

**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**

**ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА  
(рекомбинантного интерлейкина-2)  
в комплексном лечении гепатита С**

**Санкт-Петербург  
Альтер Эго  
2009**

Козлов, В. К.

Избранные главы из книги: Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и современная стратегия комплексного лечения: руководство для врачей/В. К. Козлов, В. В. Стельмах, В. Г. Радченко; Гепатобилиар. центр Сев.-Зап. Федер. округа для больных с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, ГОУВПО Санкт-Петербург. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2009. — 172 с.

На обороте тит. л. авт.: В. К. Козлов, проф., д. м. н., В. В. Стельмах, доц., к. м. н., В. Г. Радченко, Засл. врач РФ, Засл. работник высш. шк., д. м. н., проф.

### Рецензенты:

*Ткаченко Е. И.* — Вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, директор Института гастроэнтерологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова, главный гастроэнтеролог СЗФО и комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, доктор медицинских наук, профессор.

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

Руководство посвящено проблеме HCV-инфекции, аспектам этиопатогенеза этого инфекционного заболевания, вопросам диагностики и проблемам оптимизации лечения. Подробно описаны причины ускользания HCV от иммунной системы, закономерности формирования и углубления иммунных нарушений, развивающихся на фоне дисфункции мононуклеарных фагоцитов печени и хронического воспаления в печеночной паренхиме с элементами аутоаллергации иммунными факторами, и их роль в генезе хронического вирусного гепатита С (ХВГС). Детально освещен иммунопатогенез ХВГС, механизмы развития дисфункции иммунной системы и аутоенсибилизации, возможности использования лабораторных (в том числе иммунологических) методов диагностики и роль лабораторной диагностики в оценке стадий ХВГС. Описаны современные технологии противовирусной терапии и обоснована роль цитокиновых препаратов как современных средств иммунокоррекции, имеющих патогенетическую направленность, способствующих увеличению общей эффективности комплексного лечения и расширяющих круг больных, которым показана этиопатогенетическая терапия. Всестороннему анализу подвергнут клинический опыт использования при лечении больных ХВГС генноинженерных (рекомбинантных) препаратов интерферонов разных типов и цитокинов с интеграционно-регуляторными свойствами (IL-2, IFN $\gamma$ ) и их индукторов как лекарственных средств оптимизации комплексной этиопатогенетической терапии. Перечисленные вопросы актуальны как для практикующих врачей — гепатологов, гастроэнтерологов и инфекционистов, так и для студентов медицинских ВУЗов, изучающих клиническую вирусологию, иммунологию, инфекционные болезни и заболевания печени. Издание содержит значительный объем справочной информации, иллюстрировано таблицами и схемами. Руководство может быть рекомендовано в качестве учебного пособия для врачей и студентов.

### Авторский коллектив:

*В. К. Козлов*, профессор кафедр: внутренних болезней МПФ с курсом терапии и нефрологии ФПК Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова; клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, доктор медицинских наук; *В. В. Стельмах*, доцент 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.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>РОНКОЛЕЙКИН® И СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С .....</b>	<b>7</b>
Предпосылки возможности применения препаратов рекомбинантного IL-2 при комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом С .....	7
Коррекция Ронколейкином® сопутствующей ХВГС дисфункции иммунной системы: показания к применению и схема назначения .....	11
Ронколейкин® как компонент комплексного этиопатогенетического лечения больных ХВГС: патогенетическое обоснование, направления использования, схемы назначения и достигнутая эффективность .....	13
Эффективность при ХВГС схем этиопатогенетической направленности с включением rIL-2/IFN $\gamma$ или других цитокинов	29
Перспективы использования Ронколейкина® при оптимизации лечения больных ХВГС .....	31
<b>ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ХВГС СТАНДАРТНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ..</b>	<b>36</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>40</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Широкая распространенность в Российской Федерации HCV-инфекции, потенциально высокий риск развития инвалидирующих осложнений и летального исхода (отсроченного во времени, но высоковероятного) превращает поиск эффективных методов и средств лечения HCV-инфицированных и больных ХВГС в актуальную медицинскую проблему.

Противовирусная терапия «золотого стандарта» позволила достичь впечатляющих результатов в лечении больных хроническими формами HCV-инфекции. Непегилированные и пегилированные препараты rIFN $\alpha$  и современные химиотерапевтические противовирусные препараты — это эффективные средства лечения больных ХВГС с этиологической направленностью, которые обладают и сопутствующими патогенетическими эффектами. Однако, даже при положительном ответе пациентов на стандартную противовирусную терапию, оцененном по факту сероконверсии, биохимическим показателям, признакам клинического улучшения, нормализации гистологической картины в ткани печени, нельзя дать абсолютной гарантии, что у ответивших на терапию лиц развитие рецидива невозможно. Вероятность развития рецидива инфекции связана с биологическими характеристиками возбудителя, в частности, с его высокой изменчивостью, способностью HCV к внепеченочной персистенции, включая персистенцию в клетках иммунной системы.

Следующая по значимости проблема — это наличие противопоказаний к проведению противовирусной терапии, высокая доля в общем числе инфицированных пациентов, которые не отвечают на лечение, и плохая переносимость противовирусных средств некоторыми категориями HCV-инфицированных.

Участие локальных и системных иммунных механизмов в процессах повреждения и последующей дегенерации ткани печени при HCV-инфекции, развитие дисфункции иммунной системы у пациентов с хроническими формами, сопровождаемое нарастанием дисбаланса цитокиновой регуляции, признаками аутосенсibilизации и иммунодепрессии, а также усугубление этих нежелательных тенденций при проведении стандартной противовирусной терапии со всей остротой ставят вопрос о необходимости оптимизации схем «золотого стан-

дарта». Это возможно посредством включения в комбинированное лечение иммуноактивных лекарственных препаратов, прежде всего, рекомбинантных препаратов некоторых цитокинов.

Клинические и экономические ограничения широкого применения схем «золотого стандарта» у больных ХВГС диктуют необходимость дифференцированного подхода к выбору тактики диагностики и терапии, групп лекарственных препаратов и схем их назначения для достижения максимальной эффективности лечения больных хроническими формами HCV-инфекции. Сегодня понятно, что без целенаправленного и адекватного глубоким иммунным расстройствам патогенетического воздействия, а также без метаболической коррекции этиологически направленные противовирусные средства вряд ли позволят добиться существенного повышения эффективности лечения. Только применяя противовирусные средства, невозможно расширить и контингент больных, которым противовирусная терапия показана и которые ее хорошо переносят, сохраняя приверженность к лечению. Следовательно, без патогенетических лекарственных средств, назначаемых в составе комбинированной терапии, дальнейший прогресс в области лечения пациентов с хроническими формами вирусных гепатитов вряд ли возможен.

Цитокиновые рекомбинантные препараты — это современные средства заместительной иммунокоррекции. По спектру биологической активности эти препараты плеiotропны. Прежде всего, это справедливо для цитокинов, обладающих выраженными интеграционно-регуляторными эффектами — IL-2 и IFN $\gamma$ . Биологические характеристики этих пептидных регуляторов, рекомбинантными аналогами которых являются генноинженерные цитокины, в частности, дрожжевой rIL-2 — препарат Ронколейкин<sup>®</sup>, свидетельствуют о явной патогенетической направленности цитокинотерапии этими препаратами. С другой стороны, цитокинотерапия рекомбинантным rIL-2 способствует активации продукции у пациентов эндогенных интерферонов. Заслуживает внимание также возможность восстановления чувствительности пациентов с ХВГС к препаратам интерферонов при назначении цитокинотерапии rIL-1 $\beta$ .

Продемонстрированная в клинических исследованиях эффективность Ронколейкина<sup>®</sup> у больных с HCV-инфекцией позволяет сформулировать наиболее перспективные направления применения препарата:

- увеличение эффективности интерферонотерапии и стандартной комбинированной терапии — схемы «тройной» терапии, существенное снижение длительности лечения (до 16-24 недель);
- комплексное лечение больных с рецидивами, развившимися после основного курса противовирусной терапии;
- проведение первичной профилактики риска рецидивов по окончании основного курса противовирусной терапии;
- лечение Ронколейкином® в комбинации с индукторами интерфероногенеза пациентов с противопоказаниями к стандартной интерферонотерапии;
- коррекция побочных эффектов комплексной противовирусной терапии;
- лечение иммунных расстройств, формирующих дисфункцию иммунной системы.

