

ГЕПАТОБИЛИАРНЫЙ ЦЕНТР СЗФО ДЛЯ БОЛЬНЫХ С  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ГОУВПО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА

**В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко**

**HSV-ИНФЕКЦИЯ:  
СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ  
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

*Пособие для врачей*

**Санкт – Петербург  
2008**

ББК 55.141

УДК 616.9

К59

Козлов, В.К.

НСV-инфекция: современная стратегия комплексного лечения. Пособие для врачей. / Козлов В.К., Стельмах В.В., Радченко В.Г.; Гепатобилиар. центр Сев.-Зап. федер. округа для больных с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, ГОУВПО СПб. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. – Санкт-Петербург: Диалект, 2008. – 80 с.

**ISBN 978-5-98230-048-5**

I. Стельмах, В.В. II. Радченко, В.Г.

«Каталогизация перед публикацией», РНБ

Пособие посвящено проблеме НCV-инфекции, аспектам этиопатогенеза этого инфекционного заболевания, значению дисфункции иммунной системы в генезе хронического вирусного гепатита С (ХВГС). Освящен иммунопатогенез ХВГС. Описаны современные технологии противовирусной терапии и обоснована роль цитокиновых препаратов как современных средств иммунокоррекции, имеющих патогенетическую направленность и способствующих увеличению общей эффективности комплексного лечения. Всестороннему анализу подвергнут клинический опыт использования генноинженерных (рекомбинантных) препаратов интерферонов разных типов и интеграционно-регуляторных интерлейкинов (IL-2, IFN $\gamma$ ), их индукторов, а также иммунокорректоров метаболической направленности как лекарственных средств оптимизации комплексной этиопатогенетической терапии при лечении больных ХВГС. Обобщены результаты применения препарата Ронколейкин<sup>®</sup> при НCV-инфекции. Предложена стратегия включения Ронколейкина<sup>®</sup> в комплексное лечение больных ХВГС и намечены перспективы развития клинической практики его использования. Перечисленные вопросы актуальны как для практикующих врачей - гепатологов, гастроэнтерологов и инфекционистов, так и для студентов медицинских ВУЗов.

**Авторский коллектив:** **В.К. Козлов**, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, доктор медицинских наук; **В.В. Стельмах**, ассистент кафедры внутренних болезней МПФ с курсом терапии и нефрологии ФПК Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, кандидат медицинских наук; **В.Г. Радченко**, Заслуженный врач РФ, Заслуженный работник высшей школы, заведующий кафедрой внутренних болезней МПФ с курсом терапии и нефрологии ФПК Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, директор Гепатобилиарного центра СЗФО для больных с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, доктор медицинских наук, профессор.

**Рецензенты:** **Ткаченко Е.И.** – директор Института гастроэнтерологии и клинической фармакологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, главный гастроэнтеролог СЗФО и комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, доктор медицинских наук, профессор.

**Саблин О.А.** – заместитель главного врача по терапии, заведующий общесоматическим отделением и профилактики Всероссийского центра ВГУЗ экстремальной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС Российской Федерации, доктор медицинских наук.

**ISBN 978-5-98230-048-5**

© Коллектив авторов, 2008

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	7
<b>1. ПРИНЦИПЫ, ПОДХОДЫ И АЛГОРИТМЫ</b>	
<b>ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ HCV-ИНФЕКЦИИ</b> .....	9
1.1. Противовирусная терапия при HCV-инфекции: цели и задачи, основные подходы и лекарственные средства.....	10
1.2. Система интерферонов при HCV-инфекции. Заместительная терапия препаратами интерферонов как основной компонент комплексного лечения.....	14
1.3. Варианты назначения, методология оценки и эффективность интерферонотерапии при хроническом вирусном гепатите С. Борьба за эффективность противовирусной терапии.....	18
1.4. Фармакокинетика непродолжительных и пролонгированных рекомбинантных препаратов IFNα. Противовирусная активность и переносимость препаратов разных типов.....	26
1.5. Схемы противовирусной терапии «золотого стандарта»: эффективность, достоинства и недостатки, возможность оптимизации в рамках традиционных подходов.....	28
1.6. Цирроз печени в исходе ХВГС. Возможности противовирусной терапии.....	38
<b>2. СТРАТЕГИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С</b> .....	41
2.1. Противовирусная терапия и общие принципы современного комплексного лечения больных с латентными и клинически манифестными формами HCV-инфекции. Подходы и алгоритмы лечения.....	41
2.2. Новые направления комплексного лечения.....	47
<b>3. РОНКОЛЕЙКИН® И СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С</b> .....	53
3.1. Предпосылки и возможности применения препаратов рекомбинантного IL-2 в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом С.....	53
3.2. Коррекция Ронколейкином® дисфункции иммунной системы, сопутствующей ХГВС: показания и принципы назначения.....	58
3.3. Ронколейкин® как компонент комплексного этиопатогенетического лечения больных ХВГС: патогенетическое обоснование, направления использования, достигнутая эффективность.....	60
3.4. Перспективы использования Ронколейкина® при оптимизации стратегии и тактики комплексного лечения больных ХВГС.....	76
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	81
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	83

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АлАТ – аланинаминотрансфераза  
АОС – антиоксидантная система  
АсАТ – аспаргатаминотрансфераза  
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза  
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИГА – индекс гистологической активности  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ПЭГ – полиэтиленгликоль  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ТДК – тиол-дисульфидный коэффициент  
ХВГС – хронический вирусный гепатит С  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
CD – дифференцировочные антигены лейкоцитов (кластеры дифференцировки)  
CD3 – маркер зрелых Т-лимфоцитов  
CD4 – маркер Т-хелперов  
CD8 – маркер цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL- клеток)  
CD25 – маркер активированных Т- и В-лимфоцитов, моноцитов (маркер готовности клеток к пролиферации,  $\alpha$ -субъединица рецептора IL-2)  
CD30 – маркер активированных Т- и В-лимфоцитов  
CD95 – рецептор к Fas-лиганду (маркер готовности клеток к апоптозу)  
CD72 – маркер В-лимфоцитов  
CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс  
CSF – колониестимулирующие факторы  
CTL – цитотоксические лимфоциты (специфические Т-киллеры)  
HBV – вирус гепатита В  
HBV-DNA – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В  
HCV – вирус гепатита С  
HCV-RNA – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С  
HCVAb – антитела к вирусу гепатита С  
IFN $\alpha/\beta$  – эндогенные интерфероны I типа  
rIFN $\alpha$  – генноинженерный аналог эндогенного интерферона альфа (рекомбинантный интерферон альфа)  
IFN $\gamma$  – эндогенный интерферон II типа  
rIFN $\gamma$  – генноинженерный аналог эндогенного интерферона гамма (рекомбинантный интерферон гамма)  
IL – эндогенные интерлейкины  
rIL – генноинженерные аналоги эндогенных интерлейкинов (рекомбинантные лекарственные препараты)  
IL-1 $\beta$  – эндогенный интерлейкин-1бета  
rIL-1 $\beta$  – генноинженерный аналог эндогенного интерлейкина-1бета (рекомбинантный интерлейкин-1бета)  
IL-2 – эндогенный интерлейкин- 2  
rIL-2 - генноинженерный аналог эндогенного интерлейкина-2 (рекомбинантный интерлейкин-2)  
IL-12 – эндогенный интерлейкин- 12  
rIL-12 - генноинженерный аналог эндогенного интерлейкина-12 (рекомбинантный интерлейкин-12)  
MHC – главный комплекс гистосовместимости  
NK – естественный киллер  
s-IFN – сывороточный интерферон  
TNF $\alpha$  – фактор некроза опухолей альфа  
Th1 – Т-хелперы 1 типа  
Th2 – Т-хелперы 2 типа

## ВВЕДЕНИЕ

НСV-инфекция является антропонозным, нетрансмиссивным инфекционным заболеванием с гемоконтактным путем передачи и вызывается РНК-содержащим вирусом (НСV), отнесенным к семейству *Flaviviridae*. НCV-инфекция распространена повсеместно, и её актуальность для Российской Федерации связана с обилием латентных и вяло текущих форм, которые, с одной стороны, неизбежно трансформируются в тяжелую органную патологию – хронический вирусный гепатит С (ХВГС) с исходом в цирроз печени и/или гепатоцеллюлярную карциному, а с другой, - их носители представляют эпидемиологическую опасность и являются резервуаром инфекции.

Рациональное лечение инфицированных НCV без понимания иммунопатогенеза этого инфекционного заболевания невозможно, так как существующие лекарственные средства противовирусной терапии – препараты интерферонов и нуклеот(з)идных аналогов - не только недостаточно эффективны, вызывают многочисленные побочные эффекты, приводящие к невозможности завершения терапии, но способны усиливать свойственную этой инфекционной патологии дисфункцию иммунной системы.

При мультивариантной антигенной изменчивости возбудителя, его способности поражать не только гепатоциты, но и клетки иммунореактивности – лимфоциты, моноциты, моноклеарные фагоциты печени и других органов, сутью иммунопатогенеза НCV-инфекции является прогрессирующий диссонанс между необходимостью системной активации иммунитета при борьбе с инфекцией и невозможностью иррадикации вируса в условиях его ускользания от иммунного надзора и поддерживаемого вирусом хронического воспаления печеночной паренхимы.

Самоподдерживающееся с участием иммунных факторов хроническое вирусное воспаление в печеночной ткани, в свою очередь, инициирует активацию системных факторов естественной реактивности организма с продукцией «провоспалительных» цитокинов, поликлональной

активацией факторов гуморального иммунитета, механизмы которого в принципе не способны обеспечить защиту от внутриклеточно паразитирующих вирусов. Это формирует разнообразные варианты дисбаланса в иммунной системе. Дисбаланс разворачивается при постоянно нарастающих иммунных расстройствах депрессивной природы и продолжающихся процессах воспалительно-дистрофического характера в печеночной паренхиме.

Не менее важной проблемой этой инфекции является выраженность механизмов аутоповреждения печени, в которых значим вклад иммунных факторов альтерации.

Особенности патогенеза HCV-инфекции диктуют необходимость использовать в качестве эффективных средств лечения не только противовирусные препараты, но и средства патогенетической направленности. Наиболее понятными и эффективными средствами патогенетической терапии с плеiotропными эффектами являются препараты рекомбинантных цитокинов и средства метаболической коррекции.

Обоснованию необходимости и целесообразности использования некоторых лекарственных средств патогенетического воздействия посвящено это пособие, предлагаемое вниманию практикующих врачей.

## **1. ПРИНЦИПЫ, ПОДХОДЫ И АЛГОРИТМЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ HCV-ИНФЕКЦИИ**

Высокая частота встречаемости хронической HCV-инфекции среди населения Российской Федерации выдвигает на первый план задачу эффективного лечения этой группы больных. Плохой прогноз даже при латентных формах инфекции и практически неизбежное нарастание патологических процессов в печени при хроническом вирусном гепатите С с исходом в цирроз печени и/или гепатоцеллюлярную карциному определяют обязательность проведения терапии у всех инфицированных. Однако это диктует необходимость разработки стратегии и тактики применения лечебных воздействий у различных групп больных с максимальной индивидуализацией лечебных подходов в зависимости от выраженности основных патологических проявлений и разумное сочетание в комплексном лечении этиологических и патогенетических средств.

Не менее важный вопрос – это цена достигаемой эффективности лечения, причем цена как в прямом – наличие негативных последствий проводимой терапии, - так и в переносном – чрезвычайно высокая стоимость стандартов лечения, рекомендуемого международным сообществом. Как и для большинства развивающихся стран, в которых инфицирована значительная доля населения, для России вопрос фармакоэкономической эффективности лечения при ХВГС имеет первостепенное значение.

Сегодня при определении стратегии и тактики лечения больных с ХВГС основное внимание уделяется этиологическому направлению лечения и достижению максимальной эффективности противовирусной терапии. Патогенетическое же направление возможных лекарственных воздействий при ХВГС остается без должного внимания. Хотя очевидно, что при лечении HCV-инфицированных должен оставаться неизменным основной принцип лечения любых инфекционных больных комплексность и общая этиопатогенетическая

направленность лечебных воздействий. Если учитывать разнообразие патологических процессов при HCV-инфекции и их последствия как на региональном уровне (в печеночной ткани), так и на уровне всего организма, а также обилие побочных эффектов у используемых противовирусных препаратов, то очевидны издержки увлечения противовирусными средствами и ошибочность тактики выстраивания терапии лишь на основании вирусологических критериев её эффективности при минимальном учёте других критериев.

При освещении современного состояния проблемы лечения больных с HCV-инфекцией, помимо изложения стандартов противовирусной терапии, детальному анализу подвергнут клинический опыт комплексного лечения этиопатогенетической направленности, включая применение средств иммунокоррекции, в развитии которого авторы видят основное направление усилий по оптимизации стратегии и тактики лечения больных хроническими вирусными гепатитами.

### **1.1. Противовирусная терапия при HCV-инфекции: цели и задачи, основные подходы и лекарственные средства**

**Этиологическая направленность лечения при HCV-инфекции: основные подходы противовирусной терапии.** Оценка мирового опыта разработки эффективных средств лечения больных ХВГС позволяет заключить, что основные усилия были затрачены на разработку подходов и медикаментозных средств этиологической направленности. Во-первых, необходимо указать на интерфероны и схемы их применения, при которых интерферонотерапия имеет максимально выраженную противовирусную активность. Во-вторых, широко используются химиотерапевтические средства, максимально эффективные против гепатотропных вирусов. Изучена их клиническая эффективность при гемоконтактных гепатитах как в режиме монотерапии, так и в сочетании с интерферонами, а также осуществлен направленный синтез более эффективных средств: субстанции, ингибирующие обратную транскриптазу вирусов и ингибиторы других процессов репликации и

сборки вирусов. В настоящее время этиологическое направление лечения больных HCV-инфекцией хорошо разработано и, несмотря на определенные издержки, в целом, современные схемы противовирусной терапии достаточно эффективны.

**Цели и задачи противовирусной терапии.** Противовирусная терапия, будучи направленной на возбудитель инфекции, ставит своей целью санацию организма от вируса с прекращением инфекционного процесса в любых его формах. Задачами проведения противовирусной терапии можно считать:

- ликвидацию вирусной репликации;
- регрессию гепатоцеллюлярного поражения;
- профилактику цирроза печени;
- профилактику развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Эффективность лечения (ранний вирусологический ответ, устойчивый вирусологический ответ) принято оценивать по следующим критериям:

- вирусологический критерий позволяет определить присутствие вируса в сыворотке крови и гепатоцитах, а также интенсивность его репликации, т.е. вирусную нагрузку;

- биохимический критерий позволяет определить уровни внутриклеточных ферментов (АлАТ, АсАТ), являющихся биохимическим эквивалентом выраженности процесса цитолиза гепатоцитов.

Очевидно, что при выборе оптимальных алгоритмов противовирусной терапии в качестве предикторов эффективности необходимы и показатели, отражающие состояние других патогенетически важных звеньев, в частности, критерии выраженности дисфункции иммунной системы. В этом случае можно было бы рассчитывать на практику более широкого использования в составе комплексного лечения патогенетически ориентированных средств терапии: иммунокорректирующих лекарственных препаратов (не альфа-интерферонов), цитопротекторных средств и средств коррекции клеточного метаболизма.

**Противовирусная терапия при ХВГС: применяемые лекарственные средства.** В качестве противовирусных средств для лечения HCV-инфекции сегодня позиционируются лекарственные препараты двух основных групп: рекомбинантные интерфероны и нуклеоз(т)идные аналоги. Среди этих лекарственных средств есть современные препараты последнего поколения, в частности, пегилированные рекомбинантные интерфероны и менее токсичные нуклеоз(т)идные аналоги.

При лечении больных ХВГС наиболее распространены *генно-инженерные (рекомбинантные) препараты альфа-интерферона как обычные, так и пегилированные* [rIFN $\alpha$ -2a: «Роферон-А», «Пегасис»; rIFN $\alpha$ -2b: «Интрон-А», «Интераль», «Реальдирон», «Реаферон», «ПегИнтрон»] (табл.1), а также химиотерапевтические (противовирусные) средства - *препараты синтетических аналогов нуклеоз(т)идов.*

Рекомбинантные препараты альфа-интерферона получают из клеток рекомбинантного штамма *Escherichia coli*, плазмиды которого содержат ген альфа-интерферона человека. Препараты rIFN $\alpha$  являются высокоочищенными белками и при их использовании в качестве лекарственных средств воспроизводят все биологические эффекты эндогенного цитокина.

Таблица 1

<b>ПРЕПАРАТЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА</b>				
Наименование препарата (МНН)	Препарат	Страна	Изготовитель	Форма выпуска
<b>Короткодействующие rIFN<math>\alpha</math></b>				
Интерферон- $\alpha$ 2b	«Интрон-А»	Ирландия	Shering-Plough	Флаконы, содержащие 3, 5, 10 млн. МЕ Раствор для инъекций: флаконы по 18 млн. МЕ: (6 доз по 3 млн. МЕ); флаконы 25 млн. МЕ: (5 доз по 5 млн. МЕ) Шприц-ручка 18, 30 млн. МЕ
	«Интераль»	Россия, Санкт-Петербург	ГНЦ ГосНИИ ОЧБ	Ампулы по 500 тыс., 1 млн., 3 млн., 5 млн. МЕ. лиофилизированного вещества
	«Реаферон»	Россия, Новосибирская обл., Кольцово	ВЕКТОР-ФАРМ	Ампулы по 500 тыс., 1 млн., 3 млн., 5 млн. МЕ. лиофилизированного вещества
	«Реальдирон»	Россия, Литва	АО «Биотехна» BIOFA	Ампулы по 1 млн., 3 млн., 6 млн. МЕ. лиофилизированного вещества
Интерферон- $\alpha$ 2a	«Роферон-А»	Швейцария	F. Hoffmann-La-Roche LTD.	Шприц-тюбик с 0,5 мл готового раствора, содержит интерферон- $\alpha$ 2a 3 млн., 6 млн., 9 млн. МЕ. Однодозный флакон с 1 мл готового раствора, содержит интерферон- $\alpha$ 2a 3 млн., 4,5 млн., 6 млн., 9 млн., 18 млн. МЕ. Многодозный флакон с 3 мл готового раствора, содержит интерферон- $\alpha$ 2a 18 млн. МЕ. Шприц-ручка со сменными картриджами по 18 млн. МЕ
<b>Пролонгированные rIFN<math>\alpha</math></b>				
Интерферон- $\alpha$ 2b	«ПегИнтрон»	Ирландия	Shering-Plough	Флаконы, содержащие 50, 80, 100 или 120 мкг пегинтерферона
Интерферон- $\alpha$ 2a	«Пегасис»	Швейцария	F. Hoffmann-La-Roche LTD.	Флаконы, содержащие 135 мкг и 180 мкг пегинтерферона

Нуклеоз(т)идные аналоги подавляют процесс репликации вируса, обеспечивая ингибирование обратной транскриптазы вирусов (азидотимидин, рибавирин) и ингибирование вирусных протеаз (криксиван). В последние годы после расшифровки трехмерной структуры всех трех ферментов HCV - геликазы, протеазы и РНК-полимеразы - интенсивно разрабатываются новые противовирусные препараты, эффективные при HCV-инфекции, а также совершенствуются уже применяемые препараты (например, левовирин – L-изомер рибавирина второго поколения, верамидин – пролекарство рибавирина). Для названных препаратов во всем мире накоплена наиболее впечатляющая база данных по результатам клинических исследований, отвечающих принципам доказательной медицины. Эти препараты наиболее широко применяют при лечении пациентов с ХВГС, и они должны быть основой комплексного лечения при HCV-инфекции.

