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.
8. Подымова С. В. Проблема хронических вирусных гепатитов (диагностика и лечение). / Росс. мед. журн. – 1996, – № 11. – С. 74–77.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. (Пер. с англ.) – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
10. Colombo M., Lampertico P., Rumi M. Multicentre randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2b in patients with acute non-A, non-B type hepatitis after transfusion // Gut. – 1993. – № 34 (Suppl.2). – S. 141.
11. Comparative efficacy of interferon alpha in cirrhotic and non-cirrhotic patients with non-A, non-B hepatitis. / P. Jont, F. Roudot-Thoroval, D. Dhumeaux et al. // Gastroenterol. – 1994. – № 106. – P. 686–690.
12. A randomized trial comparing different alpha-interferon-2b different dose and duration as therapy for chronic hepatitis C. / Fruili-Venezi-Giolia (FGV) HCV Study group, Italy. // Hepatol. – 1997. – Vol. 26 (Suppl.1). – CO 1/107, 204 p.
13. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. / N.P. Lam, A. U. Neumann, D.R. Gretch et al. // Hepatology. – 1997. – Vol. 26, № 1. – P. 226–231.
14. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. / J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30, Suppl № 2. – P. 956–961.
15. Hoofnagle J. H., Di Bisceglie A. M. The treatment of chronic viral hepatitis. / N. Engl J. Med. – 1997. – Vol. 336 (5). – P. 347–356.
16. Interferon alpha therapy for chronic hepatitis: effectiveness of two different dose based on HCV genotype. / O. Fracassem, M. Tambini, B. Paris et al. // J. Hepatol. – 1997. – Vol. 20 (Suppl. 1) – CO 1/133, 211 p.
17. Interferon alpha-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates / R. Lin, E. Roach, M. Zimmerman et al. // J.Hepatol. – 1995. – Vol. 23 – P. 487–496.
18. Interferon alpha-2b therapy reduces liver fibrosis in chronic non-A, non-B hepatitis: a qualitative histological evaluations. / N. Manabe, M. Chevallier, P. Chossegros et al. // Hepatology. – 1993. – № 18. – P. 1344–1349.
19. International Consensus Conference EASL (European Association for the Study of the Liver), International Consensus Conference on Hepatitis B, 13–14 September 2002, Geneva, Switzerland, Consensus statement. // J.Hepatol. – 2003. – № 38. – P. 533–540.
20. Koff R. Therapy in chronic hepatitis C: say good-bye to the 6-month interferon regiment, hello extended therapy. // Am. J. Gastroenterol. 1996. – Vol. 91. – P. 2073–2075.
21. Marcellin P., Levy S., Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. / Hepatology. – 1997. – Vol. 26, suppl. 1 – P. S133–136.
22. Metaanalysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. / T. Poynard, V. Leroy, M. Cohard et al. // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. – P. 778–789.
23. National Institute of Health USA Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 // Hepatology. – 2002. – Vol. 36., № 5 (Suppl. 1) – P. 2–20.
24. Persistent hepatitis C viraemia predict late relapse after sustained response to interferon alpha in chronic hepatitis C. / L. Chemello, L. Cavaletto, S. Casarin et al. // Ann. Intern. Med. – 1996. – № 124. – P. 1054–1060.
25. Quantitative liver parameters of HCV infection: relation to HCV genotype, viremia and response to interferon treatment. / G. Ballardini, A. Manzin, F. Giostra et al. // J. Hepatology. – 1997. – № 26. – P. 779–89.
26. Randomized controlled trial of interferon alpha-2b in the treatment of Chinese patients with acute posttransfusion hepatitis C. / S. J. Hwang, S. D. Lee, C-Y Chau et al. // J. Hepatol. – 1994. – № 21 (1). – P. 31–36.
27. Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a interferon in chronic hepatitis C. / L. Chemello, P. Boneyyi, L. Cavaletto et al. // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 700–706.