

К ВОПРОСУ ОБ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЯХ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В.

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток

Резюме. Группа больных в количестве 45 человек получала стандартную комбинированную терапию препаратами рекомбинантного IFN- α в сочетании с рибавирином. Положительный эффект стандартного противовирусного лечения у больных ХВГС ассоциировался с повышением уровня IL-2, снижением уровней TNF- α , IL-1 α , IL-12p40, IL-12p70 и IL-10 в периферической сыворотке. Это позволило использовать их в качестве неинвазивных маркеров устойчивого вирусологического ответа в процессе лечения хронической HCV-инфекции.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, цитокины, биоптаты, противовирусная комбинированная терапия.

Sklyar L.Ph., Markelova E.V.

TO THE QUESTION ABOUT IMMUNOLOGIES CRITERIAS OF EFFICIENCY OF ANTIVIRUS THERAPY OF A CHRONIC VIRUS HEPATITES C

Abstract. The group of patients in amount 45 person received the standard combined therapy by preparations of recombinant IFN- α in combination with ribavirin. The positive effect of standard antivirus treatment at patients with chronic HCV-infection associated with increase of level of IL-2, decrease of levels of TNF- α , IL-1 α , IL-12p40, IL-12p70 and IL-10 in peripheral serum. It has allowed to use them as noninvasive markers of the steady virologic answer during treatment of a chronic HCV-infection. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 5-6, pp 673-678)

Введение

Прогрессивное увеличение числа лиц с хронической HCV-инфекцией выдвигает на первый план задачу эффективного лечения этой группы больных и оценки влияния применяемых медикаментозных средств не только на клинико-морфологические показатели, но и на иммунологические параметры. Изучение эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГС) и внедрение перспективных методов лечения являются теми направлениями, которые интенсивно реализуются на протяжении последнего десятилетия.

Комбинация препаратов рекомбинантного IFN- α (rIFN- α) с рибавирином позволяет достигать устойчивого ответа в 36-65% клинических случаев, а комбинированная терапия пегинтерфероном и рибавирином увеличивает вероятность ответа до 84%

[6, 13]. Механизм действия интерферонов при вирусном гепатите связан прежде всего с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами [5, 17, 12]. Благодаря такому системному воздействию достигается подавление репликации вируса (снижение адсорбции, ингибция депротенинизации, индукция клеточных нуклеаз и протеаз, стимуляция интерферогенеза) и элиминация вирусинфицированных клеток с одновременной стимуляцией HLA гепатоцитов, амплификацией киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцией мембраностабилизирующих антител [9]. Сложным путем IFN- α взаимодействует с каскадом цитокинов: он стимулирует выработку Т-хелперами типа 1 IFN- γ и IL-2, подавляет выработку Т-хелперами типа 2 IL-4 и IL-5 [9]. IFN- α обладает также противовоспалительными свойствами, реализуемыми через подавление выработки IL-1, IL-8, TNF- α и стимуляцию выработки IL-10 [11]. Однако показано, что характер и выраженность иммунокорректирующего эффекта IFN- α дозозависимы и при высокодозной терапии он оказывает преимущественно супрессорное действие [15].

Адрес для переписки:

Скляр Лидия Федоровна,
г. Владивосток, ул. Русская, дом 74-Б, кв. 18.
Тел.: (4232) 256-444, 71-65-76.
E-mail: l_f_sklyar@bk.ru

Рибавирин – аналог нуклеозидов активно прерывает репликацию HCV и снижает вирусную нагрузку. Механизм потенцирования эффекта α -интерферонов с помощью рибавирина до конца не ясен. По всей видимости, это связано с ингибированием синтеза вирусной РНК и усилением Th 1 ответа, что чрезвычайно важно при лечении лиц, имеющих неблагоприятные прогностические факторы монотерапии α -интерферонов, а также у больных с рецидивом заболевания [4, 5]. Эффективность комбинации IFN- α с рибавирином, помимо этого, вероятно, обусловлена подавлением рибавирином продукции IL-10, которая характерна для хронической HCV-инфекции [8]. В целом вне зависимости от фактических механизмов рибавирина он действует главным образом, потенцируя различные противовирусные эффекты IFN- α . В связи с этим считается, что механизмы, лежащие в основе резистентности HCV к комбинации IFN- α с рибавирином, вероятно, не отличаются от тех, которые лежат в основе резистентности HCV к IFN- α [2].