### **1.2. Система интерферонов при HCV-инфекции. Заместительная терапия препаратами интерферонов как основной компонент комплексного лечения**

**Система интерферонов при ХВГС.** На ранней стадии HCV-инфекции имеет место противоборство вируса с факторами естественной резистентности организма хозяина: при половом пути инфицирования - с факторами защиты слизистых оболочек, а более широко - со всей системой мукозального иммунитета на региональном уровне и факторами, обеспечивающими механизмы экстренной неспецифической защиты на системном уровне. При парентеральном способе инфицирования большое значение для последующего течения инфекционного процесса и возможности санации организма от возбудителя имеет функциональное состояние системы мононуклеарных фагоцитов печени – её участие в кооперации с иммунными клетками другой функциональной специализации и способность к продукции

цитокинов. Крайне важно участие системы мононуклеарных фагоцитов печени в процессе хронического воспаления печеночной ткани. Очевидно, что на этапе мобилизации системного противовирусного иммунитета обеспечение резистентности организма к инфицированию определяется интерферонами, НК-клетками и моноцитами/макрофагами, активированными цитокинами. В дальнейшем, если сопутствующие HCV-инфекции патологические процессы углубляются и, особенно в случаях хронизации, формируются иммунные расстройства как в ткани печени, так и на уровне всего организма, включая и те механизмы, которые обеспечивают участие иммунных факторов в процессах альтерации.

Как уже отмечалось, эндогенные интерфероны относятся к системе цитокинов и представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью, что позволяет считать их полифункциональными биорегуляторами с весьма широким спектром биологических эффектов. Многообразие эффектов IFN позволяет констатировать их универсальность как факторов естественной иммунной резистентности, а также крайнюю важность их участия в общей системе иммунной защиты от вирусов. Сейчас уже ясно, что собственно интерферогенез как компонент иммунореактивности складывается из строго следующих друг за другом этапов: индукция – продукция – воздействие на рецепторы клеток-эффекторов. Эти процессы, по сути, являются своеобразной цепной реакцией в ответ на персистенцию вируса.

IFN различных типов, молекулы-регуляторы продукции и биологической активности интерферонов, клетки-продуценты IFN, а также клетки-эффекторы формируют *систему интерферонов*, которая функционирует в составе цитокиновой сети. По значимости этот системный компонент иммунореактивности является одним из важнейших в иммунной системе. Выделяют две основные функции

системы интерферонов. Во-первых, это неспецифическая защита всех типов клеток организма от проникновения и репродукции биологических объектов – носителей чужеродной генетической информации (вирусов и некоторых других возбудителей, склонных к внутриклеточному паразитированию). Во-вторых, система интерферонов участвует в регуляции развития основных стадий адаптивного иммунного ответа.

Таблица 2

<b>СПЕКТР ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЭФФЕКТОВ IFN<math>\alpha</math></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• активация Т-хелперов и CTL-клеток;</li> <li>• активация макрофагов и NK-клеток;</li> <li>• усиление экспрессии антигенов HLA I класса;</li> <li>• усиление экспрессии цитоплазматических рецепторов на клетках (<i>рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов, рецепторы для цитокинов</i>);</li> <li>• индуцирование синтеза белков-регуляторов экспрессии биоактивных молекул и их рецепторов в лимфоцитах.</li> </ul>

Многообразие описанных эффектов системы интерферонов (табл. 2) свидетельствует о многочисленных контрольно-регуляторных функциях этой системы. Действительно, рецепторы для IFN $\alpha/\beta$  экспрессируются подавляющим большинством клеток организма, включая и иммунокомпетентные клетки. Под воздействием IFN $\alpha/\beta$  в клетках индуцируется синтез белков, которые являются молекулами-посредниками с различной биологической активностью. Варианты активности этих белков включают: ингибирование репликации вирусов, торможение пролиферации клеток, экспрессию клетками онкогенов, регуляцию клеточной дифференцировки и участие в процессах биорегуляции. Индуцируя образование ферментов и ингибиторов, блокирующих трансляцию или приводящих к деградации чужеродной генетической информации, IFN воздействуют также на систему синтеза

нуклеиновых кислот. Блокирование IFN стадии инициации трансляции с последующим разрушением и-РНК вирусов обуславливает универсальный механизм действия IFN. Под воздействием IFN в инфицированной клетке происходит приостановка общей трансляции, что обуславливает антипролиферативный эффект интерферонов.

Как уже отмечалось, синтез IFN в клетке сопровождается развитием состояния клеточной антивирусной резистентности. Белки, индуцированные IFN $\alpha$ , оказывают также выраженное иммуномодулирующее воздействие на макрофаги, НК-клетки, Т- и В-лимфоциты, стволовые клетки костного мозга. Эндогенный IFN $\alpha$  имеет и выраженную иммуномодулирующую активность, увеличивая экспрессию продуктов МНС I класса, Fc $\gamma$ R, антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов и других иммунологически значимых факторов.

**Механизм противовирусного действия рекомбинантных препаратов IFN $\alpha$  и спектр их иммуномодулирующих эффектов.** Эффекты rIFN $\alpha$  на клетки обусловлены связыванием со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Связываясь с клеточной оболочкой, рекомбинантный цитокин выполняет функцию специфического лиганда и инициирует последовательность внутриклеточных реакций, что сопровождается образованием внутриклеточных ферментов. Полагают, что при этом реализуются различные типы активности интерферонов, включая подавление репликации вируса в инфицированных клетках, ингибирование процесса пролиферации клеток, а также проявляется различные иммуномодулирующие эффекты цитокина: усиление фагоцитарной активности макрофагов и увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов в отношении клеток-мишеней. Так же, как его эндогенный аналог, rIFN $\alpha$  способен подавлять процесс репликации вируса *in vitro* и *in vivo*. Точный механизм противовирусного действия рекомбинантных препаратов IFN $\alpha$  до конца не известен, однако, считают, что при терапии препаратами IFN $\alpha$  изменяется клеточный метаболизм.

Таким образом, препараты rIFN $\alpha$  как противовирусные средства и, одновременно, лекарственные средства заместительной иммунокоррекции обладают противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью: ингибируют репликацию и высвобождение вирусов в инфицированных клетках, повышают фагоцитарную активность макрофагов, усиливают специфическое цитотоксическое действие на клетки-мишени лимфоцитов, стимулируют образование антител и лимфокинов, что объясняет их эффективность при лечении пациентов с HCV-инфекцией. Из-за высокого уровня распространённости HCV-инфекции, отсутствия специфических средств профилактики и неизбежности развития осложнений у значительной части инфицированных проблема достижения более высокой эффективности лечения хронических форм этой инфекции является более чем актуальной, поэтому активно изучаются различные варианты эффективной терапии.

### **1.3. Варианты назначения, методология оценки и эффективность интерферонотерапии при хроническом вирусном гепатите С. Борьба за эффективность противовирусной терапии**

При проведении противовирусной терапии больных ХВГС классифицируют на три категории: *пациенты, которым ранее не проводилась монотерапия интерфероном* (1 категория); *пациенты, которые лечились интерфероном с последующим рецидивом (после отмены препаратов интерферона)* (2 категория); *пациенты, у которых не было первоначального ответа на интерферонотерапию* (3 категория). Тактика назначения противовирусной терапии названным категориям пациентов несколько различается. Кроме того, тактика лечения изменяется в зависимости от генотипа вируса. Пациентам, инфицированным HCV 1, 2 и 3 генотипов, интерферонотерапию назначают как в режиме монотерапии, так и комбинированной терапии,

обычно вводя препараты rIFN $\alpha$  в дозе 3 млн. ЕД в/м три раза в неделю. Длительность курсов интерферонотерапии - от 24 до 48 недель.

**Общий принцип и методология оценки эффективности терапии.** Оценку эффективности интерферонотерапии и комбинированной противовирусной терапии при хронической HCV-инфекции необходимо осуществлять по совокупности вирусологических маркеров репликации HCV и лабораторно-морфологических параметров оценки изменений в ткани печени, вызываемых патологическим процессом персистенции вируса, а также клинических проявлений эффективности терапии. Рекомендуемая к использованию совокупность принципов и критериев оценки приводится ниже.

**Лабораторно-морфологические критерии оценки эффективности противовирусной терапии.** Эффективность противовирусной терапии должна оцениваться совокупностью вирусологических и функционально-морфологических критериев. Наиболее информативные показатели, приведены в таблице 3.

Таблица 3

<b>КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХВГС</b>
<b>Вирусологические</b> ■ Исчезновение маркеров репликации HCV-РНК
<b>Биохимические</b> ■ Нормализация активности аминотрансфераз
<b>Морфологические</b> (по данным гепатобиопсии) ■ Нормализация гистологической картины ткани печени (уменьшение воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации портальных трактов, исчезновение зон фокальных и ступенчатых некрозов).

## **Методология клинической оценки эффективности терапии.**

Широко используемая клинически методология оценки эффективности противовирусной (и любых вариантов комбинированной) терапии сводится к оценке раннего ответа на проведение терапии, определению эффективности терапии в ранние сроки после её завершения и сохранению позитивного эффекта в течение достаточного промежутка времени от момента окончания терапии. Оценивая эффективность терапии у больных ХВГС, используют такие формулировки как: **«ранний вирусологический ответ»**, **«первичный вирусологический ответ»**, **«стойкий вирусологический ответ»**.

*«Ранний вирусологический ответ» (РВО)* - это процент больных, получивших противовирусное лечение, у которых через 12 недель от начала противовирусной терапии зафиксирован отрицательный результат качественного анализа на HCV-RNA в сыворотке крови.

*«Первичный вирусологический ответ»* - это процент больных с отрицательным результатом качественного анализа на HCV-RNA и нормализацией АлАТ сразу после завершения курса противовирусной терапии.

*«Стойкий вирусологический ответ» (СВО)* - это процент больных с отрицательным результатом качественного анализа на HCV-RNA и нормализацией АлАТ через 24 недели после завершения курса терапии.

**Моно- и комбинированная противовирусная терапия, пути оптимизации, варианты и схемы назначения, достигнутая эффективность терапии.** Эффективность интерферонотерапии (достижение стабильной ремиссии) при использовании в режиме монотерапии непегилированных препаратов rIFN $\alpha$  (как отечественного производства, так и импортных) относительно невелика и составляет: 15-30% при генотипах вируса 2 и 3, 6-8% при генотипе вируса 1b, в среднем, - 12% без учета генотипа вируса (Lindsay K.L. et al., 2001). В настоящее время «стандартом» лечения больных 1-ой категории

считается схема, при которой альфа-интерферон используется в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю на протяжении 24-48 недель.

Клинически апробированы следующие направления увеличения эффективности лечения, которая достигнута в монорежиме терапии и при использовании обычных препаратов интерферонов:

- увеличение разовых доз обычных препаратов rIFN $\alpha$  (до 9 млн. ЕД интерферона в сутки) и продолжительности курсов интерферонотерапии;
- использование комбинации препаратов rIFN $\alpha$  и нуклеоз(т)идных аналогов (обычно с рибавирином);
- использование комбинации препаратов rIFN $\alpha$  и индукторов интерферогенеза (обычно с циклофероном);
- использование комбинации препаратов rIFN $\alpha$  с другими цитокинами (rIFN $\gamma$ , rIL-2);
- применение комбинации препаратов rIFN $\alpha$ , рибавирина и иммунокорректирующих препаратов (циклоферон, полиоксидоний, глутоксим, ронколейкин) – «тройная терапия»;
- применение препаратов rIFN $\alpha$  пролонгированного типа (пегилированных интерферонов) как в режиме монотерапии, так и при комбинировании с рибавирином;
- применение высоких доз пегилированных интерферонов и рибавирина при начале комбинированной терапии (индуктивный режим) и длительных курсов комбинированной терапии (до 72-96 недель).

Результаты представительных клинических испытаний показали значительное преимущество комбинированного лечения по сравнению с монотерапией. Наибольшая эффективность комбинированной терапии

была достигнута при использовании препаратов пегилированных rIFN $\alpha$  пролонгированного типа в комбинации с рибавирином.

Анализ сравнительной эффективности интерферонотерапии в монорежиме и при ее комбинации с нуклеоз(т)идными аналогами достаточно демонстративен даже в случае применения препаратов непегилированных rIFN $\alpha$ . Так, назначение непегилированных препаратов rIFN $\alpha$  (3 млн. МЕ трижды в неделю) в сочетании с рибавирином (1000—1200 мг/сутки ежедневно) в течение 24 недель позволило повысить эффективность терапии (с достижением стабильной ремиссии) до 45—65%. При интерферонорезистентном генотипе «1» HCV и высоком уровне виремии (РНК HCV 2 млн. гЕ/мл) длительность сочетанного лечения необходимо увеличивать до 48 недель.

В рекомендациях по лечению больных HCV-инфекцией, выработанных на конференции в Париже (2002), говорится о том, что комбинированная терапия rIFN $\alpha$  с рибавирином показана первичным больным при отсутствии противопоказаний, а также больным с рецидивом после монотерапии rIFN $\alpha$  и больным, у которых монотерапия rIFN $\alpha$  оказалась неэффективной. Помимо рибавирина, при комбинированной терапии могут использоваться и другие нуклеоз(т)идные аналоги.

У всех больных 2 категории, а также у пациентов 3 категории с «не 1b» генотипом HCV, помимо назначения комбинированной терапии, возможна монотерапия непегилированными и пегилированными препаратами rIFN $\alpha$  в режиме высоких доз. Так, ежедневное введение непегилированного препарата rIFN $\alpha$  по 5-6 млн. МЕ в течение 1 месяца (в некоторых случаях до 10 млн. МЕ в первую неделю) с последующим трехкратным в неделю введением этих же доз на протяжении 11-17 месяцев ассоциируется с высоким (до 70%) уровнем ответа.

У больных 3 категории с генотипом «1» HCV рекомендуется использование комбинированной терапии на протяжении 48 недель. При

этом, препараты rIFN $\alpha$  применяются в режиме высоких доз. Перспективным у данной группы пациентов является добавление к комбинированному лечению еще одного (дополнительного) химиопрепарата (один из вариантов «тройной» терапии предусматривает использование ремантадина или амантадина).

Для оптимизации результатов лечения, перед назначением противовирусной терапии, необходима комплексная оценка клинической ситуации: общее состояние здоровья пациента, возраст, риск развития цирроза печени, риск развития осложнений, оценка результатов предыдущих курсов лечения (если они проводились). При подобной оценке наиболее значимы следующие факторы, позволяющие прогнозировать вероятность ответа на лечение (табл. 4). Приводимые ниже критерии прогноза эффективности терапии подтверждают уже высказанное положение о том, что предикторами эффективности противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах являются не только вирусологические, но и клинико-лабораторные критерии, взаимосвязанные с морфо-функциональным состоянием печени.

Попытки определения предикторов эффективности терапии, связанных с функцией или морфологией иммунной системы, фрагментарны и до сих пор не увенчались предложением систем оценок, а тем более четких алгоритмов. Заслуживает внимания методология оценки морфо-функционального состояния мононуклеаров печени с выделением нескольких типов региональной (внутрипеченочной) дисфункции в качестве системы прогнозирования эффективности комплексной терапии у больных ХВГС (Стельмах В.В., 2003; Радченко В.Г. и соавт., 2004).

**Клинические ситуации, диктующие особые условия проведения противовирусной терапии и требующие соблюдения мер предосторожности.** *Наличие цирроза печени при ХВГС* является неблагоприятным фактором, влияющим на эффективность

интерферонотерапии, однако угнетающее влияние интерферонотерапии на фиброгенез оправдывает использование препаратов интерферона и у этой категории пациентов. Особенности противовирусной терапии у этой категории больных уже описаны в разделе 1.6.

Таблица 4

<b>ПРЕДИКТОРЫ БЛАГОПРИЯТНОГО ОТВЕТА НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ ХВГС</b>
<b>Факторы, зависящие от возбудителя</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкий уровень в сыворотке HCV-RNA</li> <li>• Инфицирование HCV 2 и 3 генотипа</li> </ul>
<b>Патогенетические и/или зависящие от пациента факторы</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови <math>\leq 3</math> раза по сравнению с нормой (сравнительно низкий уровень гепатоспецифичных ферментов)</li> <li>• Незначительная продолжительность заболевания</li> <li>• Отсутствие проявлений холестаза</li> <li>• Нормальный уровень железа в сыворотке крови и ткани печени</li> <li>• Отсутствие цирроза печени или минимальная выраженность цирроза</li> <li>• Умеренные признаки воспаления и некроза печени</li> <li>• Молодой возраст (до 45 лет)</li> </ul>

Из-за возможного тератогенного и эмбриотоксического действия препаратов rIFN должна быть обеспечена *надежная контрацепция на весь период лечения и далее в течение 6 месяцев после окончания терапии*. По причине неблагоприятного воздействия rIFN на ребёнка, недопустимо грудное вскармливание. Нуклеоз(т)идные аналоги также являются тератогенными препаратами.

*При наркозависимости комбинированная противовирусная терапия назначается по истечении 6 месяцев после прекращения употребления наркотиков*. В период проведения терапии возобновление приёма наркотиков (включая алкоголь) недопустимо.

**Возможные лекарственные взаимодействия при проведении комбинированной терапии.** Комбинированная противовирусная терапия препаратами rIFN и нуклеоз(т)идными аналогами хорошо сочетается с обычно применяемыми для лечения гепатологических больных лекарственными средствами как патогенетической, так и симптоматической направленности. При клиническом применении различных препаратов в терапевтических дозах на фоне противовирусной терапии проявления неблагоприятных лекарственных взаимодействий обычно не отмечаются. Однако как терапию препаратами rIFN, так и комбинированную противовирусную терапию не рекомендуется проводить совместно с назначением цитостатических и иммуносупрессивных препаратов ввиду возможности потенцирования их гематотоксических, кардиотоксических и нейротоксических эффектов и ослабления противовирусной и иммуномодулирующей активности rIFN.

**Сравнительная эффективность различных вариантов противовирусной терапии при ХВГС.** Эффективность наиболее распространённых вариантов противовирусной терапии, установленную при использовании для оценки эффекта лечения одного из критериев стабильной ремиссии – стойкого вирусологического ответа - иллюстрируют данные, представленные в таблице 5. Понятен и реализованный в клинической практике алгоритм оптимизации лечения.

Таблица 5

<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХВГС</b>		
<b>Схема лечения</b>	<b>Частота достижения стойкого ответа (СВО)</b>	
	<b>Генотип HCV 1</b>	<b>Генотип HCV 2,3</b>
<b>Монотерапия rIFN<math>\alpha</math> короткого действия</b>	6-8%	26-28%
<b>Монотерапия пегилированными IFN<math>\alpha</math></b>	12-14%	46-49%
<b>rIFN<math>\alpha</math> + Рибавирин</b>	31-36%	58-65%
<b>Пегилированные IFN<math>\alpha</math> + Рибавирин</b>	42-46%	77-82%

#### **1.4. Фармакокинетика непролонгированных и пролонгированных рекомбинантных препаратов IFN $\alpha$ . Противовирусная активность и переносимость препаратов разных типов.**

После внутримышечного введения непегилированных препаратов rIFN $\alpha$  максимальная концентрация отмечается через 3,8 часа, а после подкожного введения – через 7,3 часа. Выведение обычных препаратов rIFN $\alpha$  осуществляется преимущественно почками. Период полувыведения составляет, в среднем, 5,1 часа.