Представляется, что совершенствование стратегии комплексного лечения ХВГС будет идти именно по этим путям. Необходимы дальнейшие исследования клинической эффективности комбинированного лечения ХВГС с включением препаратов рекомбинантных цитокинов (rIL-2, rIFN $\gamma$ , rIL-1 $\beta$ ), индукторов интерфероногенеза и метаболитических лекарственных средств со свойствами протекторов клеточных мембран и антиоксидантов, проводимые в соответствии с принципами доказательной медицины. Это позволит более точно определить показания к терапии, оптимизировать дозы препаратов и длительность лечения. Несомненно, что с обозначенными направлениями научных исследований связаны и перспективы клинической практики лечения больных хроническими формами HCV-инфекции.

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

## **Предпосылки возможности применения препаратов рекомбинантного ИЛ-2 при комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом С**

**Цитокины как средства иммунокоррекции.** Недостаточная эффективность антибиотических и химиотерапевтических препаратов, традиционно применяемых при инфекционных заболеваниях (включая вирусные инфекции), нежелательные ятрогенные воздействия проводимого лечения на иммунную систему, а также возможность формирования резистентности возбудителей к наиболее часто применяемым препаратам диктуют необходимость поиска новых технологий лечения. Альтернативой антибактериальным и противовирусным препаратам являются средства патогенетической направленности, в частности, лекарственные средства иммуноориентированной терапии, для которых доказана иммуотропность. Эти лекарственные средства позволяют в режиме монотерапии и при комбинации с этиологически действующими препаратами добиваться эффекта санации организма без опасности формирования изменчивости и резистентности возбудителей, а также без развития значимых побочных эффектов, свойственных большинству этиотропных лекарственных средств.

Наибольшей специфичностью и прогнозируемостью иммунокорригирующей эффективностью 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 компартаментами 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 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, может быть патогенетически значимым механизмом инициирования и углубления дисфункции иммунной системы, что сопровождается различными иммунными нарушениями. При этом возможно извращение протекания воспалительных реакций и развитие аутоиммунных процессов, что является важным звеном патогенеза многих инфекционных болезней.

Рекомбинантные цитокиновые препараты: интерфероны (rIFN), колониестимулирующие факторы (rCSF), rIL-2 — характеризуются большей безопасностью и особенно эффективностью в сравнении с неспецифическими активаторами иммунной системы, такими, как адаптогенные лекарственные средства, бактериальные иммунокорректирующие препараты, химически чистые иммуноактивные препараты. Более высокая эффективность цитокиновых препаратов объясняется их выраженным селективным воздействием на чувствительные клетки, имеющие специфические рецепторы к этим цитокинам, 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 и возможно в любом возрасте, в частности, у детей.

**Дрожжевой рекомбинантный ИЛ-2: общая характеристика, биологическая активность эндогенного ИЛ-2. Фармакологическая активность рекомбинантного аналога ИЛ-2.** Препарат Ронколейкин® является генноинженерным (рекомбинантным) интерлейкином-2 (rIL-2), структурным и функциональным аналогом эндогенного интерлейкина-2. Активную субстанцию препарата вырабатывает биологический продуцент — непатогенные пекарские дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены 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 и аутокринно ИЛ-2, который самостоятельно регулирует свой синтез путем повышения уровня экспрессии рецептора на Т- и В-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 — ИЛ-2R включены в сложнейшую сеть регуляторных механизмов, обеспечивающих координацию работы иммунной системы.

Спектр биологических эффектов эндогенного ИЛ-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 ИЛ-2 со специализированными рецепторами высокого сродства на предварительно активированных антигеном клетках иммунной системы, прежде всего, на Т-лимфоцитах и на В-лимфоцитах. Непосредственно отвечают на этот цитокин и NK-клетки, также имеющие специализированные рецепторы высокого и среднего сродства к данному активационному фактору. ИЛ-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 ИЛ-2, в частности,  $IFN\gamma$ , и обусловлены дополнительной активацией моноцитов крови, моно-

нуклеарных 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 ее 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 дирижёра 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 способность к продукции цитокинов, в частности, интерферонов,
- 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 спец-*

ифическими рецепторами цитокина на клетках.

Из других эффектов иммунозаместительной терапии этим рекомбинантным цитокином следует отметить: *выраженный интерфероногенный эффект, 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 T-лимфоцитов*.

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

**Коррекция Ронколейкином® сопутствующей ХВГС  
дисфункции иммунной системы:  
показания к применению и схема назначения**

Общий клинический опыт применения препаратов гIL-2 свидетельствует о более высокой токсичности и худшей переносимости препаратов, полученных от бактериальных биопродукторов, в сравнении с дрожжевым гIL-2 — препаратом Ронколейкин®. Развитие лихорадки, выраженная тошнота, рвота, проявления гепатотоксичности отмечены при введении пациентам бактериальных препаратов гIL-2. Эти эффекты при цитокинотерапии дрожжевым гIL-2 не наблюдаются. Инфузии Ронколейкина® могут сопровождаться лишь кратковременным подъемом температуры, который легко купируется ненаркотическими анальгетиками. В отличие от импортных бактериальных аналогов

дрожжевой rIL-2 практически не обладает побочным действием и легко переносится пациентами. В связи с этим область его применения при инфекционных заболеваниях достаточно широка, и препарат имеет перспективы использования при лечении больных ХВГС. С какой целью препарат должен использоваться у больных ХВГС?

Иммунными расстройствами, непосредственно зависимиыми от дефицита продукции IL-2 мононуклеарными клетками, у больных ХВГС являются следующие патогенетически значимые нарушения:

- снижение пролиферативной активности и анергия Т-лимфоцитов, а также недостаточность эффекторных функций мононуклеарных фагоцитов, специфических (CTL клетки) и естественных (NK-клетки) киллеров;
- дисбаланс регуляции цитокинами процессов клеточной кооперации;
- недостаточная продукция интерферонов, в частности, недостаточная продукция IFN $\gamma$  лимфоцитами;
- уменьшение экспрессии маркеров клеточной активации: CD-25 на лимфоцитах и HLA-DR на моноцитах/макрофагах и антигенпрезентирующих 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® как иммунокорригирующего препарата.**

**Схема иммунокоррекции:** Ронколейкин® 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 /см. — Стельмах В. В., 2006/). Количество введений на курс иммунокоррекции — 2 с интервалом 3-5 суток. При явных признаках анергии мононуклеаров (определяется по тестам проявления эффек-

торных функций клетками) целесообразно дополнить иммунокоррекцию Ронколейкином® 3 внутримышечными инъекциями тимомиметиков (имунофан, тактивин) ежедневно или через день, начиная от второго введения Ронколейкина®.

Апробация этой схемы в Гепатобилиарном центре СЗФО при проведении иммунокоррекции, сопутствующей основному лечению, у более 80 больных с заболеваниями печени показала наличие явного иммунокорректирующего эффекта по всем тестируемым параметрам [Козлов В.К., 2008]. Иммунокоррекция благоприятно сказывалась также на объективных показателях клинического течения патологии печени. Следует подчеркнуть, что рекомендации по общей стратегии применения Ронколейкина® при ХВГС, а также накопленный клинический опыт использования препарата у больных с HCV-инфекцией выходят за рамки его использования как средства иммунокоррекции.

**Ронколейкин® как компонент комплексного  
этиопатогенетического лечения больных ХВГС:  
патогенетическое обоснование, направления использования,  
схемы назначения и 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 (вну-

трипеченочных) цитокинов — IL-4, IL-10, IL-12, TNF $\alpha$  и гистоморфологическими проявлениями портального воспаления у больных ХВГС свидетельствует о наличии иммуноопосредованных механизмах 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 $\gamma$ ). К тому же естественные киллеры и некоторые другие лимфоциты, имеющие морфологию больших гранулярных лимфоцитов, конститутивно экспрессируют не только  $\gamma$ -цепь рецептора к IL-2, но и  $\beta$ -цепь этого рецептора. Если же эти типы клеток стимулируются IL-2, вырабатываемым Th1 лимфоцитами, то они экспрессируют и  $\alpha$ -цепь. После чего эти клетки приобретают способность экспрессировать полноценный рецептор к IL-2 и становятся лимфокин-активированными киллерами (ЛАК-клетки) — цитотоксическими клетками с повышенным эффекторным потенциалом. Цитотоксичность ЛАК-клеток в 4-6 раз выше, чем цитотоксичность NK-клеток, и эти клетки не только более активны, но и обладают более широким репертуаром специфичности, то есть они способны уничтожить большее количество клеток инфицированных HCV-вирусом.