Предикторами эффективности этиопатогенетической терапии хронических вирусных гепатитов являются вирусологические и клинико-лабораторные критерии, взаимосвязанные с морфо-функциональным состоянием печени. В многочисленных исследованиях показано, что к благоприятным прогностическим признакам эффективного лечения относятся: отсутствие гистологических признаков цирроза печени, «не 1b» генотип вируса гепатита С, возраст больных моложе 40 лет, низкий уровень вирусной нагрузки, женский пол, отсутствие ожирения и синдрома перегрузки железом, коинфекции другими вирусами (ВИЧ, HBV, вирусами герпетической группы и др.), непродолжительного срока заболевания [1, 3]. Все эти факторы имеют существенное значение, однако не вскрывают интимных механизмов взаимодействия вируса и клеток иммунной системы. Попытки определения иммунологических критериев эффективности терапии, связанных с функцией или морфологией иммунной системы на уровне макроорганизма, фрагментарны и до сих пор не увенчались успехом, однако многими исследователями признается важная роль иммунной системы в процессах как хронизации заболевания, так и элиминации вируса [2, 4]. В связи с чем расшифровка механизмов влияния цитокинов на характер течения воспалительного ответа может позволить разработать методы иммунотерапии, направленные на коррекцию (компенсацию) непосредственной причины дисрегуляции.

Несмотря на успехи комбинированной терапии IFN- α и рибавирином, остается достаточно многочисленная группа больных ХВГС, не отвечающих на лечение или демонстрирующих рецидив заболевания в течение ближайшего времени после прекращения терапии. Кроме этого, интерферонотерапия

по-прежнему сопряжена с развитием побочных эффектов, и они регистрируются у 72%, пролеченных препаратами интерферонов, больных [8].

Целью нашего исследования являлось изучение эффективности комбинированной противовирусной терапии ХВГС с учетом показателей цитокинового профиля.

Материалы и методы

Дизайн исследования – рандомизированное открытое исследование. Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и ориентировочным срокам инфицирования HCV, клинико-биохимическим данным. Группа больных в количестве 45 человек получала стандартную комбинированную терапию препаратами rIFN- α (реальдирон, интрон-А) подкожно в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в сочетании с рибавирином в дозировке, рекомендованной Национальным институтом здоровья (перорально 800-1200 мг/сут.) [10]. Длительность терапии определяли в соответствии с современными рекомендациями по лечению больных с ХВГС: у больных с генотипом 1b (20 человек, 44,4%) интерферонотерапию продолжали 48 недель; пациенты с другими генотипами вируса (25 человек, 55,6%) получали 24-недельную терапию. До начала лечения, в процессе и после лечения проводилось лабораторное тестирование ведущих клинических, биохимических, вирусологических и иммунных параметров. Сроки их тестирования: 1-е исследование – до предполагаемой терапии в период клинико-лабораторного обострения; 2-е исследование – через 3 месяца от начала терапии. Изучение концентрации цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов проводили до планируемой терапии. Выбор срока забора материала для контрольного исследования уровней цитокинов в сыворотке крови не случаен. Он обусловлен сроками контроля эффективности противовирусной терапии через 12 недель (оценка раннего противовирусного ответа), что определяет целесообразность дальнейшего проведения лечения. Оценка показателей цитокинового статуса была проведена ретроспективно после повторного забора материала.

По результатам проведенного лечения ХВГС пациенты были разделены на группы в зависимости от эффективности противовирусного ответа. 1-я группа пациентов состояла из 25 человек (55,6%), у которых был получен ранний вирусологический ответ на проведенную терапию, т.е. через 12 недель на фоне лечения у всех определялась нормальная активность аланин аминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке, отсутствовали признаки репликации HCV по результатам определения РНК HCV посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР). 2-я группа этой же группы больных была представлена 20 пациентами (44,4%), у которых

в указанные сроки лечения определялись положительные результаты ПЦР на протяжении более 3 мес. от начала терапии, т.е. их ранний вирусологический ответ на лечение нельзя было считать доказанным.