Даже если вводить такой препарат ежедневно (рис.1), то не удастся избежать периодов резкого увеличения и снижения его концентрации в системном кровотоке, а соответственно, и в ткани печени. Согласно рекомендациям по дозированию непегилированных препаратов rIFN $\alpha$ , их следует вводить три раза в неделю, что предполагает существование периодов, когда препарат практически отсутствует в системном кровотоке, и этого невозможно избежать даже при существенном увеличении вводимых доз.

После введения пегилированных препаратов длительно (на протяжении более пяти суток) в системном кровотоке сохраняются высокие и достаточно стабильные (в пределах концентраций, различающихся в десять раз) концентрации лекарства. Очевидно, что концентрации rIFN $\alpha$  при использовании пегилированных препаратов, высокоэффективные для обеспечения противовирусного эффекта, явно избыточны, если иметь в виду другие варианты активности rIFN $\alpha$ , и это не может не сказываться на переносимости подобной терапии. Значения в достигаемых пиковых концентрациях между непегилированными и пегилированными лекарственными формами rIFN $\alpha$  различаются в 50-200 раз.

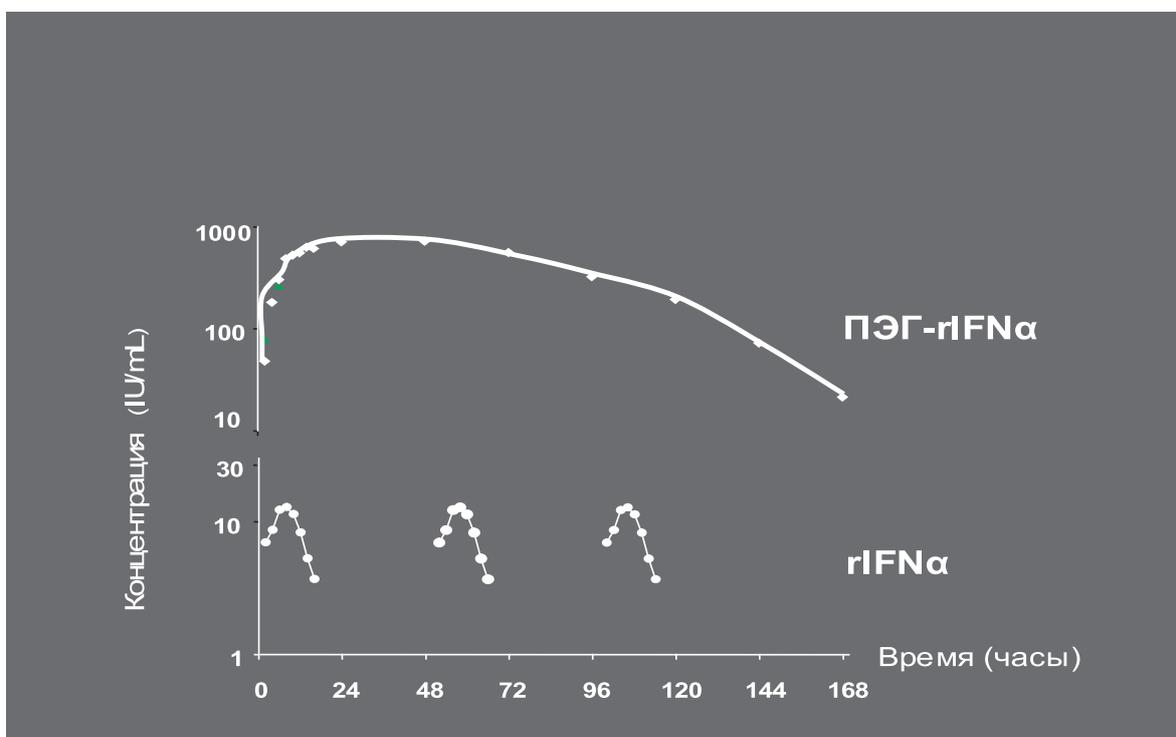


Рис.1. Фармакокинетика обычных и пегилированных препаратов rIFN $\alpha$

Фармакокинетические характеристики препаратов пегилированных rIFN $\alpha$  позволяют вводить препараты один раз в неделю, что практически удобно, но следствием сохранения на протяжении длительного времени высоких концентраций rIFN $\alpha$  в системной

циркуляции при лечении пролонгированными лекарственными формами интерферонов является высокая частота побочных эффектов.

### **1.5. Схемы противовирусной терапии «золотого стандарта»: эффективность, достоинства и недостатки, возможность оптимизации в рамках традиционных подходов**

Комбинация препаратов rIFN $\alpha$  с рибавирином позволяет достигать устойчивого ответа в 36-65% клинических случаев, а комбинированная терапия пегилированными препаратами rIFN $\alpha$  и рибавирином увеличивает вероятность ответа до 82% (табл. 5).

Комбинированная терапия препаратами rIFN $\alpha$  и рибавирином считается «золотым стандартом» лечения больных ХВГС и по отношению к этому «стандарту» оценивается перспективность любых вариантов оптимизации лечения пациентов с HCV-инфекцией. Однако наличие противопоказаний к назначению противовирусной терапии «золотого стандарта», побочные эффекты высоких доз как обычных, так и используемых для лечения режимов назначения пегилированных препаратов, неэффективность терапии у ряда больных и вероятность развития рецидивов HCV-инфекции оправдывают усилия по оптимизации комплексного лечения.

**Контингент пациентов, которым показано назначение комбинированной противовирусной терапии препаратами rIFN $\alpha$  и рибавирина.** В руководстве, выпущенном Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (EASL) и Национальными институтами здоровья развитых европейских стран (NIH) (EASL International Consensus on Hepatitis C, 1999; National Institutes of Health Consensus development Conferences Panel Statement, 1997), рекомендовано считать показанием для назначения лечения наличие у пациента с HCV-инфекцией умеренного или тяжелого некротического воспаления и/или фиброза печени при одновременном определении РНК HCV в сыворотке крови.

В настоящее время при определении контингента больных с HCV-инфекцией, которым необходимо назначение комбинированного лечения, выделяют следующие группы пациентов:

- пациенты с ХВГС, ранее нелеченные противовирусными препаратами (наивные пациенты);
- больные ХВГС с клиническим рецидивом после терапии препаратами rIFN $\alpha$ ;
- больные ХВГС, не ответившие на предшествующий курс противовирусной терапии препаратами rIFN $\alpha$ ;
- больные ХВГС с компенсированным циррозом печени и минимальными проявлениями портальной гипертензии;
- коинфицированные пациенты (HBV + HCV; HBV + HCV + HDV; HCV + HGV, другие варианты сочетания гепатотропных вирусов).

**Показания к проведению комбинированной противовирусной терапии:**

- наличие маркеров активной вирусной репликации (РНК HCV в ПЦР, anti-HCVcore IgM);
- признаки цитолитического синдрома;
- морфологические признаки активности воспалительного процесса и выраженности фиброза.

**Стандарты современной комбинированной противовирусной терапии и рекомендации по ее оптимизации в рамках традиционных подходов для достижения максимальной эффективности.** Изучение эффективности противовирусной терапии ХВГС в рамках требований доказательной медицины, разработка алгоритмов лечения (стандартов терапии для различных категорий пациентов) и внедрение новых

перспективных подходов оказались теми направлениями исследований, в рамках которых на протяжении последнего десятилетия велась и ведется интенсивная исследовательская работа и сосредоточены усилия врачей, работающих в практическом здравоохранении.

Итогом этих усилий стало существенное увеличение уровня стойкого ответа пациентов на проводимую терапию и возрастание общего числа излеченных больных. Режимы и эффективность наиболее успешно используемых схем терапии иллюстрируют данные, приведенные в таблице 6.

Таблица 6

<b>СТАНДАРТЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ</b>				
<b>Генотип HCV</b>	<b>Длительность терапии</b>	<b>Доза ПЭГ-ИФН</b>	<b>Доза Рибавирина</b>	<b>Частота СВО</b>
1	48 недель (при высоком уровне виремии)	ПЭГ-IFN- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед.	1000-1200 мг/сут.	41-56%
	24 недели (при низком уровне виремии)	ПЭГ-IFN- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед.	13 $\pm$ 2 мг/кг/сут.	42%
2/3	24 недели	ПЭГ- IFN - $\alpha$ 2a 180 мкг/нед	800 мг/сут.	74-81%
		ПЭГ- IFN- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед.	13 $\pm$ 2 мг/кг/сут.	82%

Согласно современным международным стандартам противовирусной терапии, длительность лечения пациента с ХВГС определяется не только генотипом HCV и вирусной нагрузкой, но и зависит от темпа изменения вирусной нагрузки в процессе лечения. Исследование вирусной нагрузки в динамике у больных ХВГС имеет

значение для оценки прогноза конечной эффективности проводимой противовирусной терапии. *Темп достижения негативации HCV-RNA в сыворотке крови* (по данным ПЦР) определяет вероятность стойкого вирусологического ответа у этих пациентов. Если через 12 недель от начала терапии у больных ХВГС в сыворотки крови не определяется HCV-RNA или происходит снижение вирусной нагрузки более, чем на  $2 \log_{10}$ , то велика вероятность стойкого вирусологического ответа.

Напротив, при отсутствии раннего вирусологического ответа, обычно наблюдается крайне низкая частота достижения стойкого вирусологического ответа (менее 3%), поэтому во всех международных рекомендациях в таких случаях предлагается прекратить проведение противовирусной терапии. Следовательно, ориентация на достижение раннего вирусологического ответа при проведении противовирусной терапии имеет важное практическое значение. Однако, недопустимо при выборе тактики лечения использование подхода «все или ничего». Такая позиция может привести к отказу в лечении значительному числу больных, у которых можно было бы добиться ответа на лечение путем изменения схемы противовирусной терапии (например, добавлением иммунокорректирующих лекарственных средств – «тройная терапия»).

Перспектива разработки более эффективных подходов при лечении больных ХВГС может заключаться в оптимизации длительности противовирусной терапии, в частности, путем ориентации на кинетику вирусной нагрузки. Так, обсуждается ***возможность проведения более короткого курса (24 недели) противовирусной терапии пациентам с HCV генотипом 1b при наличии быстрого (очень раннего) вирусологического ответа***, характеризуемого клиренсом HCV-RNA (<50 МЕ/мл) через 4 недели от начала терапии.

Следует отметить, что у пациентов с исходной HCV RNA менее 600000 МЕ/мл вероятность раннего вирусологического ответа (РВО) значительно выше, чем у пациентов с высокой вирусной нагрузкой, что

также позволяет уменьшать до 24 недель сроки проведения противовирусной терапии при генотипе HCV 1b. ***В случаях позднего формирования РВО (24 неделя терапии и позже) целесообразно увеличение срока противовирусной терапии до 72 недель.*** Ретроспективный анализ результатов крупных рандомизированных исследований свидетельствует также о том, что частота стойкого вирусологического ответа зависит от длительности противовирусной терапии, если её продолжают проводить уже после элиминации HCV RNA.

*Стойкий вирусологический ответ (СВО) – первичная цель противовирусной терапии, и критерием достижения этой цели является формирование авиремии HCV спустя 6 месяцев от прекращения противовирусной терапии (при чувствительности ПЦР 100 копий/мл или 50 МЕ/мл). Достижение СВО в большинстве случаев (90-99%) ассоциируется с благоприятным прогнозом эффективности противовирусной терапии и возможностью достижения долгосрочной ремиссии.*

У больных с устойчивым вирусологическим ответом, прошедших курс лечения интерфероном или пэгинтерфероном в сочетании с рибавирином, наряду с уменьшением некрвоспалительных процессов в печени обычно при гепатобиопсии фиксируют и регрессию фибротических изменений в печени.

По ходу проведения противовирусной терапии следует обеспечивать высокую приверженность пациентов к назначенному лечению, в частности, требовать строго выполнения предписанного больному режима инъекций и приёма пероральных препаратов, а также соблюдать рекомендованную продолжительность лечения. Это достигается как мотивацией пациента, так и тщательным врачебным наблюдением с отслеживанием симптоматики заболевания и результатов диагностических процедур и данных лабораторного обследования.

**Эффекты влияния стандартной противовирусной терапии на дисфункцию иммунной системы.** Противовирусная терапия как препаратами rIFN $\alpha$ , так и комплексная усугубляет нарушения клеточного звена иммунитета и усиливает дисбаланс цитокиновой регуляции, которые характерны для большинства пациентов с HCV-инфекцией: 1) снижается абсолютное количество в циркуляции Т-лимфоцитов и Т-хелперов, повышается число «нулевых» лимфоцитов; 2) растут уровни цитокинов - IL-2 и TNF $\alpha$ , продуцируемых Th1, IL-4, продуцируемого Th2, и IL-1 $\beta$ , продуцируемого макрофагами. На фоне противовирусной терапии нарастает вторичный иммунодефицит Т-клеток, причем, риск его углубления позитивно коррелирует с увеличением дозы полученного пациентом интерферона и длительностью интерферонотерапии.

Цитокиновый дисбаланс, как компонент свойственной ХВГС дисфункции иммунной системы при проведении стандартной противовирусной терапии не устраняется. Более, чем у 40% пациентов, на фоне комбинированной терапии rIFN $\alpha$  и нуклеот(з)идными аналогами сохраняется Т-клеточная анергия и изначально высокий уровень «провоспалительных» цитокинов, у многих пациентов уровень IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IFN $\alpha/\beta$ , TNF $\alpha$  в системном кровотоке на протяжении срока проведения противовирусной терапии закономерно возрастает. Любые проявления иммунодепрессии на фоне проведения противовирусной терапии нарастают, вплоть до развития лимфопении у части больных.

Положительный эффект стандартной противовирусной терапии у больных ХВГС закономерно ассоциирован с повышением уровня IL-2, снижением TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12 как на местном (в печени), так и на системном уровнях. Оказалось, что эффективность противовирусной терапии у больных с Т-клеточной анергией увеличивается, если комплексное лечение обеспечивает стимуляцию Th1 лимфоцитов. Активация функции макрофагов с повышением показателей фагоцитоза

(особенно значимых для фагоцитарного индекса) и гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов (IL-1b и TNF $\alpha$ ) является неблагоприятным прогностическим признаком ответа на лечение. Повышенные уровни IL-4 также способствуют неэффективности интерферонотерапии, отражая повышение продукции Th2-цитокинов и переориентацию иммунной реактивности на гуморальный тип ответа.

Уровень Т-лимфоцитов и их популяций (например, CD3+ CD8+), а также уровни цитокинов IL-4, IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования возможности эффективного ответа на противовирусную терапию.

#### **Издержки и побочные эффекты противовирусной терапии.**

Противовирусная терапия, основанная на использовании rIFN $\alpha$ , являясь в целом эффективным методом лечения при сопутствующих вирусным инфекциям патологических состояниях, при ХВГС оказалась ограничено эффективной, причем этот вывод правомочен даже для схем комбинированного использования препаратов rIFN с рибавирином («золотой стандарт»). Так, по заключению специалистов Кокрановской группы по изучению заболеваний печени, сделанному на основании анализа 72 протоколов клинических исследований (суммарно 9991 пациент) с применением «золотого стандарта» противовирусной терапии, как гистологический, так и вирусологический ответы были одновременно отмечены, в среднем, лишь у 40% больных. Для сравнения, максимальный эффект терапии «золотого стандарта» зафиксирован на уровне 90% у ограниченного контингента больных с очень ранним вирусологическим ответом. Пациенты с генотипом вируса 1b и высокой «вирусной нагрузкой», а также с сопутствующим выраженным фиброзом печени практически вообще не отвечают на противовирусную терапию по «золотому стандарту». Это снижает общую эффективность использования стандартных схем введения препаратов противовирусной

терапии и требует более тщательной оценки предикторов её индивидуализации и эффективности.

При проведении длительной противовирусной терапии с введением высоких разовых доз препаратов и большой общей продолжительностью курсов, особенно при использовании пегилированных интерферонов, неизбежны выраженные побочные эффекты терапии. Это заставляет пациентов отказываться от лечения или же у них резко уменьшается приверженность к продолжению терапии.

Описано множество нежелательных реакций (гематологического, дерматологического, гастроэнтерологического типов) на терапию, которые возникают на фоне лечения и негативно сказываются на качестве жизни пациентов (табл. 7). Среди побочных эффектов противовирусной терапии наиболее часто встречается гриппоподобный синдром (табл. 8). Проявления этого синдрома обычно сильнее выражены в первые недели лечения и легко устраняются назначением пациенту нестероидных противовоспалительных препаратов.

Среди побочных эффектов противовирусной терапии, которые диктуют необходимость модификации дозы препаратов, *наиболее тревожными являются признаки нарушения кроветворения (анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения).*

Анализ работ ряда авторов указывает на эффективность применения у пациентов с подобными осложнениями, включая больных с цирротической стадией ХВГС, препаратов ростовых факторов кроветворения и препаратов нуклеиновых кислот (филграмостин, нейпоген, беталейкин, ронколейкин, деринат, нуклеинат натрия). Своевременная коррекция этого побочного эффекта противовирусной терапии позволяет не снижать дозы и не изменять режим введения противовирусных средств, а следовательно, не влиять на возможность достижения позитивного эффекта и общую эффективность проводимой противовирусной терапии.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ  
(rIFN $\alpha$  + РИБАВИРИН)  
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

**Побочные эффекты, свойственные интерферону**

- **Продромальный (гриппоподобный) синдром:**  
лихорадка, озноб, миалгии, головная боль, усталость
- **Гастроинтестинальный синдром:**  
анорексия, тошнота, рвота, диарея, снижение массы тела
- **Дисфункции ЦНС:**  
беспокойство, раздражительность, нарушения памяти и концентрации внимания, бессонница, острые психозы, депрессия, эмоциональная лабильность, снижение либидо, суицидальные идеи, ухудшение слуха, шум в ушах
- **Нарушения процессов гемопоэза:**  
лейкопения, тромбоцитопения
- **Эндокринопатии:**  
нарушение функции щитовидной железы и других эндокринных органов
- **Образование антител к IFN**
- **Другие побочные эффекты интерферонотерапии:**  
интерстициальный фиброз, алопеция

**Побочные эффекты, свойственные рибавирину**

- **Нарушения процессов гемопоэза:**  
гемолитическая анемия
- **Кожные проявления:**  
зуд, сыпь
- **Другие побочные эффекты нуклеозидного аналога:**  
синуситы, подагра, тератогенное действие.

Таблица 8

<b>ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ</b>	
<b>Побочный эффект</b>	<b>Частота возникновения</b>
Гриппоподобный синдром	<b>96-100%</b>
Депрессия	<b>18-28%</b>
Тромбоцитопения	<b>13-28%</b>
Лейкопения	<b>8-27%</b>
Анемия	<b>9-16%</b>
Выпадение волос	<b>23-33%</b>
Снижение массы тела	<b>18-38%</b>
Диспептический синдром	<b>8-23%</b>
Снижение либидо, импотенция	<b>3-9%</b>

*Схемы назначения препаратов для восстановления кроветворения:* **при выраженной лейкопении** назначают беталейкин в соответствии с рекомендациями производителя. **При лимфопении ( $1,0 \times 10^9$  клеток/л и менее)** назначают Ронколейкин<sup>®</sup> в дозе 0,5 мг на введение внутривенно (в соответствии с рекомендациями производителя) или подкожно два раза в неделю до нормализации содержания абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови (обычно требуется 2, а при выраженной лимфопении - 3-5 введений препарата).

