

*Beata Bolewska, Arkadiusz Czajka, Jerzy Moczko, Jacek Juszczak*

## INTERFERONY ALFA, GAMMA I OMEGA PRZED ORAZ W TRAKCIE LECZENIA PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C PEGYLOWANYM INTERFERONEM ALFA Z RYBAWIRYNĄ

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik: Jacek Juszczak

*W prezentowanej pracy przedstawiono wyniki analizy stężeń IFN alfa, gamma, omega przed i w trakcie leczenia z zastosowaniem PegIFN alfa w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusem typu C oraz ich przydatność w przewidywaniu efektu leczenia. Stężenia ww. cytokin nie korelowały z wynikami terapii. Wykazano brak IFN alfa u osób zdrowych, natomiast u każdego z tej grupy wykrywano IFN omega. Stwierdzono obecność IFN alfa u 34% i IFN omega u mniej niż 50% chorych z przewlekłym wirusem typu C przed leczeniem.*

*Słowa kluczowe: interferon alfa, gamma, omega, peginterferon, rybawiryna, HCV*  
*Key words: interferon alpha, gamma, omega, peginterferon, ribavirin, HCV*

### WSTĘP

W leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzw C), przy zastosowaniu interferonu rekombinowanego i jego postaci pegylowanej (IFN alfa, PegIFN alfa) z rybawiryną, dokonał się znaczący postęp w możliwości eradykacji HCV, jak i zahamowania włóknienia wątrobowego. Nadal jednak, około 50% chorych, zakażonych genotypem 1 nie eliminuje HCV, a w pewnym odsetku obserwuje się nawroty replikacji u pierwotnie odpowiadających na leczenie (1,13,14). W licznych pracach wieloośrodkowych analizowane są czynniki wpływające na efektywność terapii. Wśród nich wymienić należy przede wszystkim genotyp HCV, wysokość wiremii, płeć, masę ciała, rasę, zaawansowanie włóknienia, współwystępowanie stłuszczenia i aktywność aminotransferaz przed leczeniem (1,2). Ostatnio podkreśla się duże znaczenie wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (tj. przede wszystkim w 4 i 12 tygodniu terapii). Znaczne obniżenie wiremii lub zanik replikacji HCV w tym okresie wskazuje na bardzo wysokie prawdopodobieństwo eradykacji HCV (3). Przeprowadzane są również analizy wartości oznaczania stężeń cytokin (IL-1, IL-10, IL-18, TNF-R, itp.), kwasów żółciowych, żelaza, ferrytyny i in. (4,5,6,7).

IFN alfa w monoterapii lub w połączeniu z rybawiryną są lekami stosowanymi od wielu lat w leczeniu pzwz C. Schemat terapii ulegał modyfikacjom. Zmiany dotyczą nie tylko rodzaju stosowanych preparatów, dawkowania i długości ich stosowania, lecz także kryteriów podjęcia decyzji zaniechania dalszego leczenia przy braku odpowiedzi po 3 miesiącach terapii. Określenie jednego, idealnego wskaźnika, który jednoznacznie wyodrębni osoby z wysoką szansą eliminacji zakażenia, wydaje się mało prawdopodobne ze względu na wielość czynników wpływających na kształtowanie się odpowiedzi na terapię. W licznych pracach badane są różne składowe układy immunologicznego gospodarza, w tym aktywność, stężenie i właściwości endogennych cytokin, mogące wpływać na przebieg zakażenia HCV, jego przetrwanie, dynamikę postępu choroby oraz na skuteczność leczenia (6,8,9).

Celem prezentowanej pracy jest analiza stężeń IFN alfa, gamma i omega przed leczeniem i w trakcie standardowej terapii przeciwwirusowej oraz ocena korelacji zmiany stężeń wymienionych cytokin z odpowiedzią wirusologiczną na terapię u chorych z pzwz C.

## MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono u 54 chorych (średnia wieku  $49,9 \pm 13,8$ ) w tym 33 mężczyzn i 21 kobiet z pzwz C oraz 30 zdrowych krwiodawców po pierwszej donacji (16 mężczyzn, 14 kobiet), stanowiących grupę kontrolną. Dane demograficzne chorych znajdują się w tabeli I.

