

СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ РЕАФЕРОНОМ

Латаш В.Г., Кузнецов С.И.*

Городская больница № 32, Санкт-Петербург;

*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проводили лечение больных хроническим вирусным гепатитом С препаратом рекомбинантного IFN- α (Реаферон). Курс лечения состоял в ежедневном в/м введении препарата в течение 3-х недель. Суммарная доза составила 52,5 млн. МЕ. Интерферонотерапия способствовала нормализации интерфероновому статусу больных и снижению репликативной активности вируса.

Ключевые слова: интерферонотерапия, Реаферон, хронический вирусный гепатит С, интерфероновый статус.

Latash V.G., Kuznetsov S.I.

INTERFERON SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C UNDER THE INTERFERON THERAPY BY REAFERON

Abstract. Chronic hepatitis C patients were treated by a recombinant IFN- α preparation (Reaferon). The course of treatment included daily intramuscular administration of Reaferon during 3 weeks; total dose was 52.5 million ME. The IFN-therapy contributed to patients IFN-status normalization and decreasing of virus replicative activity. (*Med.Immunol.*, 2003, vol.5, № 5-6, pp 577-582)

Введение

Отличительной чертой вируса гепатита С (HCV) является его генетическая неоднородность. Это связано с постоянной изменчивостью вируса и образованием большого числа генотипов и подтипов, отличающихся друг от друга последовательностью нуклеотидов. По разным классификациям различают до 6 основных генотипов [12] и 80 подтипов HCV [10]. В клинической практике принята основная классификация по 5 генотипам HCV: 1a, 1b, 2a, 2b и 3a [6]. Различия в генотипе определяют тяжесть течения заболевания, влияют на взаимодействие вируса с организмом хозяина, изменяют ответную реакцию на лечение. У молодых лиц чаще обнаруживают генотип 3a, в зрелом и среднем возрасте – 1b [6]. Генотип 1b отличает наиболее агрессивный тип течения, что обусловлено наибольшей скоростью мутаций и низким ответом на противовирусную терапию.

Вирус гепатита С оказывает на гепатоциты цитопатогенное действие и поэтому его персистенция и репликация в гепатоцитах ассоциируется с активностью и прогрессированием патологического процесса в печени [1]. Фазы течения хронического вирусного гепатита С (ХВГ С) – латентная и реактивации, последовательно отражают переход развития хронического гепатита в цирроз печени и/или гепатокарциному.

Латентная фаза характеризуется наличием вирусемии при полном или почти полном отсутствии клинических проявлений, может продолжаться многие годы – до 15-20 лет. Клиника ХВГ С у большинства больных характеризуется умеренно выраженным астеническим и диспепсическим синдромами, гепатомегалией [2]. Из лабораторных показателей периодически отмечается повышение активности АЛАТ в 1,5-2 раза, что определяет «волнообразность» течения заболевания. На этом фоне появляются: прогрессирующее снижение трудоспособности, боли в правом подреберье, умеренная желтуха, лихорадка, похудание, геморрагический синдром, увеличение селезенки и др. Положительная полимеразная цепная реакция на вирусный гепатит С (PCR HCV) об-

Адрес для переписки: Кузнецов С.И.

196158, СПб, ул. Ленсовета 85, кв. 25.

Тел.: 127-78-60 (д.), 275-19-50, 109-60-96 (р.)

наруживается непостоянно, при количественной оценке в относительно невысоких концентрациях. Закономерно в крови определяются анти-HCV IgG, анти-NS4. Анти-HCV IgM, как правило, отсутствуют [6]. В иммунологическом статусе выявляются изменения, характеризующие слабую иммунную реакцию на инфекцию.