Деринат - один из известных препаратов нуклеиновых кислот - назначают по тем же показаниям, что и факторы кроветворения, используют 5-8 внутримышечных инъекций на курс. Как средство восстановления кроветворения препарат менее активен, чем специфичные колониестимулирующие факторы.

**Показания к прекращению комбинированной противовирусной терапии.** Лечение больных ХВГС должно быть прекращено при наличии одного из следующих показаний (табл. 9).

Таблица 9

<b>ПОКАЗАНИЯ К ПРЕКРАЩЕНИЮ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Повышение концентрации общего билирубина (<math>\geq 50</math> мкмоль/л)</li><li>• Развитие лейкопении (<math>\leq 1,5 \times 10^9</math>/л)</li><li>• Развитие нейтропении (<math>\leq 0,75 \times 10^9</math>/л)</li><li>• Развитие тромбоцитопении (<math>\leq 50,0 \times 10^9</math>/л).</li></ul>

### **1.6. Цирроз печени в исходе ХВГС. Возможности противовирусной терапии**

Одна из актуальнейших проблем гепатологии – лечение цирроза печени вирусной этиологии - состояния, при котором еще совсем недавно терапевтические воздействия ограничивались лишь проведением симптоматической терапии, существенно не улучшающей качество жизни и не отдаляющей время наступления летального исхода. В настоящее время показания для проведения противовирусной терапии расширены, и в эти показания включены больные с цирротической стадией ХВГС.

*Целью противовирусной терапии у пациентов на цирротической стадии ХВГС является не достижение авиремии, а уменьшение скорости прогрессирования процесса, в ряде случаев и стремление к уменьшению выраженности свойственных циррозу патологических процессов в печеночной паренхиме, прежде всего, степени нарастания фиброза.* Если эти цели достигнуты, то можно рассчитывать на снижение риска развития смертельных осложнений

цирроза печени при ХВГС, а также на снижение риска гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время проводятся широкие клинические исследования (многоцентровые клинические исследования: HALT-C, COPLOT, EPIC-3) по набору доказательной базы данных, подтверждающих обоснованность низкодозовой поддерживающей противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе ХВГС с сохраняющейся на фоне лечения вирусемией. Учитывая наличие антифибротического эффекта препаратов rIFN $\alpha$ , при циррозе печени изучается влияния малых доз препаратов пегилированного rIFN $\alpha$  в режиме длительной поддерживающей терапии. Целевые установки в этом случае сводятся к следующему: 1) предотвращение процесса прогрессирования фиброза ткани печени, 2) снижение риска декомпенсации ХВГС даже в условиях отсутствия явного вирусологического ответа.

До последнего времени считалось, что единственными методами лечения декомпенсированного цирроза печени (на стадии Чайлд-Пью класс А при ХВГВ или ХВГС) могут считаться трансплантация печени, современные технологии клеточной терапии и симптоматическая терапия осложнений: асцита, кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии, лечение сопутствующих бактериальных инфекций. До принятия в 2003 году международных рекомендаций по лечению больных циррозом печени в исходе ХВГС пациенты с декомпенсированным циррозом вирусной этиологии из клинических исследований исключались, а назначение противовирусной терапии препаратами rIFN $\alpha$  таким пациентам считалось противопоказанным.

В настоящее время в высокоспециализированных центрах практикуется назначение противовирусной терапии больным этой группы, которые находятся в листе ожидания трансплантации печени.

Подобная терапия проводится в пред-, а также в посттрансплантационном периодах с целью уменьшения частоты случаев реинфекции в трансплантате. Это позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с донорской печенью, т.к., в среднем, в течение 4-5 лет после трансплантации обычно наблюдают цирротическую трансформацию донорского органа. Ятрогенным фактором выступает развивающаяся под воздействием назначаемых иммунодепрессантов посттрансплантационная иммунодепрессия. Учитывая серьезный риск развития побочных эффектов и осложнений лечения, противовирусная терапия больным с декомпенсированным циррозом печени может назначаться и проводится только в специализированных лечебных учреждениях, располагающих возможностью выполнения трансплантации печени.

## **2. СТРАТЕГИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

### **2.1. Противовирусная терапия и общие принципы современного комплексного лечения больных с латентными и клинически манифестными формами HCV-инфекции. Подходы и алгоритмы лечения**

Изучение эффективности противовирусной терапии ХВГС, а также внедрение новых перспективных подходов и алгоритмов лечения являются теми направлениями исследований, которые интенсивно внедряются в практическое здравоохранение на протяжении последнего десятилетия. Тем не менее, очевидно, что рациональное лечение больных с латентными и клинически проявляющимися формами гемоконтактных вирусных гепатитов предполагает необходимость воздействия на все составляющие инфекционного процесса. Конкретными направлениями терапии должны быть эффективные и одновременные воздействия на: 1) возбудителя инфекции, 2) общую реактивность организма, 3) отдельные звенья патогенеза HCV-инфекции.

**Общие принципы современного комплексного лечения больных с HCV-инфекцией и рекомендации по их практической реализации.** Обозначенные направления терапии определяют незыблемый принцип комплексного лечения – его *общую этиопатогенетическую направленность*. Второй принцип, которого следует придерживаться – это *максимальная индивидуализация терапии*. Необходимость индивидуализации используемых лечебных подходов определяется тем, что в различные периоды болезни и у разных пациентов относительная значимость каждого из трех направлений терапии может быть существенно различной. Наконец, третий принцип можно сформулировать как *стремление к максимально раннему началу лечения*. Так, при остром вирусном гепатите раннее начало лечения в ряде случаев

определяет вероятность и сроки выздоровления, а также возможность развития затяжных и хронических форм.

Больные с латентно протекающими вирусными гепатитами после их диагностики чаще лечатся амбулаторно. Однако те пациенты, которым предстоит пройти курс этиотропной терапии, могут быть госпитализированы в специализированные (инфекционные, гепатологические) стационары для подбора противовирусных препаратов и предупреждения развития тяжелых побочных эффектов на фоне их приема. При этом назначается палатный режим с последующим переводом на дневной стационар или выпиской на амбулаторное лечение. Амбулаторный режим включает рациональное трудоустройство с исключением перегрузок, соблюдение правил здорового образа жизни и разумное чередование труда и полноценного отдыха. При обострении процесса или развитии побочных эффектов лечения, затрудняющих профессиональную деятельность, *следование полупостельному режиму* создаст более благоприятные условия для работы печени, так как в горизонтальном положении увеличивается печеночный кровоток и больной испытывает меньшие физические и психические нагрузки.

*Правильная организация питания* с выбором таких пищевых продуктов и их соотношений, которые не вызывают дополнительных метаболических нарушений, не способствуют повреждению гепатоцитов и обеспечивают восстановление их функций, *составляет важнейшую задачу диетотерапии*. Больным, находящимся на амбулаторном лечении, рекомендуется домашнее питание, желательно 4-разовое, соответствующее общему столу с некоторыми ограничениями жирной, жареной и острой пищи, желательно с высоким содержанием овощей и фруктов. Запрещаются спиртные напитки.

При госпитализации в стационар и при обострении процесса *назначается лечебный стол № 5*. Диета должна быть механически и химически щадящей. Разрешаются вареные, тушеные и запеченные

блюда. Пищу подают в теплом виде, дробно (4-5 раз в сутки). Острые, соленые, жареные блюда, острые приправы и маринады, чеснок, редька, редис, шоколад, торты из рациона исключаются. Из рациона необходимо также исключить свинину, консервы и тугоплавкие жиры.

В целях лучшей детоксикации организма за счет интенсификации процессов выведения количество жидкости, потребляемой больным, следует увеличить до 1,5-2,0 литров в сутки. В качестве напитков можно рекомендовать: некрепкий чай, фруктовые и ягодные соки, отвар шиповника, 5% раствор глюкозы. Консервированные напитки также исключаются.

Кроме охранительного режима и диетического питания целесообразно назначать комплексы поливитаминов с микроэлементами в среднетерапевтических дозах. Может быть дополнительно назначен рутин в сочетании с аскорбиновой кислотой (аскорутин по 1 табл. 3-5 раз в день).

Считают, что наиболее важно *наличие благоприятных предикторов эффективного ответа пациента на стандартную противовирусную терапию*, и при определении алгоритмов назначения противовирусной терапии в составе комплексного лечения при HCV-инфекции рекомендуют руководствоваться критериями, которые приводятся ниже.

*При остром течении латентной формы гепатита С* препарат rIFN $\alpha$  пациентам назначают в режиме монотерапии в дозе 3 млн. ЕД внутримышечно 3 раза в неделю в течение 24 недель.

*При хроническом течении латентной формы гепатита С и 1 генотипе HCV* пациентам следует назначать комбинированную терапию: препарат rIFN $\alpha$  в дозе 3 млн. ЕД внутримышечно 3 раза в неделю (или пегилированный интерферон 1 раз в неделю) и рибавирин (в дозе 1200 мг/сут. при массе тела больного более 75 кг и 1000 мг/сут. при массе тела больного менее 75 кг) на протяжении 48 недель.

*При хроническом течении латентной формы гепатита С и 2/3 генотипе HCV* пациентам также следует назначать комбинированную терапию: препарат rIFN $\alpha$  в дозе 3 млн. ЕД внутримышечно 3 раза в неделю и рибавирин в дозе 800 мг/сут. независимо от массы тела больного в течение 24 недель.

В схемах комплексного лечения *целесообразно применять активно воздействующие на иммунореактивность организма лекарственные средства - цитокиновые и иммунокорректирующие препараты.* Ронколейкин<sup>®</sup> (rIL-2) назначают больным ХВГС внутривенно капельно или подкожно – описание в разделе 3. Беталейкин (rIL-1 $\beta$ ) пациентам с ХВГС назначают по 15 нг/кг внутривенно капельно ежедневно в течение 5 суток (Конусова В.Г и соавт., 2003). Лейкинферон (комплекс цитокинов ранней фазы воспалительной реакции, получаемый из лейкоцитарной взвеси доноров) был создан и нашёл применение до момента получения рекомбинантных цитокиновых препаратов, назначают по 1 ампуле внутримышечно через день до 5–10 инъекций (Рафальский В.В., 1997).

Имеется некоторый опыт применения Беталейкина (rIL-1?): по 15 нг/кг внутривенно капельно ежедневно в течение 5 суток (Конусова В.Г и соавт., 2003).

Показано применение у больных ХВГС (особенно с выраженными проявлениями основных клинических и клинико-патогенетических синдромов) средств инфузионно-детоксикационной терапии на основе янтарной кислоты (реамберин, цитофлавин, ремаксол), которые назначают курсами по 8-12 инфузий 3-4 курса на протяжении лечения, корректоров клеточного редокс-потенциала (глутоксим, моликсан). Глутоксим (моликсан) следует вводить по 1 мл 1%-ного раствора внутривенно ежедневно на протяжении первого месяца лечения. Далее, при необходимости, назначается 1 мл 3%-ного раствора парентерально 3 раза в неделю на протяжении 5 месяцев.

*В составе комплексного лечения хорошо зарекомендовали себя лекарственные средства патогенетической направленности.*

*При наличии цитолитического синдрома* пациентам следует назначать гепатопротекторы в первую очередь растительного происхождения, в том числе и с желчегонным эффектом (гепатофальк гепабене, гепалив, планта, производные силибинина), а также препараты «эссенциальных» фосфолипидов (эссенциале) на срок до 6 месяцев и более. Эффективно назначение препаратов альфа-липоевой кислоты (Тиогама<sup>®</sup>). Препарат следует вводить парентерально (внутривенно медленно в течение 20-30 мин.) в дозе 600 мг/сут., разводя в 50–250 мл физиологического раствора, и назначать перорально (600 мг/сут.). Наиболее благоприятное действие этого препарата было отмечено при лечении пациентов с сочетанием хронического вирусного гепатита и жировой дистрофии печени алкогольного генеза.

*При признаках холестаза*, подтверждённого лабораторными методами, пациентам следует назначать производные адеметионина (гептрал) по 800-1600 мг внутрь или парентерально ежедневно. При наличии внутрипеченочного холестаза также используются препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсосан, урсофальк) по 10-15 мг/кг внутрь ежедневно, желчегонные средства (аллохол, одестон, хофитол, холаголум, холагол, никодин, холосас). Длительность приема данных препаратов зависит от продолжительности манифестации указанного синдрома.

*При признаках аутоиммунного синдрома* (сочетанная с ХВГС аутоиммунная патология или лабораторные критерии) могут быть использованы кортикостероиды и иммунодепрессанты (делагил, азатиоприн /имуран/), а также методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмасорбция, плазмаферез с плазмообменом по 3-5 сеансов через 1-2 дня). При длительном течении заболевания у больных с ХВГС активная вирусная репликация может сочетаться с аутоиммунным синдромом. Назначение иммунодепрессантов, хотя и углубляет иммунодепрессивные

тенденции дисфункции иммунной системы, но потенциально менее опасно, чем применение препаратов  $\text{rIFN}\alpha$  при аутоиммунном гепатите. При активации на фоне интерферонотерапии аутоиммунных процессов возможны обострения в течении ХВГС. Это оправдывает назначение коротких курсов преднизолона таким пациентам.

Таким образом, различные препараты  $\text{rIFN}\alpha$  остаются основным средством лечения больных с HCV-инфекцией. Любые противовирусные средства могут комбинироваться с препаратами  $\text{rIFN}\alpha$ , и комбинация пролонгированных лекарственных форм рекомбинантных интерферонов с рибавирином позволяет существенно увеличивать эффективность противовирусной терапии у некоторых категорий инфицированных.

В достижении раннего и стойкого вирусологических ответов на проводимое лечение определяющим фактором оказывается наличие у препаратов  $\text{rIFN}\alpha$  одновременно антивирусной и иммуномодулирующей активности, что, помимо противовирусного эффекта, позволяет корректировать у больных ХВГС некоторые компоненты дисфункции иммунной системы, и это благоприятно сказывается на эффективности лечения. Однако иммунокорректирующая активность препаратов  $\text{rIFN}\alpha$  недостаточна и не имеет адекватной патогенетической направленности в соответствии с развивающимся при HCV-инфекции иммунным расстройством. Известно, что к препаратам интерферонов не развивается резистентность, но эффективность лечения снижается при образовании у пациентов с ХВГС специфичных к вводимому экзогенно интерферону антител (наблюдается приблизительно в 11-42% клинических случаев).

При помощи новых технологий (например, посредством создания интерферонов с модифицированными свойствами) антивирусная активность препаратов интерферонов может быть усилена. Получены также обнадеживающие данные о потенцировании общей эффективности лечения средствами патогенетической направленности (метаболические

корректоры, антиоксиданты, антифибротические средства, препараты желчных кислот, иммунокорректирующие препараты), что расширяет возможности достижения лечебного эффекта у пациентов, ранее не ответивших на стандартную противовирусную терапию.

Однако интерферонотерапия по-прежнему сопровождается развитием побочных эффектов, и эти эффекты той или иной степени выраженности регистрируются не менее, чем у 70% пролеченных препаратами интерферонов больных. Среди негативных проявлений проводимой терапии наиболее часто встречаются гриппоподобный синдром, психические расстройства, эндокринные нарушения, а также миелосупрессия. Отмечаются и другие побочные эффекты лечения. Названные выше осложнения терапии наблюдаются при лечении больных ХВГС суммарно в 10-42% случаев, что позволяет считать противовирусную терапию достаточно опасной медицинской технологией по риску осложнений, и рекомендовать использовать этот метод лечения преимущественно в условиях специализированных стационаров.

У определенной категории больных, помимо неэффективности или недостаточной эффективности стандартной противовирусной терапии, возможность назначения противовирусного лечения по рекомендованным схемам ограничена значительной стоимостью импортируемых в Россию препаратов интерферонов и нуклеотидных аналогов, что снижает приверженность больных к получению эффективного лечения «золотого стандарта», так как в большинстве случаев пациенты оплачивают лечение самостоятельно.

## **2.2. Новые направления комплексного лечения**

Ограничения в достижении высокой эффективности противовирусной терапии, основанной на применении заместительной терапии rIFN $\alpha$  либо комбинации препаратов rIFN $\alpha$  с нуклеоз(т)идным

аналогом рибавирином, инициируют разработку новых подходов повышения эффективности лечения и улучшения его переносимости. Возможно более широкое применение в комплексном лечении подходов патогенетической направленности, в частности, препаратов других рекомбинантных цитокинов, индукторов эндогенного интерфероногенеза, средств метаболической коррекции.

Если обратиться к области поиска новых решений и подходов, а также перспектив совершенствования противовирусной терапии при HCV-инфекции, то следует назвать такие клинически апробируемые в настоящее время решения и подходы как: 1) *разработка новых схем лечения стандартными препаратами* (например, более длительное использование комбинации пегиллированных интерферонов и рибавирина и/или назначение этих препаратов в более высоких дозах, а также постоянное совершенствование схем дозирования препаратов с максимальной индивидуализацией используемых для противовирусной терапии доз и продолжительности курсов лечения); 2) *создание новых версий известных противовирусных средств* (например, пролекарств нуклеозидных аналогов /препарат вирамидин - пролекарство рибавирина, для которого характерен низкий уровень циркуляции в периферической крови, а также преимущественное выведение из организма печенью, что увеличивает возможности переносимости противовирусной терапии/); 3) *использование в качестве противовирусных препаратов новых субстанций, воздействующих на процессы трансляции нуклеиновых кислот вируса и процессы сборки новых вирионов*: нуклеоз(т)идных аналогов (валоцитабин, тарибавирин, R1626 - новый нуклеотидный аналог HCV ингибитора полимеразы выявил наивысший антивирусный эффект среди всех препаратов данного класса); новых ингибиторов вирусных протеаз (телапревир, вертекс); ингибиторов других ферментов репликации вирусов (например, ингибитор вирусной полимеразы - иденикс). 4) *создание вариантов*

*генноинженерных препаратов интерферона альфа с модифицированными свойствами, сочетающих противовирусную и иммунокорректирующую активность (например, способных преимущественно инициировать вирусспецифический иммунный ответ Th1-типа), а также использование для проведения противовирусной терапии препаратов рекомбинантного интерферона гамма и рекомбинантного интерферона омега; 5) использование комбинированных схем лечения новыми противовирусными препаратами совместно с пегиллированными интерферонами и с препаратами интерферонов, имеющих генетически модифицированные характеристики.*

Предпринимаются попытки получения методами биотехнологии новых противовирусных средств, которые будут функционировать как молекулярные ловушки вирусов, в частности, *моноклональные антитела, способные супрессировать процесс наработки HCV RNA, и молекулярный иммитатор TLR9 рецептора (синтетический олигодеоксинуклеотид с CpG мотивом)*. Не заброшена идея создания вакцины против HCV.

**Альтернативные подходы этиопатогенетической терапии как направление оптимизации комплексного лечения и его цели.** При выработке подходов комбинированной терапии патогенетической направленности привлекателен подход, при котором реализована *возможность сочетания (особенно у пациентов, которые не ответили на комбинированную терапию интерфероном альфа и рибавирином) препаратов rIFN $\alpha$  и цитокинотерапии rIFN $\gamma$ .*

В Российской Федерации при лечении больных ХВГС имеется и *расширяется клиническая практика использования в схемах комбинированной терапии иммунокорректирующих цитокиновых препаратов: интерферона гамма (ингарон), препаратов других цитокинов – IL-1 $\beta$  (беталейкин), IL-2 (ронколейкин), а также индукторов цитокинов, в частности, индуктора интерфероногенеза циклоферона и*

*иммунокорректирующих средств метаболической направленности:* реамберина, цитофлавина, ремаксола, глутоксима. Эффективность комбинированной терапии, основанной на использовании названных иммунокорректоров, продемонстрирована в пилотных клинических исследованиях на ограниченных группах больных.