Результаты и обсуждение

Данные о содержании исследуемых сывороточных цитокинов (IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IFN- γ и TNF- α) в динамике обследования у больных ХВГС с противовирусной комбинированной терапией представлены в группе как ответивших, так и не ответивших на лечение в табл.1. Нами обнаружено статистически достоверное различие в содержании цитокинов в подгруппах исследуемых больных до лечения и контроле (группе здоровых лиц). При этом наблюдались различия между результатами по уровню концентрации некоторых цитокинов в группах больных после 12 недель лечения с показателями как в группе контроля, так и с их уровнем до лечения. Отмечено, что содержание

IL-1 α в сыворотке крови у больных, не ответивших на терапию, не изменилось в динамике лечения в отличие от пациентов 1-й группы, где наблюдалось снижение содержания изучаемого цитокина почти в 5 раз ($3,8 \pm 0,5$ пг/мл против $0,8 \pm 0,05$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Уровень концентрации IL-2 также не претерпевал изменений в динамике до и после лечения у больных 2-й группы ($0,19 \pm 0,04$ пг/мл и $0,21 \pm 0,03$ пг/мл соответственно, $p > 0,05$) и статистически достоверно был отличен от аналогичного показателя у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$), ответивших на лечение. Кроме этого, после 12-недельного курса лечения у больных, не ответивших на лечение, отмечалось также отсутствие достоверного изменения ($p > 0,05$) концентраций IL-12p70 и TNF- α в отличие от пациентов, ответивших на терапию, у которых изучаемые показатели достоверно отличались от исходных до лечения ($p < 0,05$).

При изучении локального спектра исследуемых цитокинов непосредственно в гепатобиоптатах обнаружено достоверное различие изучаемых показате-

Табл.1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХВГС ДО И ПОСЛЕ 12-НЕДЕЛЬНОГО КУРСА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (ПГ/МЛ)

Показатели	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=20)		Контроль (n=50)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
IL-1 α	$4,1 \pm 0,7$ $p < 0,01$	$0,8 \pm 0,05$ $p < 0,01$ $p^* < 0,05$	$5,2 \pm 1,1$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$3,8 \pm 0,5$ $p < 0,01$ $p^* > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,53 \pm 0,04$
IL-2	$0,1 \pm 0,02$ $P < 0,05$	$0,51 \pm 0,03$ $p > 0,05$ $p^* < 0,05$	$0,19 \pm 0,04$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$0,21 \pm 0,03$ $p < 0,05$ $p^* > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,8 \pm 0,34$
IL-4	$9,3 \pm 0,7$ $p < 0,05$	$7,8 \pm 0,4$ $p < 0,05$ $p^* > 0,05$	$10,0 \pm 1,2$ $p < 0,01$ $P_1 > 0,05$	$8,9 \pm 1,6$ $p < 0,01$ $p^* > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$3,24 \pm 0,44$
IL-10	$98,7 \pm 11,7$ $p < 0,01$	$46,8 \pm 12,9$ $p < 0,01$ $p^* < 0,05$	$87,5 \pm 16,7$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,01$	$59,8 \pm 10,8$ $p < 0,01$ $p^* > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$13,9 \pm 0,7$
IL-12p40	$289,8 \pm 34,6$ $p < 0,001$	$134,8 \pm 21,7$ $p < 0,01$ $p^* < 0,05$	$245,8 \pm 33,7$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$178 \pm 29,6$ $p < 0,01$ $p^* < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$54,8 \pm 4,5$
IL-12p70	$45,8 \pm 14,6$ $p < 0,01$	$11,9 \pm 3,1$ $p < 0,01$ $p^* < 0,05$	$41,8 \pm 4,0$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$31,2 \pm 6,8$ $p < 0,01$ $p^* > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$6,3 \pm 1,2$
IFN- γ	$4,1 \pm 1,7$ $p < 0,01$	$7,3 \pm 1,4$ $p < 0,01$ $p^* > 0,05$	$5,2 \pm 2,3$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$4,8 \pm 1,1$ $p < 0,01$ $p^* > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$14,31 \pm 1,7$
TNF- α	$21,6 \pm 1,1$ $p < 0,01$	$10,8 \pm 1,5$ $p < 0,01$ $p^* < 0,05$	$23,8 \pm 1,5$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$22,2 \pm 2,5$ $p < 0,01$ $p^* > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$4,27 \pm 1,23$

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров;

p* - по сравнению с аналогичными параметрами одной группы; p₁ – по сравнению с аналогичными параметрами у пациентов ХВГС разных групп.