Tabela I. Dane demograficzne chorych z pzwz C leczonych peginterferonem alfa -2b i rybawiryną  
Table I. Demographic data of the patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha -2b and ribavirin

Dane demograficzne	Chorzy na pzwz. C	Grupa kontrolna
Pacjenci włączeni do badania (n)	54	30
Kobiety/mężczyźni	21/33	14/16
Wiek w latach	$49,9 \pm 13,8$	$30,1 \pm 12$
Masa ciała w kilogramach	$77,6 \pm 14,9$	$72,3 \pm 14,2$
Średni prawdopodobny czas trwania choroby (lata)	$19,1 \pm 13,3$	
Biopsja wątroby	35	
G1, G2	28 (80%)	
G3, G4	7 (20%)	
S1, S2	22 (63%)	
S3, S4	13 (37%)	
Marskość wątroby (S3, S4+ cechy kliniczne)	24/54 (44%)	

Pacjenci spełniali wszystkie kryteria rozpoznania przewlekłego zapalenia wątroby tj. anti-HCV dodatni (met. ELISA firmy Abbott Laboratories), HCV-RNA dodatni (oznaczenie jakościowe - Roche Cobas AmpliScreen v. 2,0, czułość metody - 32,4 IU/ml, oznaczenie ilościowe - Amplicor HCV Monitor test, v. 2,0 - Roche Diagnostic, czułość testu >500 IU/ml), zmiany zapalne i włóknienie w biopsji wątroby (G,S). U 35 pacjentów wykonano biopsję wątroby, a u pozostałych 19 chorych rozpoznawano wyrównaną marskość wątroby w oparciu o kryteria kliniczno - diagnostyczne (USG, endoskopia, trombocytopenia, etc.). Chorzy byli leczeni PegIFN alfa-2b w dawkach zależnych od masy ciała (od 80 do 150  $\mu$ g

sc.1 x w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (od 800 do 1200 mg doustnie dziennie w dwóch dawkach podzielonych). U wszystkich wykonywano kontrolne badania biochemiczne (stężenie bilirubiny, mocznika, kreatyniny, aktywność: AlAT, AspAT, GGTP) średnio co 6 tygodni, hematologiczne (stężenie hemoglobiny, hematokryt, liczba: erytrocytów, leukocytów, płytek krwi i rozmaz krwi obwodowej) średnio co 2 tygodnie. Ocenę stężenia IFN alfa, gamma i omega przeprowadzono przed leczeniem, a następnie w 2, 12 i 48 tygodniu terapii. W grupie kontrolnej wykonano jednorazowo badanie stężenia ww. parametrów. Zastosowano płytkowy test immunoenzymatyczny fazy stałej – ELISA firmy Biomedica. Badanie HCV-RNA wykonano przed leczeniem w 12 i 48 tygodniu terapii oraz 24 tygodnie po jej zakończeniu. Weryfikację danych doświadczalnych przeprowadzono pakietem statystycznym STATISTICA wersja 7,1. Z uwagi na znaczną rozbieżność rozkładu danych od rozkładu normalnego (wyniki uzyskane testem Lillieforce'a) do porównań istotności różnic rozkładów wykorzystano testy nieparametryczne Manna-Whitney'a oraz Friedmana ANOVA.

## WYNIKI

Wczesną odpowiedź wirusologiczną, tj. ujemny HCV-RNA lub zmniejszenie wirēmii ponad  $2 \log_{10}$  w 12 tygodniu leczenia (EVR- early virological response), stwierdzono u 44/54 chorych (81%). Pod koniec terapii, tj. w 48 tygodniu leczenia HCV-RNA był niewykrywalny u 76 % pacjentów. Ujemny wynik HCV-RNA w 24 tygodniu od zakończenia leczenia wykazano u 19/54 pacjentów tj. 35%. Statystycznie znamienne wyższe wartości stężenia IFN alfa i omega występowały u pacjentów z pwzw. C w czasie „0” w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0,01$ ), czego nie stwierdzono odnośnie IFN gamma w porównywanych grupach (tabela II).

