

Т.І. Кобрин, Д.Є. Телегін

**ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИВІРУСНОЇ
ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Висвітлено сучасні погляди на предиктори стійкої вірусологічної відповіді на противірусну терапію хронічного гепатиту С (ХГС), що ґрунтуються на чинниках збудника, спадкових і набутих ознаках хворого та динаміці досягнення авіремії у ході лікування. В очікуванні результатів завершальної стадії клінічних досліджень противірусних засобів з групи інгібіторів протеази HCV урахування предикторів відповіді на стандартну терапію може виявитись важливим аргументом при відборі кандидатів на лікування препаратами з нових фармакологічних груп.

Ключові слова: хронічний гепатит С, предиктори вірусологічної відповіді.

Метою противірусної терапії (ПВТ) хронічного гепатиту С (ХГС) є досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), визначеної на основі відсутності РНК вірусу гепатиту С (менше ніж 50 МО/мл) через 6 міс. (24 тиж.) після завершення лікування. Вивчення факторів, що дозволяють прогнозувати ефективність лікування, дає можливість коригувати схеми противірусної терапії, зменшити кількість і виразність небажаних побічних ефектів, підвищити якість життя та зменшити ціну лікування.

Усі чинники, від яких залежить успіх терапії, можна віднести до таких груп:

- фактори господаря, фактори вірусу та їх взаємодії;
- фактори, на які можна вплинути, та незмінні;
- фактори, що оцінюються до лікування та під час лікування.

Ще донедавна вважалося, що фактори господаря (стадія фіброзу, рівні сироваткового заліза, маса тіла та ін.) не дозволяють настільки ефективно прогнозувати вислід противірусної терапії, як чинники вірусу та характер відповіді на терапію – рання (РВВ), швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) [1]. Проте результати нових досліджень, що з'явилися у 2009 р., виявили ряд чинників господаря, які дозволяють передбачати ефективність лікування ХГС не менш (а деколи і більш) досто-

вірно, ніж відомі традиційні предиктори. Йдеться про поліморфізм певних генів пацієнта, стан інсулінорезистентності, особливості ліпідного обміну.

Фактори, що дозволяють прогнозувати ефективність ПВТ до початку лікування

Серед різних чинників господаря, що вивчалися, етнічна належність є найбільш дослідженим і тісно пов'язаним із результатом лікування фактором. Доведено, що афроамериканці гірше відповідають на ПВТ, порівняно із американцями неафриканського походження. Достовірно нижчий рівень СВВ на лікування продемонстровано серед темношкірих осіб із 1 генотипом порівняно із світлошкірими, тоді як серед інфікованих 2-им, 3-ім генотипами міжетнічної різниці щодо ефективності лікування встановлено не було [2, 3]. Пацієнти з Азії демонстрували кращі результати терапії порівняно із вихідцями з Кавказу [4, 5], особливо за наявності 4-го генотипу вірусу [6]. Достовірно нижчим також був рівень СВВ у хворих латиноамериканського походження [7]. Механізм впливу певної етнічної належності на ефективність лікування довший час залишався нез'ясованим, вивчаються окремі імуногенетичні особливості, відповідальні за резистентність до терапії [8], знання яких допоможе модифікувати лікування у певних етнічних групах (див. генетичні характеристики господаря).

Серед основних демографічних характеристик, що дозволяють прогнозувати ефективність ПВТ, оцінювалася також належність пацієнта до тієї чи іншої статі. Результати досліджень із використанням інтерферону (ІФН) та рибавіріну із залученням значної кількості пацієнтів (1744) показали достовірну позитивну кореляцію між СВВ та жіночою статтю [9]. Визначений за допомогою універсального аналізу достовірний негативний зв'язок між СВВ та чоловічою статтю, проте не був підтверджений при проведенні багатоваріантного підрахунку. Наступні дослідження показали, що стать не мала впливу на прогноз ПВТ, якщо вра-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ховувалася маса тіла пацієнтів [10], а також у пацієнтів, інфікованих 2-им та 3-ім генотипами вірусу [11]. Грунтуючись на результатах спостережень, які дозволили з'ясувати вплив віку хворих на рівень віремії лише у жінок, С. Stern із співавт. припустили можливий вплив статевих гормонів на реплікацію вірусу [12].

У прогнозуванні ефективності лікування у хворих на ХГС певне значення має і вік пацієнта. Великі проспективні дослідження із застосуванням терапії (Peg)IFN з рибавирином засвідчили як при уні-, так і при мультіваріантному аналізі, вищу ефективність лікування в осіб молодого віку (молодших 40-45 років) [13]. Дослідження, проведене Elefsiniotis I.S. та співавт. [14], показало, що вік хворих визначає вплив інших чинників на ефективність лікування. Проте, за результатами досліджень F. Conti із співавт. [15], достовірно вищим рівень СВВ був у хворих, лікованих після 65 років, порівняно із пацієнтами, що отримували курс ПБТ до 65-літнього віку. У хворих віком понад 65 років рівень СВВ достовірно не відрізнявся від пацієнтів інших вікових груп [16]. Інші автори пов'язують низький рівень СВВ у хворих понад 65 років насамперед із припиненням та недотриманням належної схеми терапії [17].

Серед змінних, коригованих факторів господаря слід виділити ожиріння чи надмірну масу тіла. Ожиріння вважається одним із достовірних чинників прогресування ХГС. У проспективному дослідженні Ortiz V., індекс маси тіла (ІМТ) був достовірно пов'язаний із прогресуванням фіброзу [18]. Високий ІМТ, але не маса тіла, зворотною корелював із СВВ – як у пацієнтів, що лікувалися простим ІФН, так і тих, що отримували терапію пегільованими препаратами [13, 19]. Продемонстровано також вплив на ефективність ПБТ інших складових метаболічного синдрому, як-от порушеного метаболізму глюкози, артеріальної гіпертензії, причому збільшення понад норму обводу стегон визнано незалежним предиктором негативної відповіді на лікування [20, 21]. За результатами дослідження PROGRESS, збільшення дози рибавірину дозволяє досягти вищого рівня СВВ серед хворих на ХГС із 1-м генотипом вірусу, у яких маса тіла є більшою, ніж 95 кг [22].

Споживання ненасичених жирних кислот, заліза, цинку, вітаміну А, ніацину та вживання алкоголю достовірно відрізнялося при порівнянні у групах хворих, що відповіли на лікування, та тих, що не досягли СВВ [13]. Недостатньо даних, що визначають вплив алкоголю на ефективність ПБТ,

це, можливо пов'язано із невеликою кількістю таких пацієнтів у ретроспективних дослідженнях, хоча дозозалежне зниження відповіді на стандартний ІФН припускалося раніше [23]. В інших великих, багатоцентрових дослідженнях спостережено, що хворі, які вживають алкоголь, частіше припиняють лікування і, таким чином, мають нижчий рівень СВВ. Ті ж, що закінчили лікування, мають однакову частоту стійкої відповіді, як і пацієнти, які не вживали алкоголь [24, 25].

