

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

**ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА®
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

Методические рекомендации

*Гомель
2004*

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

**ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА®
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

Методические рекомендации

*Гомель
2004*

УДК 616.36-002-036.12+616-097]:615.37

В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.Л. Красавцев

Применение Ронколейкина® в комплексной терапии хронического гепатита С. Методические рекомендации. Гомель. – 2004. – 34 с.

В методических рекомендациях представлены данные об иммунопатогенезе хронической HCV-инфекции, приведен обзор современных схем лечения хронического гепатита С. Указаны достоинства и недостатки имеющихся схем терапии, в том числе развитие иммунных нарушений у больных ХГС, получающих интерферонотерапию. На основании собственных научных исследований, проведенных коллективом кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, доказана необходимость иммунокоррекции рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин®) при интерферонотерапии хронического гепатита С, приведены результаты клинической и иммунологической эффективности комбинированной терапии (α -интерферон + Ронколейкин®). Проведенный фармакоэкономический анализ показал экономическую целесообразность использования комбинированной (α -интерферон и Ронколейкин®) терапии в лечении больных хроническим гепатитом С.

Методические рекомендации могут быть рекомендованы к использованию в практической работе врачами различных специальностей: гепатологами, инфекционистами, иммунологами, а также студентами медицинских вузов.

Рецензенты:

д.м.н. Калинин А.Л.

к.м.н., доцент Тарасюк И.В.

Методические рекомендации рассмотрены на заседании совета Гомельского государственного медицинского университета и рекомендованы к использованию. Протокол № 07, 30 июня 2004 г.

Содержание

Список сокращений	4
1. Введение	5
2. Механизмы иммунопатогенеза ХГС	7
3. Современные схемы лечения ХГС, их недостатки.....	16
4. Перспективы совершенствования терапии ХГС	22
5. Обоснование применения Ронколейкина® при ХГС ..	25
6. Характеристика препарата Ронколейкин ®	27
7. Опыт применения рИЛ-2 при ХГС	29
8. Применение Ронколейкина® в комбинации с ИФН ..	33
9. Сравнительный фармакоэкономический анализ эффективности комбинированной (Ронколейкин® + α -интерферон) схемы терапии ХГС	40
10. Заключение	43
11. Список литературы.....	46
12. ПРИЛОЖЕНИЕ	48

Список сокращений

АЛТ	аланинаминотрансфераза
анти-НСV	антитела к вирусу гепатита С
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ИДС	иммунодефицитное состояние
ИЛ	интерлейкин
ИРИ	иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс)
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН	интерферон
ОВГ-С	острый вирусный гепатит С
ПЭГ-ИФН- α	α -ИФН, связанный с полиэтиленгликолем (пегилированный)
ПЦР	полимеразная цепная реакция
рИЛ-2	ркомбинантный интерлейкин-2
РНК	рибонуклеиновая кислота
Тх	Т-лимфоциты-хелперы
ФНО	фактор некроза опухоли
ХГС	хронический гепатит С
ЦТЛ	цитотоксические лимфоциты
CD	кластер дифференцировки лимфоцитов
НСV	вирус гепатита С

1. Введение

Хронический гепатит С (ХГС) представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения в связи с частотой распространения, неуклонным ростом заболеваемости, высоким риском трансформации в цирроз печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы. Считается, что в мире инфицировано вирусом гепатита С (HCV) около 200 млн человек, пораженность населения в некоторых странах достигает 15%. Примерно 1% населения Республики Беларусь инфицированы вирусом гепатита С, что составляет около 100 000 человек, из которых около 10% имеют манифестные формы инфекции [Жаворонок С.В. и др., 1998]. В Российской Федерации частота обнаружения антител к антигенам HCV в сыворотках крови доноров составляет в среднем 2-4% [Львов Д.К. и др., 1997].

Вирус гепатита С был идентифицирован только в 1989 году, после чего и началось активное изучение HCV-инфекции, являющейся одной из причин развития хронических диффузных заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Частота хронизации HCV-инфекции достигает 70-80%. Имеются определенные достижения в диагностике и лечении хронического гепатита С. Однако, в этой области остается много нерешенных вопросов. Так, например, продолжают обсуждаться как диагностические методы, позволяющие надежно распознавать данное заболевание, так и подходы к его лечению.

