

УДК: 616.36-002+616.36-002.17:616-08

Сывороточные цитокины как маркеры фиброза печени и предикторы эффективности противовирусной терапии при хроническом гепатите С

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди

Serum cytokines as markers of liver fibrosis and predictors of antiviral therapy efficiency in chronic hepatitis C

I.L. Klyarytskaya, E.I. Stilidi

¹Государственное учреждение "Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского", Симферополь

Ключевые слова: вирусный гепатит С, фиброз печени, противовирусная терапия, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6

Согласно данным клинических исследований устойчивый вирусологический ответ (УВО) на современную противовирусную терапию (ПВТ) пегилированным интерфероном альфа и рибавирином наблюдается у 40- 54% пациентов, инфицированных 1 генотипом HCV [4, 5, 6, 10]. Частота рецидивов в течение 24 недель наблюдения после окончания лечения составляет 11-13% [6, 13], при этом существует зависимость от уровня виремии к 24 неделе терапии. Так, в исследовании Valeriola С. и др. [2] было установлено, что частота УВО составляет 72%, 29% и 14% ($p < 0,0001$) и рецидива / прорыва – 28%, 71% и 86% ($p < 0,0001$) у пациентов с неопределяемыми, <15 МЕ / мл и $15 - <50$ МЕ / мл уровнями виремии, соответственно, на 24 неделе.

Учитывая вышеизложенное, существует необходимость поиска предикторов эффективности ПВТ, выявление которых на ранних сроках позволит избежать значительных материальных затрат на продолжающуюся неэффективную терапию, а также предотвратить развитие серьезных побочных эф-

фектов.

По результатам большинства исследований, распространенность фиброза печени является независимым фактором прогноза ответа на лечение [4]. Больные с менее выраженным фиброзом в целом лучше отвечают на лечение, чем больные с более распространенным фиброзом – наличием мостовидных некрозов или цирроза печени [3,10]. В то же время необходимость лечения пациентов с менее выраженным фиброзом ниже, чем у пациентов с более выраженным фиброзом [12].

На современном этапе различные клинические и лабораторные и инструментальные методы исследования позволяют выявить пациентов с циррозом печени, однако, диагностика менее выраженных стадий фиброза печени по-прежнему затруднена и продолжается поиск более чувствительных маркеров.

¹95006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail crimtj@mail.ua

Индекс PGAA: диапазон значений от 0 до 16 (Naveau S, 1994)

Баллы	Протромбиновый индекс, %	ГГТ (ед/л)	Аполипопротеин А1 (мг/дл)	Альфа-2-макроглобулин, г/л
0	□80%	<20	□200	<1,25
1	70-79%	20-49	175-199	1,25-1,74
2	60-69%	50-99	150-174	1,75-2,24
3	50-59%	10-199	125-149	2,25-2,74
4	<50%	□ 200	<125	□2,75

Анализ литературных данных показал, что большую роль в развитии и прогрессировании ХГС играют такие цитокины, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкин 6 (ИЛ-6). Изменение их содержания на фоне комбинированной ПВТ может отражать некоторые механизмы противовирусного воздействия данных препаратов на HCV-инфекцию [11]. Существуют работы, подтверждающие роль данных цитокинов в формировании фиброза печени [1,7,8,9], однако их результаты противоречивы.

Таким образом, все вышеизложенное определяет, что дальнейшее изучение и внедрение ранних методов неинвазивной диагностики для оценки прогноза, эффективности лечения и фиброза печени на ранних стадиях развития у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с последующей разработкой эффективных способов консервативной терапии, является чрезвычайно актуальным.

Цель исследования:

определить предсказательную ценность ФНО- α и ИЛ-6, как предикторов фиброза, на ранних сроках комбинированной противовирусной терапии для наиболее раннего прогноза ее эффективности у больных ХГС.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 40 больных ХГС, инфицированных 1 генотипом вируса. Среди обследованных мужчин было 21 (52,5%), женщин 19 (47,5%), средний возраст пациентов составил 38,98±1,83 года.

Диагноз ХГС был подтвержден обнаружением HCV-РНК в сыворотке крови больных. Все обследованные были инфицированы 1-м генотипом вируса. Большинство пациентов имели высокую вирусную нагрузку (80% – свыше 800 000 МЕ / мл).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте ≥18 лет с диагнозом ХВГ С, 1-й генотип.

