

Спосіб відноситься до медицини, а саме до інфекційних хвороб та гепатології, і може бути використаний при лікуванні хворих на хронічний гепатит С.

Хронічний гепатит С (ХГС) є розповсюдженим захворюванням з високим ризиком переходу до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Так, за даними ВООЗ, вірусом гепатиту С (HCV) у світі інфіковано понад 500 млн. населення, у тому числі з ознаками хронічного гепатиту щонайменше 350 млн., внаслідок чого 10 млн. з них щорічно вмирає. В промислово розвинених країнах HCV-інфекція спричиняє 70% усіх хронічних гепатитів, 40% цирозів печінки та 60% випадків гепатоцелюлярної карциноми у термінальній стадії. У зв'язку з цим поряд з розробкою заходів специфічної та неспецифічної профілактики актуальною залишається проблема удосконалення етіотропної протівірусної терапії цієї інфекції. За теперішнього часу така терапія наведена двома групами препаратів - інтерферонами (ІФН) та індукторами ендogenous інтерферону (ІІФН). Кожна з цих груп має свої певні переваги та недоліки, а ефективність від їх застосування коливається у широкому діапазоні - від 2 до 70-91%.

Зважаючи на те, що позитивного результату може бути досягнуто не у всіх пацієнтів, необхідно ретельно відбирати хворих для терапії на основі вивчення впливу факторів, що сприяють ефективності лікування та обтяжують його. Важливо у кожному конкретному випадку обрати тактику лікування та, якщо можливо, спрогнозувати його ефективність.

На сьогодні відомо ряд факторів (предикторів), що впливають на ефективність етіотропної протівірусної терапії у хворих на ХГС.

Так, наприклад, важливе значення у прогнозуванні терапевтичного ефекту ІФН при ХГС має контроль за вмістом заліза у сироватці крові та біоптатах печінки. Як виявилось, більшість хворих на ХГС має середній та високий ступінь перевантаження залізом. Накопичення заліза в портальних областях тісно корелює зі слабкою відповіддю на інтерферонотерапію. Низький рівень заліза, трансферину і феритину у сироватці асоціюються з тривалою відповіддю на терапію ІФН. Було встановлено, що у хворих на ХГС накопичення заліза у печінці та підвищення його вмісту у крові може розглядатися як предиктор слабкої терапевтичної відповіді на ІФН. Стосовно рівня заліза у крові встановлені параметри негативного прогнозу - вище 32ммоль/л у чоловіків та вище 28ммоль/л у жінок. Вважають, що відкладення заліза у печінці у значній мірі обмежує можливість припинення інфекційного процесу. Тому при лікуванні хворих на ХГС ІФН при наявності у них надлишку заліза рекомендують призначення дієти з низьким вмістом заліза, антиоксидантних препаратів, хелатора заліза дефероксамину, повторних кровопускань, які підвищують чутливість до ІФН та покращують перебіг ХГС. При ХГС шляхом зниження рівня заліза в організмі вдається значно підвищити чутливість хворих до препаратів ІФН, зменшити частку рефракторних хворих. Припускають, що таким чином вдається в певній мірі знизити загрозу малигнізації з формуванням гепатоцелюлярної карциноми [Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. - СПб.: ТЕЗА, 1998. - С. 235].

Відомо також, що високий вміст інтерлейкіну-10 у сироватці крові, який фіксують за допомогою методу імуноферментного аналізу, асоціюється зі слабкою відповіддю на лікування ІФН у хворих на ХГС. І, навпаки, низький вміст інтерлейкіну-10 у сироватці крові хворих на ХГС оцінюють як критерій сприятливого прогнозу щодо ефективності інтерферонотерапії [Kuzushita N., Hayashi N., Katayama K. et al. High levels of serum interleukin-10 are associated with a poor response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. - Scand. J. Gastroenterol., 1997, V. 32, № 2, P. 164-174].

Глутатіон-S-трансфераза є хорошим серологічним маркером гепатоцелюлярного ураження через її малу молекулярну масу, однорідний печінковий розподіл, високу цитозольну концентрацію і короткий період напівжиття. Існують дані, що у 93% хворих на ХГС рівень глутатіон-S-трансферази був підвищений і тісно корелював з активністю амінотрансфераз сироватки, активністю запалення та пошкодженням жовчних ходів. Підвищення рівня глутатіон-S-трансферази супроводжувало рецидиви гепатиту і спостерігалось у хворих, які не відповідали на терапію ІФН [Мороз Л.В., Предиктори відповіді на інтерферонотерапію. // Сучасні інфекції. – 1999. - № 2. - С. 74-78., Loguerdo C., Caporaso N., Tuccillo C. et al. Alpha-glutathione transferases in HCV-related chronic hepatitis: a new predictive index of response to interferon therapy? - Hepatol. - 1998, V. 28, № 3, P. 390-395].