У большинства людей, перенесших вирусный гепатит С, иммунная система оказывается неспособной элиминировать вирус, что позволяет ему длительно реплицироваться в гепатоцитах и ряде других клеток. При этом пациенты имеют выраженный гуморальный и клеточный иммунный ответ, как на структурные, так и на неструктурные белки вируса. В острую фазу гепатита С показана прямая зависимость исходов в выздоровление или хронизацию от разной активности клеточного звена иммунитета. В то же время значение факторов гуморального и клеточного иммунитета и роль цитокинов в патогенезе ХГС изучены еще недостаточно.

В клинической практике на данном этапе наиболее эффективными при ХГС считаются препараты интерферона- α , дающие до 25% случаев стойкой ремиссии только при условии тщательного подбора больных, удовлетворяющих всем условиям такой терапии. Применение комбинированной терапии с рибавирином повышает эффективность лечения до 40%. Интерферонотерапия как разновидность иммунотерапии должна базироваться на адекватной оценке иммунного статуса. Исследование роли иммунной системы в процессе этиотропной терапии имеет особое значение, так как показано, что неэффективность интерферонотерапии зачастую связана с иммунными нарушениями у больных ХГС.

В настоящее время, учитывая сложность, дороговизну, побочные эффекты и недостаточную результативность интерферонотерапии, остается актуальным поиск новых подходов к лечению ХГС. Использование иммуномодулирующей терапии, в том числе цитокинотерапии, в комплексном лечении больных ХГС приобретает большой теоретический и практический интерес.

Авторы выражают благодарность фирме «Биотех» (Санкт-Петербург) за помощь в поиске литературных источников по теме работы и безвозмездное предоставление иммуноферментных тест-систем для определения уровней цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α ; а также доценту кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской педиатрической Академии Бабаченко И.В. за содействие в обсуждении полученных данных.

2. Механизмы иммунопатогенеза ХГС

В настоящее время доказана возможность репликации HCV не только в гепатоцитах, но и в периферических мононуклеарных клетках крови, в нейтрофилах, эритроцитах, тромбоцитах, в клетках костного мозга, селезенки и лимфатических узлов. Частота выявления РНК HCV в лимфоцитах периферической крови у больных ХГС составляет 64%. Получены также данные, не исключающие возможность репликации HCV в других органах и тканях [Лакина Е.И., Куш А.А., 2002]. Репликация HCV не коррелирует с активностью ХГС, оцениваемой по уровню повышения АЛТ и индексу гистологической активности, что свидетельствует о том, что вирус может реплицироваться, не вызывая серьезных повреждений в ткани печени. Преимущественно невысокий уровень АЛТ при ХГС объясняется тем, что АЛТ является внутриклеточным ферментом, и увеличение его показателей отражает цитолиз гепатоцитов, т.е. гибель клетки путем колликативного некроза. При ХГС крайне редко развиваются некрозы такого типа, более типична апоптотическая трансформация или дегенеративные изменения, не сопровождающиеся длительным временем разрушением цитолеммы [Непомнящих Г.И. и др., 2003].

Генотипы HCV с различной частотой встречаются в разных регионах мира. Основные генотипы - 1, 2, 3 (особенно их подтипы 1a, 1b, 2a, 2b, 3a) - широко распространены в мире, преимущественно в Америке, Западной Европе, на Дальнем Востоке (с преобладанием 1a в Северной Америке и на севере Европы, в то время как 1b - в Японии, на юге и востоке Европы). В Беларуси и России преобладает генотип 1b, который составлял в различных регионах от 50 до 83% всех изолятов [Львов Д.К. и др., 1997; Калинин А.Л. и др., 1998]. В последние годы возрос удельный вес генотипа 3a, который связывают с распространением шприцевой наркомании [Мукомолов С.Л. и др., 2001]. Генотипы вируса, по-видимому, различаются по иммуногенности и влияют на течение HCV-инфекции и результаты лечения. При генотипах 1a и, в особенности, 1b, преобладающих в нашем регионе,

отмечается преимущественная резистентность к интерферону. Кроме того, при ХГС, обусловленном HCV генотипа 1b, зачастую концентрация РНК HCV в крови больных выше, что также способствует неэффективности интерферонотерапии.