Фаза реактивации соответствует началу клинически манифестного ХВГ С. Она характеризуется стабильной вирусемией, большей частью с высоким содержанием РНК HCV. Во время обострения в крови регистрируются анти-HCV IgM, предшествуя пикам повышения АЛАТ. Причем, колебания АЛАТ в известной мере коррелируют с уровнем вирусемии. В клинической картине нередко развиваются многочисленные внепеченочные проявления: васкулиты, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, криоглобулинемия, полимиозит, пневмофиброз, увеит, кератит, тромбоцитопения и др. Они могут обостряться в процессе лечения больных интерфероном [6].

Ниже мы приводим варианты этиотропной терапии ХВГ С с использованием IFN, других цитокинов, индукторов IFN, гормонов, их комбинаций, которые нам удалось обнаружить в научной литературе:

1. α -IFN назначается по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в/м на протяжении 2 месяцев, далее в зависимости от эффективности терапии [1]:

- при нормализации уровня АЛАТ – продолжает введение IFN в первоначальной дозе до 6 месяцев с последующей отменой;

- при снижении уровня АЛАТ, но не до нормы – показано увеличение дозы IFN до 6 млн. МЕ 3 раза в неделю и продление курса до 6 месяцев;

- при отсутствии положительной динамики введение IFN нецелесообразно.

2. α -IFN (Интрон-А) 3-5 млн. МЕ 3 раза в неделю в/м + Рибаверин (Ребетол) от 1000 до 1200 мг/сутки – 10-12 месяцев [5].

3. α -IFN 3-5 млн. МЕ 3 раза в неделю в/м + Ламивудин 150-300 мг 1-2 раз в сутки – 3-4 мес. (или Панцикловир 500 мг 3 раз в сутки - 2 мес.; или Азидотимидин 800 мг/сут. 1,5 мес.; Ремантадин (Амантадин) 20 мг/сут. 3 мес.) [7].

4. В комплексной терапии назначают Виферон-3 или Виферон-4 первые 10 дней ежедневно 2 раза в сутки через 12 часов, далее 3 раза в неделю в течение 6-12 мес. [8***].

5. Человеческий лейкоцитарный интерферон- α 1-2 млн. МЕ 2 раза в неделю в/м и лейкоинтерферон (НФП «Интеркор») 1-2 раза в неделю в/м или в свечах. Вводили поочередно [4].

6. α -IFN + Урсофальк 10-12 мг/кг в течение 6 месяцев [14].

7. IFN- $\alpha 2\beta$ по 3 млн. МЕ п/к 3 раза в неделю + Тимозин α -1 по 1,6 мг п/к 2 раза в неделю в течение 26 недель. [13].

8. IFN + Индометацин [9].

9. В случае низкой активности патологического процесса в печени рекомендуется применение малых доз глюкокортикоидов коротким курсом. Преднизолон назначается по следующей схеме: 60 мг/сут - 2 нед., 40 мг/сут - 2 нед., 20 мг/сут - 2 нед., 2 недели перерыв, в дальнейшем – IFN в выше приведенных дозировках [11].

10. Беталейкин (интерлейкин-1 β) в дозе 6-8 нг/кг в течение 20 дней (10 в/в капельных инъекций через день). Динамика оценивается в течение 12 месяцев [8*].

11. Ронколейкин (интерлейкин-2) в дозе 0,5 мг до 24 инфузий в течение 8-12 недель при монотерапии [8**].

Обращает на себя внимание, что все приведенные схемы лечения с использованием IFN являются весьма продолжительными, занимают от 2 до 12 месяцев, что требует значительных финансовых затрат и при этом не гарантирует эффективности противовирусной терапии.

Цель данного исследования состояла в оценке эффективности краткосрочного курса интерферонотерапии, в изучении влияния экзогенного рекомбинантного IFN- α на систему эндогенного IFN и на изменение репликативной активности вируса в процессе лечения больных хроническим вирусным гепатитом С.