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 индуцированной продукции моноклеарами таких цитокинов, как IL-2 и 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 выявляются методами лабораторного анализа). Так, при ХВГС

имеет место глубокое подавление всех показателей интерферонового статуса: низкий уровень эндогенного IFN $\gamma$  в сочетании с глубоким подавлением индуцированной продукции интерферонов лейкоцитами. 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).

Оказалось также, что назначение интерферонотерапии пациентам на ранних стадиях HCV-инфекции более эффективно в сравнении со случаями лечения запущенных форм, что объясняют возможностью формирования в этих случаях более активного Th1 опосредованного иммунного ответа — одной из важных целевых установок проводимого лечения. Решением проблемы лечения больных ХВГС, резистентных к интерферонотерапии, может быть применение препаратов, стимулирующих Th1 зависимый иммунный ответ, который играет основную роль в элиминации HCV.

Обозначенные выше положения являются патогенетическими предпосылками необходимости назначения дрозжевого 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 зависимость состояния системы эндогенных интерферонов, для которой IL-2 является мощным индуктором интерфероногенеза, от индуктивных интерферогенных воздействий, *основной целью использования препаратов rIL-2 может быть не только коррекция иммунных расстройств, но и стремление к достижению более высокой клинической эффективности цитокинотерапии по общепринятым критериям противовирусного лечения — первичной и стойкой ремиссии.*

При оптимизации комплексного лечения больных ХВГС путем дополнительного включения в комплексное лечение цитокиновых препаратов, следует обозначить несколько целевых установок, которые позволяют применять иммуноактивный лекарственный препарат в составе основного лечения как компонент этиопатогенетической тера-

пии. В плане этих целевых установок накоплен достаточный опыт проспективных, рандомизированных клинических исследований. Эти целевые установки сводятся к следующему и могут расцениваться как показания к цитокинотерапии Ронколейкином® при ХВГС:

- 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, 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 терапии не было.

Н. С. 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 этим пациентам был назначен второй курс монотерапии rIL-2. Оказалось, что препарат обладает избирательной противовирусной эффективностью в отношении некоторых квазивидов HCV.

В России впервые применять дрожжевой rIL-2 в терапии больных ХВГС начали в 1998 году сотрудники кафедры инфекционных болез-



ней 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 Сog- 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® 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. Клинический опыт использования препарата постоянно расширялся, его применяли в режиме монотерапии и включали в состав комплексного лечения.

**Эффективность Ронколейкина® при ХВГС в режиме монотерапии у взрослых.** В процессе проведения клинических исследований использовали 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) введений 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 хро-

нического гепатита С верифицировался на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, включая пункционную биопсию печени. У всех пациентов наблюдалась активная вирусная репликация (РНК HCV в сыворотке крови, моноцитах, гепатобиоптатах), средний уровень виремии составил  $2.347.778 \pm 770.802$  коп. HCV/мл. Распределение пациентов по генотипу HCV выявило преобладание 3а генотипа (47%), реже отмечался 1 генотип — 32%, в то же время у 21% обследованных установлен микст-гепатит, как правило, 3а+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® назначался по 0,5 мг внутривенно капельно, при предварительном разведении в 400 мл физиологического раствора, в который добавляли 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. Оценивали биохимический и вирусологический ответ.

Был установлен факт снижения вирусной нагрузки у больных ХВГС в ходе 6-месячного наблюдения после монотерапии Ронколейкином® (с  $2.347.778 \pm 770.802$  коп. HCV/мл. до  $113.214 \pm 76.795$  коп. HCV/мл.), при этом у 50% пациентов РНК HCV исчезла и из моноцитов периферической крови. В данном исследовании также отмечено, что при отсутствии РНК в сыворотке крови у 30% больных исчезновение РНК HCV из моноцитов крови наблюдали у 60% пациентов, а при частичном ответе на проводимое лечение (36% пациентов) наблюдали снижение вирусной нагрузки не менее, чем в 2300 раз.

Положительные результаты использования цитокинотерапии Ронколейкином® в режиме монотерапии получены также в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном во Владивостоке (Скляр Л. Ф., Маркелова Е. В., 2003). У больных ХВГС через 6 месяцев после окончания монотерапии  $\gamma$ IL-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®, установлено снижение уровня TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  и IL-4 и увеличение в 4 раза со-

держания IFN $\gamma$  (Скляр Л. Ф., Маркелова Е. В., 2003; Скляр Л. Ф., 2006), 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.

**Таблица 1**

<b>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХВГС (% СЛУЧАЕВ)</b>			
<b>Синдромы</b>	<b>Интрон А</b>	<b>Реаферон</b>	<b>Ронколейкин®</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 приступ	1	0	0

При изучении сравнительной переносимости интерферонотерапии и цитокинотерапии Ронколейкином® по критерию частоты встречаемости

побочных эффектов лечения (табл. 1) была установлена значительно более хорошая переносимость терапии Ронколейкином® больными ХВГС.

До и после назначения лечения, а также в динамике противовирусной терапии различными препаратами и при разных схемах лечения интроном А, реафероном, Ронколейкином® у больных в репликативной фазе ХВГС определяли также значения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) — интегративного клеточного показателя эндотоксикоза. Результаты исследования (Скляр Л. Ф., Маркелова Е. В., 2003) показали, что ЛИИ у больных исследуемых групп до лечения значительно превышал показатели здоровых лиц (50 человек), для которых он составил  $0,51 \pm 0,06$ . При лечении Ронколейкином® 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, статистически достоверного снижения ЛИИ не обнаружено, и на 6-й неделе ЛИИ составил соответственно  $1,62 \pm 0,15$  ( $P < 0,01$ ) и  $1,42 \pm 0,14$  ( $P < 0,01$ ),  $P$  — показатель достоверности различий по сравнению со здоровыми донорами.

Исследование динамики изменения ЛИИ при разных схемах лечения ХВГС и рассмотрение изменений ЛИИ в динамике за период лечения в качестве критерия оценки эффективности противовирусной терапии выявили, что: 1) ЛИИ — чувствительный показатель выраженности интоксикационного синдрома; 2) по показателю ЛИИ можно диагностировать в структуре вторичной дисфункции иммунной системы наличие иммунодепрессивных тенденций при ХВГС в период репликативной активности вируса; 3) позитивное изменение ЛИИ можно использовать в качестве одного из критериев клинической оценки эффективности проводимой терапии. В этом клиническом исследовании Ронколейкин® проявил себя как лекарственный препарат, способный уменьшать выраженность эндотоксикоза и иммунодепрессии у больных ХВГС.

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

Опыт лечения детей от 3-х до 16 лет с прогрессивным течением ВГВ, ВГС и миксг-гепатитами (В+С) показал, что монотерапия Ронко-

лейкином® 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% с 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® 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 гИЛ-2.

**Эффективность Ронколейкина® 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 гIFN $\alpha$  и Ронколейкина® при лечении пациентов, не ответивших на противовирусную терапию гIFN $\alpha$  (Мицура В. М., 2004; Мицура В. М. и соавт., 2004; Скляр Л. Ф., 2006). В этих исследованиях у 60% не ответивших на терапию больных ХВГС был выявлен генотип 1b. Комбинированные схемы с включением гИЛ-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 гIFN $\alpha$ 2b (реальдирон, интрон А по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев) и Ронколей-

кином® (по 0,5 мг в 400 мл физиологического раствора с 8-10 мл 10% раствора альбумина внутривенно капельно 2 раза в неделю в течение 8 недель на фоне стандартного курса интерферонотерапии).

В этом направлении была выполнена и 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, 1994 г.) 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. У 76 больных диагноз был подтвержден обнаружением в сыворотке крови РНК HCV методом ПЦР. Стаж заболевания у больных, включённых в исследование, составил: 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 ХВГС на момент обследования в стационаре отсутствовала у 32 больных (28,6%), была минимальной (повышение АлАТ от 1 до 3 норм) у 42 (37,5%), умеренной (повышение АлАТ от 3 до 10 норм) — у 29 (25,9%) и высокой (АлАТ 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%) и 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 ХВГС, которые в дополнение названных направлений комплексного лечения получали препараты rIFN $\alpha$ ; интерферонотерапия больным II группы проводилась препаратами интерферона- $\alpha$ 2a (Роферон) и интерферона- $\alpha$ 2b (Интрон А, Реальдирон) в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю;

- III группа — 26 больных, которые в дополнение названных направлений комплексного лечения получали комбинированную терапию препаратами rIFN $\alpha$  и рекомбинантного rIL-2 (Ронколейкин<sup>®</sup>). Ронколейкин<sup>®</sup> назначался с согласия пациента в процессе лечения препаратами rIFN $\alpha$ . Показаниями для включения Ронколейкина<sup>®</sup> в схему лечения ХВГС совместно с препаратами интерферона альфа 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<sup>®</sup> 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 составила: полный ответ на цитокинотерапию — 42,3% больных, частичный ответ — 23,1%.