Поскольку HCV, как и другие вирусы, является внутриклеточным паразитом, наибольшее значение в защите организма хозяина имеет клеточный специфический иммунный ответ. При HCV-инфекции он, как и гуморальный, носит поликлональный и мультиспецифический характер. Исследования последних лет, свидетельствующие о присутствии в клетках печени вирусспецифических Т-лимфоцитов, повышении уровня виремии и развитии фульминантных форм гепатита на фоне иммуносупрессивной терапии, подтвердили иммуноопосредованный патогенез гепатита С [Fiore G. et al., 1997; Rehermann B., 1999]. Данные о Т-клеточном ответе, полученные при изучении иммунных клеток периферической крови *in vitro* могут лишь частично отражать иммунные события в ткани печени, являющейся, по-видимому, местом преимущественного присутствия Т-клеток в острой фазе инфекции [Mondelli M., 1996; Tran A., 1997].

Многие авторы описывают количественные нарушения иммунных клеток при ХГС: снижение количества Т-лимфоцитов (CD3), CD4+, CD8+ и CD16+ клеток со снижением иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) и повышением количества В-лимфоцитов и малодифференцированных 0-лимфоцитов [Абдукадырова М.А., 2002; Бондаренко А.Л. и др., 2002]. Преобладание Т-супрессорной активности над Т-хелперной характерно для хронических вирусных гепатитов, а дефицит Т-супрессоров часто выявляется при аутоиммунном гепатите [Будеверов А.О., 1998]. Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс) может отражать тяжесть клинического течения хронических заболеваний печени [Подымова С.Д. и др., 1996].

Ключевую роль в иммунопатогенезе ХГС отводят недостаточности и качественным особенностям CD4+ Т-хелперного ответа на ранних этапах инфекции [Eckels D.D. et al., 2000]. Как известно, для активации CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов необходимо распознавание ими вирусных антигенных пептидов,

представленных молекулами главного комплекса гистосовместимости человека HLA II класса на поверхностной мембране антиген-презентирующих клеток (макрофагов, дендритических клеток, В-лимфоцитов) [3].

У лиц с различным исходом ОБГ-С показано, что интенсивность CD4+ Т-клеточного ответа к антигенам HCV в целом, а также преимущественная продукция Т-хелперов 1-го типа коррелируют с саморазрешением инфекции [Gerlach J.T. et al., 1999; Cooper S. et al., 1999]. Элиминация вируса произошла у пациентов, у которых обнаруживался интенсивный Тх ответ на широкий спектр вирусных белков и повышенный уровень цитокинов Тх1 клеток. При хронизации ОБГ-С наблюдается слабый CD4+ Т-клеточный ответ и обратное соотношение числа Т-хелперов (преобладание количества Т-хелперов 2-го типа) и продуцируемых ими цитокинов [Missale G. et al., 1996; Eckels D.D. et al., 2000]. У хронически HCV-инфицированных пациентов значительно увеличено содержание вирусспецифических Тх2 клеток и их цитокинов [Курамшин Д.Х. и др., 2001; Tsai S.L. et al., 1997]. При саморазрешившейся острой HCV-инфекции вирус-специфические CD4+ Т-лимфоциты-хелперы и цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты продолжают длительное время обнаруживаться в периферической крови (даже после исчезновения анти-HCV) [Naoumov N.V., 1999; Diepolder H.M., 1996]. Характеристика этого HCV-специфического Т-клеточного ответа, поддерживаемого Т-хелперами 1-го типа, позволяет предполагать, что клиническое и вирусологическое саморазрешение HCV-инфекции, по-видимому, не означает полной эрадикации вируса, персистенция которого в минимальных количествах сохраняется под контролем иммунного ответа, а также позволяют предположить существование долгоживущих Тх клеток памяти [Imada K. et al., 1997; Pape G.R. et al., 1999].