Критерии исключения из исследования: пациенты с симптомами или установленным диагнозом аутоиммунного поражения печени; пациенты с ВИЧ-инфекцией; беременные и кормящие грудью женщины.

Программа обследования пациентов включала: оценку жалоб и анамнестических сведений с де-

тальным анализом медицинской документации; физикальный осмотр; общеклиническое исследование периферической крови; исследование биохимических показателей крови, характеризующих функциональное состояние печени; определение маркеров аутоиммунного гепатита методом ИФА; определение РНК HCV в сыворотке крови методом ПЦР; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; определение ФНО-α, ИЛ-6, альфа2 макроглобулина, аполипопротеина А1 в сыворотке крови.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст 38,72± 2,53 года), у которых при полном клиническом и лабораторном обследовании не было обнаружено патологии печени. Мужчин 15 (60%) человек, женщин -10 (40%) человек.

Уровень ФНО-α и ИЛ-6 определяли в сыворотке крови больных иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Вектор-Бест». За норму указанных показателей иммунного статуса были приняты результаты обследования 25 практически здоровых лиц.

Определение уровней альфа-2-макроглобулина, Immundiagnostik, аполипопротеина А1, Cayman, в сыворотке крови осуществлялось тестовыми наборами ИФА.

Для оценки выраженности фиброза был использован индекс PGAA (табл.1).

Стадии фиброза определены в соответствии с индексом PGAA: 0 баллов- F0; 1-3 балла- F1; 4-7 баллов- F2; 8-11 баллов – F3; 12-16 баллов- F4. Наиболее часто встречалась стадия фиброза F2 –20 человек (50,0%). У 8 больных выявлена F1 – 20,0%, у 7 (17,5%) – F3 и у 1 (2,5%) – F4. Фиброз отсутствовал (F0) у 4 (10,0%) пациентов.

Всем больным ХГС назначалась комбинированная ПВТ согласно общепринятым протоколам. Она включала в себя применение пегилированного интерферона альфа-2а по 180 мкг/нед подкожно и рибавирина 1000-1200 мг/сут ежедневно или пегилированного интерферона альфа-2в в дозе 1,5 мг/кг/нед подкожно и рибавирина в зависимости от массы тела больного ежедневно.

Следующим шагом нашего исследования было выявление больных, которые не ответили на ПВТ. В группу нон-респондеров вошли пациенты с нулевым ответом (снижение уровня HCV RNA менее 2log от исходного на 12 неделе терапии), частичным от-

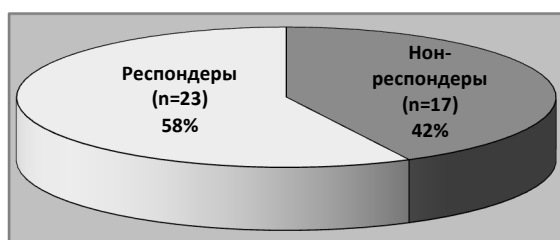


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от их ответа на ПВТ

ветом на лечение (уменьшение уровня HCV RNA более чем на 2log от базового на 12 неделе терапии, HCV RNA определяется на 24-ой неделе) и рецидивом (РНК HCV не определяется на момент окончания терапии, РНК HCV определяется к окончанию периода наблюдения).

Группу респондеров составили пациенты с УВО, т.е. с неопределяемым уровнем HCV RNA через 24 недели после завершения терапии.

Все показатели приведены в единицах СИ и представлены в $M \pm m$, р. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета statistica 6.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным отсутствие ответа на комбинированную ПВТ (пациенты с нулевым, частичным ответом и рецидивом) наблюдалась у 17 (42,5%) больного ХГС (рис.1). Среди больных нон-респондеров было 8 (47,1%) мужчин и 9 (52,9%) женщин.

Среди больных ХГС преобладали пациенты с умеренно выраженным фиброзом печени. У более половины обследованных был выявлен фиброз печени F2- F3.

Анализ распределения больных ХГС в зависимости от степени фиброза установил, что начальная стадия фиброза печени (F1) чаще встречалась у больных-респондеров (30,5%), по сравнению с нон-респондерами (5,9%). Количество больных с F2 было 47,8% в группе респондеров и 52,9% у нон-респондеров. Число пациентов с F3 в группе больных, которые не ответили на ПВТ, составило 35,3%

и в 8,2 раз превышало количество больных респондеров (4,3%). F4 была зафиксирована только у больных ХГС нон-респондеров в 5,9%.