По результатам этого клинического исследования была предложена и патогенетически обоснована схема комбинированного применения препарата рекомбинантного rIL-2 (Ронколейкин<sup>®</sup>) в сочетании с препаратами rIFN $\alpha$  для лечения больных ХВГС, которые имеют низкую биохимическую и гистологическую активность процесса, а также при наличии исходного иммунодефицитного состояния или же развитии дисфункции иммунной системы на фоне интерферонотерапии.

**Влияние комбинированной терапии препаратами rIFN $\alpha$  и rIL-2 на выраженность побочных эффектов интерферонотера-**

**нии. Коррекция дисфункции иммунной системы при терапии сопровождения.** В клинических исследованиях установлена хорошая переносимость терапии как Ронколейкином<sup>®</sup>, так и его комбинации с препаратами rIFN $\alpha$ . Побочные эффекты в виде кратковременного гриппоподобного синдрома зарегистрированы у 38,5% пациентов получавших Ронколейкин<sup>®</sup>, 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» (комбинация препарата rIFN $\alpha$  с Ронколейкином<sup>®</sup>) отмечена положительная динамика параметров клеточного звена иммунитета. После применения Ронколейкина<sup>®</sup> у больных ХВГС значимо увеличивалось относительное количество Т-лимфоцитов ( $p=0,032$ ), а также значимо снизился уровень иммуноглобулинов IgM-класса ( $p=0,038$ ). Снижение количества В-лимфоцитов и иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA-классов (наиболее существенно для IgM) свидетельствует о сдвиге соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 — субпопуляции хелперных клеток, стимулирующих преимущественно клеточное звено иммунитета. Применение Ронколейкина<sup>®</sup> на фоне интерферонотерапии приводило к усилению исходно подавленных процессов пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов.

Применение rIFN $\alpha$  в комбинации с Ронколейкином<sup>®</sup> способствовало также устранению дисбаланса цитокиновой регуляции и снижению в сыворотке крови повышенных уровней преимущественно «провоспалительных» цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и IL-4. При этом на фоне такой комбинированной терапии продукция мононуклеарными клетками IL-2 и rIFN $\gamma$  увеличивалась, а снижение уровней TNF $\alpha$  в сыворотке крови оказывалось статистически значимо ( $p=0,026$ ).

Ни у одного из обследованных на цитокиновый статус пациентов не было отмечено одновременного повышения уровней IL-4 (Th2-цитокин) и IL-2 (Th1-цитокин). Это косвенно свидетельствует, что дисбаланс функциональных субпопуляций Т-хелперных клеток, как патогенетически значимого звена развития дисфункции иммунной системы, у больных ХВГС на фоне такой комбинированной терапии устраняется, и это, наряду с коррекцией общего фенотипического дисбаланса Т-лимфоцитов, является предиктором благоприятного ответа пациентов на проводимое лечение.



При комбинированном лечении с использованием двух цитокинов, которые регулируют эффективность противовирусного иммунитета и способны к взаимному потенцированию противовирусных и иммунокорректирующих эффектов друг друга, достигается не только подавление репликации вируса гепатита С, но и восстанавливается адекватность ответа иммунной системы на вирусную агрессию. Активация механизмов, обеспечивающих элиминацию вируса, доказывается фактом подавления репликации вирусов в период проведения цитокинотерапии и сохранением в течение длительного времени стойкого ответа на лечение после его окончания. У всех больных, получивших комбинированную цитокинотерапию, не наблюдали возобновления репликации HCV на протяжении 4 лет.

**Показания к назначению Ронколейкина® и тимомиметиков больным латентными формами вирусных гепатитов.** Известно, что тимомиметики, прежде всего тимические пептиды, способны потенцировать активационные эффекты Ронколейкина® по отношению к эффекторным клеткам иммунореактивности (Козлов В.К., 2002, 2006), поэтому лекарственные препараты этой фармакологической группы могут назначаться совместно с Ронколейкином®, в том числе и больным ХВГС. По мнению В.В. Стельмах (2003), В.Г. Радченко и соавт. (2004), К.В. Жданова и Д.А. Гусева (2004) показаниями к назначению Ронколейкина® совместно с лекарственными препаратами тимических пептидов 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 ОБГ и < 2N при ХВГ);
- признаки Т-клеточной дисфункции иммунной системы и снижение количества NK-клеток 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 в качестве обязательных компонентов лечения, включая rIL-2, и назначать Ронколей-

кин® внутривенно капельно или подкожно с периодичностью через 2-3 дня до 5 введений на курс (стартовая терапия). Для увеличения эффективности курс цитокинотерапии может быть дополнен назначением тимомиметиков (3-5 инъекций имунофана 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 на протяжении 3 суток) (Маханбетова А. К, 2005). Препарат rIFN $\alpha$  в течение первых 1-2 недель курса лечения вводили на следующий день после инъекции rIL-2, а далее — в тот же день. Ронколейкин® назначали на протяжении 2-4 месяцев с учётом данных ПЦР и иммунограммы.

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

Следует отметить хорошую переносимость этого варианта комбинированной терапии и отсутствие побочных эффектов от использования препаратов интерферона. Кратковременное повышение температуры до субфебрильных цифр на фоне введения Ронколейкина® было отмечено у 14% взрослых пациентов и у 6% детей.

На фоне применения в составе комбинированной терапии Ронколейкина® у больных ХВГС установили существенно лучшую переносимость препаратов rIFN $\alpha$ . У больных, которые получали монотерапию rIFN $\alpha$ , с первой недели лечения имелся выраженный гриппоподобный синдром, а через 2-3 месяца лечения усилились жалобы на слабость, увеличились диспепсические явления вплоть до анорексии и снижения массы тела у 21,4% больных (максимально на 8 кг). Клинически манифестировался также геморрагический синдром. У пациентов, получавших комбинированную терапию с включением rIL-2, гриппоподобный эффект был выражен слабее, 21,4% больных отметили улучшение самочувствия. Через 4-6 недель от начала лечения диспепсические явления при комбинированной терапии отмеча-

лись достоверно реже, проявлений геморрагического синдрома не выявили. Таким образом, было установлено, что препарат Ронколейкин® показан больным с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции.

**Другие варианты комбинирования двух компонентов комплексного лечения при ХВГ.** Ранее описанный клинический опыт применения схем комбинированной терапии, основанных на сочетании стандартных компонентов противовирусной терапии ХВГС с индукторами интерфероногенеза и оказавшихся эффективными (Стельмах В. В., 2003; Радченко В. Г. и соавт., 2004; Стельмах, В. В. и соавт, 2004, 2006; Каплина Н. А., 2008), ставит вопрос о принципиальной возможности использования совместно с противовирусными химиотерапевтическими лекарственными средствами рекомбинантных цитокиновых препаратов с функцией индукторов интерфероногенеза (комбинации: rIL-2/Ронколейкин®/+ рибавирин/или рибамидил/; rIFN $\gamma$  + рибавирин/или рибамидил/, возможные другие варианты).

В пилотных клинических исследованиях (Курманова Г. М. и соавт., 2008) апробированы и показали определенную эффективность при гемоконтактных гепатитах С и В следующие схемы назначения лекарственных препаратов:

**Ронколейкин® (дрожжевой rIL-2)**

500 тыс. МЕ п/к с интервалом 72 часа курсом в течение 2-4 месяцев

+

**рибавирин** (ребетол, рибамидил) 1000-1200 мг/сут на протяжении всего периода назначения дрожжевого rIL-2

**Ронколейкин® (дрожжевой rIL-2)**

500 тыс. МЕ п/к с интервалом 72 часа курсом в течение 2-4 месяцев

+

**ламивудин** (зеффикс) 300 мг/сут на протяжении всего периода назначения дрожжевого rIL-2

**Эффективность трехкомпонентных схем при ХВГС.** Описан клинический опыт применения комбинированной терапии у больных ХВГС с сочетанием препаратов rIFN $\alpha$ , индукторов интерфероногенеза (неовир или циклоферон), а также других иммунокорректирующих препаратов (Редькин Ю. В. И соавт., 2006), включая цитокины — rIL-2 или IFN $\gamma$  (Романцов М. Г. и соавт., 2006; Козлов В. К., Стельмах В. В., 2008; Коз-

лов В. К. и соавт., 2008) и рибавирина. Интерес к схемам «тройной» терапии наиболее оправдан применительно к пациентам, которые не отвечают на стандартную противовирусную терапию, в частности, у пациентов, инфицированных HCV 1b генотипа, а также применительно к пациентам, утративших чувствительность к препаратам интерферона. Так, включение препарата циклоферон в схему лечения пациентов ХВГС генотипа HCV 1b (N=86, проспективное, рандомизированное клиническое исследование), которые до этого не ответили на стандартную противовирусную терапию (табл. 2), позволило не только повысить эффективность лечения, проводимого в течение 48 или 72 недель, но и уменьшить частоту и выраженность побочных эффектов противовирусной терапии. В другом российском пилотном исследовании назначение пациентам, до этого получившим стандартную противовирусную терапию или комбинированную терапию препаратом  $\alpha$ IFN и индуктором интерферогенеза циклофероном, препарата  $\alpha$ IFN-2 (Ронколейкин®) в режиме двух инъекций в неделю подкожно по 0,5 мг на введение на протяжении 8-12 недель позволило восстановить утраченную индивидуальную чувствительность пациентов к сочетанной терапии интерфероном и индуктором интерферогенеза.