Процессы пролиферации, дифференцировки и функциональную активность всех иммунокомпетентных клеток контролируют цитокины, которые синтезируются моноцитами (макрофагами, Т-хелперами) и, в меньшей степени нейтрофилами, В-лимфоцитами, натуральными киллерами и Т-лимфоцитами цитоток-

сической субпопуляции. Учитывая подавляющий уровень цитокинопродукции, моноциты и Т-хелперные лимфоциты относятся к основным иммунорегуляторным клеткам. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток, не проявляя поэтому системных эффектов [11].

Известно, что характер иммунного ответа зависит от доминирующего участия клонов CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов (Тх) 1-го (Тх1) или 2-го (Тх2) типа, которые различаются по продуцируемым ими цитокинам и роли в стимулировании развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу. Активация Тх1, продуцирующих интерферон γ (ИФН- γ), интерлейкин-2 (ИЛ-2), ФНО- α и - β , ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в защите от внутриклеточных возбудителей, включая вирусы [3; Носик Н.Н., 2000]. Тх2 секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-13, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета. Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Тх1 и Тх2, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов. Дефекты цитокиновой сети связаны, как правило, с негативным влиянием Тх1 и Тх2 на активацию противоположных клонов (реципрокные отношения). Одновременное включение функций Тх1 и Тх2 тормозит развитие любой формы иммунного ответа и приводит к внешним признакам недостаточности иммунной функции либо иммунодефицита, что нередко наблюдается при патологических состояниях [11].

В зависимости от влияния на воспалительный процесс цитокины разделяют на провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10). При хронических вирусных заболеваниях, в том числе ХГС, показана длительная активация макрофагов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, однако их патогенетическое и клиническое значение изучено еще крайне недостаточно [Ивашкин В.Т., 1998; Лукина Е.А., 1998]. Активация продукции провоспалительных цитокинов характерна и для латентных форм ХГС [Жданов К.В., 2000]. Цитокины крови

инактивируются в печени. Нарушение этой инактивации при болезнях печени может служить причиной иммунных нарушений [Шерлок Ш. и др., 1999]. HCV способен ингибировать активность мРНК ряда цитокинов (α -ИФН, γ -ИФН, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6), и активировать мРНК ИЛ-8, что может являться причиной неэффективности препаратов интерферона, как показано в культурах клеток [Вершинина М.Ю. и др., 2003].

Исследованиями последних лет показано, что нарушение баланса продукции цитокинов T α 1/T α 2 клетками играет важную роль в иммунопатогенезе HCV-инфекции, способствуя нарушению лизиса зараженных гепатоцитов и элиминации вирусных частиц с развитием хронического воспаления [Буеверов А.О., 1998]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что преимущественное участие цитокинов, продуцируемых T α 2 клетками, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса при HCV-инфекции, а T α 1 - со спонтанным выздоровлением при ОГС и элиминацией возбудителя [Ивашкин В.Т. и др., 2001; Fan X.G. et al., 1998]. При ХГС также предполагается, что более выраженный T α 1-ответ соответствует более благоприятному течению болезни с меньшей выраженностью воспаления и способен контролировать вирусную нагрузку [Rehermann В., 1999].

Цитокины, вырабатываемые T α 1 (ИЛ-2 и ИФН- γ), принимают участие в клеточном иммунном ответе и ассоциируются с защитным антивирусным эффектом [Носик Н.Н., 2000]. Недостаток продукции ИЛ-2 может способствовать хронизации HCV-инфекции [Eckels D.D. et al., 1999]. В то же время, преобладание T α 2- цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10), которые усиливают гуморальный иммунный ответ, может вести к утяжелению течения заболевания и переходу его в хроническую форму [Cacciarelli T.V. et al., 1996]. Поэтому при ХГС очень важен цитокиновый профиль, его дисбаланс между T α 1 и T α 2, который может иметь патогенетическое значение и играть роль при хронизации гепатита С [Bertoletti A. et al., 1997; Fan X.G. et al., 1998]. Установлено, что концентрация растворимого рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2р) при ХГС значительно возрастает по сравнению с контролем. Его уровень увеличивается при нарастании тяжести по-

ражения печени: он существенно выше у лиц с ХГС, циррозом печени, больных гепатоцеллюлярной карциномой, чем у бессимптомных вирусоносителей. Поэтому ИЛ-2p может служить маркером активности процесса и степени повреждения печени. [Приймаги Л.С. и др., 2002; Gessoni G. et al., 1998; Sugimoto H. et al., 1996].