Таким образом, у больных из группы нон-респондеров в 6,9 раз чаще были обнаружены продвинутые стадии F3 и F4.

В табл. 2 представлены исходные характеристики обследованных больных.

Сопоставление уровней вирусной нагрузки в группах больных ХГС, ответивших или не ответивших на терапию, выявило, что среди последних в 1,2 раза чаще фиксировались лица с высокой вирусной нагрузкой.

Более половины нон-респондеров имели длительность болезни более 5 лет (61,90%), тогда как среди респондеров их было 35,71%. Средняя продолжительность ХГС в группе нон-респондеров составляла $6,09 \pm 0,57$ лет, тогда как среди респондеров $4,07 \pm 0,46$ лет.

У всех больных были обнаружены повышенные уровни ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$), которые достоверно зависели от стадии фиброза печени. Коэффициенты корреляции между стадией фиброза (по индексу PGAA) и ФНО- α , ИЛ-6: $r = 0,76$ ($p < 0,001$) и $r = 0,44$ ($p < 0,001$), соответственно.

У больных ХГС по сравнению со здоровыми лицами было выявлено повышение сывороточного уровня ФНО- α в 4,4 раза и ИЛ-6 в 3,6 раза.

Выявлены существенные различия в продукции цитокинов в группе пациентов, ответивших или не ответивших на ПВТ. Так, у последних средние концентрации ФНО- α превысили значения группы респондеров в 1,9 раза и ИЛ-6 – в 1,8 раза. Среди больных нон-респондеров наибольшие исходные уровни ФНО- α и ИЛ-6 были обнаружены в подгруппах больных с нулевым ответом и рецидивом.

С целью определения прогностической значимости провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ХГС были изучены их уровни в группах респондеров и нон-респондеров на 1, 4 и 12 неделе ПВТ (табл. 3)

Как видно из табл. 3, у больных ХГС на 1 и 4 неделе ПВТ наблюдалось повышение концентрации

Табл. 2

Исходные характеристики пациентов

Показатели	Респондеры (n = 23)	Нон-респондеры		
		Нулевой ответ (n = 4)	Частичный ответ (n = 10)	Рецидив (n = 3)
Мужской пол, n (%)	13(56,5)	2 (50)	6 (60)	0 (0)
Возраст (г), $M \pm m$	42,1 \pm 2,18	46,25 \pm 6,22	29,2 \pm 2,64	38,0 \pm 7,09
ВН >800,000 МЕ/мл, n (%)	17 (73,9)	4 (100)	9 (90)	2 (66,7)
Фиброз (индекс PGAA), n(%): F0-2	22(95,7)	2(50)	7(70)	1(33,3)
Фиброз (индекс PGAA), n(%): F3-4	1(4,3)	2(50)	3(30)	2 (66,7)
ФНО- α , пг/мл, $M \pm m$	57,71 \pm 4,90	137,6 \pm 13,43	91,26 \pm 2,58	125,43 \pm 17,80
ИЛ-6, пг/мл, $M \pm m$	38,35 \pm 5,13	77,68 \pm 11,11	57,87 \pm 8,20	121,87 \pm 25,46

Динамика уровней ФНО- α и ИЛ-6 у больных ХГС на фоне ПВТ.

Время от начала лечения	Респондеры		Нон-респондеры	
	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
1 неделя	101,84 \pm 7,83*	55,44 \pm 5,82*	112,96 \pm 5,71*	78,81 \pm 9,21*
4 неделя	76,63 \pm 6,22*	49,01 \pm 4,51*	119,84 \pm 4,58*	82,78 \pm 8,82*
12 неделя	50,57 \pm 4,71*	34,69 \pm 3,62*	99,61 \pm 6,59*	72,62 \pm 8,81*

Примечание.* - $p < 0,001$ - разница достоверна между группами контроля и больных ХГС.

провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, по сравнению с исходными значениями ($p < 0,01$). Однако, степень повышения уровней ФНО- α и ИЛ-6 у больных респондеров и нон-респондеров была различной (рис.2).