телей в обеих группах (табл. 2). Исходный уровень концентрации IL-1 α во второй группе пациентов, не ответивших на лечение, почти в два раза превышал значения исследуемых показателей в 1-й группе больных (76,8 \pm 15,8 пг/мл против 36,6 \pm 11,3 пг/мл соответственно, $p < 0,01$). Кроме того, зафиксировано высокое содержание IL-4, TNF- α , IL-12p70 в супернатантах гепатобиоптатов больных 2-й группы ($p < 0,01$), по сравнению с показателями исследуемых цитокинов у пациентов противоположной группы, ответивших на лечение. При этом исследуемые параметры значительно превышали значения как в контроле, так и в группе сравнения (1-й). Содержание исходного уровня IL-2 в супернатантах гепатобиоптатов было минимальным у пациентов 2-й группы и достоверно отличалось от показателей данного цитокина у больных сравниваемой группы и здоровых (5,2 \pm 1,3 пг/мл против 13,6 \pm 3,8 пг/мл и 29,0 \pm 2,8 пг/мл соответственно, $p < 0,01$ и $p < 0,01$). Аналогичная динамика изменений наблюдалась при анализе содержания IFN- γ в супернатантах гепатобиоптатов исследуемых групп (табл. 2).

Выявленные изменения в динамике содержания цитокинов на фоне проводимой комбинированной противовирусной терапии свидетельствуют о разнонаправленном характере их профиля у больных ХВГС в зависимости от вирусологического ответа (табл. 3). Выявленная разнородность показателей цитокинов могла отражать различное функциональ-

ное состояние Т-лимфоцитов у больных со сниженной и сохранной пролиферативной активностью Т-клеток в ответ на комбинированную интерферонотерапию. В связи с чем пациентов мы условно обозначили как «реактивные» и «анергичные» больные, соответственно. Критериями отнесения в группу «анергичных» больных служил как уровень содержания локальных цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов до лечения, так и уровень представленных цитокинов в сыворотке крови через 12 недель после лечения. Установлено, что у «анергичных» больных концентрации IL-2 и IFN- γ значительно снижались, в то время как уровень TNF- α имел тенденцию к увеличению, что является классическим признаком Т-клеточной анергии. Чтобы более точно оценить состояние цитокинового баланса, были сравнены индексы соотношения некоторых сывороточных цитокинов в исследуемых группах с такими у здоровых доноров в процессе лечения. По сравнению со здоровыми донорами у пациентов из группы «реактивных» больных отмечалось достоверное снижение индексов IL-1 α /IL-10 (0,02 \pm 0,005 против 0,04 \pm 0,01, $p < 0,05$), TNF- α /IL-10 (0,23 \pm 0,02 против 0,31 \pm 0,01, $p < 0,05$), IL-12p70/IL-10 (0,25 \pm 0,08 против 0,45 \pm 0,09, $p < 0,05$), IFN- γ /IL-4 (0,94 \pm 0,05 против 4,42 \pm 0,2, $p < 0,001$), что позволяло предположить преимущественную активацию Th 2 типа иммунного ответа. Для сравнения, у «анергичных» пациентов соотношения IL-1 α /IL-10,

Табл.2. УРОВНИ ЛОКАЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТАХ ТКАНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХВГС ДО ЛЕЧЕНИЯ (пг/мл)

Показатели (пг/мл)	Контроль (n=10)	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=20)
IL-1 α	16,4 \pm 2,9	36,6 \pm 11,3 $p < 0,05$	76,8 \pm 15,8 $p < 0,01$ $p^* < 0,05$
IL-2	29,0 \pm 2,8	13,6 \pm 3,8 $p < 0,05$	5,2 \pm 1,3 $p < 0,01$ $p^* < 0,05$
IL-4	55,0 \pm 9,4	120,8 \pm 21,4 $p < 0,01$	454,9 \pm 39,5 $p < 0,001$ $p^* < 0,01$
TNF- α	4,9 \pm 1,4	16,4 \pm 4,1 $p < 0,05$	67,4 \pm 26,3 $p < 0,01$ $p^* < 0,05$
IFN- γ	64,4 \pm 2,9	28,9 \pm 5,9 $p < 0,05$	6,8 \pm 1,3 $p < 0,01$ $p^* < 0,01$
IL-10	139,4 \pm 13,2	278 \pm 24,2 $p < 0,01$	232 \pm 65,1 $p < 0,01$ $p^* > 0,05$
IL-12p40	6,8 \pm 0,9	37,9 \pm 9,2 $p < 0,01$	40,6 \pm 6,1 $p < 0,01$ $p^* > 0,05$
IL-12p70	0,27 \pm 0,03	3,1 \pm 1,1 $p < 0,05$	19,9 \pm 5,1 $p < 0,01$ $p^* < 0,05$

Примечание:

p^* - достоверность различий в сравниваемых группах.

p – достоверность различий по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе.