**Таблица 2**

<b>ВАРИАНТ «ТРОЙНОЙ» СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ХВГС</b>	
<b>Клинические группы</b>	<b>Схема терапии</b>
<b>ИНТЕРАЛЬ</b> + <b>РИБАВИРИН</b>	<b>3 млн. МЕ внутримышечно</b> <b>3 раза в неделю</b> <b>800-1000 мг внутрь ежедневно.</b> <b>Общая длительность лечения</b> <b>48 недель.</b>
<b>ИНТЕРАЛЬ</b> + <b>ЦИКЛОФЕРОН</b> + <b>РИБАВИРИН</b>	<b>3 млн. МЕ внутримышечно</b> <b>3 раза в неделю</b> <b>600 мг внутрь 1, 2, 4, 6, 8, дни, затем</b> <b>1 раз в 3 дня.</b> <b>800-1000 мг внутрь ежедневно.</b> <b>Общая длительность лечения</b> <b>48 недель.</b>

В зарубежном пилотном клиническом исследовании назначение больным, не ответившим на терапию интерфероном и рибавирином, дополнительно иммуномодулирующего лекарственного средства позволило увеличить терапевтический эффект комбинированного лечения по критериям уменьшения выраженности цитолиза (проявления цитолитического синдрома уменьшились в 6-8 раз) и снижению интенсивности продукции моноклеарными клетками периферической крови классического «провоспалительного» цитокина TNF $\alpha$ . Установлено также, что применение схем комбинированного лечения с включением Ронколейкина® сопровождалось коррекцией дисфункции иммунной системы и приводило к увеличению количества Т-лимфоцитов, а также к снижению общего IgM сыворотки. При этом устранялся дисбаланс цитокиновой регуляции, в частности, значительно уменьшался уровень TNF $\alpha$  в сыворотке крови, который до начала терапии был значительно повышен. Вероятно, динамика показателей иммунного статуса, прежде всего NK, может служить прогностическим критерием эффективности интерферонотерапии при хронических вирусных гепатитах. При оптимизации лечения больных ХВГС, вероятно, более оправдано не увеличение доз и времени проведения противовирусной терапии, а назначение схем комбинированного лечения с включением цитокиновых препаратов.

### **Эффективность при ХВГС схем этиопатогенетической направленности с включением rIL-2/IFN $\gamma$ или других цитокинов**

Кроме возможности формирования толерантности цитокиновых рецепторов к препаратам интерферонов, важным моментом в понимании недостаточной эффективности при ХВГС схем противовирусной терапии «золотого стандарта» является феномен Th2 девиации иммунного ответа, что типично для больных с хронической HCV-инфекцией. Предпочтительность реализации иммунореактивности по стратегии Th1 ответа обосновывает необходимость использования у пациентов с HCV-инфекцией препаратов, способных активировать именно этот вариант иммунной ответа.

Препараты рекомбинантного IFN $\gamma$  (ингарон — rIFN $\gamma$  российского производства) являются средствами цитокинотерапии, которые способны инициировать Th1 девиацию иммунореактивности. К. Katayama

и соавт. (2001) использовали rIFN $\gamma$  с целью инициации Th1 девиации иммунного ответа у больных ХВГС с генотипом HCV Ib перед назначением им препаратов IFN $\alpha$ . Эта схема комбинированного лечения с назначением двух цитокинов и нуклеоз(т)идного аналога была использована у пациентов, которые не ответили на предшествующий курс интерферонотерапии. При этом у 6 из 19 пациентов к окончанию комбинированной терапии, то есть после назначения IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$  и рибавирина, наряду с повышением уровня цитокинов Th1 паттерна и значительным снижением уровня IL-10, не определялась РНК HCV. Однако стойкий вирусологический ответ был отмечен только у 2 из 19 пациентов. В другом исследовании препарат rIFN $\gamma$  назначался 17 пациентам с ХВГС (генотип HCV Ib), также не ответившим на предшествующий курс интерферонотерапии, в течение 2-х недель после 22-х недельного курса препаратом rIFN $\alpha$ . Наряду с повышением уровней цитокинов Th1 паттерна, у части больных были также зафиксированы нормализация биохимических показателей и негативация РНК HCV.

Для лечения пациентов с ХВГС были использованы и препараты рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Комбинированная терапия rGM-CSF совместно с rIFN $\alpha$  при эффективности около 50% (полная или частичная ремиссии ХВГ) сопровождалась менее выраженными побочными эффектами со стороны системы крови, что должно расцениваться как дополнительный позитивный эффект использованной схемы лечения.

Известно применение в схемах комбинированной терапии совместно с препаратом rIFN $\alpha$  гормона тимуса — тимозина- $\alpha$ 1. В этом пилотном исследовании стойкий вирусологический ответ был зафиксирован у 40% пациентов. В другом исследовании препарат рекомбинантного IL-12 при назначении пациентам с ХВГС не показал клинической эффективности, хотя известно, что IL-12 принимает участие в переключении адаптивного иммунного ответа на иммунореактивность Th1-типа. Вероятно, комбинированная терапия препаратами rIFN $\alpha$  совместно с другими цитокинами помимо переключения на иммунореактивность Th1-типа, должна быть направлена на коррекцию других компонентов дисфункции иммунной системы.

Совокупность клинических наблюдений по использованию схем комбинированной терапии при ХВГС позволяет сформулировать следующие обобщения:

- лечение больных ХВГС препаратами rIFN $\alpha$  и дрожжевого rIL-2 и/или rIFN $\gamma$ , а также индукторами интерфероногенеза должно проводиться дифференцированно в зависимости от типа морфофункциональной активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов и выраженности дисфункции иммунной системы,
- сочетанное применение препаратов rIFN $\alpha$  и индукторов интерфероногенеза целесообразно у пациентов без признаков общей иммунодепрессии и с сохраненной функциональной активностью клеток системы мононуклеарных фагоцитов печени,
- последовательное применение препаратов rIFN $\alpha$  и индукторов интерфероногенеза и/или rIL-2/rIFN $\gamma$  целесообразно у пациентов с признаками общей иммунодепрессии и цитопеническим синдромом,
- у пациентов с существенным угнетением функциональной активности иммунокомпетентных клеток показана заместительная терапия rIFN $\alpha$  в комбинации с rIL-2 или rIFN $\gamma$ , проводимая на фоне активной метаболической коррекции (препараты реамберин, ремаксол) и нутриентной поддержки.

### **Перспективы использования Ронколейкина® при оптимизации 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 rIL-2 — препарата Ронколейкин® — имеются заманчивые перспективы использования в этой области медицины.

Клинический опыт использования при лечении больных ХВГС препаратов rIL-2, включая Ронколейкин® (монотерапия или же в комбинации с препаратами rIFN $\alpha$ , индукторами интерфероногенеза /«двойные» схемы комбинированной терапии/, а также аналогами нуклеозидов /«тройные» схемы комбинированной терапии/) свидетельствует о том, что *Ронколейкин® может быть рекомендован к применению в тех ситуациях, когда эффективность стандартной противовирусной терапии недостаточна или же использование интерферонотерапии в составе комплексного лечения больных противопоказано.*

Эффективность комбинированной этиопатогенетической терапии (препарат rIFN $\alpha$  + Ронколейкин®) у больных ХВГС сопоставима с эффективностью стандартной схемы противовирусной терапии с использованием в схеме «золотого стандарта» неpegилированных препаратов rIFN $\alpha$ , а у больных с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции и при HCV-инфекции 1 генотипа — значительно выше. Лечение больных ХВГС по названной схеме терапии может иметь меньшую продолжительность (16-20 недель).