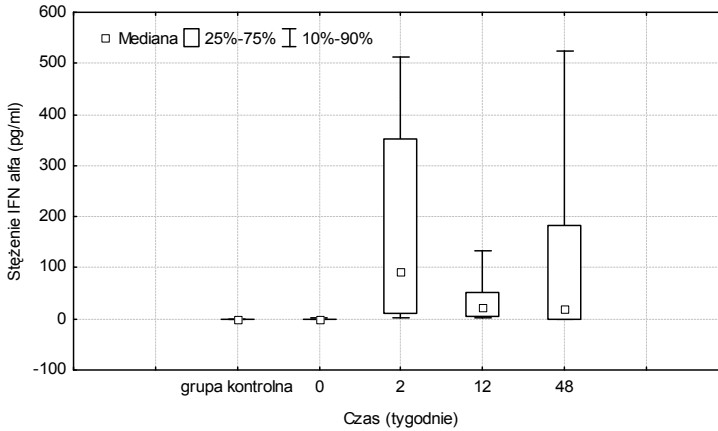
Tabela II. Średnie stężenie interferonów alfa, gamma i omega u chorych z pwzw C przed leczeniem oraz w grupie kontrolnej

Table II. Mean interferon alpha, gamma, omega concentrations in patients with chronic hepatitis C and in control group

Badane parametry (X± SD)	Chorzy z pwzw C N= 54	Grupa kontrolna N=30	p
IFN alfa (pg/ml)	7,52 ± 45,86	0,00	< 0,05
IFN gamma (pg/ml)	1,46 ± 7,43	2,24 ± 5,31	>0,05
IFN omega (pg/ml)	4,23 ± 14,91	3,48 ± 3,19	< 0,05

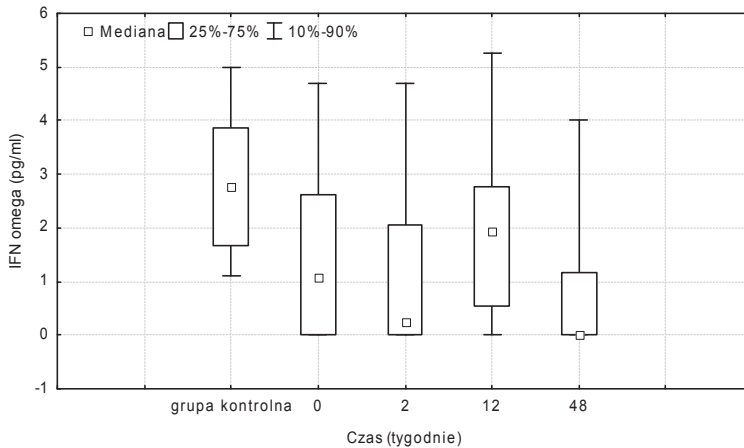
X± SD – średnia ± odchylenie standardowe

Interferon alfa wykryto u 16/54 (30%) chorych z pzw C przed leczeniem i u żadnej osoby z grupy kontrolnej. Jego stężenie u większości badanych było niskie i mieściło się w przedziale < 1,0 do 16 pg/ml. Tylko u 1 chorego przekraczało wartość 300pg/ml. Natomiast IFN omega wykrywany był u każdej osoby z grupy kontrolnej (wartości mieściły się w przedziale od 0,8 do 16 pg/ml) i u mniej niż połowy chorych z pzw C (47%) przed leczeniem. Wykazano statystycznie znamienne różnice pomiędzy stężeniem interferonu alfa w poszczególnych terminach badania tj. w czasie „0”, 2, 12 i 48 tygodniu leczenia ( $p < 0,01$ ), a także pomiędzy stężeniami interferonu omega w 12 i 48 tygodniu terapii ( $p < 0,01$ ) (ryc.1, ryc. 2, tab. III).