Учитывая наличие перечисленных выше препаратов в арсенале врачей-гепатологов и опыта апробации подобных схем в российском здравоохранении, последнее направление, при условии проведения клинических исследований, отвечающих принципам доказательной медицины (многоцентровые, проспективные, рандомизированные, плацебо-контролируемые), может иметь наибольшие перспективы быстрого внедрения в клиническую практику. Каким целям отвечают новые подходы комплексной этиопатогенетической терапии? Наиболее очевидны и в плане оптимизации противовирусной терапии актуальны следующие цели:

- лечение пациентов с микст-инфекцией;
- повышение общей эффективности лечения;
- обеспечение при комплексном лечении более высокой чувствительности гепатотропных вирусов к средствам противовирусной терапии;
- улучшение переносимости стандартной противовирусной терапии пациентами и уменьшение сроков проводимого лечения;
- коррекция при комплексном лечении побочных эффектов стандартной противовирусной терапии;
- возможность назначения эффективного лечения пациентам, которые не ответили на стандартную противовирусную терапию, и преодоление резистентности вирусов к проводимой терапии;

- разработка подходов к лечению пациентов, у которых после прекращения стандартной противовирусной терапии отмечен рецидив инфекции;
- стимуляция специфического иммунитета к вирусу;
- эффективная коррекция сопутствующей HCV-инфекции дисфункции иммунной системы.

Перечень обозначенных целей и те перспективы, которые сопряжены с достижением большинства из названных целей, оправдывают любые усилия по разработке подходов и практически реализуемых алгоритмов оптимизации противовирусной терапии на основе принципа этиопатогенетической направленности комплексного лечения.

При оценке эффективности лечения, бесспорно, хотелось бы ориентироваться в основе принятия решений по оптимизации терапии и осуществлять оценку эффективности воздействия лечения не только по его влиянию на процессы персистенции вируса (по наличию вируса в крови, а также интенсивности его репликации в печеночной ткани и в периферической крови), но и на объективные клинико-морфологические показатели течения HCV-инфекции и на возможность коррекции вторичной дисфункции иммунной системы.

**Использование иммуноориентированных подходов при оптимизации этиопатогенетической терапии.** Накоплен в целом небольшой клинический опыт использования для увеличения эффективности лечения больных ХВГС иммунокорригирующих препаратов. В режиме монотерапии эти лекарственные средства практически неэффективны, исключая препараты индукторы интерферогенеза, препараты rIL-1 $\beta$ , rIL-2, rIFN $\gamma$ , которые демонстрируют эффективность при ХВГС. Результаты пилотных исследований эффективности Ронколейкина<sup>®</sup> при применении в монорежиме дозирования изложены в разделе 3. По принятым

стандартам оценки общая эффективность большинства иммунокорректирующих препаратов существенно меньше, чем эффективность стандартной противовирусной терапии. Однако эти препараты практически не выявляют побочных эффектов при проведении лечения у пациентов с HCV-инфекцией, и этим выгодно отличаются от препаратов rIFN $\alpha$ .

В ряде исследований с целью повышения эффективности комбинированной противовирусной терапии рекомендовано использование третьего компонента лечения. В этом качестве фигурируют иммунокорректирующие препараты различных фармакологических групп: цитокиновые препараты - rCSF, rIL-1 $\beta$ , rIL-2, rIL-12, rIL-10, rIFN $\gamma$ ; рекомбинантный препарат гормона тимуса  $\alpha$ -тимозина, индукторы интерфероногенеза, полиоксидоний, глутоксим и другие.

Особый интерес к схемам «тройной терапии» проявляется применительно к пациентам, которые не отвечают на стандартную противовирусную терапию, в частности, инфицированным HCV 1b генотипа. Так, применение у таких больных, не ответивших на терапию интерфероном и рибавирином, дополнительно иммуномодулятора позволило усилить терапевтический эффект лечения по критериям уменьшения выраженности цитолиза (в 6-8 раз) и активности TNF $\alpha$ . В другом пилотном исследовании с применением схемы «тройной терапии» (интерферон-рибавирин-амантадин) у больных ХВГС с 1b генотипом был получен ранний вирусологический ответ у 12-34% пациентов, с сохранением устойчивого вирусологического ответа у 10-15% больных.

### **3. РОНКОЛЕЙКИН® И СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

#### **3.1. Предпосылки и возможности применения препаратов рекомбинантного IL-2 в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом С**

**Цитокины как средства иммунокоррекции.** Недостаточная эффективность традиционно применяемых при инфекционных заболеваниях (включая инфекции, вызываемые вирусами) антибиотических и химиотерапевтических препаратов, возможность формирования резистентности возбудителей к наиболее часто применяемым препаратам и нежелательных ятрогенных воздействий на иммунную систему в процессе лечения диктуют необходимость поиска новых технологий лечения. Альтернативой применению антибактериальных и противовирусных препаратов являются средства патогенетической направленности, в частности, лекарственные средства иммуноориентированной терапии с доказанной иммуотропностью, которые позволяют в режиме монотерапии и при комбинации с этиологически действующими препаратами добиваться эффекта санации организма без опасности формирования изменчивости и резистентности возбудителей, а также значимых побочных эффектов, свойственных большинству этиотропных лекарственных средств.

Наибольшей специфичностью и прогнозируемостью иммунокорригирующей эффективности среди известных иммуноактивных лекарственных соединений обладают рекомбинантные цитокиновые препараты. В организме эндогенные цитокины регулируют взаимоотношения между факторами и механизмами адаптивного (специфического) иммунитета и наследственного (неспецифического) иммунитета, а также координируют функционирование иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и других систем и мобилизуемых

при организации ответных (адаптивных, защитных) реакций клеток различных тканей, включая клетки иммунореактивности. Цитокины являются важнейшими регуляторными молекулами как между компартментами единой интеграционно-регуляторной системы организма, так и популяциями клеток.

Эндогенные цитокины, представляя собой пептидные или гликопептидные молекулы с различной структурой и функцией, в своем большинстве продуцируются клетками иммунной системы. Цитокины выполняют функции системы бесконтактных взаимодействий между клетками иммунореактивности, а также клетками других систем организма и как лиганды обеспечивают возможности активации клеток, имеющих рецепторы к соответствующим цитокинам, инициируют процессы клеточной пролиферации и дифференцировки, обеспечивают возможность осуществления клетками эффекторных функций, регулируют кроветворение. Изменение профиля секретируемых цитокинов различных функциональных групп («провоспалительных», «противовоспалительных», интеграционно-регуляторных, ростовых факторов), а также цитокинов, продуцируемых Т-хелперами первого (Th1) и второго (Th2) типов, инициирует дисфункцию иммунной системы, которая сопровождается различными иммунными нарушениями, в частности, возможностью извращения протекания воспаления и инициацией аутоиммунных процессов, что является важным звеном патогенеза многих инфекционных болезней.

Рекомбинантные цитокиновые препараты: интерфероны (rIFN), колониестимулирующие факторы (rCSF), некоторые интерлейкины (rIL), включая rIL-2, как средства иммунокоррекции характеризуются большей безопасностью и, особенно, эффективностью по сравнению с неспецифическими активаторами иммунной системы (адаптогенные лекарственные средства, бактериальные иммунокорректирующие препараты, химически чистые иммуноактивные препараты). Это

объясняется наличием у рекомбинантных цитокинов выраженного селективного действия на чувствительные клетки, обусловленного наличием на клетках специфических рецепторов, и существованием природных механизмов их элиминации.

Применение для получения этих лекарств генно-инженерных технологий позволяет получать рекомбинантные цитокины в виде точных копий их эндогенных аналогов как по структуре, так и по функциям. Использование в биотехнологии их получения непатогенных клеток-продуцентов (например, *Saccharomyces cerevisiae*) позволяет создавать эффективные и безопасные лекарственные препараты, применение которых имеет минимальное количество противопоказаний и нежелательных эффектов, а также возможно в любом возрасте, в частности, у детей.

**Дрожжевой рекомбинантный ИЛ-2: общая характеристика, биологическая активность эндогенного ИЛ-2. Фармакологическая активность его рекомбинантного аналога.** Препарат Ронколейкин<sup>®</sup> является генноинженерным (рекомбинантным) интерлейкином-2 (rIL-2), структурным и функциональным аналогом эндогенного интерлейкина-2 (IL-2). Активную субстанцию препарата вырабатывает биологический продуцент - непатогенные пекарские дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроен ген ИЛ-2 человека.

В организме основное количество эндогенного ИЛ-2 (около 90%) продуцируется CD4-позитивными лимфоцитами: Th0 и Th1 субпопуляциями хелперных клеток. Его продукцию стимулирует ИЛ-1 $\beta$  и аутокринно ИЛ-2, который самостоятельно регулирует свой синтез путем повышения уровня экспрессии рецептора на Т-лимфоцитах. Синтез ИЛ-2 начинается через 4-5 часов после стимуляции, достигая максимума к 18-24 часам, затем снижается, в том числе, вследствие связывания с растворимой фракцией рецептора. Активация и торможение системы ИЛ-2

– IL-2R включены в сложнейшую сеть регуляторных механизмов, обеспечивающих координацию функционирования иммунной системы.

Спектр биологических эффектов эндогенного IL-2 в отношении компонентов иммунной системы достаточно широк и разнообразен. Этот цитокин функционирует в системе общей цитокиновой регуляции и реализует как прямые, так и опосредованные эффекты.

*Прямые эффекты* обусловлены взаимодействием IL-2 со специализированными рецепторами высокого сродства на предварительно активированных антигеном клетках иммунной системы, прежде всего, на Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах. Непосредственно отвечают на этот цитокин и НК-клетки, также имеющие специализированные рецепторы высокого и среднего сродства к данному активационному фактору. IL-2 воздействует на моноциты/макрофаги, которые имеют специализированные рецепторы к этому цитокину, усиливая генерацию активных форм кислорода и перекисей.

*Опосредованные /индуктивные/ эффекты* индуцируются другими цитокинами, продукция которых зависит от IL-2, в частности, IFN $\gamma$ , и обусловлены дополнительной активацией моноцитов крови, мононуклеарных фагоцитов и антиген-презентирующих клеток. Описаны индуктивные эффекты IL-2 на эозинофильные и базофильные гранулоциты.

Общий результат действия IL-2 на названные типы клеток – формирование адекватной иммунореактивности в условиях специфической активации. Именно поэтому IL-2 может считаться одним из ключевых компонентов иммунной системы при её работе в схеме адаптивного иммунитета и эндогенным фактором противодействия развитию и углублению общей иммунодепрессии. Как фактор иммунобиологической регуляции, эндогенный IL-2 определяет тип и длительность ответа иммунной системы на антигены.

При работе цитокиновой сети IL-2 выполняет функции интеграционно-регуляторного цитокина – «своеобразного дирижера ансамблем клеток иммунореактивности» при их функционировании согласно стратегии адаптивного иммунитета. Реализуется эта роль посредством контроля со стороны IL-2 за процессами пролиферации, дифференцировки и выживаемости клеток, несущих рецепторы к специфичному антигену и к IL-2. В цитокиновой регуляции функций клеток-мишеней задействованы аутокринный, паракринный и эндокринный механизмы реализации активности IL-2.

При иммунозаместительной терапии дрожжевым рекомбинантным аналогом – препаратом Ронколейкин® - *восстанавливается синтез эндогенного IL-2 активированными CD4+ и CD8+ лимфоцитами. При этом компенсируется дефицит продукции IL-2 мононуклеарными клетками, и Ронколейкин®, воздействуя на клетки-мишени эндогенного IL-2 - NK-клетки, Т-лимфоциты хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты и моноциты, восстанавливает и увеличивает их функциональную активность:*

- *возрастает интенсивность процессов пролиферации и дифференцировки данных типов клеток,*
- *восстанавливается их способности к продукции цитокинов,*
- *увеличивается эффекторный потенциал клеток (фагоцитоз, цитотоксичность, продукция иммуноглобулинов).*

*Для названных типов клеток IL-2 является фактором активации, пролиферации и дифференцировки, его рекомбинантный аналог воспроизводит эффекты эндогенного цитокина, взаимодействуя со специфическими рецепторами цитокина на клетках.*

*Из других эффектов иммунозаместительной терапии этим рекомбинантным цитокином следует отметить возможность сдвига Th1/Th2 баланса в сторону преобладания Th1-клеток, отмену*

*иммунологической толерантности к активационному воздействию специфического антигена (вероятно, за счет нейтрализации эффектов регуляторной иммуносупрессии) и антиапоптотический эффект в отношении активированных антигеном Т-лимфоцитов.*

Таким образом, при проведении цитокинотерапии rIL-2 улучшается регуляция и восстанавливается взаимодействие факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Стимулируется также зависимый и независимый от предшествующей антигенной стимуляции иммунный ответ, в большей степени его клеточное звено. При проведении цитокинотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> обеспечивается как корректировка дисбаланса компонентов иммунореактивности, так и выраженности общей депрессии иммунной системы. Эти составляющие фармакологической активности дрожжевого rIL-2 объясняют характер направленности его основных эффектов как иммунокорректора и обосновывают его использование в составе патогенетического компонента комплексной терапии при ХВГС.

### **3.2. Коррекция Ронколейкином<sup>®</sup> дисфункции иммунной системы, сопутствующей ХВГС: показания и принципы назначения**

Общий клинический опыт применения препаратов rIL-2 свидетельствует о более высокой токсичности и худшей переносимости препаратов, полученных от бактериальных биопродукторов в сравнении с дрожжевым rIL-2 – препаратом Ронколейкин<sup>®</sup>. Развитие лихорадки, выраженная тошнота, рвота, проявления гепатотоксичности наблюдаются при введении пациентам бактериальных препаратов rIL-2. Эти эффекты не характерны для цитокинотерапии дрожжевым rIL-2. Инфузии Ронколейкина<sup>®</sup> могут сопровождаться лишь кратковременным подъемом температуры, который легко купируется ненаркотическими

анальгетиками. Дрожжевой rIL-2 практически не обладает побочным действием в отличие от импортных бактериальных аналогов и легко переносится пациентами. В связи с этим, область его применения при инфекциях достаточно широка, и препарат перспективен для лечения больных ХВГС. Но с какой целью препарат должен использоваться?

Иммунными нарушениями, непосредственно зависимыми от дефицита продукции IL-2 мононуклеарными клетками, являются патогенетически значимые при ХВГС следующие вторичные расстройства:

- снижение пролиферативной активности и анергия лимфоцитов, а также недостаточность эффекторных функций мононуклеарных фагоцитов специфических (CTL-клетки) и естественных (NK-клетки) киллеров;
- дисбаланс регуляции цитокинами процессов клеточной кооперации;
- уменьшение экспрессии маркеров клеточной активации: CD-25 на лимфоцитах и HLA-DR на моноцитах/макрофагах и антиген-презентирующих клетках;
- нарушение процессов антигензависимой пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов;
- уменьшение образования иммуноглобулинов плазматическими клетками;
- увеличение интенсивности апоптотической гибели лимфоцитов и моноцитов.

***Иммунные нарушения такой патогенетической направленности должны расцениваться как IL-2-зависимая дисфункция (недостаточность) иммунной системы.*** Если у пациентов с ХВГС

диагностируются эти нарушения, то это **прямое показание к назначению Ронколейкина<sup>®</sup> как иммунокорригирующего препарата.**

**Схема иммунокоррекции.** Ронколейкин<sup>®</sup> назначают внутривенно (режим инфузии должен соответствовать рекомендациям производителя) или подкожно. Доза на введение – 0,25-0,5 мг (определяется по совокупности иммунодепрессивных тенденций иммунного статуса пациента / Стельмах В.В. и соавт., 2006/). Количество введений на курс иммунокоррекции – 2 с интервалом 3-5 суток. При явных признаках анергии мононуклеаров (определяется по тестам проявления эффекторных функций клетками) целесообразно дополнить иммунокоррекцию Ронколейкином<sup>®</sup> 3 внутримышечными инъекциями тимомиметиков (имунофан, тактивин) ежедневно или через день, начиная от второго введения Ронколейкина<sup>®</sup>.

Апробация этой схемы в Гепатобилиарном центре СЗФО при проведении иммунокоррекции, сопутствующей основному лечению, у более, чем 80 больных с заболеваниями печени, показала наличие явного иммунокорригирующего эффекта по всем тестируемым параметрам. Иммунокоррекция благоприятно сказывалась также на объективных показателях клинического течения патологии печени. Следует отметить, что рекомендации по общей стратегии применения Ронколейкина<sup>®</sup> при ХВГС, а также накопленный клинический опыт использования препарата у больных с HCV-инфекцией выходят за рамки его использования как средства иммунокоррекции.

### **3.3. Ронколейкин<sup>®</sup> как компонент комплексного этиопатогенетического лечения больных ХВГС: патогенетическое обоснование, направления использования, достигнутая эффективность**

**Патогенетическое обоснование возможности использования препаратов rIL-2 в комплексном лечении больных ХВГС. В здоровой**

печени чрезвычайно велик потенциал регенерации функционально активной печеночной паренхимы, и даже при гибели гепатоцитов (например, при детоксикации ксенобиотиков и метаболизме избыточных доз алкоголя) процесс формирования фиброзной ткани находится под жестким контролем ряда факторов, например, цитокинов, вырабатываемых клетками Купфера, эндотелиальными клетками Ито, макрофагами, гепатоцитами и фибробластами. Избыточное количество «провоспалительных» цитокинов, синтезируемых активированными вирусом клетками Купфера и эндотелиоцитами, может стать фактором прогрессирования патологического процесса, который оказывает прямое повреждающее воздействие на клетки печеночной паренхимы, а также инициировать системные проявления: астению, сонливость, болезненность и поражение суставов, развитие анемии, что характерно для клинической картины при ХВГС.

Тесная взаимосвязь между уровнями системных и локальных (внутрипеченочных) цитокинов - IL-4, IL-10, IL-12, TNF $\alpha$  - и гистоморфологическими проявлениями портального воспаления у больных ХВГС свидетельствует о наличии иммуноопосредованных механизмов альтерации ткани печени. Нарушение баланса продукции цитокинов Т-хелперами первого и второго типов (Th1/Th2) способствует нарушению лизиса инфицированных вирусом клеток с развитием хронического воспаления.

Эффективная элиминация HCV обычно происходит у пациентов с интенсивным Т-клеточным ответом на антигены вируса и высоким уровнем цитокинов, вырабатываемых Th1 лимфоцитами (IL-2, IL-12, IFN $\gamma$ ). У большинства же больных ХВГС выявлен слабый CD4+ Т-клеточный ответ с преобладанием Th2 лимфоцитов и высоким уровнем продуцируемых ими цитокинов (IL-4, IL-10). Кроме того, у больных хроническими формами гепатитов отмечено снижение численности популяций CD3+, CD8+, CD16+ лимфоцитов, а также повышение

продукции моноклеарами «провоспалительных» цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ,) при одновременном снижении моноклеарами индуцированной продукции IL-2, IFN $\gamma$ .

Эти иммунологические проявления свидетельствуют о наличии у пациентов с ХВГС двух типичных для вторичной дисфункции иммунной системы расстройств: 1) общей (системной) иммунодепрессии, 2) дисбаланса компонентов иммунореактивности, определяемого расстройствами цитокиновой регуляции (нарушения цитокинового статуса - применительно к нарушениям, выявляемым методами лабораторного анализа).