Комбинированное лечение названными препаратами обычно переносится больными лучше, чем схемы стандартной терапии. Характерные для препаратов интерферонов побочные эффекты при назначении комбинации препарата rIFN $\alpha$  с Ронколейкином® не развиваются. Пациенты с резистентностью к интерферонам хорошо отвечают на подобную терапию, и комбинированное лечение у таких больных не менее эффективно. И, наконец, комбинированная терапия с включением Ронколейкина® фармакоэкономически привлекательна, так как значительно дешевле стандартной терапии при достаточной эффективности.

Помимо увеличения эффективности лечения и возможности назначения лечения пациентам, которым противовирусная терапия противопоказана, использование Ронколейкина® при лечении больных ХВГС позволяет добиваться активации клеточного звена иммунитета: у пациентов нормализуется число CD3-, CD4-, CD8-, CD25-позитивных лимфоцитов, восстанавливается нормальное значение иммунорегуляторного индекса, повышается содержание CD16-позитивных клеток. Эти данные должны расцениваться как достижение требуемого эффекта коррекции дисфункции иммунной системы, и этот эффект доказывает иммуноориентированность цитокинотерапии как компонента комплексного лечения.

Почему необходимо позитивно оценивать опыт выполненных пилотных клинических исследований и формулировать утверждение о целесообразности применения для лечения больных ХВГС обсуждаемых схем терапии? Дело не в том, что по своей природе дрозжей IL-2 является идеальным иммунокорректором для профилактики и лечения вторичной дисфункции иммунной системы с преобладанием депрессии T-клеточного звена, а, следовательно, любых иммунных расстройств депрессивной природы и нарушений иммунорегуляции,



завершающихся аутоповреждением, которые характерны для большинства больных ХВГС. Даже тот факт, что при комбинированной терапии с включением в лечение цитокиновых препаратов возможно управление процессами иммунного воспаления, которое столь важно в патогенезе ХВГС, тоже не является главным аргументом в обосновании перспектив применения Ронколейкина® и некоторых других цитокинов.

Определяющим обстоятельством оказываются проблемы, с которыми столкнулись при выборе и попытках оптимизации противовирусной терапии, алгоритм которой традиционно строится без учета иммунопатогенеза HCV-инфекции. Однако именно при этой инфекции особенности иммунопатогенеза — не издержка (при других инфекциях к этому уже привыкли и как будто бы во всем разобрались), а суть инфекционного процесса и ключ к пониманию многочисленных патологических проявлений, которые разворачиваются в ткани печени и в организме инфицированного в целом. Феномены и механизмы, которые определяют иммунопатогенез данной вирусной инфекции, лежат в основе большинства с трудом решаемых (а порой и вовсе неразрешимых) проблем лечения.

Очень долго специалисты спорили: надо ли вообще лечить больных ХВГС? А в это время «ласковый убийца» — HCV собирал армию для переброски в мир иной. Инициированный вирусом процесс необратимой трансформации печеночной ткани у ранее инфицированных неотвратно углублялся, и со временем летальный исход у этих больных был предрешен. С другой стороны, число вновь инфицируемых лиц при отсутствии лечения пациентов с латентной инфекцией (однако, уже хронической) в это время прогрессивно увеличивалось. Сегодня утверждают, что лечить надо тех HCV-инфицированных, у которых вирус пусть вяло, но реплицируется, и имеются минимальные признаки альтерации и воспаления в печени. И лечить надо такими лекарственными средствами, так и за такие деньги, чтобы добиться отсутствия вируса в организме пациента и чтобы при этом пациент остался жив.

Действительно, все вновь созданные лекарственные средства, которые при HCV-инфекции составляют базис современной противовирусной терапии, не сняли с повестки дня проблему побочных эффектов интерферонотерапии как основы лечения, напротив, усугуби-

ли эту проблему, а, 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 достигается эффективность их действия. В сравнении со своими обычными рекомбинантными предшественниками эти препараты еще хуже переносятся. И это притом, что во многих клинических ситуациях рекомендации стандартов лечения предлагают увеличивать вводимые дозы для комбинированных противовирусных лекарственных препаратов (увеличивать вдвое!), а затем увеличивать сроки их применения (теперь уже до двух лет непрерывной противовирусной терапии!). Как в этих случаях себя поведет система иммунитета, до этого уже и так не совсем состоятельная в реализации защитной функции по отношению к экспансии HCV? Это тайна за семью печатями.

Оказывается, что при следовании современным стандартам интерферонотерапии, изначально свойственные HCV-инфекции нарушения иммунитета углубляются, дисфункция захватывает все новые звенья систем иммунореактивности, повреждаются структурные компоненты разных уровней организации, иммунопатологические процессы становятся тотально системными, а вся иммунореактивность — дезорганизованной и извращенной. Напрашивается вывод о том, что при ХВГС наличие иммунопатологии очевидно, а средства адекватной коррекции явной дисфункции иммунной системы в составе стандартов комплексного лечения, к сожалению, отсутствуют. И это корень большинства неразрешимых клинических проблем. Вот краткий перечень этих проблем:

- псевдолатентность HCV-инфекции;
- внепеченочная персистенция HCV, включая персистенцию в клетках иммунной системы и нечувствительность ряда больных к проводимой противовирусной терапии (*отсутствие через 12 недель от начала стандартной противовирусной терапии раннего вирусологического ответа*),
- интенсификация HCV гибели иммунцитов по механизму апоптоза, уменьшение количества иммунокомпетентных клеток, развитие клеточной ареактивности — анергии;
- взаимообусловленность процесса персистенции вируса и вяло текущего воспаления со значимым иммунным компонентом, а также

выход воспалительных процессов в печеночной паренхиме из-под контроля иммунной системы (прогрессирующее развитие зон мононуклеарной инфильтрации в ткани печени и инициация процесса фиброобразования в печеночной ткани, инициация провоспалительного типа иммунной регуляции);

- участие локальных и системных иммунных механизмов в процессах повреждения и дегенерации ткани печени, усугубление этих процессов компонентами противовирусной терапии, нарастание дисбаланса цитокиновой регуляции и ятрогенная иммуносупрессия компонентами противовирусной терапии, а как итог — необходимость отмены терапии из-за расстройств гемопоэза;

- развитие признаков системной иммунодепрессии как механизма блокады нарастающей аутосенсibilизации (углубление региональной дисфункции, нарушение кроветворения);

- отсутствие в стандартной терапии средств коррекции углубляющихся иммунных расстройств;

- побочные эффекты интерферонотерапии.

## **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ХВГС СТАНДАРТНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ**

Хронический гепатит С отнесен к социально значимым заболеваниям, поэтому лечение больных с этой патологией должно осуществляться за счет бюджетных средств (Постановление Правительства РФ № 715, 2005 г. «О социально значимых заболеваниях»). Однако из-за высокой стоимости противовирусной терапии в условиях недостаточной государственной поддержки и слабого развития страховой медицины данное постановление правительства Российской Федерации не выполняется, и в большинстве случаев заботы по оплате диагностики и лечения ложатся непосредственно на пациентов. Это обстоятельство побуждает крайне внимательно относиться к возможности разумного сокращения затрат на лечение при сохранении эффективности терапии. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество потенциально эффективных при ХВГС лекарственных препаратов и разнообразных аналогов лекарств, которые входят в схемы «золотого стандарта». В этом плане особого внимания должны заслуживать подходы этиопатогенетической терапии с использованием относительно недорогих лекарственных препаратов российского производства и научных разработок отечественных ученых в направлении оптимизации схем «золотого стандарта». При этом речь идет не об использовании гепатопротективных лекарственных препаратов с сомнительными противовирусными эффектами, а о схемах комбинированной терапии, основанных на применении рекомбинантных цитокиновых препаратов (rIFN $\alpha$ /интераль/, rIL-2/ронколейкин/, rIFN $\gamma$ /ингарон/, rIL-1 $\beta$ /беталейкин/) и нуклеот(з)идных аналогов (рибамидил) от российских производителей.