Ryc. 1. Stężenie IFN alfa w grupie kontrolnej oraz u chorych z pzwz C przed terapią i w 2, 12, 48 tygodniu leczenia

Fig.1. Mean interferon alpha concentrations in control group and in patients with chronic hepatitis C before treatment and in 2,12,48 week of the therapy



Ryc. 2. Stężenie IFN omega w grupie kontrolnej oraz u chorych z pzwz C przed terapią i w 2, 12, 48 tygodniu leczenia

Fig.2. Mean interferon omega concentrations in control group and in patients with chronic hepatitis C before treatment and in 2,12,48 week of the therapy

Porównanie stężeń trzech typów IFN pomiędzy chorymi z wczesną odpowiedzią wirusologiczną (EVR, HCV-RNA ujemny w 12 tygodniu leczenia) a osobami z jej brakiem, pomiędzy grupą chorych z zanikiem wirerii w 48 tygodniu terapii (ETR – end of treatment response), HCV-RNA ujemny bezpośrednio po zakończeniu leczenia) i nieodpowiadającymi na leczenie, jak i pomiędzy chorymi z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR, HCV-RNA ujemny 24 tygodnie po zakończeniu leczenia) i osobami z wykrywalnym HCV-RNA w 24 tygodniu od zakończenia leczenia, nie wykazało statystycznie istotnych różnic. Wyższe

Tabela II. Średnie stężenie interferonów alfa, gamma i omega u chorych z pwzw C przed leczeniem oraz w 2, 12, 48 tygodniu terapii

Table III. Mean interferon alpha, gamma, omega concentrations in patients with chronic hepatitis C before and in 2,12,48 week of the therapy

Badane parametry X± SD	Przed leczeniem	2 tydzień	12 tydzień	48 tydzień
IFN alfa (pg/ml)	7,52± 45,86*	212,12± 221,34*	52,91± 108,13*	133,89± 200,41*
IFN gamma (pg/ml)	1,46 ± 7,43	1,79 ± 8,91	1,95 ± 7,66	2,21 ± 8,93
IFN omega (pg/ml)	4,23 ± 14,91	3,68 ± 11,29	2,78 ± 4,34*	5,11 ± 27,22*

X± SD – średnia ± odchylenie standardowe

\* - statystycznie znamienne różnica (p<0,01)

wartości IFN alfa przed leczeniem stwierdzono u chorych z bardziej zaawansowanym włóknieniem wątrobowym S3 i S4 w porównaniu z S1 i S2 (p<0,05). Stężenia IFN gamma w 48 tygodniu oraz omega w „0” i 2 tygodniu leczenia różniło się statystycznie u pacjentów z G1 i G2 i było niższe w porównaniu z grupą o nasilonym procesie zapalnym w wątrobie - G3 (p<0,05).

Nie wykazano różnic w stężeniu IFN alfa, gamma, omega pomiędzy grupami chorych z krócej i dłużej niż 10 lat trwającym zakażeniem HCV (p>0,05).

## DYSKUSJA

Podstawowym celem leczenia przeciwwirusowego jest eliminacja zakażenia HCV.

W dwóch wieloośrodkowych pracach (13,14), oceniających skuteczność terapii, kolejno PegIFN alfa-2a i alfa-2b z rybawiryną dla populacji polskiej, odsetki trwałej odpowiedzi na leczenie wynosiły, odpowiednio 55,7% i 59%. Niższy odsetek SVR (35%) w badanej przez nas grupie tłumaczy charakterystyka pacjentów. Bardzo zaawansowane włóknienie odpowiadające marskości wątroby wg kryteriów morfologicznych (S3, S4) i klinicznych stwierdzono u 24/54 (44%) chorych, podczas gdy w wymienionych wyżej pracach (13,14) odsetek ten wynosił 23,3% (PegIFN alfa-2a) i 12,3% (PegIFN alfa-2b). Dodatkowym, ujemnym czynnikiem predykcyjnym były częste redukcje dawek leków związane z neutropenią, trombocytopenią i anemią, które dotyczyły połowy chorych. Zwłaszcza redukcja lub odstawianie pojedynczych dawek PegIFN w pierwszych 12-24 tygodniach terapii zmniejsza jej skuteczność (15).