Показано, что у больных ХГС преобладает вирус-специфический Тх2-ответ, направленный на регуляцию активности В-клеток по продукции протективных антител. В результате на фоне повышенной продукции цитокинов, синтезируемых Тх2 (ИЛ-4 и ИЛ-10) происходит снижение синтеза цитокинов, синтезируемых Тх1, в частности, ИФН- γ , ИЛ-2 и ИЛ-12, что является одним из механизмов нарушения адекватного иммунологического реагирования при HCV-инфекции [Курамшин Д.Х. и др., 2001].

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) активирует Т- и В-лимфоциты, естественные клетки-киллеры, опосредует гепатотоксический эффект, принимает участие в апоптозе поврежденных (в том числе вирусом) клеток. Повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови характеризует процессы воспаления и элиминации клеток путем прямой цитотоксичности или апоптоза. При ряде воспалительных и аутоиммунных заболеваний уровень ФНО- α отражает тяжесть патологического процесса [3]. При ХГС сывороточные уровни ФНО- α отражают прогрессирование воспалительных изменений в биоптатах печени [Neuman M.G. et al., 2002]. Повышенный уровень ФНО- α у больных ХГС коррелирует с маркерами гепатоцеллюлярного повреждения и содержанием АЛТ [Маммаев С.Н., 2001]. Избыточная секреция ФНО- α приводит к гепатомегалии, апоптозу гепатоцитов, холестазу и гипербилирубинемии [Ивашкин В.Т., 1998].

ИЛ-1 β продуцируется мононуклеарами периферической крови. Повышение ИЛ-1 β в сыворотке крови сопутствует целому ряду заболеваний воспалительного и аутоиммунного характера [3]. ФНО- α и ИЛ-1 β способны активировать звездчатые клетки печени, играющие ключевую роль в фиброгенезе печени. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β способствуют развитию жировой инфильтрации печени, холестазу и могут подавлять регенерацию пече-

ночной ткани [Ивашкин В.Т., 1998; Пинцани М., 2002; Varoni G.S. et al., 1999].

Средние значения ИЛ-1 α и ФНО- α были выше у детей с хроническими вирусными гепатитами, чем с острыми. Уровень ИЛ-2, напротив, выше у детей с острыми вирусными гепатитами, чем с хроническими. При хронических вирусных гепатитах отмечены положительные корреляции ИЛ-1 α и ФНО- α между собой, а также каждого из этих цитокинов с уровнями АСТ и АЛТ [Сабитов А.У., Русинова Д.С., 2003]. Это указывает на важную роль провоспалительных цитокинов в механизмах хронизации вирусных гепатитов.

ИЛ-4 – представитель противовоспалительных цитокинов. Повышение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови сопровождается системный Тх2-ответ, что встречается при аллергических реакциях и при хронических вирусных инфекциях [3, 11].

ИЛ-2 – регуляторный цитокин, способный компенсировать проявления иммунной недостаточности, восстанавливать баланс Тх1 и Тх2 – лимфоцитов, что ведет к регуляции продукции противо- и провоспалительных цитокинов. ИЛ-2, являясь регуляторным цитокином, способствующим пролиферации и дифференцировке Т-хелперов по 1 типу и регулирующий продукцию противо- и провоспалительных цитокинов, уменьшает выработку ФНО- α и ИЛ-1 β , которые активируют звездчатые клетки печени, участвующие в процессах фиброгенеза, и способствуют жировой инфильтрации печени и подавлению регенерации печеночной ткани [Егорова В.Н., Попович А.М., 2004]. ИЛ-2 служит ростовым фактором для CD4+ (Тх1 и Тх2), а также CD8+ Т-лимфоцитов, которые пролиферируют под действием ИЛ-2. В отличие от ИЛ-4, способного стимулировать пролиферацию только CD4+ Тх2 клона, ИЛ-2 является ростовым фактором для обоих типов CD4+. CD4+ Тх1 также продуцируют ИЛ-2, который является для них аутокринным ростовым фактором, тогда как CD8+ не продуцируют данный цитокин, однако отвечают на его действие [3]. Снижение индуцированной продукции ИЛ-2 является одной из характеристик Т-клеточного иммунодефицита [11].