Сравнение стоимости курсов монотерапии rIFN $\alpha$  (интрон-А) и Ронколейкином<sup>®</sup> с включением в анализ больных с разными генотипами, включая генотип 1b, при почти равной эффективности показывает, что курс лечения Ронколейкином<sup>®</sup> обходится в пять раз дешевле. Некоторые схемы лечения (например, монотерапия лекарственными препаратами индукторов интерфероногенеза/циклоферон/, монотерапия

Ронколейкином® или беталейкином) при использовании по показаниям у больных ХВГС с благоприятными предикторами эффективности подобной терапии имеют беспрецедентно низкую стоимость (Журкин, А. Т. и соавт., 2001; Склад Л. Ф. и соавт., 2003; Радченко В. Г. и соавт., 2004; Кетлинская О. С. и соавт., 2007) — в десятки раз ниже стоимости схемы «золотого стандарта» с включением импортных препаратов пегилированных интерферонов и нуклеот(з)идных аналогов, а возможность комбинирования названных препаратов с rIFN $\alpha$ , rIFN $\gamma$  и рибавирином от российских производителей позволяет повысить эффективность лечения до вполне приемлемых показателей успешности терапии.

Фармакоэкономическая оценка по критерию «*эффективность — стоимость*» указывает, что высокая стоимость схемы «золотого стандарта» на основе пегилированных интерферонов и рибавирина не пропорциональна повышению их эффективности в сравнении с монотерапией rIFN $\alpha$ , а тем более с комбинированной терапией индукторами интерфероногенеза и метаболическими лекарственными средствами.

В. М. Мицурой и Е. Л. Красавцевым (2008) был проведен фармакоэкономический анализ нескольких современных схем лечения больных с ХВГС, результаты которого выявили тенденции, приводимые ниже.

**Схема 1. Монотерапия обычными препаратами rIFN $\alpha$ .** Использовали препарат реальдирон, назначали в стандартной дозе (3 млн. МЕ) 3 раза в неделю на протяжении 48 недель. Эффективность схемы у пациентов с ХВГС всех генотипов по критериям стойкого вирусологического ответа около 20%. Стоимость курса лечения около 2740\$. Соотношение затраты/эффективность =  $2740/0,2 = 13700\$$ .

**Схема 2. Монотерапия обычными препаратами rIFN $\alpha$  с началом лечения в высокой дозе.** Использовали препарат реальдирон, назначали первые 12 недель в дозе 3 млн. МЕ 6 раз в неделю, а затем на протяжении 36 недель в той же дозе 3 раза в неделю. Эффективность схемы у пациентов с ХВГС всех генотипов по критериям стойкого вирусологического ответа 40%. Стоимость курса лечения около 3420\$. Соотношение затраты/эффективность =  $3420/0,4 = 8550\$$ .

**Схема 3. Монотерапия препаратами пегилированного интерферона.** Использовали препарат пегинтрон. Препарат вводили 1 раз в неделю, продолжительность курса составила 48 недель. Эффективность схемы у пациентов с ХВГС всех генотипов по критериям стой-

кого вирусологического ответа 30%. Стоимость курса лечения около 16800\$. Соотношение затраты/эффективность =  $16800/0,3 = 56000\$$ .

**Схема 4. Комбинированная терапия (непегилированный препарат rIFN $\alpha$  + препарат рибавирина).** Использовали препарат реальдерон, назначали в стандартной дозе (3 млн. МЕ) 3 раза в неделю на протяжении 48 недель. В комбинированной терапии использовали также наиболее доступный нуклеотидный аналог — противовирусный препарат российского производства рибамидил, в суточной дозе 1000 мг (5 таблеток) ежедневно на протяжении 48 недель. Эффективность схемы у пациентов с ХВГС всех генотипов по критериям стойкого вирусологического ответа 40%. Стоимость курса лечения препаратом rIFN $\alpha$  около 2740\$. Стоимость курса лечения рибамидилом около 3510\$. Суммарная стоимость курса комбинированной терапии  $2740 + 3510 = 6250\$$ . Соотношение затраты/эффективность =  $6250/0,4 = 15630\$$ .

**Схема 5. Комбинированная терапия (пегилированный препарат rIFN $\alpha$  + препарат рибавирина).** Использовали препарат ПегИнтрон. Препарат вводили 1 раз в неделю, продолжительность курса составила 48 недель. В комбинированном лечении использовали также наиболее доступный нуклеотидный аналог — противовирусный препарат российского производства рибамидил, в суточной дозе 1000 мг (5 таблеток) ежедневно на протяжении 48 недель. Эффективность схемы у пациентов с ХВГС с преобладанием генотипа 1b по критериям стойкого вирусологического ответа 56% (максимально достижимый показатель для смешанной группы). Стоимость курса Пегинтрона около 16800\$. Стоимость курса лечения рибамидилом около 3510\$. Суммарная стоимость курса комбинированной терапии  $16800 + 3510 = 20310\$$ . Соотношение затраты/эффективность =  $20310/0,56 = 36270\$$ .

**Схема 6. Комбинированная терапия (непегилированный препарат rIFN $\alpha$  + препарат rIL-2).** Использовали препарат реальдерон, назначали в стандартной дозе (3 млн. МЕ) 3 раза в неделю на протяжении 48 недель. При проведении комбинированного лечения в состав терапии вводили также дрожжевой rIL-2 — препарат Ронколейкин<sup>®</sup>, который назначали в количестве 16 внутривенных инфузий в дозе 0,5 мг на введение один раз в неделю на протяжении первых 16 недель интерферонотерапии (или 2 раза в неделю на протяжении первых 8 недель интерферонотерапии). Эффективность схемы у пациен-

тов с ХВГС всех генотипов по критериям стойкого вирусологического ответа 30%. Стоимость курса лечения препаратом rIFN $\alpha$  около 2740 \$. Стоимость курса лечения препаратом Ронколейкин<sup>®</sup> около 320 \$. Суммарная стоимость курса комбинированной терапии 2740+320=3060 \$. Соотношение затраты/эффективность = 3060/0,3 = **10200 \$**.

Если принять во внимание изменение курса доллара и евро по отношению к рублю, а также ценовую политику фирм производителей импортных противовирусных препаратов, то по нашим оценкам стоимость курса монотерапии препаратами пегилированного интерферона составит сегодня около 22000 \$, а соотношение затраты/эффективность соответственно 22000/0,3 = **73333 \$**. Стоимость же комбинированной терапии (пегилированный препарат rIFN $\alpha$  + препарат рибавирин) в настоящее время будет складываться из стоимости Пегинтрона на курс терапии около 19200 \$ и стоимости рибамидила на курс около 3510 \$. Суммарная стоимость курса комбинированной терапии составит сегодня 19200 + 3510 = 22710 \$, а соотношение затраты/эффективность = 22710/0,56 = **40554 \$**.

Видно, что **максимальную фармакоэкономическую эффективность имеют: схема монотерапии обычными препаратами rIFN $\alpha$  с началом лечения в высокой дозе и схема комбинированной терапии непегилированным препаратом rIFN $\alpha$  + препарат Ронколейкин<sup>®</sup>.**

В приводимых выше расчетах не учтены дополнительные критерии эффективности, которые должны учитываться в случае комбинированного применения препарата rIFN $\alpha$  и Ронколейкина<sup>®</sup>: снижение побочных эффектов интерферонотерапии и улучшение качества жизни больных ХВГС. Очевидные перспективы имеет и сочетание этих двух оптимальных алгоритмов — начало интерферонотерапии в высоких дозах с одновременным назначением Ронколейкина<sup>®</sup>. В этом случае можно рассчитывать на повышение эффективности лечения и существенное уменьшение его продолжительности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. 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. — Том 1, №2. — С. 109.
3. Егорова В. Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в педиатрической практике./В. Н. Егорова, И. В. Бабаченко, М. В. Дегтярева, А. М. Попович // СПб: изд-во «Альтер Эго», 2008. — 44 с.
4. Егорова В. Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения./В. Н. Егорова, А. М. Попович, И. В. Бабаченко — Санкт-Петербург: «Издательский Дом» «Новости правопорядка», 2009. — 64 с.
5. Жданов К. В. Предварительные результаты терапевтической эффективности Ронколейкина у больных хроническим вирусным гепатитом С./К. В. Жданов, Д. А. Гусев // VII Всеросс. научный форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Материалы симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». СПб, 2003. — С. 44-45.
6. 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. — С. 39-42.
7. 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 // Научно-практ. конф. «Гепатит С (Российский консенсус)». Москва, 2000. Тезисы докладов. — С. 26.
8. 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. // Научно-практ. конф. «Современная фармакотерапия: цитокины». Минск, БелГИУВ, 2000. Материалы. — С. 3-8.
9. 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 // Медицинская иммунология. — 2001. — Том 3, №2. — С. 317.
10. Журкин А. Т. Монотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 (ронколейкин) больных хроническим гепатитом С./А. Т. Журкин, С. Л. Фирсов, И. В. Хомченко // Клиническая медицина. — 2002. — № 11. — С. 50-55.
11. Журкин А. Т. Вирусные гепатиты. Учебное пособие./А. Т. Журкин — Санкт-Петербург, 2004. — 62 с.
12. Каминский А. В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты парентеральных гепатитов./А. В. Каминский, Л. Ф. Скляр, О. Г. Полушин, Е. В. Марке-