Так, на 1 неделе терапии у больных группы респондеров в сравнении с показателями до лечения было выявлено увеличение сывороточной концентрации ФНО- α на 76,5% и ИЛ-6 на 44,6%, в то время как, у нон-респондеров уровни цитокинов до лечения и на 1 неделе почти не отличались (повышение концентрации на 4,4% и 6,9%, соответственно).

На 4 неделе у больных, ответивших на ПВТ, было выявлено увеличение показателей ФНО- α на 32,7% и ИЛ-6 на 27,9% по сравнению с исходными значениями и снижение концентрации по сравнению с данными, полученными на 1 неделе. В группе нон-респондеров, наоборот, наблюдался незначительный рост концентрации провоспалительных цитокинов с 1 по 4 неделю.

У пациентов обеих групп было обнаружено снижение концентрации изучаемых цитокинов к 12 неделе по сравнению с исходными параметрами и значениями на 1 и 4 неделе. Однако, в группе респондеров данная тенденция была более выраженной.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что у больных респондеров на фоне ПВТ происходит резкое повышение концентрации ФНО- α и ИЛ-6 на 1 неделе лечения с постепенным снижением уровней изучаемых цитокинов с 4 по 12 неделю, при этом значения ФНО- α и ИЛ-6 на 12 неделе ниже исходных на 12,4% и 9,4%, соответственно.

Напротив, у больных нон-респондеров на фоне ПВТ имеется незначительная динамика в уровнях

провоспалительных цитокинов с наличием более высоких концентраций ФНО- α и ИЛ-6 на 12 неделе, по сравнению с больными респондерами.

Исходя из того, что у больных респондеров и нон-респондеров на 1 неделе терапии наблюдается наиболее существенная разница в продукции провоспалительных цитокинов, было принято решение учитывать уровни ФНО- α и ИЛ-6 в данный период с целью прогнозирования эффективности ПВТ.

Содержание ФНО- α в группе больных, ответивших на ПВТ, было 57,71 \pm 4,90 пг/мл (колебания от 12,5 до 75,2) до ПВТ и 101,84 \pm 7,83 пг/мл (колебания от 38,1 до 176,2) на 1 неделе терапии ($P < 0,05$). Средний уровень увеличения содержания ФНО- α составил 76,5% с колебаниями крайних значений от 30,6% до 204,8%.

Содержание ФНО- α в сыворотке крови нон-респондеров (108,19 \pm 6,61 пг/мл) с колебаниями от 84,4 до 170,4 пг/мл было достоверно более высоким, чем у респондеров. На 1 неделе ПВТ определялось отсутствие динамики показателя ФНО- α - 112,96 \pm 5,71 пг/мл (колебания от 88,2 до 173,9). Сопоставление крайних значений ФНО- α на 1 неделе и до лечения продемонстрировало снижение показателя или его возрастание, не превышающее 12,6%.

В группе респондеров среднее значение ИЛ-6 в сыворотке крови составило 38,35 \pm 5,13 пг/мл (колебания от 0 до 73,3) до ПВТ и 55,44 \pm 5,82 пг/мл (колебания от 22,2 до 154,3) на 1 неделе терапии ($P < 0,05$). Средний уровень увеличения содержания ИЛ-6 составил 44,6% с колебаниями крайних значений от 21,1% до 101,2%.

Исходная концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови нон-респондеров (73,72 \pm 8,74 пг/мл) с колебаниями