О значимых дезрегуляторных расстройствах при ХВГС свидетельствует также частота встречаемости и выраженность у пациентов явлений аутосенсibilизации (органно-специфичная аутоиммунная патология, широкий спектр циркулирующих аутоантител, высокий уровень криоглобулинов в сыворотке и клинические эквиваленты их наличия).

Обозначенные выше положения являются патогенетическими предпосылками необходимости назначения дрожжевого rIL-2 больным ХВГС, для которых характерны нарушение клеточного иммунитета депрессивной направленности и наличие дисбаланса цитокиновой регуляции.

**Направления использования и цели назначения rIL-2 у больных ХВГС.** Учитывая, что IL-2 является мощным индуктором интерферогенеза, *основной целью использования препаратов rIL-2 может быть не только коррекция иммунных расстройств* (описана в разделе 5.1), *но и стремление к достижению клинической эффективности цитокинотерапии по общепринятым критериям противовирусной терапии – первичной и стойкой ремиссии.* При оптимизации комплексного лечения больных ХВГС следует обозначить несколько целевых установок, которые позволяют применять препарат как

компонент этиопатогенетической терапии, то есть в составе основного лечения. В плане этих целевых установок накоплен достаточный опыт проспективных, рандомизированных клинических исследований. Эти целевые установки могут расцениваться как показания к цитокинотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> при ХВГС и сводятся к следующему:

- замена препаратов rIFN $\alpha$  в стандартной комплексной терапии по причине наличия противопоказаний и ограничений к применению препаратов rIFN $\alpha$ ;
- замена препаратов rIFN $\alpha$  в стандартной комплексной терапии из-за недоступности курсов интерферонотерапии для пациентов по экономическим соображениям;
- лечение побочных эффектов интерферонотерапии (угнетение костномозгового кроветворения, в особенности, лейкоцитопоза);
- коррекция иммунодепрессии у больных ХВГС, получающих стандартное комплексное лечение.

**Пионерский опыт клинического применения препаратов rIL-2.** В руководстве «Гепатит и последствия гепатита» К.-П. Майер описывает первое зарубежное пилотное исследование эффективности бактериального rIL-2 в лечении 33 позитивных по РНК HCV пациентов, получивших препарат в различных дозах пять раз в неделю на протяжении 12 недель. На фоне цитокинотерапии было отмечено снижение вирусной нагрузки (нестабильные признаки вирусологической ремиссии), однако ни у одного больного не было достигнуто полного исчезновения РНК HCV из крови. Биохимическая ремиссия имела место в 25 % случаев. На протяжении длительных сроков после окончания терапии нормальная активность трансаминаз сохранилась только у 8 % пролеченных пациентов. Гематологических

нарушений на фоне цитокинотерапии в этом исследовании отмечено не было.

H.C. Thomas, L.A. Waters (1997) ссылаются на опыт J. Schlaak et al., получивших обнадеживающие результаты по применению rIL-2 бактериального происхождения при лечении хронических форм HCV. Исследование было проведено с включением 12 пациентов, которые получали препарат rIFN $\alpha$  в режиме монотерапии, но не ответили на курс интерферонотерапии и им был назначен второй курс лечения - монотерапия rIL-2. Оказалось, что препарат обладает избирательной противовирусной эффективностью в отношении некоторых квазивидов HCV.

В России впервые начали применять дрожжевой rIL-2 в терапии больных ХВГС в 1998 году сотрудники кафедры инфекционных болезней у взрослых Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Цитокинотерапию провели у 20 больных ХВГС с низкой и средней активностью процесса и признаками репликативной фазы. Диагноз ХВГС был установлен на основании эпидемиологических, анамнестических, клинических и лабораторных данных и подтвержден обнаружением антител к вирусу гепатита С (анти-HCV), антител к core- и ns-4 антигенам HCV, а также обнаружением вирусной РНК методом ПЦР. У 16 больных диагноз хронического гепатита был документирован на основании результатов морфологического изучения прижизненных биоптатов печени. Ронколейкин<sup>®</sup> в дозе 0,5 мг вводили внутривенно два раза в неделю в течение 8 недель (на курс 16 инфузий препарата).

Первые результаты оказались впечатляющими: первичная полная ремиссия (нормализация АлАТ и негативация полимеразной цепной реакции (ПЦР) после курса терапии) была отмечена у 40% больных, а через год эффективность ответа на цитокинотерапию увеличилась и была отмечена у 80% (Журкин А.Т. и соавт, 2000, 2001). Данных по

принадлежности к генотипу вируса и динамике вирусной нагрузки в этом пилотном исследовании не приведено.

Врачи в разных городах России и стран СНГ начали применять препарат для лечения больных ХВГС, и клинический опыт использования препарата постоянно расширялся, его применяли как в режиме монотерапии, так и включали в состав комплексного лечения.

**Эффективность Ронколейкина® при ХВГС в режиме монотерапии у взрослых.** В процессе проведения клинических исследований использовались следующие схемы введения Ронколейкина® в режиме монотерапии: 1) внутривенное капельное – в течение 4-6 часов по 0,5 мг в 400 мл физиологического раствора вместе с 8 мл 10% раствора альбумина 2-3 раза в неделю в течение 8 недель (16-24 инфузии); 2) подкожное – по 0,5 мг в 3 мл воды для инъекций в несколько точек 3 раза в неделю в течение 8 недель (24 введения); 3) сочетание внутривенного (первые две недели) и подкожного в последующие 6 недель в тех же дозах.

В рандомизированных исследованиях, проведенных в Военно-медицинской академии (Жданов К.В., Гусев Д.А., 2003) с включением 19 пациентов с ХВГС, исследовали возможность получения противовирусного ответа в ранние сроки от начала терапии. Диагноз хронического гепатита С верифицировался на основании комплексного клиничко-лабораторного обследования, включая пункционную биопсию печени. У всех пациентов наблюдалась активная вирусная репликация (РНК HCV в сыворотке крови, моноцитах, гепатобиоптатах), средний уровень виремии составил  $2.347.778 \pm 770.802$  экв. генома в мл. Распределение пациентов по генотипу ВГС выявило преобладание 3a генотипа (47%), реже отмечался 1 генотип – 32%, в то же время у 21% обследованных установлен микст-гепатит, как правило, 3a+1b. Кроме того, у всех больных имели место признаки цитолитического синдрома (средний уровень АлАТ –  $153,3 \pm 16,6$  ед./л), а также морфологические

признаки хронического гепатита, преимущественно, минимальной или слабо выраженной активности и слабого фиброза.

Ронколейкин<sup>®</sup> назначался по 0,5 мг внутривенно капельно очень медленно на 400 мл физиологического раствора, в который предварительно добавлялось 10 мл 10% раствора человеческого сывороточного альбумина. Инфузии проводили 2 раза в неделю в течение 2 месяцев. Учет результатов осуществлялся после окончания терапии, а также через 6 месяцев и 1 год после лечения. Оценивался биохимический и вирусологический ответ.

Установили факт снижения вирусной нагрузки у больных ХВГС в ходе 6-месячного наблюдения после монотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> (с  $2.347.778 \pm 770.802$  экв. генома в мл до  $113.214 \pm 76.795$  экв. генома в мл), при этом у 50% пациентов РНК HCV исчезла и из моноцитов периферической крови.

Положительные результаты использования цитокинотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> в режиме монотерапии получены также в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном во Владивостоке. У больных ХВГС через 6 месяцев после окончания монотерапии rIL-2 в режиме 16 внутривенных инфузий (0,5 мг на введение) негативация ПЦР отмечалась в 60% случаев, а через год наблюдения репликативная активность HCV сохранялась лишь у 10% пациентов. У больных, получивших Ронколейкин<sup>®</sup>, установлено (Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., 2003; Скляр Л.Ф., 2006) снижение уровня TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  и IL-4 и увеличение в 4 раза содержания IFN $\gamma$ , что свидетельствует о коррекции в условиях цитокинотерапии иммунорегуляторного цитокинового дисбаланса как компонента дисфункции иммунной системы при ХВГС (*иммунокорректирующий эффект цитокинотерапии*). Важно, что нормализация цитокинового баланса была отмечена не только в плазме крови, но и в биоптатах печени. При изучении сравнительной переносимости

интерферонотерапии и цитокинотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> по критерию частоты встречаемости побочных эффектов цитокинотерапии (табл. 10) была установлена значительно более хорошая переносимость терапии с Ронколейкином<sup>®</sup> больными ХВГС.

Таблица 10

<b>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ХВГС (% СЛУЧАЕВ)</b>			
<b>Синдромы и симптомы</b>	<b>Интрон А</b>	<b>Реаферон</b>	<b>Ронколейкин<sup>®</sup></b>
Гриппоподобный синдром	61	63	0
Утомляемость	38	44	0
Депрессия	22	17	0
Головокружение	3	2	5
Выпадение волос	24	10	0
Снижение массы тела (>5%)	27	15	0
Уменьшение числа лейкоцитов (<3000/мкл)	16	10	0
Уменьшение числа тромбоцитов (<100000/мкл)	7	4	0
Периферическая нейропатия	1	0	0
Аутоиммунный гепатит	1	0	0
Эпилептический припадок	1	0	0

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) - интегративный клеточный показатель эндотоксикоза при ХВГС - был изучен теми же авторами (Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., 2003) в динамике противовирусной терапии различными препаратами и при разных схемах лечения Интроном А, Реафероном, Ронколейкином<sup>®</sup> у больных с ХВГС в репликативной фазе в динамике заболевания, а также до и после лечения.

Результаты исследования показали, что ЛИИ у больных исследуемых групп до лечения значительно превышал показатели у здоровых лиц (50 человек), для которых он составил  $0,51 \pm 0,06$ . При лечении Ронколейкином<sup>®</sup> данный показатель заметно снижался и на третьей неделе он равнялся -  $1,37 \pm 0,28$  ( $p < 0,05$ ), на шестой неделе от начала лечения не отличался от показателей у здоровых лиц -  $0,78 \pm 0,21$

( $p > 0,05$ ). В группах больных, леченных Интроном А и Реафероном соответственно, статистически достоверного снижения ЛИИ не обнаружено, и на 6-й неделе ЛИИ составил соответственно -  $1,62 \pm 0,15$  ( $p < 0,01$ ) и  $1,42 \pm 0,14$  ( $p < 0,01$ ), где  $p$  - показатель достоверности различий по сравнению со здоровыми донорами.

Проведенные исследования динамики изменения ЛИИ при разных схемах лечения ХВГС и попытка применения изменений ЛИИ в динамике за период лечения в качестве критерия оценки эффективности противовирусной терапии выявили, что: 1) ЛИИ является адекватным показателем выраженности интоксикационного синдрома; 2) по показателю ЛИИ можно диагностировать наличие иммунодепрессивных тенденций в структуре вторичной дисфункции иммунной системы при ХВГС в период репликативной активности вируса; 3) позитивное изменение ЛИИ можно использовать в качестве одного из критериев клинической оценки эффективности проводимой терапии. Ронколейкин<sup>®</sup> оказался препаратом, в условиях терапии которым эндотоксикоз (соответственно и иммунодепрессия) снижается.

**Эффективность Ронколейкина<sup>®</sup> в режиме монотерапии при вирусных гепатитах у детей.** Детям от 1 года до 3 лет с HCV-инфекцией Ронколейкин<sup>®</sup> вводили в 200 мл физиологического раствора в дозе 0,25 мг, старше 3 лет – 0,5мг.

Опыт лечения детей от 3-х до 16 лет с прогрессирующим течением ВГВ, ВГС и микст-гепатитами (В+С) показал, что монотерапия Ронколейкином<sup>®</sup> в течение 8 недель (16 инфузий) приводила к полной первичной ремиссии у 100% детей больных ВГВ и у 60% детей с микст-гепатитами. У больных ВГС первичная биохимическая ремиссия составила 85%, первичная вирусологическая ремиссия - 78%. Через 6 месяцев полная стабильная ремиссия выявлена у 90% детей с ВГВ и у 50% микст-гепатитами. У больных ВГС стабильная биохимическая

ремиссия составила 75%, стабильная вирусологическая ремиссия - 70% (Тимченко В.Н. и соавт., 2002; Ульянова И.В., 2003).

Таким образом, опыт применения цитокинотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> в монорежиме при лечении пациентов с ХВГС показал, что при наличии общепринятых предикторов эффективности лечения и отсутствии инфицирования вирусами неблагоприятных генотипов, а также противопоказаний или невозможности проведения стандартных курсов цитокинотерапии возможно применение монотерапии rIL-2.

**Эффективность Ронколейкина<sup>®</sup> как компонента комбинированной терапии. Перспективы использования «двухкомпонентных» схем цитокинотерапии при ХВГС.** Необходимость дальнейшего повышения эффективности этиопатогенетической терапии больных хроническими вирусными гепатитами, в частности, ХВГС, вызванного вирусом генотипа 1b, микст-гепатитами, а также лечение пациентов с нормальной или минимальной активностью процесса, требует изучения комбинированных схем терапии.

В настоящее время имеется положительный опыт комбинации в схемах комплексного лечения препаратов rIFN $\alpha$  и Ронколейкина<sup>®</sup> при лечении пациентов, не ответивших на противовирусную терапию rIFN $\alpha$  (Мицура В.М., 2004; Мицура В.М. и соавт., 2004; Скляр Л.Ф., 2006). В этих исследованиях у 60% больных ХВГС, не ответивших на терапию rIFN $\alpha$ , был выявлен вирус генотипа 1b. Комбинированные схемы с включением rIL-2 (двухкомпонентная или *терапия сопровождения*) следует использовать:

- при отсутствии через 12 недель от начала стандартной противовирусной терапии раннего вирусологического ответа;

- у больных ХВГС минимальной и низкой активности *в режиме стартовой терапии.*

Использованные исследователями схемы введения препаратов не отличались от схем монотерапии препаратами rIFN $\alpha$ -2b (реальдирон, интрон А – по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев) и Ронколейкином<sup>®</sup> (по 0,5 мг в 400 мл физиологического раствора с 8-10 мл 10% раствора альбумина внутривенно капельно медленно 2 раза в неделю в течение 8 недель на фоне стандартного курса интерферонотерапии).

Имеется достаточно обширный клинический опыт успешного применения комбинации rIFN $\alpha$  и rIL-2 у пациентов с ХВГС. В этом направлении была выполнена исследовательская работа высокого уровня доказательности (Мицура В.М., 2004; Мицура В.М. и соавт., 2004). Диагноз ХВГС у больных с заболеваниями печени формулировался в соответствии с классификацией хронических гепатитов, рекомендованной Международным конгрессом гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994г.), и подтверждался у всех больных обнаружением в сыворотке крови антител к HCV (анти-HCV суммарные) при отсутствии маркеров вирусных гепатитов А, В и D, а также ВИЧ. Диагноз у 76 больных был подтвержден обнаружением в сыворотке крови РНК HCV методом ПЦР. Длительность заболевания составила: менее 2 лет - 31 чел. (27,7%), от 2 до 5 лет - 39 чел. (34,8%), от 6 до 9 лет - 23 чел. (20,5%), 10 лет и более - 19 чел. (17,0%).

Биохимическая активность ХГС на момент обследования в стационаре отсутствовала у 32 больных (28,6%), была минимальной (повышение АЛТ от 1 до 3 норм) у 42 (37,5%), умеренной (повышение АЛТ от 3 до 10 норм) - у 29 (25,9%), высокой (АЛТ свыше 10 норм) - у 9 человек (8,0%).

При морфологическом изучении 70 биоптатов печени, выбранных методом случайных выборок, определяли степень гистологической активности (индекс гистологической активности по Knodell либо гистологический индекс степени активности) и стадию фиброза (по гистологическому индексу стадии заболевания). Признаки гистологической активности отсутствовали у 1 больного (1,4%), соответствовали минимальной активности у 48 больных (68,6%), умеренной активности - у 21 (30,0%). Фиброз морфологически не определялся у 19 больных (27,1%), слабый фиброз печени (I стадия хронизации) выявлен у 34 (48,6%), умеренный фиброз (II стадия) - у 9 (12,9%), тяжелый фиброз (III стадия) - у 3 больных (4,3%), соответствовал циррозу печени (IV стадия) - у 5 больных (7,1%).

В зависимости от получаемой терапии больные были разделены на 3 группы:

- I группа (группа сравнения) - 50 больных ХВГС, которые получали патогенетическое и симптоматическое лечение (базис-терапия);
- II группа - 36 больных ХГС, которые в дополнение названных направлений комплексного лечения получали препараты  $\text{rIFN}\alpha$ . Интерферонотерапия больным II группы проводилась препаратами интерферона- $\alpha$ 2a (Роферон) и интерферона- $\alpha$ -2b (Интрон А, Реальдирон) с введением препарата в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю.
- III группа - 26 больных, которые в дополнение названных направлений комплексного лечения получали комбинированную терапию препаратами  $\text{rIFN}\alpha$  и рекомбинантного  $\text{rIL-2}$  (Ронколейкин<sup>®</sup>). Ронколейкин<sup>®</sup> назначался с согласия пациента в процессе лечения препаратами  $\alpha$ -ИФН. Показаниями для включения Ронколейкина<sup>®</sup> в схему лечения ХВГС совместно с препаратами  $\alpha$ -интерферона являлось отсутствие бихимической активности или ее минимальный уровень

(прогнозируемый низкий ответ на терапию), выявление иммунодефицитного состояния по данным иммунологического исследования до или в процессе лечения. Ронколейкин® применяли в дозе 0,5 мг в виде внутривенных инфузий 2 раза в неделю в течение 8 недель.

В этом пилотном рандомизированном исследовании (Мицура В.М., 2004; Мицура В.М. и соавт., 2004) с включением 112 пациентов сочетанное введение цитокинов (rIFN $\alpha$  и IL-2) позволило в 2 раза увеличить эффективность, достигаемую монотерапией препаратами интерферонов. Доля пациентов полностью ответивших на «двойную терапию» увеличилась в два раза в сравнении с монотерапией препаратами интерферонов (42,3% и 22,2%, соответственно). Доля больных ХВГС, не ответивших на терапию, при сочетанном введении препаратов, напротив, оказалась в 1,5 раза меньшей (34,6% и 52,8%, соответственно). Общая эффективность предложенной схемы: полный ответ на цитокинотерапию - 42,3% больных, частичный ответ - 23,1%.

Таким образом, по результатам этого клинического исследования была предложена и патогенетически обоснована схема комбинированного применения препарата rIL-2 (Ронколейкин®) в сочетании с препаратами rIFN $\alpha$  (двойная терапия). Эта схема наиболее оправдана для лечения больных ХВГС, имеющих низкую биохимическую и гистологическую активность процесса, а также иммунологически компрометированных пациентов или при развитии дисфункции иммунной системы на фоне интерферонотерапии.

**Влияние комбинированной терапии препаратами rIFN $\alpha$  и rIL-2 на выраженность побочных эффектов интерферонотерапии. Коррекция иммунной дисфункции при терапии сопровождения.** В клинических исследованиях установлена хорошая переносимость терапии как Ронколейкином®, так и его комбинации с препаратами rIFN $\alpha$ . Побочные эффекты в виде кратковременного гриппоподобного синдрома

зарегистрированы у 38,5% пациентов, получавших цитокинотерапию с Ронколейкином<sup>®</sup>, а в 30,8% случаев больные отмечали улучшение самочувствия на фоне лечения. Побочные эффекты, свойственные интерферонотерапии, отсутствовали.