Дефицит продукции ИЛ-2 часто определяется при ХГС [2; Яговдик-Тележная Е.Н., 1999; Ярилин А.А., 1997]. Однако некоторые авторы указывают на повышение сывороточных концентраций ИЛ-2 у больных ХГС [Cacciarelli T.V. et al., 1996; Fan X.G. et al., 1998; Spanakis N.E. et al., 2002]. Введение интерферона альфа-2b вызывает кратковременное повышение сывороточной концентрации ИЛ-2, особенно у пациентов, впоследствии ответивших на лечение препаратами интерферона [Mazur W. et al., 2001]. Указывается, что стабильно высокие сывороточные уровни ИЛ-2 во время интерферонотерапии характерны для не ответивших на лечение [Lapinski T.W., 2000]. Результаты определения уровней цитокинов, приведенные в литературе, могут различаться и часто несопоставимы из-за того, что приводятся различные показатели: сывороточный, а также спонтанный и индуцированный уровни интерлейкинов, а также они определяются в различные сроки терапии [Бабаченко И.В., 2004].

Прогноз ХГС определяется прежде всего прогрессированием фиброза, так как основная причина инвалидизации и летальности при ХГС – развитие цирроза печени [Friedman S.L., 1999]. Определены три фактора, определяющие скорость прогрессирования фиброза [Poynard T. et al., 1997]: возраст более 40 лет в момент инфицирования, потребление алкоголя более 50 г в день и мужской пол. На прогрессирование фиброза печени не влияют факторы вируса, такие как генотип HCV и вирусная нагрузка. При сравнительной характеристике биоптатов печени у анти-HCV позитивных лиц с повышенными и нормальными показателями АЛТ преимущественные изменения регистрировались в первой группе [Rossini A. et al., 1997]. Уровни АЛТ сыворотки были тесно связаны с выраженностью фиброза: при возрастании степени фиброза (F0-F3) у 504 пациентов отмечалось соответствующее повышение средних значений АЛТ [Toyoda H. et al., 2004].

Данные о состоянии клеточного и гуморального иммунитета при HCV-инфекции разноречивы, продукция цитокинов клетками иммунной системы при ХГС, в том числе на фоне этиотропного лечения, изучена недостаточно. Между тем, этот вопрос

имеет большое теоретическое и практическое значение, так как цитокины являются ключевыми медиаторами воспалительного процесса и формирования специфического иммунитета в организме. Изучение цитокинового статуса больных ХГС и его изменений на фоне этиотропной терапии позволит глубже понять патогенез ХГС, что, несомненно, приведет к совершенствованию существующих схем терапии.

3. Современные схемы лечения ХГС, их недостатки

Основная цель противовирусной терапии ХГС - получение стойкого ответа, предусматривающего нормальный уровень аминотрансфераз и отсутствие сывороточных маркеров репликации вируса через 6 месяцев и более после прекращения терапии. При достижении стойкого ответа, как правило, наступает клинико-лабораторная ремиссия заболевания, положительная динамика морфологических изменений с уменьшением выраженности фиброза печени и приостановление либо замедление прогрессирования болезни, а также снижение риска развития ГЦК. В настоящее время основу противовирусной терапии гепатитов составляют препараты интерферона альфа (ИФН- α), впервые использованные с этой целью в 1976 году [Волкова Л.В. и др., 2002; 10].

«Классическая» схема лечения ХГС состоит в назначении препарата α -ИФН в дозе 3 млн. МЕ три раза в неделю на протяжении 6 месяцев. Такой подход малорезультативен при отсутствии подбора больных по благоприятным факторам ответа на лечение. Устойчивая ремиссия с нормализацией ферментов и исчезновением РНК HCV при таком варианте терапии наблюдается только у 8-25% пациентов, а при прогностически неблагоприятных факторах ответа - существенно меньше [Lindsay K.L., 1997; Marcellin P., 1998].