У декількох дослідженнях визначали зв'язок генетичних характеристик господаря із відповістю на ПБТ. У не-респондентів на лікування визначено підвищену експресію ISR-генів (ІФН-стимулюючих генів) як частину регуляторного шляху ІФН [26, 27, 28]. Дані дослідження Taylor S.E. та співавт. пов'язали відсутність відповіді на ІФН із загальним станом «приглушеності» регульованого ІФН клітинного сигнального шляху, яке може бути асоційоване із генетичними особливостями господаря, а чи впливом зовнішніх чинників, які змінюють реакцію на інтерферон [29]. У респондентів на лікування визначалася рання індукція (протягом 24 год після першого введення) як експресії, так і пригнічення великої кількості ІФН-залежних генів, тоді як у не-респондентів кількість таких генів була значно меншою [29].

Встановлено також, що підвищений рівень іРНК протеїнкінази (PKR) у периферичних мононуклеарних клітинах і тканині печінки корелює з відсутністю відповіді на ПБТ [30]. Останні дослідження Younossi Z.M. і співавт. [31] визначили експресію окремих генів, що в майбутньому асоціювалася із СВВ, причому до лікування це були активатор транскрипції (STAT-6) і супресор цитокінового шляху-1, а в динаміці лікування – ІФН-залежні гени.

Влітку 2009 р. у журналі «Nature» з'явилось перше повідомлення про існування специфічного олігонуклеотидного поліморфізму ділянки біля/та ІФН-γ гену 19-ої хромосоми (3kb від IL28B), rs 12979860, нуклеотидна послідовність якого була різною залежно від відповіді на комбіновану протівірусну терапію [32]. Серед проаналізованих 1137 хворих, СС генотип IL28B (інтерлейкін 28B) гену визначався в осіб із найвищим рівнем СВВ, Т/С – проміжна ефективність, та ТТ генотип переважно визначався у хворих із найнижчим ефектом терапії [33]. Коефіцієнт зв'язку поліморфізму IL28B із СВВ був найвищим серед усіх відомих на сьогодні предикторів ефективності лікування (вірусне навантаження, вираженість фіброзу

тощо). Дослідження IL28B гену дозволили пояснити ту половинну різницю у рівні стійкої вірусологічної відповіді, яка спостерігається в осіб європеоїдної раси (вона ж – кавказька, від англ. *Caucasian race*) та африканської (або негроїдної) раси, різницю, яка визначалася і раніше, проте не мала адекватного обґрунтування [32].

Серед інших показників, що можуть визначати відповідь на комбіновану терапію пегільованим ІФН та рибавірином, повідомляється про протеїн IP-10 – білок, індукований γ -ІФН, експресія якого (IP-10 mRNA) у печінці та рівень у сироватці крові корелювали із швидким і повним кліренсом вірусу у першій фазі терапії [34].

Поліморфізм HFE гену (обидві мутації C282Y і H63D) позитивно впливав на відповідь до інтерферону, що було продемонстровано в клінічних дослідженнях [35]. Проте незрозумілим залишився механізм такого впливу. В іншому дослідженні, проведеному Bonkovsky та співавт., наявність мутації HFE асоціювалася із надмірним вмістом заліза в печінці, що, у свою чергу, є фактором негативної відповіді на терапію, про що описано нижче [36].

Окремої уваги заслуговує аналіз *гістологічних характеристик стану печінки* до початку лікування. При ХГС прогресування фіброзу залежить від віку та тривалості процесу [37]. Окрім того, патогенез печінкового пошкодження здебільшого обумовлений імунною відповіддю господаря, проте генетична схильність, інші захворювання (наприклад, гемохроматоз, СНІД-коінфекція) та окремі фактори життя (вживання алкоголю, стеатоз печінки) можуть підсилювати прогресування фіброзу [38]. Серед гістологічних чинників, предиктором СВВ при комбінованій терапії ІФН та рибавірином визначено щільність лімфоцитарної інфільтрації порталних трактів [39].

Стадія. Наявність розвинутого фіброзу та цирозу достовірно знижує рівень відповіді на ІФН [9, 40]. Більше того, ці фактори вважаються одними із найважливіших незалежних чинників неефективної відповіді. Так, велике дослідження, що включало хворих на ХГС 2-го і 3-го генотипів, у т.ч. відносно велику кількість хворих на цироз печінки [41], а також 4913 хворих із генотипами 1-3, шляхом мультиваріантного регресійного аналізу дозволило визначити відсутність цирозу як один із факторів, що визначає стійку вірусологічну відповідь [42].

В інших дослідженнях із пегільованими ІФН α -2a чи α -2b у комбінації з рибавірином не було

встановлено достовірного зв'язку між цирозом печінки та неповною відповіддю на ПВТ за результатами мультиваріантного регресійного аналізу [43]. Проте кількість пацієнтів із цирозом в цих дослідженнях була відносно малою, чим можна пояснити відсутність кореляції між вірусологічною відповіддю у мультиваріантному аналізі [44]. Те ж саме стосується пацієнтів із генотипами 2, 3 і скороченим 24-місячним курсом ПВТ пегільованим ІФН та рибавірином [45].

Печінковий стеатоз. Частота стеатозу печінки коливається від 40 до 80 % залежно від наявності інших додаткових факторів, що сприяють розвитку жирової *інфільтрації* печінки [46, 47]. Кілька проведених досліджень дозволили припустити, що вірус гепатиту С може безпосередньо викликати стеатоз, а нуклеокапсидний білок вірусу (*core*-протеїн) сприяє накопиченню ліпідів у гепатоцитах [48, 49, 50]. Додатково визначено, що стеатоз прискорює розвиток фіброзу, а його наявність, незалежно від вираженості фіброзу, може бути показом до противірусної терапії та патогенетичного лікування, що впливає на стеатоз печінки [51]. Наявність стеатозу корелює із 3-ім генотипом вірусу гепатиту С [52]. У двох великих дослідженнях відсутність стеатозу стійко корелювала із СВВ при мультиваріантному аналізі [53]. Проте нещодавно опубліковані дані Rodriguez-Torres M. засвідчили вплив стеатозу на СВВ лише при уніваріантному аналізі у хворих із 3-ім генотипом вірусу, однак не у всіх пацієнтів із 2-ім генотипом [54]. Тоді як у хворих із 4-ім генотипом стеатоз належав до початкових, незалежних, негативних предикторів ПВТ [55]. Таким чином, вплив стеатозу на ефективність лікування залишається неоднозначним і визначається, насамперед, генотипом вірусу.