У 87,5% больных после применения Ронколейкина<sup>®</sup> в режиме монотерапии и «двойной схемы» с Ронколейкином<sup>®</sup> отмечена положительная динамика параметров клеточного звена иммунитета. После применения Ронколейкина<sup>®</sup> у больных ХВГС значительно увеличивалось относительное количество Т-лимфоцитов ( $p=0,032$ ), а также значительно снижался уровень иммуноглобулинов IgM-класса ( $p=0,038$ ). Снижение количества В-лимфоцитов и иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA (значимо для IgM) свидетельствует о сдвиге соотношения Th1/Th2 в сторону Th1, что указывает на стимуляцию преимущественно клеточного звена иммунитета. Применение Ронколейкина<sup>®</sup> на фоне интерферонотерапии приводит к усилению исходно подавленных процессов пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов.

Применение Ронколейкина<sup>®</sup> на фоне интерферонотерапии способствует устранению дисбаланса цитокиновой регуляции со снижением повышенных уровней в сыворотке крови преимущественно «провоспалительных» цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и IL-4, а также нормализацией продукции IL-2 и rIFN $\gamma$  моноклеарными клетками. При этом, снижение уровней TNF $\alpha$  в сыворотке на фоне комбинированной терапии статистически значимо ( $p=0,026$ ).

При оценке цитокинового статуса ни у одного из обследованных пациентов (0%) не было отмечено одновременного повышения уровней IL-4 (Th2-цитокин) и IL-2 (Th1-цитокин), что косвенно свидетельствует о ликвидации дисбаланса функциональных субпопуляций Т-хелперных клеток как патогенетически значимого звена развития дисфункции иммунной системы при ХВГС.

**Показания к назначению Ронколейкина<sup>®</sup> и тимомиметиков больным латентными формами вирусных гепатитов.** По мнению В.В. Стельмах (2003), В.Г. Радченко и соавт. (2004), К.В. Жданова и Д.А. Гусева (2004), показаниями к назначению Ронколейкина<sup>®</sup> и тимомиметиков больным латентной формой вирусных гепатитов являются следующие критерии:

- наличие маркеров активной вирусной репликации (при ВГВ – ДНК в ПЦР; HBeAg, anti-HBcore IgM, при ВГС – РНК в ПЦР, anti-HCV core IgM);
- выраженность цитолитического синдрома (АлАТ < 5N при ОВГ и < 2N при ХВГ);
- признаки Т-клеточной дисфункции иммунной системы на фоне гиперцитокинемии «провоспалительных» (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) цитокинов;
- наличие морфологических признаков активности воспалительного процесса и выраженности фиброза.

Эти исследователи предлагают вводить в комплексную терапию больных ХВГС иммунокорректирующие препараты, включая rIL-2, в качестве обязательных компонентов лечения. Назначать Ронколейкин<sup>®</sup> внутривенно капельно или подкожно с периодичностью через 2-3 дня до 5 введений на курс (стартовая терапия). Курс терапии может быть дополнен назначением тимомиметиков (3-5 инъекций внутримышечно).

**Эффективность комбинированной цитокинотерапии у больных ХВГС с внепеченочными проявлениями.** Сложной проблемой гепатологии является *терапия больных ХВГС с минимальной (АлАТ 1,5-2 N) и низкой (АлАТ 2-5 N) активностью при наличии у них внепеченочных проявлений* (гематологических, эндокринных, аутоиммунных, кожных, почечных, суставных, желудочно-кишечных).

Описаны результаты первого опыта применения сочетанного подкожного введения rIFN $\alpha$  (3 млн. МЕ 1 раз в 3 дня) и rIL-2 (0,5 мг 1 раз в 3 суток) (Маханбетова А.К, 2005). Препарат rIFN $\alpha$  вводили в 1-2 недели курса лечения на следующий день после инъекции rIL-2, а далее – в тот же день. Ронколейкин<sup>®</sup> применяли 2-4 месяца с учётом данных ПЦР и иммунограммы.

Стойкий вирусологический ответ был зарегистрирован у 86,7% больных, в том числе резистентных к интерферонотерапии. Полное клиническое выздоровление с купированием всех симптомов наблюдали у 80% больных, которые получили комбинированную терапию rIFN $\alpha$  и rIL-2.

Следует отметить хорошую переносимость этого варианта комбинированной терапии и отсутствие побочных эффектов интерферонотерапии. Кратковременное повышение температуры до субфебрильных цифр на фоне введения Ронколейкина<sup>®</sup> было отмечено у 14% взрослых пациентов и у 6% детей.

На фоне применения Ронколейкина<sup>®</sup> в составе комбинированной терапии больных ХВГС установили существенно лучшую переносимость препаратов rIFN $\alpha$ . Так, у больных, получавших монотерапию rIFN $\alpha$ , с первой недели лечения регистрировали выраженный гриппоподобный синдром, через 2-3 месяца лечения пациентов усилились жалобы на слабость, возросла выраженность диспептических явлений, вплоть до анорексии и снижения массы тела (на 8 кг) у 21,4% больных. Клинически манифестировался геморрагический синдром. У пациентов, получавших комбинированную терапию с включением rIL-2, гриппоподобный эффект был выражен слабее, у 21,4% больных отмечено улучшение самочувствия. Через 4-6 недель от начала лечения диспепсические явления при комбинированной терапии отмечались достоверно реже, проявлений геморрагического синдрома не выявили. Полученные результаты

свидетельствуют о том, что препарат показан больным с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции.

**Эффективность «трехкомпонентных» схем при ХВГС.** Описан клинический опыт применения комбинированной терапии больных ХВГС при сочетании препаратов  $\gamma$ IFN $\alpha$ , индукторов интерфероногенеза (неовир или циклоферон) и других иммунокорректирующих препаратов (Редькин Ю. В. и соавт., 2006) и  $\gamma$ IL-2 (Волчек И.В. и соавт., 2000). Назначение пациентам  $\gamma$ IL-2 в режиме двух подкожных введений в неделю по 0,5 мг *позволило восстановить утраченную индивидуальную чувствительность пациентов к сочетанной терапии интерфероном и индукторами интерфероногенеза.*

Использование подобных схем сопровождается иммунокоррекцией дисфункции иммунной системы и приводит к увеличению количества Т-лимфоцитов, снижению общего IgM сыворотки, устраняется дисбаланс цитокиновой регуляции со значимым уменьшением уровня TNF $\alpha$  в сыворотке крови.

### **3.4. Перспективы использования Ронколейкина® при оптимизации стратегии и тактики комплексного лечения больных ХВГС**

Анализ всей совокупности информации, которая накоплена практикующими врачами, лечащими больных с HCV-инфекцией, и врачами-исследователями, занятыми поисками современных медицинских технологий лечения хронических гепатитов, свидетельствует о том, что у рекомбинантного дрожжевого IL-2 - препарата Ронколейкин® - имеются серьезные перспективы использования в этой области медицины. И дело не в том, что по своей природе дрожжевой  $\gamma$ IL-2 является идеальным иммунокорректором для профилактики и лечения вторичной дисфункции иммунной системы с преобладанием Т-клеточного компонента, а следовательно, любых

иммунных расстройств депрессивной природы и нарушений иммунорегуляции, завершающихся аутоповреждением. Даже тот факт, что управление процессами иммунного воспаления, которое столь важно в патогенезе ХВГС, тоже не является главным аргументом в обосновании перспектив применения Ронколейкина®.

Определяющим обстоятельством оказались проблемы, с которыми медицинские специалисты столкнулись при выборе и попытках оптимизации противовирусной терапии, алгоритм которой традиционно строится без учета иммунопатогенеза HCV-инфекции. Однако именно при этой инфекции её весьма своеобразный иммунопатогенез – не издержка (при других инфекциях к этому уже привыкли и, как будто бы во всем разобрались), а суть и ключ к пониманию многочисленных патологических процессов, которые разворачиваются в ткани печени и во всем организме. Феномены и механизмы, которые определяют иммунопатогенез, являются фундаментом большинства проблем лечения.

Очень долго специалисты спорили: надо ли вообще лечить? А в это время «ласковый убийца» - HCV - собирал армию для переброски в мир иной – инициированный вирусом процесс необратимой трансформации печеночной ткани неотвратно углублялся, и со временем летальный исход был предрешен. Сегодня утверждают: лечить надо всех инфицированных HCV, у которых вирус, пусть вяло, но реплицируется, и есть минимальные признаки альтерации и воспаления в печени. И лечить надо такими лекарственными средствами, и за такие деньги, чтобы живого места от организма не осталось.

Однако все новые лекарственные средства, которые составляют базис современного противовирусного лечения при HCV-инфекции, не смогли разрешить проблему уменьшения побочных эффектов интерферонотерапии, а только углубили эту проблему, по сути, перевели в плоскость неизбежности развития в процессе лечения другой болезни – лекарственной. Очевидно, что пегилированные интерфероны значительно

эффективнее работают как противовирусные агенты, но какой ценой. В сравнении со своими обычными рекомбинантными предшественниками, эти препараты значительно хуже переносятся. Во многих клинических ситуациях по стандартам лечения предлагается увеличивать вводимые дозы для комбинируемых противовирусных лекарств (увеличивать вдвое!), увеличивать сроки их применения, теперь уже до двух лет непрерывной противовирусной терапии! А как при этом обстоит дело с системой иммунитета?

Нарушения иммунитета при следовании современным стандартам интерферонотерапии разрастаются, дисфункция захватывает все новые звенья системы иммунореактивности организма, повреждаются структурные компоненты разных уровней организации, иммунопатологические процессы становятся тотально системными, а вся иммунореактивность дезорганизованной и извращенной.

Оказалось, что при ХВГС иммунопатология есть, а вот средств коррекции иммунных дисфункций в составе современной противовирусной терапии, к сожалению нет. И это – корень большинства клинических неразрешимых проблем. Вот их краткий перечень:

- псевдолатентность HCV-инфекции;
- внепеченочная персистенция HCV, включая персистенцию в клетках иммунной системы и индифферентность процесса персистенции вируса к проводимой противовирусной терапии (*отсутствие через 12 недель от начала стандартной противовирусной терапии раннего вирусологического ответа*), гибель иммуноцитов, уменьшение их количества, развитие клеточной ареактивности – анергии;
- взаимообусловленность процесса персистенции вируса и вяло текущего и имеющего иммунный компонент воспаления,

выход воспалительных процессов из под системного контроля со стороны иммунных клеток и иммунной системы в целом (развитие зон мононуклеарной инфильтрации в ткани печени и инициация процесса фиброзирования печеночной паренхимы, инициация провоспалительного типа иммунной регуляции);

- участие локальных и системных иммунных механизмов в процессах повреждения и дегенерации печеночной ткани, усугубление этих процессов компонентами противовирусной терапии, ятрогенная иммуносупрессия, и как итог необходимость отмены терапии из-за расстройств гемопоэза;
- развитие системной иммунодепрессии как механизма блокады нарастающей аутосенсibilизации (углубление региональной дисфункции, нарастание расстройств кроветворения);
- отсутствие в стандартной терапии средств коррекции углубляющихся иммунных расстройств;
- побочные эффекты интерферонотерапии.

Вместе с тем, лекарственные средства, которые способны решать названные проблемы есть. Это – цитокиновые иммунокорректоры. В частности, Ронколейкин<sup>®</sup> у данной категории больных проявляет выраженные иммунокорректирующие эффекты, определяемые спектром его фармакологической активности.

Результаты цитокиновой терапии в соответствии с принятыми схемами оценки оказались значительно более существенными при тестировании в более поздние сроки. Так, через год после лечения Ронколейкином<sup>®</sup> число пациентов с нормализовавшимися показателями АлАТ и негативацией полимеразной цепной реакции во всех проведённых клинических исследованиях почти в два раза превышало

численность пациентов с позитивными результатами терапии непосредственно после её окончания. Временное повышение АлАТ в ходе лечения, а также длительное сохранение биохимической активности у ряда пациентов после введения Ронколейкина® может быть связано с наличием иммунного цитолиза инфицированных клеток. После терапии Ронколейкином® наблюдается снижение вирусологической нагрузки по результатам тестирования сыворотки и определения РНК в плазме и клетках крови.

Исследования, проведённые на базе Республиканского центра медленных инфекций (Тищенко М.С. др., 2003), констатировали через год после монотерапии Ронколейкином® больных ХВГС нормализацию АлАТ у 80% и негативацию полимеразной цепной реакции на РНК HCV у 73% больных. Характер влияния лечения Ронколейкином® на репликативную активность HCV у больных сравниваемых групп в другом исследовании указывает на сопоставимую динамику негативации РНК вируса С и, соответственно, сопоставимую лечебную эффективность препарата (Журкин А.Т., 2004).

Накопленный опыт позволил определить принципы терапии Ронколейкином® хронических гепатитов вирусной этиологии:

- 1) возможность применения у больных с противопоказаниями к терапии интерферонами;
- 2) возможность применения у больных с отсутствием и минимальной активностью хронического гепатита;
- 3) возможность сочетания с препаратами интерферона и его индукторов, преодоление развивающейся к ним резистентности.

Результаты клинических исследований демонстрируют перспективность цитокинотерапии при ХВГС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противовирусная терапия «золотого стандарта» позволила достичь впечатляющих результатов в лечении больных с ХВГС. Непегилированные и пегилированные препараты  $rIFN\alpha$ , современные химиотерапевтические противовирусные препараты – это эффективные средства этиологической направленности с сопутствующим патогенетическим воздействием. Однако сегодня понятно, что без целенаправленного и адекватного глубине иммунных расстройств патогенетического воздействия, а также без метаболической коррекции, этиологически направленные противовирусные средства вряд ли позволят добиться существенного повышения эффективности лечения. Без патогенетической терапии прогресс в области лечения пациентов с ХВГС вряд ли возможен.

Цитокиновые препараты являются современными средствами заместительной иммунокоррекции, по спектру биологической активности плейотропны, а по направленности эффектов являются лекарственными средствами строго патогенетически ориентированными. В первую очередь, это справедливо для цитокинов с интеграционно-регуляторными характеристиками –  $IL-2$  и  $IFN\gamma$ .

Биологические характеристики этих пептидных регуляторов, рекомбинантными аналогами которых являются генноинженерные продукты, в частности, дрожжевой  $rIL-2$  – препарат Ронколейкин<sup>®</sup>, свидетельствуют о патогенетической направленности его эффектов, которые подтверждены в клинических испытаниях. Продемонстрированная в исследованиях эффективность Ронколейкина<sup>®</sup> у больных с HCV-инфекцией позволяет сформулировать наиболее перспективные направления применения препарата:

- увеличение эффективности интерферонотерапии и стандартной комбинированной терапии - «тройная терапия»;

- комплексное лечение больных с рецидивами после основного курса противовирусной терапии;
- проведение первичной профилактики риска рецидивов после окончания основного курса противовирусной терапии;
- лечение в комбинации с индукторами интерфероногенеза, пациентов с противопоказаниями к интерферонотерапии;
- коррекция побочных эффектов комплексной противовирусной терапии;
- лечение дисфункции иммунной системы.

Представляется, что совершенствование стратегии комплексного лечения ХВГС будет идти именно по этому пути.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасова, С.Г. Система FAS – FASL в норме и патологии / С.Г. Аббасова, В.М. Липкин, Н.Н. Трапезников и др. // Вопросы биол., мед., фарм. химии. – 1999. - № 3. – С. 3-17.
2. Аруин, Л.И. Апоптоз и патология печени / Л.И.Аруин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 2. – С. 6-10.
3. Бабаченко, И.В. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний / И.В. Бабаченко, В.Н. Егорова // Terra Medica. – 2006. - № 4 (44). - С. 35-39.
4. Балаян, М.С. Вирусные гепатиты в Российской Федерации / М.С. Балаян, М.И. Михайлов. – СПб., 1999.
5. Богомолов, П.О. Предварительные результаты применения комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (Интераль, Рибавег) при хроническом гепатите С / П.О. Богомолов, А.О. Буеверов, С.В. Плюскин // Фарматека. – 2005. - № 1. – С. 67 – 70.
6. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд. – М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
7. Буеверов, А.О. Апоптоз периферических лейкоцитов при хронических вирусных гепатитах / А.О. Буеверов, Е.В. Тихонина, Е.Ю. Москалева и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2000. – Т. 10, № 6. – С. 30-33.
8. Васильев, Ю.В. Печеночная энцефалопатия / Ю.В. Васильев // Consilium medicum. – 2002. - Вып. 2. - С.14-17.
9. Виноградов, Н.А. Секреция NO и гормональная регуляция при остром вирусном гепатите и обострении хронического вирусного гепатита / Н.А.Виноградов // Экспер. и клинич. гастроэнтерология. – 2003. - № 12. – С. 123-125.
10. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. В двух томах. Пер. с англ. – М.: Практика – Мак –Гроу-Хилл (совместное издание), 2002.- С. 1999-2087.
11. Волчек, И.В. Индивидуальная терапия вирусных гепатитов препаратами цитокинов и их индукторов / И.В. Волчек, Н.Н. Нестеров, Т.В. Сологуб и др. // Цитокины и воспаление. – 2002. - Т. 1, № 2. – С. 109.
12. Волчек, И.В. Возможности использования Неовира® в программе индивидуальной терапии хронических вирусных гепатитов С и В / И.В. Волчек., Т.В.Сологуб, Л.А. Белозерова и др. // Terra Medica. – 2000. – Т.17, № 1. – С. 7-10.
13. Гусев, Д.А. Сравнительный анализ некоторых показателей иммунитета при желтушных формах гепатитов В, С и В+С / Д.А. Гусев, К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин и др.// Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 217.
14. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. – 296 с.
15. Дьякова, И.П. Хронические заболевания печени у больных старше 50 лет / И.П. Дьякова // Экспер. и клинич. гастроэнтерология. – 2002. - № 1. – С. 128-129.

16. Егорова, В.Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в педиатрической практике / В.Н. Егорова, И. В. Бабаченко, М.В. Дегтярева и др. – СПб.: Альтер Эго, 2008. – 44 с.
17. Жданов, К. В. Латентные формы вирусных гепатитов В, С и D: диагностика, лечение и профилактика: Методические рекомендации / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, Д.М. Шахманов и др.– М.: ГВМУ МО РФ, 2002.- 47 с.
18. Жданов, К.В. Предварительные результаты терапевтической эффективности Ронколейкина у больных хроническим вирусным гепатитом С / К.В. Жданов, Д.А. Гусев // VII Всерос. научн. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». - Материалы симпозиума «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии» - СПб, 2003. - С. 44-45.
19. Жданов, К.В. Клиника, диагностика и лечение латентных форм вирусных гепатитов В и С / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, А.В. Рысев и др. // Terra Medica. - 2004. - № 3. - С. 39-42.
20. Жданов, К.В. Клинико-иммунологические, вирусологические и морфологические взаимосвязи при хроническом гепатите С / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Чирский и др. // Вестн. Рос. Воен. - мед. акад. – 2007. - № 2 (18). – С. 78 – 82.
21. Журкин, А.Т.. Новый подход к терапии хронического гепатита С (высокоэффективная иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 человека) / А.Т. Журкин, М.Н. Смирнов, С.Л. Фирсов // Тезисы докл. научн.-практ. конф. «Гепатит С (Российский консенсус)». – Москва, 26-27 сентября 2000. - С. 26.
22. Журкин, А.Т. Эффективность терапии и влияние рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина®) на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С / А.Т. Журкин, С.Л.Фирсов, И.В. Хомченко и др. // Матер. науч.-практ. конф. «Современная фармакотерапия: цитокины». - Минск, БелГИУВ, 2000. - С. 3-8.
23. Журкин, А.Т. Интерлейкинотерапия, повышающая реактивность Т-клеточного ответа – новая стратегия в лечении больных хроническим гепатитом С / А.Т. Журкин, С.Л. Фирсов, З.Н. Лисицина // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 317.
24. Журкин, А. Т. Вирусные гепатиты: учебное пособие / А. Т. Журкин. - СПб, 2004. - 62 с.
25. Ивашкин, В.Т. Эффективность и безопасность 48-ми недельной терапии пегинтерфероном  $\alpha$ -2а и рибаверином у первичных больных хроническим гепатитом С / В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин, Г.И. Сторожаков и др. // Клин. фармакол. терапия. – 2007. – № 16 (1). – С. 1-5.
26. Игнатова, Т.М. Факторы прогрессирования хронического гепатита С / Т.М. Игнатова, С.М. Абдуллаев, М.В. Северов // Гепатол. форум. – 2005. - № 1. – С. 11-16.
27. Ильченко, Л.Ю. Современные представления о хронических вирусных поражениях печени / Л.Ю. Ильченко // Экспер. и клин. гастроэнтерология. – 2002. - № 1. – С. 31-32.
28. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова – М.: Практическая медицина, 2006. – 288 с.