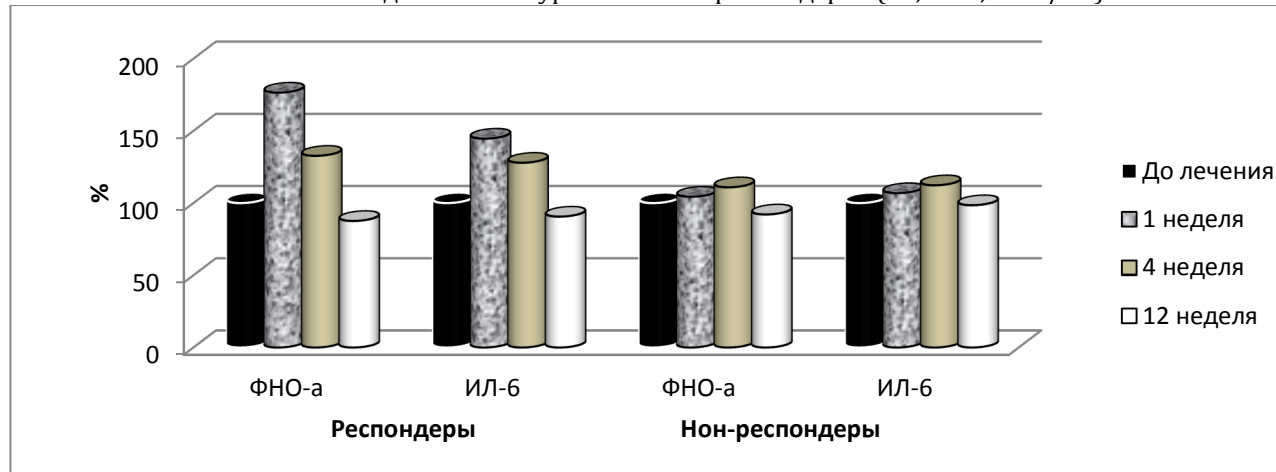


Рис 2. Соотношение уровней ФНО- α и ИЛ-6 у больных ХГС респондеров и нон-респондеров на ПВТ (в %).

от 22,0 до 160,2 пг/мл была достоверно более высокой, чем у респондеров. На 1 неделе ПВТ не было обнаружено какой-либо динамики показателя ИЛ-6 – 78,81±9,21 пг/мл (колебания от 24,1 до 170,3). Сопоставление крайних значений ИЛ-6 на 1 неделе и до лечения продемонстрировало снижение показателя или его возрастание, не превышающее 12,3%.

Таким образом, вирусологический ответ на комбинированную противовирусную терапию больных ХГС следует ожидать в случае, если до начала лечения содержание ФНО-α в сыворотке крови больных не превышает 75,2 пг/мл, но возрастает к 1 неделе ПВТ на 30,6% и более от уровня до введения противовирусных препаратов, а исходная концентрация ИЛ-6 не превышает 73,3 пг/мл и к 1 неделе ПВТ возрастает более 21,1% от уровня до лечения.

Отрицательный ответ на комбинированную противовирусную терапию больных ХГС с сохранением после 6 месяцев лечения РНК HCV (нореспондерство) может быть прогнозирован при снижении количества ФНО-α и ИЛ-6 на 1 неделе ПВТ или увеличении, но не превышающем 12,6% и 12,3%, соответственно, от уровня до начала введения интерферона и рибавирина.

Выводы

1. Сывороточная концентрация ФНО-α и ИЛ-6 позволяет прогнозировать продвинутость фиброза и результаты комбинированной противовирусной терапии при ХГС.

2. У больных ХГС обнаружены повышенные уровни ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$), которые достоверно зависели от стадии фиброза печени. Коэффициенты корреляции между стадией фиброза (по индексу PGA) и ФНО-α, ИЛ-6: $r = 0,76$ ($p < 0,001$) и $r = 0,44$ ($p < 0,001$), соответственно.

3. При исходной концентрации ФНО-α менее 75,2 пг/мл и повышении содержания ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке крови больных ХГС на 1 неделе лече-

ния, соответственно, более чем на 30,6% и 21,1% от исходных можно прогнозировать хорошую эффективность ПВТ. Повышение сывороточного уровня ФНО-α и ИЛ-6 менее 12,6% и 12,3%, соответственно, или их снижение на 1 неделе лечения ассоциировано с отсутствием вирусологического ответа.