Efektywność leczenia przeciwwirusowego jest wypadkową oddziaływania różnych czynników, zależnych zarówno od gospodarza, jak i od własności wirusa (8). Analizowano wpływ genotypu HCV oraz wysokość wirēmii jak i stężenie szeregu cytokin (przed i w trakcie leczenia) na ostateczny wynik terapii (8,9). Skojarzone leczenie IFN alfa z rybawiryną indukuje statystycznie znamienne istotne obniżenie stężenia interleukiny 18 (IL-18) niezależnie od wyników terapii (6). Jednocześnie, nie obserwuje się różnic w stężeniu interleukiny 10 (IL-10) pod wpływem ww. leczenia; u chorych nieosiągających eliminacji HCV odnotowano jednak znacznie wyższe stężenia IL-10 przed terapią (6).

Interferony, należące do dużej grupy immunomodulatorów, nie tylko odgrywają bardzo istotną rolę w kaskadzie reakcji będących odpowiedzią na infekcje wirusowe, lecz także

w patogenezie i kontroli zakażeń innymi patogenami, jak bakterie czy pierwotniaki (10). Stężenie endogennego IFN alfa przed oraz w trakcie leczenia przeciwwirusowego oceniano w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B, C jak i u chorych zakażonych HIV (11,12,18). W badaniach przeprowadzonych u dzieci zakażonych HBV - u 95% nie wykazano obecności IFN alfa w surowicy krwi przed leczeniem, natomiast w trakcie monoterapii IFN alfa-2a wykrywany był u 50% chorych i u żadnego leczonego IFN alfa-2b. Skuteczność pierwszego preparatu, mierzona odsetkiem serokonwersji w anty-HBe, była prawie dwukrotnie wyższa (11). W pzw C endogenne IFN alfa był wykrywany u 70% chorych. Tylko u jednego spośród 22 pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (4,5%) oraz u 15/48 (31,2%) nieodpowiadających na leczenie; wyjściowe wartości IFN alfa przekraczały 125 pg/ml. Powyższe spostrzeżenia sugerowałyby, iż wysokie stężenie IFN alfa przed terapią nie predysponuje do eliminacji zakażenia HCV pod wpływem zastosowanego leczenia przeciwwirusowego (12). Stężenie IFN alfa u pacjentów zakażonych wirusem HIV było statystycznie znacznie wyższe przed leczeniem; jego pomiary w trakcie terapii antyretrowirusowej wykazały wyższe wartości u pacjentów nieodpowiadających na leczenie, a obniżenie stężenia IFN alfa korelowało ze wzrostem liczby komórek CD4 (18).

W naszym badaniu IFN alfa przed leczeniem u większości chorych nie był wykrywalny, a u 21/61 (34,4%) chorych wartości jego stężenia mieściły się w przedziale od 0,15 do 29,8 pg/ml; tylko u 1 chorego przekroczyły 336 pg/ml. Brak detekcji interferonu alfa stwierdzono w grupie kontrolnej – zdrowych krwiodawców, których średni wiek różnił się istotnie od wieku grupy badanej, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Najwyższe wartości stężenia IFN alfa odnotowano w 2 tygodniu, a następnie pod koniec leczenia. Tego typu zmiany w stężeniu IFN alfa są trudne do wytłumaczenia. Szczególnie zastanawiające jest zmniejszenie średnich stężeń w 12 tygodniu terapii, po okresie znamiennego statystycznie wzrostu już po 2 tygodniach leczenia. Między pomiarami w 12 i w 48 tygodniu dochodzi do ponownego zwiększenia stężenia IFN alfa. Przeprowadzone przez nas badania nie dają odpowiedzi, jaki miało wpływ na stężenie IFN alfa ciągłe leczenie pegylowaną postacią tej cytokiny. Regularne stosowanie leku o czasie półtrwania średnio 40 godzin (od 22 do 60) sugeruje, że w zastosowanym teście nie oznaczono wyłącznie IFN alfa pochodzenia endogennego. To z kolei, również nie tłumaczy mniejszych średnich stężeń w 12 tygodniu leczenia w porównaniu z 2 i 48 tygodniem.

Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stężeniem IFN alfa a skutecznością stosowanej terapii.

W przeprowadzonym przez nas badaniu wszystkie osoby z grupy kontrolnej (zdrowe) wykazywały obecność interferonu omega, natomiast u chorych z pzw C tylko mniej niż połowa miała dodatnie wartości. Nie wykazano jednak zależności między odpowiedzią na leczenie przeciwwirusowe a stężeniem IFN omega.

Ostatnio wielu autorów koncentruje się na oznaczaniu mRNA dla genów stymulowanych przez IFN. W jednej z prac wykonano badania mRNA dla: MxA, PKR, 2'5'OAS, ISG15, IL-8 w wątrobie (16). Poziom wewnątrzwątrobowy mRNA dla wszystkich wymienionych białek efektorowych, poza IL-8, był statystycznie znacznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną. Genotyp HCV nie miał wpływu na badane wartości. Nie obserwowano również korelacji uzyskanych wyników z odpowiedzią na leczenie przeciwwirusowe. W innej pracy zmierzono aktywność 2'5'syntetazy oligoadenylowej w czasie „0” a następnie w 2, 8 i 12

tygodniu terapii z zastosowaniem PegIFN i rybawiryny. Statystycznie znamienne wyższą aktywność 2'5'ASO wykazano u pacjentów odpowiadających na leczenie (17).

W oparciu o cytowane piśmiennictwo oraz wyniki własne wydaje się, że spośród czynników wpływających na ostateczny efekt leczenia chorych na pzwz C, badanie stężenia interferonów wydaje się mieć mniejsze znaczenie niż pomiar aktywności białek efektorowych (np. 2'5'OSA), czy nabierająca coraz większego znaczenia ocena genetycznej predyspozycji do trwałej odpowiedzi na terapię (19).

#### PODSUMOWANIE

Interferon alfa był niewykrywalny w surowicy osób zdrowych, natomiast stwierdzono jego obecność u 34% chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Interferon omega stwierdzono u wszystkich osób zdrowych i u mniej niż połowy chorych zakażonych HCV przed wdrożeniem leczenia. Powyższe spostrzeżenia sugerowałyby, iż IFN omega jest fizjologicznie obecny u zdrowych osób jak również, że niektórzy chorzy z pzwz C mogą mieć niedobór tej cytokiny. Stężenie IFN gamma przed leczeniem było porównywalne u chorych z pzwz C i u zdrowych osób. Rola tej cytokiny ma prawdopodobnie marginalne znaczenie w procesie zapalnym u chorych z pzwz C. Nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniami interferonów alfa, gamma oraz omega przed i w trakcie leczenia przeciwwirusowego a jego skutecznością przy zastosowaniu PegIFN alfa z rybawiryną.

*B Bolewska, A Czajka, J Moczko, J Juszczyk*

#### INTERFERON ALPHA, GAMMA, OMEGA BEFORE AND DURING TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH PEGYLATED INTERFERON ALPHA AND RIBAVIRIN

#### SUMMARY

**Aim** of the study: assessment of interferon alpha, gamma, omega concentrations in patients with chronic hepatitis C before and during antiviral treatment and comparison of these parameters between chronically infected HCV and healthy individuals (control group). **Methods:** IFN alpha, gamma, omega concentrations were measured before and in 2, 12, 48 week during antiviral therapy in patients with chronic HCV infection treated with PegIFN plus ribavirin and in 30 cases of healthy individuals of control group. **Results:** Statistically significant differences in IFN alpha concentrations at different times of investigation in patients with chronic hepatitis C and in IFN alpha and omega concentrations in comparison to results obtained in control group and in patients before treatment were found. Concentrations of IFN gamma in 48 week and omega in "0" and 2 week of the treatment were higher in patients with G1,G2 than with G3. There were no statistically significant differences in IFN alpha, gamma, omega concentrations between patients with good or bad response to antiviral treatment at EVR, ETR, SVR and between patients with shorter or longer than 10 years of HCV infection. **Conclusion:** 1. IFN alpha was not detected in healthy individuals but was detected in 34% of patients with chronic hepatitis C. 2. IFN omega was present in each case from control group but only in less than 50 % of chronically infected with HCV. 3. There was no correlation in IFN alpha, gamma and omega concentrations with efficacy of antiviral treatment.