Рівень печінкового заліза. Патогенез накопичення печінкового заліза при ХГС нез'ясований, хоча генетична схильність (гетерозиготність C282Y) дискутується як сприятливий чинник надміру заліза в печінці [36, 56]. Проведені дослідження продемонстрували негативний зв'язок між рівнем печінкового заліза та досягненням СВВ, особливо у хворих із 1-м генотипом. Проте останні опубліковані результати засвідчили, що накопичення заліза в тканині печінки не визначає успіх противірусної терапії [57, 58].

Із нещодавно презентованих досліджень відомо також про вплив ПВТ на експресію в печінці циклооксигенази-2, проте значення цього ферменту в прогнозуванні результату лікування потрєбує наступних спостережень [59].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Із впровадженням ПВТ чинники вірусу найбільш ефективно дозволяють прогнозувати її вислід. *Рівень вихідного вірусного навантаження.* Хоча кількісне визначення HCV-RНК не корелює із ступенем гістологічного пошкодження при ХГС та прогресуванням захворювання, проте оцінка вірусного навантаження до, під час і після терапії є важливим засобом у прогнозуванні ефективності лікування [10, 41, 42]. Низький рівень віремії (менше 600 000-800 000 МО/мл) визначається як незалежний чинник СВВ за будь-якого генотипу вірусу в численних дослідженнях [60, 61]. Цікавим є той факт, що ефект вірусного навантаження як попередника відповіді не є лінійним. Хоча для рівня віремії до 400 000 МО/мл була показана лінійна кореляція із СВВ, для вищого рівня навантаження відносно стабільний рівень СВВ визначався без наступного зниження у хворих при комбінованій терапії PEG-IFN- α 2a та рибавірином [62]. З іншого боку, через достовірні різниці концентрацій РНК HCV, отриманих за допомогою різних комерційно доступних тест-систем, абсолютний рівень для високого і низького вірусного навантаження залишається важко ідентифікованим [63].

HCV-генотип. Генотип вірусу є найважливішим початковим предиктором відповіді на ІФН-терапію. Це було продемонстровано в чисельних дослідженнях і, на загал, у хворих із генотипами 1 (4-6) СВВ досягалася достовірно рідше, ніж у пацієнтів з іншими генотипами, за умови однакової тривалості лікування [41, 43, 44]. СВВ для хворих з 1-им генотипом коливається від 41 до 52 % після 48 тижнів PEG-IFN та RBV терапії [64], на відміну від 76-84 % для пацієнтів із 2-им та 3-ім генотипами [10, 44, 65]. Для 4-го генотипу рівень СВВ після 48 тиж. лікування був проміжним між 1-им та 2-им, 3-ім генотипами і становив 65-72 % [64, 66].

На жаль, жодних рандомізованих досліджень щодо 5-го і 6-го генотипів не проводилося. Кілька пацієнтів, включених у дослідження з цими генотипами, демонстрували частоту СВВ, подібну до хворих із 1-им генотипом. Результати останніх досліджень демонструють, окрім того, достовірно вищий рівень відповіді у хворих із 2-им генотипом порівняно із 3-ім. Механізм, що визначає різну ефективність лікування у хворих із різними генотипами, залишається невідомим. Єдиними незалежними чинниками, що дозволяли прогнозувати рецидив після скороченого (12 тиж.) курсу лікування у хворих із 2-им та 3-ім генотипами, були рівень тромбоцитів менше ніж 140×10^9 /л та ІМТ

понад 30 [67]. Згідно із цими результатами, рекомендовано проведення скороченого курсу лікування пацієнтам, у яких досягнуто ШВВ у випадку відсутності вираженого фіброзу та низького ІМТ [67].

Інші вірусні фактори. Іншими чинниками вірусу, що впливають на перебіг протівірусної терапії, є комплексність квазі-видів вірусу та окремі мутації специфічних геномів HCV РНК (ядерного і NS5A та NS5B регіонів) [68-72]. Проте результати проведених досліджень залишаються суперечливими щодо ролі певних мутацій у розвитку резистентності до лікування, можливості їх застосування у визначенні тривалості терапії (продовження до 72 тиж.) [73]. Обстеження проведені щодо невеликої кількості хворих, різних етнічних груп та з різними генотипами вірусу [74].

З огляду на доступність практичного використання особливої уваги заслуговують окремі *біохімічні показники.* Порівняно із HBV-інфекцією зв'язок між початковим рівнем АлАТ і СВВ при хронічному гепатиті С не є чітко встановленим. В окремих дослідженнях, початковий рівень АлАТ не корелює із ефективністю ПВТ за даними мультилогістичного регресійного аналізу [44, 75]. В дослідженні Shiffmann та Berg, при 2-му і 3-му генотипах HCV-інфекції такий зв'язок існує [41, 65], проте, за даними І.А. Зайцева та співавт., розвиток СВВ не корелював з вихідною активністю сироваткових трансаміназ [11].

Додатково, низький рівень γ -глутамілтранспептидази є достовірно і незалежно пов'язаним із СВВ у мультиваріантному регресійному аналізі порівняно із генотипом вірусу. Патогенетична передумова підвищення активності ГТПП при хронічному гепатиті С недостатньо вивчена. Проте визначений тісний зв'язок між активністю сироваткової ГТПП, печінковим стеатозом, фіброзом і резистентністю до інсуліну [76].

У хворих, інфікованих 4-им генотипом вірусу, кращою була відповідь на лікування при вихідному низькому рівні активності АсАТ [77].

Серед інших біохімічних предикторів відповіді підвищений сироватковий феритин є і чинником, асоційованим із менш успішною відповіддю на протівірусну терапію [78, 79].

За даними японських дослідників, у хворих на ХГС 1b генотипу підвищений рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (≥ 86 мг/дл) корелював як із ранньою, так і з стійкою відповіддю на ПВТ [72]. Подібні результати отримані у дослідженні Esoptomou M. і співавт., які визначили підви-

щений вихідний рівень холестерину, ЛПНЩ та аполіпопротеїну В у групі хворих із ефективною відповіддю на ІФН, та збільшений ІМТ як чинник негативного результату [80].