Материалы и методы

В работе обследованы больные, которые находились на стационарном лечении с диагнозом хронический вирусный гепатит С. Группа включала 21 больного (10 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст $28,0 \pm 2,4$). Все больные в анамнезе имели положительную ПЦР на вирус гепатита С. При поступлении у части больных была обнаружена вирусная нуклеиновая кислота тем же методом ПЦР (качественная реакция). Все больные получали одинаковый трехнедельный курс IFN- $\alpha 2$ (Реаферон, Россия). Реаферон вводили ежедневно, внутримышечно. Суммарная доза препарата составила 52,5 млн. МЕ. Других препаратов в этот период больные не получали. С целью контроля за IFN-терапией, а также для анализа изменений внутрисистемных взаимоотношений у больных брали венозную кровь для исследования. Забор крови в гепарин делали до начала IFN-терапии, через сутки после первой инъекции Реаферона, через двое суток после завершения курса лечения и в отдаленные сроки - через 1-3 месяца после окончания лечения.

Определение IFN-статуса больных включало:

- регистрацию общего сывороточного IFN, циркулирующего в крови;
- определение уровня индуцированного IFN- α/β , вызванного вирусными индукторами *in vitro*;

- определение уровня продукции лейкоцитами IFN-γ при воздействии на них митогена (ФГА) *in vitro* [2].

Репликативную активность вируса гепатита С оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР или PCR) с использованием набора фирмы “НПФ ДНК, Технология” (Москва).

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента на персональном компьютере IBM PC/AT. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение IFN-статуса в группе больных хроническим вирусным гепатитом С до начала лечения выявило сдвиги, характерные для хронической инфекции, которые отражают недостаток реакции системы IFN на вирусную инфекцию, так как вирусы гепатитов В и С, по данным Ф.И. Ершова (1996) [3], являются слабыми интерфероногенами.

Общий сывороточный IFN колебался в пределах 20-30 МЕ/мл, при этом индуцибельная способность клеток *in vitro* была значительно снижена и составляла только чуть больше 20% от реактивности здоровых доноров (табл. 1). Через сутки после первой инъекции Реаферона у всех больных взяли кровь и повторно проанализировали IFN-статус. Существенных изменений выявлено не было, однако по всем позициям отмечали тенденцию к возрастанию среднеарифметических показателей в группе. Проведенное лечение экзогенным IFN-α существенно влияло на IFN-статус больных. Общий сывороточный IFN достоверно снизился, также достоверно возросла индуктивная активность *in vitro* для IFN-α/β и IFN-γ. Еще более значительные сдвиги в IFN-статусе наблюдали у больных в отдаленные сроки после окончания лечения (через 1-3 месяца). Отсроченные результаты были также достоверно ниже аналогичных данных, полученных до лечения. В случае общего циркулирующего IFN и индуктивного IFN-α/β от-

мечали достоверные изменения по сравнению с результатами, зарегистрированными сразу после лечения. Сывороточный IFN снижался, а способность клеток к продукции индуцированного IFN-α/β возрастала. Возрастала и способность лимфоцитов продуцировать IFN-γ *in vitro*, хотя данные изменения были незначительны. Таким образом, под влиянием экзогенного IFN в системе эндогенного IFN больных наметилась тенденция к сдвигу показателей IFN-статуса в сторону нормализации: снижения общего сывороточного IFN и возрастание индуцибельной активности клеток крови *in vitro*. Однако эти показатели не достигают нормальных величин, причем максимальная индуцибельная активность клеток составляет только 40 % от нормы.