## PIŚMIENNICTWO

1. Zeuzem S, Pawlowsky JM, Lukasiewicz E, i in. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:250-257.
2. Zeuzem S. Heterogenous virologic response rate to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well. *Ann Intern Med* 2004;140: 370-381.
3. Davis G, Wong J, McHutchison J, i in. Early virologic response to treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652
4. Jorquera F, Monte M.J, Guerra J, i in. Usefulness of combined measurement of serum bile acid and ferritin as additional prognostic markers to predict failure to reach sustained response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:547-554.
5. Bolewska B, Wojtacha A, Juszczyk J, i in. Ocena stężenia ferrytyny, całkowitej zdolności wiązania żelaza oraz wysycenia transferyny w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C oraz analiza wpływu leczenia przeciwwirusowego na wymienione parametry. *Pol Merk Lek* 2005;18(107):552-555.
6. Marin-Serrano E, Rodriguez-Ramos C, Diaz F, i in. Modulation of the anti-inflammatory interleukin 10 and of proapoptotic IL-18 in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006;13: 230-234.
7. Fabris C, Del Forno D, Falletti E, i in. Kinetics of serum soluble tumor necrosis factor receptor (TNF-R) type-I and type-II after a single interferon -alpha (IFN -alpha) injection in chronic hepatitis C. *Clin Exp Immunol* 1999;117:556-560.
8. Knolle PA, Kremp S, Hohler T, i in. Viral and host factors in prediction of response to interferon -alpha therapy in chronic hepatitis C after long-term follow up. *J Viral Hepat* 1998;5:399-406.
9. Katayama K, Kasahara A, Sasaki Y, i in. Immunological response to interferon -gamma priming prior to interferon -alpha treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viral clearance. *J Viral Hepat* 2001;8:180-185.
10. Bogdan C, Mattner J, Schleicher U. The role of type I interferons in non-viral infections. *Immunol Rev* 2004;202:33-48.
11. Figlerowicz M, Machowska L, Nowicki J, i in. Endo- i egzogeny interferon alfa oraz przeciwciała przeciwinterferonowe w surowicy krwi dzieci w przebiegu leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B. *Pediatr Pol* 2004;79,7:507-512.
12. Pirisi M, Fabris C, Toniutto P, i in. Endogenous interferon -alpha concentration and outcome of interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1997;42,4:767-771.
13. Juszczyk J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Pol Merk Lek* 2004;16:353-357.
14. Juszczyk J, Baka-Cwierz B, Beniowski M, i in. Pegylowany interferon alfa-2a z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Raport końcowy z badań. *Przeegl Epidemiol* 2005;59:651-60.
15. McHutchinson JG, Manns M, Patek K, i in. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2002;123:1061-69.
16. Macqillan GC, Mamotte C, Reed W, i in. Upregulation of endogenous intrahepatic interferon stimulated genes during chronic hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003;70:219-227.
17. Kim KI, Kim SR, Sasase N, i in. 2'5'-oligoadenylate synthetase response ratio predicting virological response to PEG-interferon-alpha2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:441-446.



18. Knysz B, Rybka K, Gąsiorowski J, i in. Acid-labile interferon alpha concentration: prognostic value during immune reconstitution following effective antiretroviral therapy in HIV-1-positive patients. *HIV AIDS Rev* 2006;5(3):7-12.
19. Hwang Y, Chen EY, Gu ZJ, i in. Genetic predisposition of responsiveness to therapy for chronic hepatitis C. *Pharmacogenetics* 2006;7(5):697-709.

Otrzymano: 2.07.2007 r.

**Adres do korespondencji:**

Beata Bolewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

ul. Św. Wincentego 2, 61-003 Poznań.