TNF- α /IL-10, IL-12p70/IL-10 значимо не изменялись, однако индекс IFN- γ /IL-4 был также достоверно снижен ($0,54 \pm 0,02$ против $4,42 \pm 0,2$, $p < 0,05$), что не исключает изменения баланса Т-клеток первого и второго типа и у больных с анергией.

При изучении возможных взаимосвязей концентраций цитокинов в сыворотке крови с уровнем их локального содержания в супернатантах гепатобиоптатов в исследуемых группах больных была обнаружена прямая статистически значимая связь между содержаниями IL-1 α , IL-2, IL-12p70 и TNF- α в разных биологических средах ($R=0,61$, $R=0,71$, $R=0,78$ и $R=0,82$ соответственно при $p < 0,05$). Приведенные результаты корреляционного анализа свидетельствуют о возможности использования показателей указанных цитокинов как на системном, так и на локальном уровне для прогностической оценки эффективности планируемого и проводимого противовирусного лечения больных ХВГС.

Результаты исследований локальных уровней цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов до значений IL-1 $\alpha \leq 47,9$ пг/мл, IL-2 $\geq 6,5$ пг/мл, IL-12p70 $\leq 34,5$ пг/мл и TNF- $\alpha \leq 14,8$ пг/мл перед планируемой противовирусной терапией могут служить прогностическими критериями ее эффективности. При невозможности проведения пункционной биопсии результативно проводить мониторинг указанных цитокинов в сыворотке крови через 12 недель от начала лечения. При этом критериями эффективности лечения служат показатели сывороточных цитокинов в пределах значений для IL-1 $\alpha \leq 3,3$ пг/мл, IL-2 $\geq 0,24$ пг/мл, IL-12p70 $\leq 24,4$ пг/мл и TNF- $\alpha \leq 19,7$ пг/мл.

Анализируя спектр медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании у пациентов с ХВГС до лечения обнаружено, что на локальном уровне, непосредственно в супернатантах гепатобиоптатов имеются различия их содержания у пациентов с разным вирусологическим ответом через 12 недель лечения комбинированной противовирусной терапии. Это свидетельствует о том, что отражением разви-

тия иммунных реакций в организме служат события, происходящие в печени, являющейся органом-мишенью для реализации патогенной стратегии HCV. В настоящее время установлено, что поражение печени при ХВГС связано в большей степени с иммуноопосредованными механизмами, чем с уровнем вирусной репликации [6, 15]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что положительный эффект стандартного противовирусного лечения у больных ХВГС ассоциировался с повышением уровня IL-2, снижением уровней TNF- α , IL-1 α , IL-12p40, IL-12p70 и IL-10. При этом он был зафиксирован у пациентов с отсутствием Т-клеточной анергии.

С учетом полученных результатов можно предположить, что эффективность противовирусной терапии прежде всего зависит от функционального состояния Т-клеток и Т-клеточной анергии. Установленная корреляция между содержанием таких цитокинов, как IL-1 α , IL-2, IL-12p70 и TNF- α , непосредственно в ткани печени до лечения и в сыворотке крови через 12 недель от начала комбинированной терапии ХВГС может рассматриваться в качестве прогностических признаков (предикторов) вирусологического ответа на комбинированную противовирусную терапию, не прибегая к биопсии. Выявленный дефект, представленный Т-клеточной анергией у больных ХВГС на фоне проводимой комбинированной противовирусной терапии, служил показанием к назначению иммунокорректирующей терапии у данной категории больных.

Резюмируя вышеизложенные данные, можно заключить, что сведения, накопившиеся за последние несколько лет, о влиянии интерферонотерапии на продукцию цитокинов у больных ХВГС весьма многочисленны и неоднозначны [7, 11, 15]. Мы подтвердили факт снижения содержания в периферической крови IL-10, TNF- α и повышение уровня IL-2, а также впервые установили снижение IL-1 α , IL-12p40 и IL-12p70 у больных, ответивших на интерферонотерапию, что позволило использовать ха-