После первой инъекции Реаферона у всех больных через сутки регистрировали IFN-статус повторно. Реакция пациентов на экзогенный IFN-α была разнонаправленной. Больные разделились примерно поровну. У 11 человек общий сывороточный IFN повысился, у 9 - понизился. Один больной никак не отреагировал на введение Реаферона и поэтому был исключен из дальнейшего анализа. Таким образом, изменения IFN-статуса у больных на IFN-терапию были отдельно проанализированы в подгруппах, которые сформировали в зависимости от первичной реакции пациентов на введение экзогенного IFN-α - повысился или понизился у них общий сывороточный IFN. Фактические данные, отражающие изменения IFN-статуса в этих подгруппах, представлены в таблицах 2 и 3. В случае повышения общего сывороточного IFN (табл. 2) сравнение результатов в графах «через сутки после первой инъекции» и «до лечения» выявило достоверные различия только в изменении общего сывороточного IFN. Все остальные показатели (абсолютные и относительные) не имели существенных различий. При дальнейшем анализе оказалось, что в данной подгруппе после проведенного лечения, а также в отдаленные сроки все сравниваемые параметры меняются достоверно. После проведенного курса лечения Реафероном идет выраженное снижение общего сывороточного IFN (с

Табл. 1. ИЗМЕНЕНИЯ IFN-СТАТУСА БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ

№	Этапы исследования	Общий сывороточный IFN МЕ/мл	Индуцированный IFN			
			IFN-α/β		IFN-γ	
			МЕ	% от нормы	МЕ	% от нормы
1	До лечения	27,7 ±0,30 n=21	103,0 ±7,1 n=20	24,0 ±1,3	46,2 ±2,5 n=21	21,6 ±1,2
2	Через 1 сутки после первой инъекции IFN-α	28,6 ±0,47 n=21	111,4 ±5,1 n=21	25,9 ±1,3	51,8 ±2,1 n=21	24,7 ±1,0
3	После курса лечения	22,5 ±0,37* n=20	145,6 ±6,3* n=20	34,0 ±1,2*	65,1 ±2,7* n=20	31,0 ±1,3*
4	Через 1-3 месяца после окончания курса	20,6 ±0,55* ** n=20	172,0 ±8,2* ** n=20	40,0 ±1,9* **	72,7 ±3,7* n=20	33,7 ±1,8*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с группой до лечения ($p < 0,05$); ** - различия достоверны по сравнению с группой после курса лечения ($p < 0,05$)

30,5 ± 0,50 МЕ/мл до 22,5 ± 0,40 МЕ/мл) с последующим еще большим достоверным падением его уровня до 20,6 ± 0,62 МЕ/мл. При этом параллельно значительно возрастает продуктивная активность клеток для IFN всех видов. В отношении подгруппы больных, у которых общий сывороточный IFN после первой инъекции экзогенного IFN-α снизился (табл. 3), отмечали противоположные тенденции.

Табл.2. ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ IFN-СТАТУСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕАКЦИИ БОЛЬНЫХ НА ПЕРВУЮ ИНЪЕКЦИЮ IFN-α (ПОВЫШЕНИЕ ОБЩЕГО СЫВОРОТОЧНОГО IFN)

Этапы исследования	Общий сывороточный IFN МЕ/мл	Индукцированный IFN			
		IFN-α/β		IFN-γ	
		МЕ	% от нормы	МЕ	% от нормы
До лечения	24,2 ±0,50* n=11	107,0 ±9,7*	24,9 ±2,2	45,9 ±4,2	21,9 ±1,9
Через сутки после 1-ой инъекции IFN-α	30,5 ±0,50 n=11	90,6 ±6,7	21,9 ±1,5	47,3 ±2,6	22,5 ±1,2
После курса лечения	22,5 ±0,40* n=11	130,8 ±4,2*	33,2 ±0,95*	60,0 ±4,2*	31,2 ±2,1*
Через 1-3 месяца после окончания курса	20,6 ±0,62* ** n=10	167,0 ±14,5*	38,9 ±3,2*	70,2 ±5,8*	33,4 ±3,2*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с аналогичными показателями в графе «через сутки после 1-ой инъекции IFN-α» (p<0,05);
**- различия достоверны по сравнению с аналогичными показателями в группе «после курса лечения» (p < 0,05)

Табл. 3. ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ IFN-СТАТУСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕАКЦИИ БОЛЬНЫХ НА ПЕРВУЮ ИНЪЕКЦИЮ IFN-α (ПОНИЖЕНИЕ ОБЩЕГО СЫВОРОТОЧНОГО IFN)