Нещодавно на моделі миші було встановлено можливий прямий вплив вірусу гепатиту С на резистентність тканин до інсуліну та пов'язану із цим гіперінсулінемію [81]. Проте кліренс РНК HCV істотно не зменшує ризик розвитку порушеної толерантності тканин до інсуліну [82]. З іншого боку, інсулінорезистентність незалежно асоційована із негативною відповіддю на лікування, особливо у хворих із 1-им та 4-им генотипом вірусу [6]. Додатково резистентність тканин до інсуліну також залучена у розвиток стеатозу печінки, що знову ж таки погіршує ефективність ПБТ, про що згадувалося вище. Цікавими, на нашу думку, є результати нещодавно проведеного дослідження A. Grasso та співавт. (2009), які показали, що вірусне навантаження є кращим предиктором стійкої вірусологічної відповіді, ніж НОМА-індекс, тоді як за допомогою НОМА-індекса більш точно можна прогнозувати ШВВ [83]. Ці несподівані результати дозволили припустити, що інсулінорезистентність залучена, насамперед, у ранню фазу вірусної кінетики при 1-му генотипі вірусу. Підвищена експресія гену SOCS-3 (супресора цитокінового сигнального шляху), який, з одного боку, залучений у молекулярний шлях дії інтерферону [84], а з іншого, у стимуляцію резистентності тканин до інсуліну та розвиток метаболічного синдрому, може бути ланцюжком, який пояснює участь інсулінорезистентності у відповіді на ПБТ при ХГС [85]. A. Grasso і співавт. вважають, що НОМА-індекс слід використовувати як предиктор ШВВ у всіх хворих з 1-им генотипом вірусу до початку ПБТ [83]. Дослідження SENSITIZE мало на меті встановити можливість підвищення рівня вірусологічної відповіді шляхом використання препарату піоглітазону, який покращує чутливість тканин до інсуліну у хворих на ХГС (1-ий генотип). Проте, на жаль, поряд із достовірними змінами НОМА-індексу, рівня глюкози та інсуліну на 12-му тижні ПБТ, застосування піоглітазону не вплинуло на рівень вірусологічної відповіді [86].

Із високим ступенем стеатозу та фіброзу пов'язаний також підвищений рівень сироваткового гомоцистеїну та поліморфізм гену, що кодує метилентетрахолатредуктазу, ключовий фермент у метаболізмі гомоцистеїну. За допомогою логістичного регресійного аналізу визначено кореляцію саме низького рівня гомоцистеїну (<16 ммоль/л) із

сприятливим вислідом противірусної терапії при 2-му та 3-му генотипах [87].

За даними Zehnter E. і співавт. [88], частота СВВ корелювала із рівнем гломерулярної фільтрації у хворих із 1-им та 4-им генотипом, але не у випадку 2-го, 3-го генотипів вірусу. Зниження кліренсу креатиніну в динаміці ПБТ дозволяє припускати низьку ймовірність СВВ. Вважають, що підвищення рівня глобуліну також може корелювати із неефективністю ПБТ [89].

Інші фактори

Оцінка ступеня фіброзу при ХГС за допомогою «непрямих» методів (визначення градієнту портального венозного тиску, ФіброСкан та ФіброТест) зробила можливим визначати стан фіброзу не лише в перебігу гепатиту, але й в динаміці лікування [90, 91, 92]. Градієнт печінкового венозного тиску визначався як динамічний маркер прогресування при HCV-інфекції, а також, незалежно від противірусної відповіді, кінцевою точкою ефективності ПБТ [91]. ФіброТест, виконаний до та після проведення ПБТ, підтвердив зниження інтенсивності фіброгенезу в динаміці лікування [93]. Також ФіброТест визначений як предиктор ранньої і стійкої відповіді на комбіновану терапію ПЕГ-ІФН з рибавірином та альтернатива біопсії печінки у хворих при повторній ПБТ, включених у дослідження EPC3 (n=1459) [94]. У 2009 р. представлені також результати дослідження еластографії «ФіброСкан», проведеної у 105 хворих на ХГС в динаміці ПБТ. Щільність печінкової тканини не змінювалася паралельно із вірусним навантаженням, проте достовірно зменшувалася лише у хворих – респондентів на терапію [95].

Фактори під час лікування

Кінетика вірусу (кількісне визначення віремії в динаміці ПБТ) вивчалася у чисельних дослідженнях для прогнозування ефективності лікування з метою встановлення алгоритму для індивідуалізації тривалості терапії [96]. Під час першого тижня ІФН-терапії спостерігається типове двофазне зниження віремії. Швидке зменшення HCV протягом перших 24-48 год відображає блокування продукції вірусу з елімінацією вільних віріонів, а наступне повільне логарифмічно лінійне зниження репрезентує кліренс інфікованих гепатоцитів [97].

Хоча обидві фази пов'язані із вірусологічною відповіддю, кінетичні параметри вірусу в другій фазі, а саме рівень втрати інфікованих клітин, є частково пов'язаними із стійкою відповіддю на ПБТ. Ці спостереження, проте, ґрунтуються на

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

складних математичних моделях і не можуть використовуватися у щоденній практиці.

Оцінка відповіді через 4 тиж. після початку лікування.

Швидка вірусологічна відповідь, яка визначається як відсутність РНК вірусу гепатиту С на 4-му тижні, все більше вважається одним із найважливіших незалежних предикторів СВВ [98]. У недавньому ретроспективному дослідженні 1383 хворих було продемонстровано, що досягнення ШВВ корелювало з високою ймовірністю (86-100 %) СВВ при комбінованій ПВТ з використанням пегільованого інтерферону, незалежно від генотипу. У хворих із 1-м генотипом скорочення лікування є можливим (24 тиж. замість 48), якщо визначається початково низький рівень РНК (менше 600 000 МО/мл, 1b генотип [99]) та ШВВ. Рівень СВВ у таких хворих був більшим, ніж 75 %, про що повідомлялося в чисельних дослідженнях, що ґрунтувалися на обох видах пегільованих інтерферонів. Цікавим є також спостереження М. Maunard і співав., які визначили на 4-му тижні лікування кореляцію між ефективністю ПВТ і концентрацією рибавірину понад 2 мг/л [100].

При 2/3 генотипі застосовувалися подібні правила. Кілька клінічних досліджень звертали увагу на можливості скорочення тривалості лікування до 12-16 тиж. замість 24 тиж. залежно від ШВВ [101]. І, навпаки, опубліковані дані великих досліджень дозволили припустити, що скорочення терміну лікування до 16 тиж. могло би бути виправданим лише для пацієнтів з ШВВ і низьким вірусним навантаженням (менше 800 000 МО/мл [65], менше 400 000 МО/мл) [102]. Відсутність ШВВ у пацієнтів із 2-им чи 3-ім генотипом обумовлює використання більш агресивних режимів терапії, шляхом корекції дози рибавірину (залежно від маси тіла, на противагу до фіксованої дози 800 мг) та/або здовження тривалості лікування до 48 тиж. [103, 104]. У випадку планованого короткого (12-14 тиж.) курсу ПВТ у цій групі хворих, доцільним вважається використання рибавірину відповідно до маси тіла, а за відсутності ШВВ – продовження лікування до 24 тиж. [105].

Оцінка відповіді через 12 тиж. від початку лікування.

Багато років рання вірусологічна відповідь, визначена як зменшення вірусного навантаження більше ніж 2 Іg або відсутність РНК вірусу на 12-му тижні, служила основним показником щодо продовження лікування. Фактично 0-3 % хворих із зниженням рівня РНК менше ніж 2 Іg, на 12-му

тижні терапії мали шанс досягти СВВ, що практично визначило запровадження правила про припинення лікування у пацієнтів без РВВ незалежно від генотипу.