Табл.3. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ЦИТОКИНОВОМ ПРОФИЛЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ ХВГС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТА ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Группы больных (n=45)	IL-1 α	IL-2	IL-4	IL-10	IL-12p40	IL-12p70	TNF- α	IFN- γ
1-я группа (ответившие на IFN- α терапию, n=25)	↓	↑	-	↓	↓	↓	↓	-
2-я группа (не ответившие на IFN- α терапию, n=20)	-	-	-	-	↓	-	-	-

Примечание. Стрелка вверх (↑) – частота повышения уровня цитокина увеличилась; стрелка вниз (↓) – частота снижения уровня цитокина увеличилась; прочерк (-) – отсутствие частоты изменения уровня цитокина. Изменения определялись сравнением показателей цитокинового профиля до лечения и после 3-х месяцев от начала терапии.

рактёр динамики концентрации сывороточных цитокинов в качестве неинвазивных предикторов и маркеров устойчивого вирусологического ответа в процессе лечения хронической HCV-инфекции. Нами установлено, что в ответ на комбинированную интерферонотерапию динамика изменений цитокинов зависела от функционального состояния Т-лимфоцитов у больных со сниженной и сохранной пролиферативной активностью Т-клеток. В связи с чем в зависимости от уровней содержания локальных цитокинов до лечения и в сыворотке крови после 12 недель лечения нами установлены изменения цитокинового профиля у пациентов с разным вирусологическим ответом через 12 недель от начала лечения, не прибегая к повторной биопсии, что имеет огромное значение для решения вопроса о целесообразности проведения иммунокорректирующей терапии с учетом выявленных нарушений цитокиновой архитектуры. Результаты исследований локальных уровней цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов в пределах: IL-1 α \leq 47,9 пг/мл, IL-2 \geq 6,5 пг/мл, IL-12p70 \leq 34,5 пг/мл и TNF- α \leq 14,8 пг/мл перед планируемой противовирусной терапией могут служить прогностическими критериями ее эффективности. При невозможности проведения пункционной биопсии результативно проводить мониторинг указанных цитокинов в сыворотке крови через 12 недель от начала лечения. При этом критериями эффективности лечения служат показатели сывороточных цитокинов в пределах значений для IL-1 α \leq 3,3 пг/мл, IL-2 \geq 0,24 пг/мл, IL-12p70 \leq 24,4 пг/мл и TNF- α \leq 19,7 пг/мл.

Список литературы

1. Никулкина Е.Н., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н., Игнатова Т.М. Эффективность комбинированной терапии пегинтерфероном альфа-2b (ПегИнтроном) и рибавирином (Ребетолом) первичных больных хроническим гепатитом С // Клинич. фармакология и терапия. – 2004. – Т. 13. - № 2. – С. 48-52.
2. Amaraa R., Mareckova H., Urbanek P. Immunological predictors of different responses to combination therapy with interferon alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis // J. Gastroenterology. 2003. – Vol. 38. - N 3. – P. 254.
3. Berg T., Sarrazin C., Herrmann E. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P. 600-609.
4. Burroughs A.K. Posttransplantation prevention and treatment of recurrent hepatitis C // Liver transpl. – 2000. – Vol. 6 - N 2. – P. 35-40.
5. Craxi A., Licata A. Clinical trial results of peginterferons in combination with ribavirin // Semin. Liver Dis. – 2003. – Vol. 23. - N 1. – P. 35-46.
6. Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 346-355.
7. Gopal D.V., Rabcin J.M., Berk B.S. Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin // Liver transpl. – 2001. – N 7. – P. 181-190.
8. McHutchison J., Gordon S.C., Schiff E.R. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1485-1492.
9. Meurs E. Mechanisms of antiviral action of interferon // Virologie. – 1997. – Vol. 1. – P. 481-498.
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002 // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 2-20.
11. Peters M. Action of cytokines on the immune response and viral interactions: an overview // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P. 909-916.
12. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // Immunological reviews. – 2004. – Vol. 202. – P. 28-32.
13. Poynard T., McHutchison J., Manns M. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – P. 1303-1313.
14. Randall G., Rice C.M. Hepatitis C virus cell culture replication systems: their potential use for the development of antiviral therapies // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2001. - Vol. 14. – P.743-747.
15. Wedemeyer H., Cornberg B., Manns M.P. Immunopathogenesis and therapy of hepatitis C // Liver Immunology / M. ed Gershwin, London: Academic Press. - 2003. – Ch. 16. – P. 223-248.

поступила в редакцию 21.03.2006

принята к печати 17.04.2006