В якості предиктора відповіді називають гама-глутамілтрансферазу. Виявляється, що хворі з рецидивами мали високий початковий рівень гама-глутамілтрансферази, що корелював з високою активністю глутатіон-S-трансферази, високим рівнем віремії і активним гепатитом при гістологічному дослідженні. У хворих, чутливих до альфа-ІФН, початкова активність гама-глутамілтрансферази була нормальною, тоді як наявність цирозу і високі рівні ферменту були пов'язані з відсутністю ефекту інтерферонотерапії [Van Thiel D.H., Friedlander L., Malloy P. et al. Gamma-glutamyltranspeptidase as a response predictor when using alpha-interferon to treat hepatitis C. - Hepatogastroenterology, 1995, V. 42, № 6, P. 888-892].

Відомим є спосіб прогнозування ефективності терапії хворих на ХГС на підставі вмісту СД4-позитивних лімфоцитів у периферійній крові. Спосіб полягає у наступному. До початку терапії і через 3 місяці від початку терапії ІІФН циклофероном у хворих на ХГС визначають поверхневі антигени лімфоцитів периферійної крові, у тому числі СД4+, за допомогою реакції непрямої імуофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл, обраховують відносний вміст СД4+ у % та ступінь недостатності цього показника по Земскову А.М., 1995. Сприятливим прогностичним фактором застосування ІІФН циклоферону (досягнення стійкої біохімічної та вірусологічної ремісії) вважають більш низький початковий вміст відносної кількості клітин, що експресують СД4+ (друга ступінь недостатності) у периферійній крові з послідовним підвищенням її на тлі терапії (через 3 місяці) і зміною другого ступеня їх недостатності (34-66%) на перший (1-33%) або нормалізація цього показника [Козько В.Н., Бондарь А.Е., Соломенник А.О. Содержание СД4-позитивных лимфоцитов периферической крови как прогностический фактор эффективности терапии больных хроническим гепатитом. // Сб. Врачебная практика. – 2002. - № 5. - С. 54-59].

Цей спосіб прогнозування терапевтичного ефекту є найбільш близьким по технічній сутності та результатам до того, що заявляється, тому він обраний нами як прототип.

Незважаючи на переваги способу (висока точність, об'єктивність, урахування імунологічного показника, що відіграє важливу роль у патогенезі захворювання, спосіб не вимагає спеціального обладнання і простий у виконанні), він має певні недоліки. По-перше, спосіб не враховує стан системи інтерферону у хворих на ХГС, від

якого залежить ефективність ІФН, а, по-друге, спосіб виконується у динаміці і, таким чином, не дозволяє спрогнозувати ефективність терапії до її початку, що не зовсім раціонально.

У зв'язку з вищевикладеним, задача винаходу - підвищення точності прогнозування ефективності етіотропної терапії у хворих на ХГС шляхом оцінки стану системи інтерферону.

Задача, яку покладено в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі прогнозування ефективності етіотропної терапії у хворих на ХГС, що включає дослідження крові з визначенням імунологічного предиктора позитивної відповіді на терапію, згідно з винаходом, предиктор визначають вміст альфа-інтерферону і при умові, що він нижче 100пг/мл, прогнозують терапевтичний ефект від застосування ІФН і доцільність їх призначення, а при вмісті альфа-інтерферону 100пг/мл та вище прогнозують відсутність ефекту від їх застосування.

Спосіб виконують таким чином:

У хворого на ХГС до початку призначення етіотропної протівірусної терапії зранку до сніданку виконують забір венозної крові у кількості 2-3мл. Визначають вміст альфа-інтерферону у сироватці крові відомим методом, наприклад, імуноферментним способом.

Якщо вміст альфа-інтерферону у сироватці крові нижче 100пг/мл, прогнозують терапевтичний ефект від застосування ІФН і доцільність їх призначення, а при вмісті альфа-інтерферону 100пг/мл та вище прогнозують відсутність ефекту від їх застосування.