Этапы исследования	Общий сывороточный IFN МЕ/мл	Индукцированный IFN			
		IFN-α/β		IFN-γ	
		МЕ	% от нормы	МЕ	% от нормы
До лечения	29,2 ±0,36* n=9	97,9 ±5,4*	22,8 ±0,4*	46,4 ±1,7*	22,1 ±1,1*
Через сутки после 1-ой инъекции IFN-α	26,3 ±0,12 n=9	131,9 ±6,4	30,7 ±1,7	58,8 ±3,2	28,0 ±1,5
После курса лечения	22,5 ±0,40* n=8	150,3 ±11,4	35,3 ±2,6	66,1 ±2,8	31,5 ±1,3
Через 1-3 месяца после окончания курса	18,7 ±0,48* ** n=9	165 ±9,3*	38,4 ±2,2*	73,3 ±6,4	34,9 ±3,0

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с аналогичными показателями в графе «через сутки после 1-ой инъекции IFN-α» (p < 0,05);
**- различия достоверны по сравнению с аналогичными показателями в группе «после курса лечения» (p < 0,05)

Табл. 4. НАЛИЧИЕ РНК ВИРУСА ГЕПАТИТА С В ПЛАЗМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИНАМИКИ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО IFN ПОСЛЕ ПЕРВОЙ ИНЪЕКЦИИ РЕАФЕРОНА

№ подгруппы	Общий сывороточный IFN	PCR(+)		
		До лечения	После лечения	Через 1-3 месяца после лечения
1	IFN повысился	7 из 10 (70 %)	5 из 11 (45,5 %)	4 из 10 (40,0 %)
2	IFN понизился	4 из 7 (57,1 %)	2 из 7 (28,6 %)	6 из 9 (66,7 %)
3	Общая группа	11 из 17 (64,7 %)	7 из 18 (38,9 %)	10 из 19 (52,6 %)

Примечание: В группе больных, где IFN повысился, снижение PCR(+) в 1.54 раза. В группе больных, где IFN понизился, снижение PCR(+) в 2 раза.

Все показатели в графе «до лечения» изменялись достоверно по сравнению с такими же показателями в графе «через сутки после 1-ой инъекции IFN-α». В этой подгруппе до лечения общий сывороточный IFN был достоверно выше, а реактивность лейкоцитов *in vitro* достоверно понижена. Лечение больных этой подгруппы Реафероном привело к достоверному снижению общего сывороточного IFN после курса терапии, при этом наметилась лишь тенденция к увеличению реактивности клеток *in vitro*. В отдаленные сроки (через 1-3 месяца) общий сывороточный IFN еще более снизился (достоверно по отношению к графе «после курса лечения»). Достоверно возросла продуктивная активность лейкоцитов в отношении IFN-α/β по сравнению с исходной величиной (графа «через сутки после 1-ой инъекции»), при этом сохранялась лишь тенденция в увеличении продукции лимфоцитами IFN-γ как в абсолютных, так и в относительных величинах.

Оценку эффективности функционирования системы IFN у больных до, в процессе и после окончания лечения можно с определенной долей допущения дать по изменению репликативной активности вируса. Вирусную нагрузку у больных методом ПЦР определяли до, после и в отдаленные сроки лечения. Данные представлены в таблице 4. Вирусную нуклеиновую кислоту до лечения выявили у 64,7 % больных, сразу после лечения ее определяли в 38,9 % и через 1-3 месяца она возросла до 52,6 %. Интересно проанализировать репликативную активность вируса в зависимости от изменения IFN-статуса больных в процессе IFN-терапии Реафероном. Для этого колебания наличия вирусной РНК определяли в подгруппах, которые также формировали в зависимости от первичной реакции системы IFN больного на введение начальной дозы рекомбинантного цитокина - повышение или понижение