З іншого боку, рівень СВВ у хворих із 1-им генотипом вірусу, що досягли РВВ, є різним. При розподілі РВВ на повну (HCV РНК менше 50 МО/мл на 12-му тижні лікування) чи часткову відповідь (зменшення вірусологічного навантаження більше ніж 2 Іg, але наявність РНК в крові (більше 50 МО/мл), можливим є покращення відповіді на ПВТ із подовженням тривалості лікування. Нещодавно було показано, що пацієнти, інфіковані 1-им генотипом вірусу з повною РВВ, досягають високого рівня СВВ (68-84 %) при комбінованій терапії за 48 тиж.; у тих, що мали часткову РВВ, СВВ після лікування можлива лише у 17-29 %. Автори підсумували, що ця група хворих із сповільненою відповіддю на лікування може досягти успіху при продовженні лікування до 72 тиж., і це було підтверджено наступними дослідженнями. Приблизно 90 % хворих із генотипами 2/3 досягають повної відповіді, і немає даних на сьогодні щодо лікування хворих із частковою відповіддю на терапію.

Досягнення відповіді через 24 тиж. лікування.

Достовірна кількість хворих, у яких надалі визначається РНК вірусу після 24 тиж. лікування, очевидно, не досягнуть СВВ у 98-100 %. Справді, у такій ситуації рекомендується припинення лікування. З іншого боку, у хворих із 1-им генотипом, у яких РНК визначалася ще на 4-му і/чи 12-му тижні, і у яких на 24-му тижні відсутня РНК (часткова відповідь), можуть досягти ефективною відповіді на лікування за умов його продовження до 72 тиж., як описано вище, хоча рівень СВВ попри все залишається низьким. Особливе значення у такій ситуації може мати чутливість тест-системи, що використовуються для кількісного визначення HCV РНК [106].

Інші фактори

Серед чинників, що можуть визначати ефективність ПВТ, досліджувалися також розвиток та вираженість побічних реакцій, що виникають під час лікування, як внаслідок прийому препаратів ІФН, так і в результаті протівірусної дії рибавірину. Серед подібних депресія у хворих, оцінена за шкалою *Hospital Anxiety and Depression Scale, DSM-IV criteria for major depression*, виразність якої однак не відрізнялася у групах респондентів і нереспондентів [107]. Проте встановлено позитивну залежність між ефективністю лікування та зниженням концентрації гемоглобіну (в межах дослідження IDEAL, n=3070 хворих): зменшення рівня

гемоглобіну більше ніж на 3 г/дл, причому прийом еритропоєтину корелював із СВВ за умов розвитку ранньої анемії (до 8 тиж. лікування) [108]. Таким чином, беручи до уваги велику кількість хворих, залучених у дослідження, зниження рівня гемоглобіну може використовуватися як фармакодинамічний маркер ефективності лікування при 1-му генотипі вірусу.

Висновки

При ХГС стійка ерадикація вірусу при 1-му генотипі може бути досягнута у близько 50 % хворих внаслідок застосування комбінації пегільованого ІФН та рибавіріну. Для аналізу прогностичних факторів ефективності лікування використовувалися різні дослідження, які включали ПВТ. Вплив певних відмінностей у дослідженнях, який пов'язаний із використанням простого ІФН порівняно з пегільованим, різних типів пег-ІФНу, а також різних доз рибавіріну та тривалості лікування, не завжди брався до уваги.

Позитивними демографічними предикторами в обох ІФН та пег-ІФН/РБВ лікованих хворих є азійська та кавказька національність. Різниця спостерігалася в усіх дослідженнях і очевидно, обмежувалася хворими, інфікованими 1-им генотипом. Цікаво, що жіноча стать була предиктором СВВ у випадку застосування простого ІФН, проте не впливала на ефективність лікування у випадку комбінованої терапії пегільованим ІФН та рибавіріном, що доведено мультиваріантним аналізом. Молодший вік хворих сприятливіший у досягненні СВВ серед усіх генотипів і режимів терапії, а більша маса тіла та ІМТ потребують збільшення дози рибавіріну для підвищення ефективності лікування.

Найважливішими вихідними предикторами успішної противірусної терапії при ХГС залишаються не-1-ий генотип вірусу та низьке вірусне навантаження. Із початком терапії, у клінічній практиці вислід лікування найточніше передбачається на основі кінетики вірусу – оцінкою ШВВ та відповіді на 12-му тижні терапії.

Серед вихідних біохімічних показників, що асоційовані з результатом лікування, доцільним вважається визначення, насамперед, концентрації холестерину та ЛПНЩ, глюкози і γ -глутамілтранспептидази. НОМА-індекс варто застосовувати як предиктор ШВВ у хворих на ХГС з 1-им генотипом вірусу.

Важливим гістологічним параметром, асоційованим із СВВ, є відсутність фіброзу печінки та відсутність або незначний стеатоз у випадку застосування пегільованого ІФН.

У найближчому майбутньому планується також впровадження у клінічну практику діагностичних тестів, що дозволять визначити генетичний поліморфізм IL28B гену, який тісно асоційований із ефективністю лікування.

У динаміці терапії найбільш чутливими показниками залишаються вірусне навантаження, а також зниження гемоглобіну понад 3 г/дл та рівня клубочкової фільтрації.

Сподіваємося, що майбутній поступ у лікуванні ХГС, зокрема, очікуване доповнення існуючої схеми новими препаратами з групи інгібіторів протеаз (Телапревір, Боцепревір) дозволить забезпечити такий високий рівень СВВ, який не потребуватиме дослідження чинників щодо її прогнозування.

Література

1. Ferenci P. Predicting the therapeutic response in patients with chronic hepatitis C: the role of viral kinetic studies // *J. Antimicrob. Chemotherapy.* – 2004. – N 53. – P. 15-18.
2. The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. The International Hepatitis Interventional Therapy Group / McHutchison J.G., Poynard T., Pianko S. et al. // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119. – P. 1317-1323.
3. Black patients with chronic hepatitis C have a lower sustained viral response rate than non-Blacks with genotype 1, but the same with genotypes 2/3, and this is not explained by more frequent dose reductions of interferon and ribavirin / Brau N., Bini E.J., Currie S. et al. // *J. Viral Hepat.* – 2006. – Vol. 13. – P. 242-249.
4. Idrees M., Riazuddin S. A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naive chronic hepatitis C patients // *BMC Gastroenterol.* – 2009. – N 20. – P. 5-9.
5. Impact of asian race on response to combination therapy with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C / Missiha S., Heathcote J., Arenovich T., Khan K. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 2181-2188.
6. Insulin resistance and geographical origin are major predictors of liver fibrosis and response to pegylated interferon and ribavirin in genotype 4 chronic hepatitis C patients / Mouchari R., Ripault M.-P., Martinot-Peignoux M. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S233.
7. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Latino and Non-Latino Whites with Hepatitis C / Rodriguez-Torres M., Lennox J., Sheikh M.Y. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 257-267.
8. Impact of ethnicity on viral kinetics and sustained virological response rates of genotype 4 chronic hepatitis C patients treated with peg-interferon- α 2b plus ribavirin / Elefsiniotis I., Pavlidis C., Dimitropoulos D. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S224.
9. Is an «a la carte» combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., McHutchison J., Goodman Z. et al. // *J. Hepatol.* – 2008. – N 49. – P. 634-651.
10. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

hepatitis C: a randomised trial / Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. // *Lancet*. – 2001. – N 358. – P. 958-965.