Литература

1. Коротчаева Ю.В., Самоходская А.М., Сперанский А.И. и др. Прогностическое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С // *Клин. персп. гастроэнтерол.- гепатол.* - 2008. - №2, том 18 - С. 42-47.
2. Baleraola C., Rawlinson W.D., Dore G.J. et al. Effect of low-level HCV viraemia at week 24 on HCV treatment response in genotype 1 patients // *Antivir Ther.* - 2011. - V.16. - P.173-180.
3. Davis G.L., Lau J.Y. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C // *Hepatology.* - 1997. - V. 26 (Suppl.1). - P. 122S-127S.
4. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European association for the study of the liver // *J Hepatol.* - 2011. - V.55.-P. 245-264.
5. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *New Engl J Med.* - 2002. - V.347.- P. 975-982.
6. Hadziyannis S.J., Sette H. Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann Intern Med.* - 2004. - V.140(5).- P.346-55.
7. Huang Y.S., Hwang S.J., Chan C.Y. et al. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* - 1999. - V. 62. - P. 327-333.
8. Lapinski T.W. The levels of cytokines in HCV patients // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* - 2001. - V. 49. - P. 311-316.
9. Malagnanera M., Di Fazio I., Laurino A. et al. Serum interleukin 6 concentrations in chronic hepatitis C patients before and after interferon-α treatment // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* - 1997. - V. 35. - P. 385-388.
10. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications // *Gut.* - 2006. - V.55.- P.1350-1359.
11. Marinbo R.T., Pinto R., Santos M.L. et al. Effects of interferon and ribavirin combination therapy on CD4+ proliferation, lymphocyte activation, and Th1 and Th2 cytokine profiles in chronic hepatitis C // *J. Viral Hepatol.* - 2004. - V. 11. - P. 206-216.
12. Salomon J.A., Weinstein M.C., Hammitt J.K. et al. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population // *JAMA.* - 2003. - V. 290(2). - P. 228-237.
13. Zeuzem S., Pawlotsky J.M., Lukasiewicz E. et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C // *J Hepatol.* - 2005. - V.43(2). - P. 250-257.

Сывороточные цитокины как маркеры фиброза печени и предикторы эффективности противовирусной терапии при хроническом гепатите С.

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди

В статье рассмотрена роль фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 6, как предикторов фиброза, в начале комбинированной противовирусной терапии для наиболее раннего прогноза ее эффективности у больных хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, фиброз печени, противовирусная терапия, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6

Сироваткові цитокіни як маркери фіброзу печінки та предиктори ефективності протівірусної терапії при хронічному гепатиті С.

І.Л.Кляритська, О.І. Стіліді

У статті розглянута роль фактора некрозу пухлини альфа та інтерлейкіна 6, як предикторів фіброзу, на початку комбінованої протівірусної терапії для найбільш раннього прогнозу її ефективності у хворих на хронічний гепатит С.

Serum cytokines as markers of liver fibrosis and predictors of antiviral therapy efficiency in chronic hepatitis C.

I.L. Klyarytskaya, E.I. Stilidi

Background. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 6 (IL-6) play an important role in the pathogenesis of chronic viral hepatitis and the formation of liver fibrosis, and their changes on the background of combined antiviral therapy (CAT) may reflect some antiviral effect mechanisms of these drugs on HCV-infection.

Purpose. To determine the predictive value of TNF-alpha and IL-6 as predictors of fibrosis at the beginning of CAT for the earliest prognosis of its effectiveness in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Materials and methods. We observed 40 patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 virus who received CAT (mean age 38.98 ± 1.83 years, 21 men and 19 women). The control group consisted of 25 healthy subjects (mean age 38.72 ± 2.53 years, 15 men and 10 women).

The examination program included definition of TNF-alpha, IL-6, alpha2 macroglobulin, apolipoprotein A1 in serum. To assess the severity of fibrosis PGAA index was used.

Results. Non-response to treatment occurred in 42% of patients. Elevated levels of TNF-alpha and IL-6 in serum compared with the control group ($p < 0.01$) were founded in all patients and were significantly depended on the stage of liver fibrosis. The correlation between the stage of fibrosis (index PGAA) and TNF-alpha, IL-6 were: $r = 0.76$ ($p < 0.001$) and $r = 0.44$ ($p < 0.001$), respectively.

In the initial concentration of TNF-alpha lower than 75.2 pg / mL and elevated levels of TNF- alpha and IL-6 in serum of patients with CHC for 1-st week of treatment, more than 30.6% and 21.1% respectively of the baseline, can predict good efficiency of CAT. An increase serum TNF-alpha and IL-6 lower than 12.6% and 12.3%, respectively, or a decrease of these indicators of 1-st week of treatment associated with the absence of virologic response.

Conclusions. Serum concentrations change of TNF-alpha and IL-6 allow to predict advancement of fibrosis and the results of combined antiviral therapy in patients with CHC.

Keywords: hepatitis C, liver fibrosis, tumor necrosis factor alpha, interleukin 6.