общего сывороточного IFN. Как свидетельствуют данные таблицы 4, результаты в обеих подгруппах сразу после лечения были примерно одинаковыми, даже в подгруппе № 1 (где первичной реакцией системы было возрастание общего сывороточного IFN) процент ПЦР-позитивных больных снизился несколько меньше (в 1,54 раза) по сравнению с подгруппой № 2 (в 2 раза). Хотя, если судить по изменению IFN-статуса в процессе лечения (таблицы 2 и 3), можно было бы ожидать противоположной тенденции. Однако, анализ результатов в отдаленные сроки показал, что в подгруппе, которая отреагировала суммарным возрастанием общего сывороточного IFN на первую инъекцию Реаферона, процент позитивных по вирусной РНК больных снизился еще больше и составил 40 %. Во 2-ой подгруппе процент ПЦР-положительных больных повысился, составил 66,7 % и даже превысил их процент до начала лечения. Очевидно, в период IFN-терапии репликативная активность вируса была подавлена за счет действия экзогенного препарата. Однако после окончания лечения, когда антивирусная и иммуномодулирующая активность Реаферона была снята, оказалось, что больные с первым типом реагирования (повышение общего сывороточного IFN на первую инъекцию Реаферона) способны более адекватно восстанавливать собственную систему IFN и более эффективно противостоять репликативной активности вируса.

Таким образом, первичная реакция организма через сутки после первой инъекции экзогенного IFN в плане повышения или понижения общего сывороточного IFN, очевидно, может служить прогностическим критерием в оценке нормализации функционирования аутосистемы IFN и ее эффективности в противовирусной терапии, контролируемой по репликативной активности вируса.

Табл.5. ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ IFN-СТАТУСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ В СЫВОРОТКЕ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С ВИРУСНОЙ РНК В ПРОЦЕССЕ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ (ГРУППЫ СФОРМИРОВАНЫ ПО НАЛИЧИЮ ВИРУСНОЙ РНК НА МОМЕНТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ)

Этапы исследования	PCR	Общий сывороточный IFN МЕ/мл	Индукцированный IFN			
			IFN-α/β		IFN-γ	
			МЕ	% от нормы	МЕ	% от нормы
До лечения	+	27,2±0,56 n=12	108,4±12,5	25,2±2,9	45,0±3,6	21,4±1,8
	-	28,7±0,88 n=6	101,0±6,9	23,5±1,6	50,5±4,1	24,1±1,9
После лечения	+	22,1±0,75* n=7	152,6±14,0*	35,5±3,3*	64,3±5,1*	30,6±2,4*
	-	22,7±0,28* n=12	125,8±4,0*	33,5±0,9*	66,8±3,6*	31,8±1,7*
Через 1-3 месяца после лечения	+	19,3±0,65* ** n=10	171,4±14,2*	39,9±3,3*	72,5±5,5*	34,5±2,5*
	-	20,8±0,76* n=10	172,8±11,0**	39,3±3,6*	72,8±6,8*	34,7±3,6

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с соответствующими группами «до лечения» (p < 0,05);

** - различия достоверны по сравнению с соответствующей группой «после лечения» (p < 0,05).

Следующим моментом, который рассматривался в данном исследовании, это вопрос о влиянии репликативной активности вируса на состояние IFN-статуса больных в разные периоды IFN-терапии. Все больные на разных этапах обследования (до, после лечения и в отдаленные сроки) были разбиты на подгруппы в зависимости от наличия (ПЦР «+») или отсутствия (ПЦР «-») у них в сыворотке вирусной нуклеиновой кислоты на момент определения. Фактические данные представлены в таблице 5. Анализ результатов показал, что в обеих подгруппах (ПЦР «+» и ПЦР «-») идет достоверное снижение всех исследуемых параметров как после окончания курса IFN-терапии, так и в отдаленные сроки после завершения лечения. В этом плане динамика изменений IFN-статуса больных полностью соответствовала динамике IFN-показателей в общей группе пациентов (табл. 1.) и никак не зависела от репликативной активности вируса. Отсутствие влияния вирусной нуклеиновой кислоты на существенные колебания показателей активности системы IFN подтверждает и тот факт, что не получено ни одного достоверно отличающегося показателя при сравнении данных двух соответствующих подгрупп на любом этапе обследования больных. Даже тенденции изменений были выражены слабо и они разнонаправлены. Если сравнивать подгруппы в отдаленный период (1-3 месяца) обследования, то полученные в них результаты практически имеют одни и те же цифровые значения.