11. Клиническая эффективность и безопасность терапии хронического вирусного гепатита С у больных, инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса, пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином / Зайцев И.А., Кириенко В.Т., Бабаев Ю.Я. и др. // *Сучасні інфекції*. – 2008. – № 2. – С. 100-104.

12. Influence of gender on viral load according to age in patients with chronic hepatitis C: a possible effect of hormonal factors / Stern C., Moucari R., Cardoso A.C. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S158.

13. Impact of Diet on Liver Fibrosis and on Response to Interferon Therapy in Patients With HCV-Related Chronic Hepatitis / Loguercio C., Federico A., Masarone M. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – N 11. – P. 18-25.

14. Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin / Elefsiniotis I.S., Pavlidis C., Ketikoglou I. et al. // *Eur. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 19, N 4. – P. 266-270.

15. A multicenter italian cross-sectional study in elderly patients with hepatitis C virus (HCV) infection / Conti F., Morieri M.L., Gramenzi A. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S222.

16. Flamm S. Win-R Study: Ribavirin Weight-Base Dosing in High Weight Patients; Treatment Responses to PegIntron/REB for Elderly Patients and by Patient Ethnicity // *AASLD, 2006, Boston*. – 2006. – Abstract 127.

17. Efficacy and safety of pegylated interferon-alpha plus ribavirin combination therapy in old age chronic hepatitis C patients / Dai C.-Y., Huang C.-F., Yu M.-L. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S227.

18. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression / Ortiz V., Berenguer M., Rayon J.M. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2408-2414.

19. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C / Bresler B.L., Guindi M., Tomlinson G., Heathcote J. // *Hepatology*. – 2003. – V. 38. – P. 639-644.

20. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию // *Сучасні інфекції*. – 2007. – № 4. – С. 41-50.

21. Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis / Tarantino G., Conca P., Sorrentino P., Ariello M. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21, N 8. – P. 1266-1268.

22. Standard versus higher induction doses of peginterferon alfa-2a (40kD) and/or higher ribavirin (RBV) in HCV G1 patients with high viral load and body weight \geq 85 kg: final results of the PROGRESS Study / Reddy K., Shiffman M.L., Rodriguez-Torres M. et al. // *AASLD 2009, Boston*. – 2009. – Abstract 61.

23. Singal A.K., Anand B.S. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – N 41. – P. 761-772.

24. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study / Anand B.S., Currie S., Dieperink E. et al. // *Gastroenterology*. – 2006. – V. 130. – P. 1607-1616.

25. Комбинированное противовирусное лечение пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином больных хроническим гепатитом С, принимающих умеренные дозы алкоголя / Ондос Ш.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Иваш-

кин В.Т. // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – № 2. – С. 35-41.

26. Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection / Chen L., Borozan I., Feld J. et al. // *Gastroenterology*. – 2005. – № 128. – P. 1437-1444.

27. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: identifying molecular pathways for treatment response / Feld J.J., Nanda S., Huang Y. et al. // *Hepatology*. – 2007. – N 46. – P. 1548-1563.

28. Hepatic gene expression and prediction of therapy response in chronic hepatitis C patients / Selzner N., Chen L., Borozan I. et al. // *J. Hepatology*. – 2008. – N 48. – P. 708-713.

29. Changes in gene expression during pegylated interferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C virus distinguish responders from nonresponders to antiviral therapy / Taylor M.W., Tsukahara T., Brodsky L. et al. // *J. Virology*. – 2004. – Vol. 81, N 7. – P. 3391-3401.

30. PKR gene expression and response to pegylated interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C / Gerotto M., Dal Pero F., Bortoletto G. et al. // *Antivir. Ther.* – 2004. – N 9. – P. 763-770.

31. Early gene expression profiles of patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon-alfa and ribavirin / Younossi Z.M., Baranova A., Afendy A. et al. // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, N 3. – P. 763-774.

32. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / Ge D., Fellay J., Thompson A., Simon J. // *Nature*. – 2009. – Vol. 461. – P. 399-401.

33. Gene wide analysis of patients from the IDEAL study identifies a polymorphism upstream of the IL28B (=IFN1-3) gene that is strongly associated with SVR in patients with HCV-1 / Thompson A.J., Muir A., Sulkowski M., S. et al. // *AASLD 2009, Boston*. – 2009. – Abstract LB5.

34. IP-10 mRNA Expression in liver biopsies predicts first phase decline of plasma HCV RNA during therapy for chronic hepatitis C virus infection / Askarieh G., Pugnale P., Negro F. et al. // *AASLD 2009, Boston*. – 2009. – Abstract 811.

35. Influence of HFE gene polymorphism on the progression and treatment of chronic hepatitis C / Lebray P., Zylberberg H., Hue S. et al. // *J. Viral. Hepat.* – 2004. – N 11. – P. 175-182.

36. Roles of iron and HFE mutations on severity and response to therapy during retreatment of advanced chronic hepatitis C / Bonkovsky H.L., Naishadham D., Lambrecht R.W. et al. // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 1440-1451.

37. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / Poynard T., Ratziu V., Charlotte F. et al. // *J. Hepatol.* – 2001. – N 34. – P. 730-739.

38. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C / Powell E.E., Edwards-Smith C.J., Hay J.L. et al. // *Hepatology*. – 2000. – N 31. – P. 828-833.

39. Chang M.L., Hsu C.W., Huang S.F. Dense packing of portal lymphocytes predicts favorable treatment outcome in hepatitis C // *Hepatogastroenterology*. – 2008. – N 55 (86-87). – P. 1716-1720.

40. Craxi A., Piccinino F., Alberti A. Predictors of SVR in native HCV G1 patients in real-life practice: results of the PROBE study // *J. Hepatology*. – Vol. 48. – P. S291-S291.

41. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 / Shiffman M.L., Suter F., Bacon B.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 124-134.

42. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial /

- Jacobson I.M., Brown J., Freilich B. et al. // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 971-981.
43. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 958-965.
44. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 975-982.
45. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3 / Zeuzem S., Hultcrantz R., Bourliere M. et al. // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 993-999.
46. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C / Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. et al. // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 75-85.
47. Rafiq N., Younossi Z.M. Interaction of metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – N 2 (2). – P. 207-215.
48. Negro F., Sanyal A.J. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, Suppl. 2. – P. 26-37.
49. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 14, N 12 (42). – P. 6756-6765.
50. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3 / Rubbia-Brandt L., Quadri R., Abid K. et al. // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 106-115.
51. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection / Cross T.J., Quaglia A., Hughes S. et al. // *J. Viral. Hepat.* – 2009. – N 5. – P. 45-51.
52. Liver HCV-antigens and steatosis in chronic hepatitis C: Role of different genotypes / Grassi A., Cipriano V., Quarneri C. et al. // *Dig. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 29. – P. 18-25.
53. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C / Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. et al. // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – P. 75-85.
54. Rodriguez-Torres M., Govindarajan S., Diago M. Hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 does not affect viral response in patients treated with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) for 16 or 24 weeks // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, N 2. – P. 237-241.
55. Predictors of a sustained virological response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C / Gad R.R., Males S., El Makhzangy H. et al. // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 28, N 8. – P. 1112-1119.
56. Hemochromatosis and transferrin receptor gene polymorphisms in chronic hepatitis C: impact on iron status, liver injury and HCV genotype / Gehrke S.G., Stremmel W., Mathes I. et al. // *J. Mol. Med.* – 2003. – Vol. 81. – P. 780-787.
57. Effect of iron overload on the severity of liver histologic alterations and on the response to interferon and ribavirin therapy of patients with hepatitis C infection / Souza R.M., Freitas L.A., Lyra A.C. et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2006. – Vol. 39, N 1. – P. 79-83.
58. Hepatic iron concentration does not predict response to standard and pegylated-IFN/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C / Hofer H., Osterreicher C., Jessner W. et al. // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1018-1022.
59. Expression of cyclooxygenase-2 in patients with hepatitis C virus and the effect of interferon/ribavirin therapy / Yosry A., EL-Hendawy A., Zayed N. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S239.
60. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia / Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 97-103.
61. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy / Berg T., Sarrazin C., Herrmann E. et al. // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 600-609.
62. Improving the clinical relevance of pretreatment viral load as a predictor of sustained virological response (SVR) in patients infected with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS (R)) plus ribavirin (COPEGUS (R)) / Zeuzem S., Fried M.W., Reddy K.R. et al. // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. 267A-268A.
63. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method / Chevaliez S., Bouvier-Alias M., Brilllet R., Pawlotsky J.M. // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 22-31.
64. Lee S.S., Ferenci P. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 // *Antivir. Ther.* – 2008. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 9-16.
65. Berg T., Carosi G. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 // *Antivir. Ther.* – 2008. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 17-22.
66. Predictors of sustained virological response to a 48-week course of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 4 / Al Ashgar H., Helmy A., Khan M.Q. et al. // *Ann. Saudi Med.* – 2009. – Vol. 29, N 1. – P. 4-14.
67. Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection / Mangia A., Minerva N., Bacca D. et al. // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, N 2. – P. 358-363.
68. Genetic diversity of the hepatitis C virus: impact and issues in the antiviral therapy / Le Guillou-Guillemette H., Vallet S., Gaudy-Graffin C. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 7, N 13 (17). – P. 2416-2426.
69. Pawlotsky J.-M. Hepatitis C Virus Resistance to Antiviral Therapy // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32, N 5. – P. 889-896.
70. Genetic variability in hepatitis C virus and its role in antiviral treatment response / Torres-Puente M., Cuevas J.M., Jimenez-Hernandez N. et al. // *J. Viral. Hepat.* – 2008. – Vol. 15, N 3. – P. 188-199.
71. Randomized trial of high-dose interferon-alpha-2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Correlation between amino acid substitutions in the core/NS5A region and virological response to interferon therapy / Mori N., Imamura M., Kawakami Y. et al. // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, N 4. – P. 640-649.
72. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels / Akuta N., Suzuki F., Kawamura Y. et al. // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 403-410.
73. The role of substitutions in the core and NS5a region of hepatitis C virus genotype 1b on responsiveness to pegylated interferon and ribavirin combination therapy / Katano Y., Ishigami