Спосіб ілюструють наступні приклади його клінічного здійснення:

Приклад 1. Хворий Ув-ов, 1983 р. н., надійшов до гепатологічного відділення ОКІЛ 17.06.2001р. зі скаргами на почуття важкості у правому підребер'ї, зниження апетиту, слабкість, підвищену стомлюваність. Батько та брат хворіють на хронічний гепатит С, в анамнезі - парентеральне введення наркотичних речовин. Під час об'єктивного дослідження з'ясовано: шкірні покриви звичайного кольору, серце та легені без особливостей, живіт м'який, під час пальпації чутливий у правому підребер'ї, нижній край печінки виступає із-під реберної дуги на 2см, поверхня печінки гладка, край закруглений, чутливий під час пальпації, селезінка не пальпується. Лабораторні дані - аналіз крові: еритроцити -  $4,18 \times 10^{12}/л$ , Нв - 136г/л, КР - 0,9, лейкоцити -  $5,2 \times 10^9/л$ , еозинофіли - 3%, п/яд. нейтрофіли - 1%, сегм. - 46%, лімфоцити - 33%, моноцити - 14%, ШОЕ - 7мм/год, тромбоцити -  $200 \times 10^{12}/л$ , АЛАТ - 4,8ммоль/л, білірубін - 14ммоль/л, прямий - 4ммоль/л, непрямий - 10ммоль/л, протромбіновий індекс - 80%, загальний білок - 80г/л, альбуміни - 62%, глобуліни  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  - 5%,  $\beta$  - 16%,  $\gamma$  - 17%, АГ=1,6. Під час УЗД виявлені ознаки хронічного гепатиту. Методом ІФА виявлені anti-HCV IgG, anti-HCV core IgG, anti-HCV NS IgG, методом ПЛР в сироватці крові знайдена РНК HCV.

Діагноз хронічний вірусний гепатит С, стадія загострення. Додатково у хворого був визначений вміст сироваткового альфа-інтерферону, який склав 246пг/мл. Етіотропна протівірусна терапія проводилась ІФН циклофероном по 4мл 12,5% розчину в/м по схемі на протязі 3 місяців. Через 3 місяці від початку терапії у хворого залишилася гіпертрансфераземія (АЛАТ - 2,7ммоль/л), виявлялася РНК HCV у сироватці крові (РНК HCV ++). Таким чином, як результат застосування ІФН циклофероном у хворого на протязі 3 місяців - відсутність біохімічної та вірусологічної ремісії, препарат відмінено. У подальшому хворий отримував препарат інтерферону Інtron А, була досягнута стійка ремісія.

Приклад 2. Хвора К-ва, 1980 р. н., надійшла до гепатологічного відділення ОКІЛ 21.06.1999 р. зі скаргами на почуття важкості у правому підребер'ї, зниження апетиту, нудоту, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, періодичне потемніння сечі. Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, серце та легені без особливостей, живіт м'який, під час пальпації чутливий у правому підребер'ї, нижній край печінки виступає із-під реберної дуги на 1,5см, чутливий під час пальпації, селезінка не пальпується. Лабораторні дані - аналіз крові: еритроцити -  $3,7 \times 10^{12}/л$ , Нв - 120г/л, КР - 0,9, лейкоцити -  $7,2 \times 10^9/л$ , еозинофіли - 1%, п./яд. нейтрофіли - 2%, сегм. - 62%, лімфоцити - 24%, моноцити - 12%, ШОЕ - 5мм/год, тромбоцити -  $170 \times 10^{12}/л$ , АЛАТ - 2,9ммоль/л, загальний білірубін - 16ммоль/л, прямий - 5ммоль/л, непрямий - 11ммоль/л, протромбіновий індекс - 90%, загальний білок - 70г/л, альбуміни - 57,3%, глобуліни  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  - 7,5%,  $\beta$  - 11,7%,  $\gamma$  - 23,5%, АГ=1,33. Методом ІФА виявлені anti-HCV IgM, anti-HCV core IgG, anti-HCV NS IgG, методом ПЛР в сироватці крові знайдена РНК HCV.

Діагноз хронічний вірусний гепатит С, стадія загострення.

Додатково у хворої був визначений вміст сироваткового альфа-інтерферону, який склав 8пг/мл. Етіотропна протівірусна терапія проводилась ІФН циклофероном по 4мл 12,5% розчину в/м по схемі на протязі 3 місяців. Через 3 місяці від початку терапії у хворій напустила нормалізація АЛАТ (0,33ммоль/л), РНК HCV із крові зникла (РНК HCV -). Терапія продовжена ще на 3 місяці. Через 6 місяців після відміни препарату АЛАТ - 0,68ммоль/л, РНК HCV у сироватці крові відсутня. Таким чином, в процесі лікування була досягнута стабільна біохімічна та вірусологічна ремісія.

Таким чином, ці приклади ілюструють точність прогнозу ефективності етіотропної терапії у хворих на ХГС по вмісту альфа-інтерферону до її початку.