29. Каминский, Ю.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты парентеральных гепатитов / Каминский Ю.В., Скляр Л.Ф., Полушин О.Г. и др. – Учебное пособие для последипломной подготовки врачей. - Владивосток: Изд-во «Медицина ДВ». - 2005. - 100 с.
30. Киселев, О.И. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии. Пособие для врачей / О.И. Киселев, В.И. Мазуров, В.В. Малиновская и др. – СПб., 2002. – 25 с.
31. Клиническая биохимия: учебное пособие для ВУЗов / под ред. В.А. Ткачука. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 360 с.
32. Клинические разборы: Внутренние болезни / под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литера, 2005. – С. 345-378.
33. Козлов, В.К. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным ИЛ-2: пособие для врачей / В.К. Козлов, М.Н. Смирнов, В.Н. Егорова и др. - СПб.: Изд-во СПб ун-та, 2001. – 24 с.
34. Козлов, В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение / В.К. Козлов // Справочник по иммунотерапии для практических врачей. - СПб.: Диалог, 2002. – С. 166-197.
35. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение. – СПб.: Изд-во СПб университета, 2002. – 86 с.
36. Козлов, В.К. Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной этиопатогенетической терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / В.К. Козлов, В.В. Стельмах // Медицинские новости. – 2004. - № 4. – С. 5-9.
37. Козлов В.К. Оксидативный стресс в патогенезе иммунных дисфункций. Модификаторы энергетического обмена клеток как средства патогенетической иммуноориентированной терапии / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, Г.А. Баскович и др. //Мат. Объединенного иммунологического форума России: III Съезда иммунологов России, VI Национального конгресса РААКИ, III Российской конференции «Цитокины, воспаление, иммунитет», Екатеринбург, 31 мая-; июня 2004 г. – Russian J. Immunology. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 248.
38. Конусова В.Г. Изменение показателей оксидантного и уитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина-1b человека / В.Г. Конусова, Е.С. Романова, И.В. Чурилова и др. // Цитокины и воспаление. – 2003. - № 1. – С. 20-28.
39. Крель, П.Е. Отечественный опыт комбинированной терапии Интроном А и Ребетолом больных хроническим гепатитом С / П.Е. Крель // Вирусные гепатиты, достижения и перспективы. — 2000. — № 2 (9). — С. 10-12.
40. Крель, П.Е. Осложнения хронического гепатита С на стадии цирроза печени / П.Е. Крель, С.Ю. Карпов, Т.М. Игнатова // Гепатол. форум. – 2005. - № 1. – С. 17-19.

41. Лазебник, Л. Б. Урсодезоксихолевая кислота - к 100-летию обнаружения / Л. Б. Лазебник, Л. Ю. Ильченко, Е. В. Голованова // *Consilium medicum*. - 2002. – Вып. 2. - С. 10-14.
42. Лебедев, К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 443 с.
43. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин. – СПб.: ИКФ Фолиант, 1999.- 104 с.
44. Лобзин, Ю.В. Ронколейкин: иммунотерапия инфекционных заболеваний / Ю.В. Лобзин, В.К. Козлов, А.Т. Журкин и др. // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2001. - № 2. -С. 19-35.
45. Лобзин, Ю.В. Иммунный статус больных хроническим гепатитом С со слабовыраженным и умеренным фиброзом / Ю.В. Лобзин, В.Ю. Никитин, В.Н. Цыган и др. // *Мед. академ. журн.* – 2005. – Т. 5, № 3. – С. 68 – 73.
46. Лобзин, Ю.В. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания / Ю.В. Лобзин, В.Ю. Никитин, И.А. Сухина и др. // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2007. - № 6. – С. 75 – 84.
47. Логинов, А.С.. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите / А.С. Логинов, Т.М. Царегородцева, М.М. Зотина и др. // *Терапев. архив*. – 2001. – № 2. – С. 17-20.
48. Логинов, А.С.. Вирссpezifические антитела и интерферонотерапия при хроническом гепатите С / А.С. Логинов, Т.М. Царегородцева, М.М. Зотина и др. // *Терапев. архив*. – 2001. – № 1. – С. 52-55.
49. Лопаткина, Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика / Т.Н. Лопаткина // *Вирусные гепатиты: достижения и перспективы*. – 2000. – № 2 (9). – С. 5-6.
50. Лопаткина, Т.Н. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирусы гепатита / Т.Н. Лопаткина, Д.Т. Абдурахманов, П.Е. Крель и др. // *Гепатол. форум*. – 2005. - № 1. – С. 20-22.
51. Лопаткина, Т.Н. Нежелательные эффекты противовирусной терапии хронического гепатита С модифицированным и немодифицированным интерфероном и рибавирином / Т.Н. Лопаткина // *Клин. гепатология*. – 2007. - № 3 (4). – С. 18-24.
52. Майер, К.- П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство / пер. с нем.- 2-ое изд., перераб. и доп./ К.- П. Майер. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 720 с.
53. Маханбетова, А.К. Клинико-иммунологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV- и HCV-инфекций и особенности лечения цитокинами: Автореф. дис...канд. мед. наук / А.К. Маханбетова. – Алматы, 2005. – 22 с.
54. Медицинские лабораторные технологии / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – 600 с.
55. Михайлов, М.И. Вирусы гепатита / М.И. Михайлов // *Клин. гепатология*. – 2007. – № 3 (4). – С. 3 – 12.

56. Мицура, В.М. Значение показателей иммунного статуса в оценке эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С. Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.М. Мицура. - Минск, 2004. – 16 с.
57. Мицура, В.М. Применение Ронколейкина в комплексной терапии хронического гепатита С: Методические рекомендации / В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев. - Гомель, 2004. - 34 с.
58. Мухин, Н.А. «Трудный» больной в гепатологии / Н.А.Мухин // Гепатол. форум. – 2005. - № 1. – С. 6-8.
59. Никитин, И.Г. Пегилированные препараты: современное состояние проблемы и перспективы / И.Г. Никитин, Г.И. Сторожаков // Вирусные гепатиты, достижения и перспективы. - 2001. - № 3(13). - С. 3-8.
60. Никитин, В.Ю. Изучение особенностей иммунопатогенеза латентных форм хронических вирусных гепатитов В и С / В.Ю. Никитин, К.В. Жданов, И.А. Сухина // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 229-230.
61. Никитин, В.Ю. Спектр цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С на различных стадиях заболевания / В.Ю. Никитин, И.А. Сухина, В.Н. Цыган и др. // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 236 – 237.
62. Никитин, В.Ю. Иммунопатогенез и иммунологические критерии прогрессирования хронического вирусного гепатита С. Автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.Ю. Никитин. – СПб., 2007. – 42 с.
63. Николаева, З.К., Егорова В.Н., Козлов В.К. Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: Пособие для врачей / З.К. Николаева, В.Н. Егорова, В.К. Козлов. – СПб: Изд-во СПб. университета, 2002. – 40 с.
64. Новик, А.А. Дифференциальная лабораторная иммунодиагностика вирусных гепатитов: Методические рекомендации / А.А. Новик, В.Н. Цыган, В.Ю. Никитин и др. – М.: ГВМУ МО РФ, 2002.- 78 с.
65. Попов, В.Ф. Лекарственные формы интерферонов / В.Ф Попов. – М: «Триада-Х», 2002. - 136 с.
66. Попович, А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения / А.М.Попович, В.Н. Егорова. – СПб.: Изд-во «Издательский Дом «Новости Правопорядка», 2006. – 40 с.
67. Радченко, В.Г. Хронические заболевания печени / В.Г. Радченко, А.В. Шабров, В.В. Нечаев. – СПб.: Лань. – 2000. – 190 с.
68. Радченко, В.Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С.: Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов / В.Г. Радченко, В.В. Стельмах, В.К. Козлов. – СПб.:СПбГМА, 2004. – 168 с.
69. Радченко, В.Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В.Г. Радченко, А.В. Шабров, Е.Н. Зиновьева. – СПб.: Изд-во «Диалект»; М.: Изд-во «БИНОМ», 2005. – 864 с.
70. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. // Смоленск, 1997. – 250 с.
71. Рахманова, А.Г. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев, Е.Н. Виноградова и др. / под ред. А.Г. Рахмановой. – СПб.: СпецЛит, 2006. - 413 с.

72. Редькин Ю.В. Эффективность альтернативных схем комбинированной терапии с применением Галавита и Панавира у больных ХВГС / Ю.В. Редькин, Е.В. Дронь, А.Ю. Одокиенко // Terra medica nova. – 2006. - №2. – С. 20-24.
73. Рейзис, А.Р. Роль апоптоза лимфоцитов периферической крови в патогенезе вирусных гепатитов и возможности его медикаментозной коррекции / А.Р. Рейзис, Н.Б. Матанина, Д.А. Шмаров // Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, лечения и профилактики. – М., 2005. – С. 3.
74. Романцов, М.Г. «Тройная терапия» хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1b / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Н.Н. Гуренкова и др. // Врач. – 2006. - № 7. – С. 53-57.
75. Скляр, Л.Ф. Цитокиноterapia рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С / Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 43-46.
76. Скляр, Л.Ф. Иммуноterapia Ронколейкином хронического вирусного гепатита С: Методические рекомендации / Л.Ф. Скляр, В.А. Иванис, Е.В. Маркелова. - Владивосток, 2003. – 36 с.
77. Скляр, Л.Ф. Система цитокинов и показатели оксидативного стресса при хроническом гепатите «С» с учетом иммунокорректирующей терапии. Автореф. дис... докт. мед. наук / Л.Ф. Скляр. – Владивосток, 2006. – 50 с.
78. Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты. Изд. 2-е. / С.Н. Соринсон. – СПб.: Теза. – 1998. – 332 с.
79. Соловьев, В.Д. Интерферон в теории и практике медицины / В.Д. Соловьев, Т.А. Бектимиров. – М.: Медицина, 1970. – 271 с.
80. Стельмах, В.В. Морфофункциональное состояние системы мононуклеарных фагоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом В и С при проведении этиопатогенетической терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Стельмах. – СПб., 2003. - 24 с.
81. Стельмах, В.В. Иммунопатогенетические предикторы неэффективности противовирусной терапии при хронических гепатитах В и С / В.В. Стельмах, В.Г. Радченко, В.К. Козлов // Мат. Объединенного иммунологического форума России: III Съезда иммунологов России, VI Национального конгресса РААКИ, III Российской конференции «Цитокины, воспаление, иммунитет», Екатеринбург, 31 мая - 4 июня 2004 г. – Russian J. Immunology. – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 165.
82. Стельмах, В.В. Рациональная терапия хронического гепатита С. Альтернативные возможности / В.В. Стельмах, В.Г. Радченко, В.К. Козлов // Врач. – 2006. - № 2. – С. 57-62.
83. Сюткин, В.Е. Современные стратегии лечения хронического гепатита С препаратами пегилированных интерферонов и рибавирина / В.Е. Сюткин, Е.И. Каленикова // Инфекционные болезни. – 2004. – № 2 (3). – С. 49-60.
84. Тимченко, В.Н. Применение иммунокорректирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи у детей / Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ульянова И.В., Тюленева Г.А. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 131.

85. Тищенко, М.С. Особенности терапии Ронколейкином больных с хроническим вирусным гепатитом С / М.С. Тищенко, В.Н. Спиридонова, И.Н. Беляевская // Terra Medica. – 2003. - № 2 (30). - С. 26-27.
86. Ткачев, В.Д. Взаимосвязь активности реакций перекисного окисления липидов и функционального состояния печени у больных хроническим гепатитом вирусной этиологии / В.Д. Ткачев, Т.В. Нилова, С.Г. Шустова и др. // Экспер. и клинич. гастроэнтерология. – 2002. - № 6. – С. 35-38.
87. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
88. Ульянова, И.В. Опыт использования рекомбинантного интерлейкина-2 у детей, больных вирусными гепатитами «В» и «С» // Int. J. Immunorehabilitation. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 197.
89. Федотова, Т.Ф. Спектр вирусспецифических антител при хроническом гепатите С / Т.Ф. Федотова, М.М. Зотина // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2001. – № 2. – 154-155.
90. Фрейдлин, И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров // Вестн. РАМН. – 1999. - № 5. – С. 28-32.
91. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г.Сидорович. - М.: Медицина, 2000. - 432 с.
92. Хроническая HCV-инфекция: современные иммуноморфологические аспекты / под ред. Ю.В. Каминского, авторы-составители.: Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова, О.Г. Полушин и др. - М: Изд-во РУДН, 2006. – 213 с.
93. Царегородцева, Т.М. Прогностическое значение интерлейкинов при хронических заболеваниях печени / Т.М. Царегородцева, М.М. Зотина, Т.И. Серова и др. // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2001. – № 2. – С. 156-157.
94. Цыган, В.Н. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническими вирусными гепатитами В и С / В.Н. Цыган, В.Ю. Никитин, К.В. Жданов и др. // Мед. иммунология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 202.
95. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, Москва, 2003. – 349 с.
96. Юшков В.В. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров / В.В. Юшков, Т.А. Юшкова, А.В. Казьянин. – Екатеринбург: ООО «ИРА УТК», 2002. - 255 с.
97. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1996. - № 6.- 10–23.
98. Almasio, P.L. The impact of antiviral therapy on the course of chronic HCV infection. A systematic review // P.L. Almasio, G. Venezia, A. Craxi // Panminerva Med. – 2003. - Vol. 45 (3). - P. 175-182.
99. Barreiros, A.P. Interleukin-2 has no additional therapeutic efficacy in the retreatment of patients with chronic hepatitis C that had not responded to interferon-a plus ribavirin / A.P. Barreiros, F. SchlaakJ, G. Gerken et al. // Eur. J. Clin. Invest. – 2003. - Vol. 33 (7). – P. 628-629.
100. Bedossa, P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group / P. Bedossa, T. Poynard // Hepatology. – 1996. - Vol. 24. – P. 289-293.

101. Bonkovsky H.L. Therapy of hepatitis C: other options / H.L. Bonkovsky // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26 (Suppl 1). – 143S-151S.
102. Brilliant, S. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon non-responsive chronic hepatitis C / S. Brilliant, E. Levantesi, L. Masi et al. // *Hepatology*. - 2000. - Vol. 32 (3). - P. 630-634.
103. Chevaliez, S. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy / S. Chevaliez, J. Pawlotsky // *World J. Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 13 (17). – P. 2461-2466.
104. Dantzeler, T.E. Treatment of chronic hepatitis C in nonresponders to previous therapy / T.E. Dantzeler et al. // *Curr. Gastroenterol. Rep*. - 2003. - Vol. 5. - P. 78-85.
105. Drusano, G. A 48- week duration therapy with pegylated interferon alfa 2b plus ribavirin may be too short to maximize long-term response among patients infected with genotype-1 hepatitis C virus / G. Drusano, S. Preston // *J. Infect. Dis*. – 2004. – Vol. 189. – P. 694-970.
106. European Association for the Study of the Liver (EASL) International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement // *J. Hepatol*. – 1999. - Vol. 30. – P. 956-961.
107. Ferenci, P. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD) ribavirin / P. Ferenci, M. Fried, M. Shiffman et al. // *J. Hepatol*. – 2005. – Vol. 43. – P. 425-433.
108. Fried, M.W. Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a (PEGASYS®) in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // *Gastroenterology*. – 2001. - Vol. 120 (Suppl 1). – A 55.
109. Glue, P. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group / P. Glue, R. Rouzier-Panis, C. Raffanel et al. // *Hepatology*. – 2000. - Vol. 32 (3). – P. 647-653.
110. Gross, J.B. Nonresponders to previous chronic hepatitis c treatment / Gross J.B. // *Curr. Opin. Infect. Dis*. - 2004. - Vol. 7. - P. 469-475.
111. Ishak, K. Histological grading and staging of chronic hepatitis / K. Ishak, A. Baptista, L. Bianchi, et al. // *J. Hepatol*. – 1995. - Vol.22. – P. 696-699.
112. McHutchison, J.G. Future therapy of hepatitis C / J.G. McHutchison, K. Patel // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36(5). – S245-S252.
113. Moradpour, D. Replication of hepatitis C virus / D. Moradpour, F. Penin, C. Rice // *Nat. Rev. Microbiol*. – 2007. - Vol. 5 (6). – P. 453-463.
114. Nainan, O. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach / O. Nainan, G. Xia, G. Vaughan, H. Margolis // *Clin. Microbiol. Rev*. – 2006. – Vol. 19 (1). – P. 63-79.
115. Piazzolla, G. Relationship between interferon-gamma, interleukin-10, and interleukin-12 production in chronic hepatitis C and in vitro effects of interferon-alpha / G.Piazzolla, C. Tortorella, O. Schiraldi et al. // *J. Clin. Immunol*. – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 54-61.
116. Poynard, T. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, J. McHutchison,

- M. Manns et al. // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 1303-1313.
117. Saadeh, S. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C / S. Saadeh, G. Cammell, W.D. Carey et al. // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33 (1). – P. 196-200.
118. Serrate S.A. Modulation of human natural killer cell cytotoxic activity; lymphokine production and interleukin-2 receptor expression by thymus hormones / S.A. Serrate, R.S. Schulof, L. Leondaridis et al. // *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 139. – P. 2338-2343.
119. Sherman, K.E. Combination therapy with thymosin alpha 1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebocontrolled double-blind trial / K.E. Sherman, M. Sjogren, R.L. Creager et al. // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – P. 1128-1135.
120. Shiffman, M.L. Chronic hepatitis C: treatment of pegylated interferon/ribavirin nonresponders / M.L. Shiffman // *Curr. Gastroenterol. Rep.* - 2006. - Vol. 8. - P. 46-52.
121. Thomas H.C., Waters L.A. Future approaches to treatment of chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection / H.C. Thomas, L.A. Waters // *J. Virul. Hep.* - 1997. - V.4. - Suppl 2. - P. 92-97.
122. Thuluvath, P. et. al Combination therapy with interferon-alpha (2b), ribavirin, and amantadine in chronic hepatitis C nonresponders to interferon and ribavirin / P.Thuluvath et al. // *Dig. Dis. Sci.*-2003. - Vol. 48. - P. 594-597.
123. Wong, J.B. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the Unated States / J.B. Wong, G.M. McQuillan, J.G. McHutchinson et al. // *Aim. J. Public Health*. – 2000. – Vol. 90. – P. 1562-1569.
124. Zeuzem, S. 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 / S. Zeuzem, M. Buti, P. Ferenci et al. // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 97-103.