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- M., Nakano I. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S228.
74. Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISDR: a meta-analysis focused on geographical differences / Pascu M., Martus P., Hohne M. et al. // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 1345-1351.
75. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin / Berg T., von Wagner M., Nasser S. et al. // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1086-1097.
76. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection / Silva I.S., Ferraz M.L., Perez R.M. et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 314-318.
77. Al Ashgar H., Helmy A., Khan M.Q. Predictors of sustained virological response to a 48-week course of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 4 // *Ann. Saudi Med.* – 2009. – Vol. 29, N 1. – P. 4-14.
78. Usefulness of combined measurement of serum bile acids and ferritin as additional prognostic markers to predict failure to reach sustained response to antiviral treatment in chronic hepatitis C / Jorquera F., Monte M.J., Guerra J. et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 547-554.
79. Мороз Л.В., Дудник В.М., Іпатова Д.П. Динаміка показників ферокінетики у хворих на хронічний гепатит С під впливом протівірусної терапії // *Сучасна гастроентерологія.* – 2009. – № 5 (49). – С. 57-59.
80. Baseline cholesterol is associated with the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C / Economou M., Milonis H., Filis S. et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 23, N 4. – P. 586-591.
81. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance / Shintani Y., Fujie H., Miyoshi H. et al. // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 840-848.
82. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study / Giordanino C., Bugianesi E., Smedile A. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, N 10. – P. 2481-2487.
83. Insulin resistance predicts rapid virological response in non-diabetic, non-cirrhotic genotype 1 HCV patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin / Grasso A., Malfatti F., De Leo P. et al. // *J. Hepatology.* – 2009. – Vol. 51, N 6. – P. 984-990.
84. Defective hepatic response to interferon and activation of suppressor of cytokine signaling 3 in chronic hepatitis C / Huang Y., Feld J.J., Sapp R.K. et al. // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 733-744.
85. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: insulin resistance and response to antiviral therapy / Persico M., Capasso M., Persico E. et al. // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1009-1015.
86. Virologic and metabolic responses in chronic hepatitis C (CHC) patients with insulin Resistance (IR) Treated with Pioglitazone and Peginterferon alfa-2a plus ribavirin / Vierling J.M., Hamzeh F.M., Lentz E.L., Harrison S. // *AASLD 2009, Boston.* – 2009. – Abstract 1571.
87. Homocysteine levels and sustained virological response to pegylated-interferon alpha2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a prospective study / Borgia G., Gentile I., Fortunato G. et al. // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 24. – P. 151-155.
88. The role of glomerular filtration rate (gfr) for treatment with peginterferon alfa 2a (peg) and ribavirin (rbv) in patients with chronic hepatitis C (CHC) / Zehnter E., Mauss S., Boeker K. et al. // *EASL.* – 2007. – Abstract 656.
89. Racial differences in globulin levels in patients with hepatitis C and virologic response to pegylated interferon and ribavirin / Reau N., Satoskar R., DeVoss A. et al. // *J. Hepatology.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S152.
90. Pockros P.J. Noninvasive Markers of Fibrosis in Chronic Hepatitis Patients // *J. Clin. Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 40, N 6. – P. 461-463.
91. Assessment of therapeutic benefit of antiviral therapy in chronic hepatitis C: is hepatic venous pressure gradient a better end-point? / Burroughs A.K., Groszmann R., Bosch J. et al. // *Gut.* – 2002. – Vol. 50. – P. 425-427.
92. Телегін Д.Є. Сучасні можливості моніторингу фіброгенезу в менеджменті хронічного гепатиту С // *Медична газета «Здоров'я України».* – 2008. – № 6/1. – С. 55-56.
93. Телегін Д.Є., Довгань Ю.П., Бісярін Ю.В. Досвід динамічного моніторингу некротично-запальної та фібротичної активності при хронічній HCV-інфекції // *Актуальні проблеми клінічної інфектології: ювілейна наук.-практ. конф. (29-30 січня 2009 р., м. Харків).*
94. FibroTest (FT) value independently predicts early (EVR) and sustained virological response (SVR) in non-responder patients retreated with pegylated interferon alfa-2b (PEG-2B) and ribavirin in EPIC³ / Poynard T., Schiff E.R., Terg R. et al. // *J. Hepatology.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S156.
95. Prospective evaluation of liver stiffness dynamics during and after peginterferon alpha-ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C / Hezode C., Castera L., Roudot-Thoraval F. et al. // *J. Hepatology.* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S226.
96. Early viral kinetics on treatment with pegylated interferon-alpha-2a in chronic hepatitis C virus genotype 1 infection / Jessner W., Stauber R., Hackl F. et al. // *J. Viral Hepat.* – 2003. – Vol. 10. – P. 37-42.
97. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha 2a / Zeuzem S., Herrmann E., Lee J.H. et al. // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120. – P. 1438-1447.
98. Rapid viral response is a more important predictor of sustained virological response (SVR) than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection / Fried M.W., Hadziyannis S.J., Shiffman M. et al. // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48, Suppl. 2. – P. 5A.
99. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kDa) ribavirin therapy / Jensen D.M., Morgan T.R., Marcellin P. et al. // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 954-960.
100. Prediction of sustained virological response by ribavirin plasma concentration at week 4 during pegylated-interferon/ribavirin combination therapy in HCV patients / Maynard M., Gagnieu M.C., Pradat P. et al. // *EASL.* – 2007. – Abstract 619.
101. Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3 / Mangia A., Santoro R., Minerva N. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2609-2617.
102. Shiffman M.L., Suter F., Bruce R. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 16 or 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3 // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 124-134.
103. Characterisation of HCV genotype 2/3 patients without RVR: optimizing treatment by predicting slower responders to

peginterferon a-2a (Pegasys®) plus ribavirin (Copegus®) / Shiffman M.L., Minola E., Barange K. et al. // J. Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. S245-S245.

104. Should treatment with Peg-IFN plus RBVN be intensified in patients with HCV genotype 2/3 without a RVR? / Willems B., Hadziyannis S.J., Morgan T.R. et al. // J. Hepatology. – 2007. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. S6.

105. Mangia A., Dalgard O., Minerva N. Ribavirin (RBV) dosage as independent predictor of RVR in HCV genotype 2 (HCV-2) and 3 (HCV-3) patients undergoing combined treatment with peg interferon (Peg-IFN) alpha-2b // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S232.

106. Impact of low-level hepatitis C viraemia at week 24 on HCV treatment response in genotype 1 patients / Baleriola C., Rawlinson W., Chaverot S. et al. // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S220.

107. Sustained Virological Response in the Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis C: Is There a Predictive Value of Interferon-Induced Depression? / Schafer A., Scheurle M., Weissbrich B. et al. // Chemotherapy. – 2007. – Vol. 10, N 53 (4). – P. 292-299.

108. Hemoglobin decline is associated with SVR among HCV genotype 1-infected persons treated with peginterferon (PEG)/ribavirin (RBV): analysis from the IDEAL study / Sulkowski M., Shiffman M., Afdhal N. et al. // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. S51.

THE PREDICTION OF EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

T.I. Kobryn, D.Ye. Telehin

Modern views are reflected on predictors of proof virologic answer on antiviral therapy of chronic hepatitis C, that based on the factors of causative agent, inherited and acquired signs of patient and dynamics of achievement of aviremia, during treatment. In expectant of results of the finishing stage of clinical researches of antiviral means from the group of inhibitors of HCV protease of predictors account answer for standard therapy it can appear an important argument at the selection of candidates on treatment by preparations from new pharmacological groups.

Key words: chronic hepatitis C, predictors of proof virologic answer.

Отримано 14.02.2010 р.

© Казмірчук В.В., Андреева І.Д., Макаренко В.Д., 2010
УДК 615.28:615.332:615.243 2/9

В.В. Казмірчук, І.Д. Андреева, В.Д. Макаренко

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ HUMULUS LUPULUS L. ПРИ ІНФЕКЦІЯХ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Узагальнення даних вітчизняних і закордонних джерел літератури обґрунтовує доцільність застосування протимікробних властивостей біологічно активних речовин Humulus Lupulus L. для місцевого лікування запальних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ) інфекційної етіології.

Ключові слова: інфекції верхніх дихальних шляхів, біологічна активність, Humulus Lupulus L.

Захворювання дихальних шляхів належать до найпоширеніших хвороб людини. Згідно з даними звіту експертів ВООЗ, респіраторні інфекції посідають третє місце у ряді основних причин смерті чоловіків (6,3 %) і жінок (6,9 %), а як причина інвалід-

ності займають друге-третє місце (5,7 і 6,0 % відповідно) [1]. Інфекції респіраторного тракту щорічно є приводом для звернення до лікаря більш ніж у 200 мільйонах випадків [1, 2]. За результатами цілої серії епідеміологічних досліджень, що проводилися Європейським респіраторним товариством, більш ніж 25 % хворих щорічно звертаються до лікаря із приводу інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів. У США питома вага серед респіраторних інфекцій у структурі звертання за амбулаторною медичною допомогою становить 16 %. Інфекції дихальних шляхів переважно поширені серед осіб працездатного віку і займають провідне місце в структурі захворюваності у дітей [3].