- лова, В. А. Иванис, А. Ф. Попов, В. А. Алейников — Владивосток: Изд-во «Медицина ДВ», 2005. — 100 с.
13. Кетлинская О. С. Фармакоэкономическая оценка при совершенствовании стандарта терапии больных хроническим вирусным гепатитом./О. С. Кетлинская, С. Н. Коваленко, С. Н. Комиссаров и др. // Вестник СПб ГМА им И. И. Мечникова. — 2007. — №4 (8). — С. 276-277.
  14. Козлов В. К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин®. Пособие для врачей./В. К. Козлов // СПб: изд. СПбГУ, 2001. — 24 с.
  15. Козлов В. К. Коррекция дисфункций иммунной системы Ронколейкином®./В. К. Козлов, М. Ф. Лебедев, В. Н. Егорова // Terra Medica. — 2001. — №2. — С. 12-14.
  16. Козлов В. К. Дисфункции иммунной системы и патогенетическая иммуноориентированная терапия цитокинами./В. К. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №2. — С. 34.
  17. Козлов В. К. Дисфункции иммунной системы и принципы их коррекции Ронколейкином./В. К. Козлов, М. Ф. Лебедев, В. Н. Егорова // В сб. «Опportunистические инфекции: проблемы и перспективы»./Под общ. ред. проф. Ю. В. Редькина, канд. мед. наук. О. А. Мирошника и докт. мед. наук. В. В. Лобова. — Омск: Омская медицинская академия, 2002. — С. 56-61.
  18. Козлов В. К. Ронколейкин®: биологическая активность, иммунокорригирующая эффективность и клиническое применение./В. К. Козлов // Справочник по иммунотерапии для практикующего врача. — СПб: изд. «Диалог», 2002. — С. 166-196.
  19. Козлов В. К. Ронколейкин®: биологическая активность, иммунокорригирующая эффективность и клиническое применение./В. К. Козлов — СПб.: Изд-во СПб университета, 2002. — 81 с.
  20. Козлов В. К. Современная стратегия комплексного лечения больных хроническими вирусными гепатитами: направления и средства./В. К. Козлов, В. В. Стельмах, В. Г. Радченко // Международный Евро-Азиатский конгресс по инфекционным болезням «Актуальные вопросы гепатологии». Витебск, 2008. Материалы 7 междунар. симпозиума гепатологов Беларуси (в двух томах). — Том 2. — С. 97-98.
  21. Козлов В. К. Ронколейкин в современной стратегии комплексного лечения больных хроническим гепатитом С./В. К. Козлов, В. В. Стельмах // // Международный Евро-Азиатский конгресс по инфекционным болезням «Актуальные вопросы гепатологии»: Материалы 7 междунар. симпозиума: гепатологов Беларуси (Витебск, 2008): в 2 т./редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]. — Гродно: ГрГГМУ, 2008. — Том 2. — С. 99-101.
  22. Козлов В. К. Современная стратегия комплексного лечения HCV-инфекции. Пособие для врачей./В. К. Козлов, В. В. Стельмах, В. Г. Радченко — Санкт-Петербург: Диалект, 2008. — 80 с.
  23. Козлов В. К. Иммунопатогенез HCV-инфекции и средства оптимизации комплексной терапии./В. К. Козлов, В. В. Стельмах // Объединённый иммунологический

- форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. — Российский иммунологический журнал. — 2008. — Том 2 (11), №2-3. — С. 266.
24. Козлов В. К. Современная стратегия комплексного лечения больных хроническими вирусными гепатитами: направления и средства, эффективность, перспективы оптимизации. / В. К. Козлов, В. В. Стельмах, В. Г. Радченко // Объединённый иммунологический форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. — Российский иммунологический журнал. — 2008. — Том 2 (11), №2-3. — С. 266.
25. Курманова Г. М. Лечение хронических вирусных гепатитов препаратами цитокинов. Пособие для врачей. / Г. М. Курманова, К. Б. Курманова, Ш. С. Садыкова — Алматы, 2008. — 46 с.
26. 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.
27. Маханбетова А. К. Клинико-иммунологическая характеристика внепечёночных проявлений HBV- и HCV-инфекций и особенности лечения цитокинами. / А. К. Маханбетова // Автореферат дисс. .... канд. мед. наук. — Алматы, Казахстан, 2005. — 28с.
28. Мицура В. М. Значение показателей иммунного статуса в оценке эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С. / В. М. Мицура // Автореферат дисс. .... канд. мед. наук. — Минск, 2004. — 22 с.
29. 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.
30. Мицура В. М. Использование анализа «затраты-эффективность» для оценки различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С. / В. М. Мицура, Е. Л. Красавцев // Международный Евро-Азиатский конгресс по инфекционным болезням «Актуальные вопросы гепатологии»: Материалы 7 междунар. симпозиума: гепатологов Беларуси (Витебск, 2008): в 2 т. / редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]. — Гродно: ГрГГМУ, 2008. — Том 2. — С. 132-134.
31. Мицура В. М. Взаимосвязь параметров клеточного иммунитета и вирусной нагрузки при хроническом гепатите С. / В. М. Мицура, Н. В. Иванова // Международный Евро-Азиатский конгресс по инфекционным болезням «Актуальные вопросы гепатологии»: Материалы 7 междунар. симпозиума: гепатологов Беларуси (Витебск, 2008): в 2 т. / редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]. — Гродно: ГрГГМУ, 2008. — Том 2. — С. 129-130.
32. 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.
33. Скляр Л. Ф. Цитокинотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С. / Л. Ф. Скляр, Е. В. Маркелова // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1, №4. — С. 43-46.

34. Скляр Л. Ф. Клинико-иммунологическая эффективность применения ронколейкина при лечении хронического вирусного гепатита С./Л. Ф. Скляр, Е. В. Маркелова // *Здравоохранение Урала*. — 2002. — № 5 (11). — С. 39-43.
35. Скляр Л. Ф. Иммунотерапия Ронколейкином хронического вирусного гепатита С. Методические рекомендации./Л. Ф. Скляр, В. А. Иванис, Е. В. Маркелова — Владивосток, 2003. — 36 с.
36. Скляр Л. Ф. Система цитокинов и показатели оксидативного стресса при хроническом гепатите «С» с учётом иммунокорригирующей терапии./Л. Ф. Скляр // *Автореф. дисс. .... докт. мед. наук*. — Владивосток, 2006. — 50 с.
37. 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.
38. Стельмах В. В. Предикторы эффективности этиопатогенетической терапии в выборе стратегии и алгоритмов оптимизации лечения при хронических вирусных гепатитах./В. В. Стельмах, В. К. Козлов, В. Г. Радченко // *Международный Евро-Азиатский конгресс по инфекционным болезням «Актуальные вопросы гепатологии»: Материалы 7 междунар. симпозиума: гепатологов Беларуси (Витебск, 2008): в 2 т./редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]*. — Гродно: ГрГГМУ, 2008. — Том 2. — С. 191.
39. Тимченко В. Н. Применение иммунокорригирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов С гемоконтактным механизмом передачи у детей./В. Н. Тимченко, И. В. Бабаченко, И. В. Ульянова, Г. С. Тюленева // *Цитокины и воспаление*. — 2002. — Том 1, № 2. — С. 131.
40. 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.
41. Ульянова И. В. Опыт использования рекомбинантного интерлейкина-2 у детей, больных вирусными гепатитами «В» и «С»./И. В. Ульянова // *Int. J. Immunorehabilitation*. — 2003. — Том 5, № 2. — С. 197.
42. Katayama K. Immunological response to interferone-gamma priming prior to interferone-alfa treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viral clearance./K. Katayama, A. Kasahara, Y. Sasaki et al. // *J. Viral. Hepatol.* — 2001. — Vol. 8, N 3. — P. 180-185.
43. Thomas H. C/Future approaches to treatment of chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection./H/C/Thomas, L. A/Waters // *J. Viral. Hepatol.* — 1997. — Vol. 4. — Suppl. 2. — P. 92-97.

Подписано в печать 21.10.09  
Формат 60×90/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times. Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,75  
Тираж 1000 экз. Заказ №2110\_1  
Отпечатано в типографии «Альтер Эго»  
199155, г. Санкт-Петербург, пер. Декабристов, д. 7, лит Н