Таким образом, наличие активной репликации вируса практически не влияет на показатели IFN-статуса больных, но и не препятствует его изменению в сторону снижения общего циркулирующего IFN и возрастания индуцированной продукции IFN *in vitro*, то есть нормализации показателей в процессе терапии экзогенным IFN.

Список литературы

1. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Руководство по гастроэнтерологии - БПВ: Важнейшие вопросы внутренней медицины. - Москва, 1997. - С. 213-214.
2. Григорян С.С., Ершов Ф.И. Методические принципы определения интерферонового статуса. В кн.: Система интерферона в норме и при патологии. - М.: Медицина, 1996. - С. 147-155.
3. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. - М.: «Медицина», 1996. - 240 с.
4. Крель П.Е., Игнатова Т.М., Кузнецов В.П., Беляев Д.В., Апросина З.Г., Лопаткина Т.Н., Космина Е.Н., Попова И.В. Противовирусная терапия хронических гепатитов В, С, Д // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1995. - Т. 5, №3. - С. 125-126.
5. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М. Актуальные инфекции. - СПб: ИКФ «Фолиант», 1999. - С. 56-57.
6. Медицинская лабораторная диагностика. / Под ред. Карпищенко А.И. - СПб: «Интермедика», 2001. - С. 151-153.
7. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К., Кирпичникова Г.И., Ремезов А.П. Стратегия и тактика, диагностика и лечение вирусных гепатитов. Пособие для врачей. - СПб, 1997. - С. 14-15.
8. Справочник по иммунотерапии. - СПб: «Диалог», 2002. - С. 158-159.*; С. 188**.; С. 272***.
9. Andreone P., Cursaro C., Gasbarrini G. Interferon-a increases prostaglandin E2 production by cultured liver biopsi in patiens wich chronic viral hepatitis: can non- steroidal anti-inflammatory drugs improve the therapeutic response to interferon // J. Hepatol. - 1993. - Vol. 19, № 2. - P. 228-231.
10. Ina Y., Mizokami M., Ohba K., Gojobori T. Reduction of synonymous substitutions in the core protein gene of hepatitis C virus//J. Mol. Evol.-1994.- Vol.38, №1.-P.50-56.
11. Muller R. Interferons in chronic viral hepatitis // Hepatogastroenterology. - 1991. - Vol. 38, № 1. - P. 4-9.
12. Simmonds P., Holmes E.S., Cha T.A., Chan S.W., Meomish F., Irvine B., Bell E., Yap P.L., Kolbtrg J., Urdea V.S. Classification of hepatitis C virus into six major and a series of by phylogenetic analysis of the NS-5 region. // J. Gen. Virol. - 1993. - Vol. 74. - P. 2391-2399.
13. Sherman K., Sjogren M., Creager R., Damiano M., Freeman S., Lewey S., Davis D., Root S., Weber F., Ishak K., Goodman Z. Combination therapy with thymosin a1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized placebo-controlled double-blind trail // Hepatology. - 1998. - Vol. 27, №4. - P. 1128-1135.
14. Takano S., Ito Y., Yokosuka O., Ohto M., Uchiumi K., Hirota M. A multicenter randomized controlled dose study of ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C // Hepatology. - 1994. - Vol. 20, № 3. - P. 558-564.

поступила в редакцию 04.06.2003
принята к печати 03.07.2003