Новые возможности при лечении ХГС открываются с появлением пегилированного ИФН- α (ПЭГ-ИФН). Результаты монотерапии как ПЭГ-ИФН- α -2а (Пегасис), так и ПЭГ-ИФН- α -2b (ПегИнтрон), выше по сравнению со «стандартным» курсом интерферонотерапии. Уровень стойкого ответа достигает 29%, причем частота стойкого ответа при 1 генотипе HCV составляет 21%, не-1 генотипе – 44-45% [16]. Преимуществом ПЭГ-ИФН- α является введение 1 раз в неделю, так как на протяжении недели сохраняется стабильная дозозависимая концентрация препарата в крови. Что касается побочных эффектов, то они мало отличаются от наблюдаемых при лечении обычными интерферонами [15].

Эффект интерферонотерапии не ограничивается подавлением процессов вирусной репликации. Было показано, что даже в

отсутствие отчетливого противовирусного эффекта ИФН- α способен замедлять процессы склерозирования в печени [Гепатит С: консенсус; США, 2002]. Кроме того, он обладает противоопухолевым действием [Mazzella G. et al., 1996]. Имеются рекомендации проводить повторное морфологическое исследование у больных ХГС, у которых спустя 6 месяцев от начала интерферонотерапии не был достигнут биохимический ответ. Наличие положительной морфологической динамики в этом случае даст возможность продлить курс интерферонотерапии [Матиевская Н.В. и др., 2001].

Используя метод гибридизации *in situ* РНК HCV обнаруживалась в печени больных ХГС [Walker F.M. et al., 1998]. У пациентов, ответивших на лечение α -ИФН, в течение года РНК HCV в сыворотке не определялась, однако при изучении ткани печени оказалось, что и у ответивших, и у не ответивших на терапию больных доля инфицированных гепатоцитов не изменялась. Таким образом, даже у отвечающих на α -ИФН пациентов вирус остается в латентном состоянии в ткани печени. Эти данные подтверждаются при оценке эффективности монотерапии α -ИФН у больных ХГС через 6 месяцев и 3 года после окончания лечения. Полный ответ регистрировался у 50% больных через 6 месяцев и у 31,3% больных через 3 года [Никитин И.Г. и др., 1999].

Основные неблагоприятные предикторы ответа на лечение ХГС – это высокий исходный уровень виремии и 1 (особенно 1b) генотип HCV [Майер К.-П., 1999]. Лучшим прогностическим фактором ответа на терапию признана негativaция РНК HCV из сыворотки крови через 3 месяца от начала терапии (признак присутствовал у 32 из 34 ответивших на терапию и у 0 из 53 не ответивших, $p=0,001$) [Knolle P. et al., 1998]. Считается, что в случаях обнаружения РНК HCV после 3 месяцев лечения продолжать терапию по первоначальной схеме нецелесообразно [Гепатит С: Российский консенсус, 2000].

Являясь аналогами естественных ИФН, рекомбинантные ИФН обладают рядом существенных недостатков, ограничивающих их применение, в том числе значительным количеством побочных эффектов и высокой стоимостью. Введение препара-

тов α -ИФН приводит к подавлению синтеза (высвобождения) собственных ИФН организма [Чесноков Е.В., Кашуба Э.А., 2000]. Интерферону свойственны многочисленные побочные реакции, из-за которых 5-10% больных отказываются от лечения в начале курса, а 20% не доводят его до конца [Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной, 2002; 15]. Способность α -ИФН угнетать функцию костного мозга позволяет использовать его при неходжкинских лимфомах, хронических лейкозах, множественной миеломе, эссенциальной тромбоцитемии. При этом препараты α -ИФН используются в дозах от 3 до 18 млн МЕ ежедневно [11].

Комбинированная терапия

Учитывая неудовлетворительные результаты монотерапии препаратами α -интерферона, стали использоваться схемы комбинированной терапии.

Основным противовирусным препаратом, используемым в комбинации с α -ИФН, является рибавирин. Наиболее известным побочным эффектом рибавирина является доброкачественный гемолиз, который наблюдается у 17-19% больных и может обусловить увеличение накопления железа печенью в период лечения. Возможно развитие диспептических явлений: тошнота и снижение аппетита [10].

В 1998 г. мультицентровое исследование с участием 43 центров в 12 странах Европы, Америки, Азии, Австралии на материале 832 больных ХГС, ранее не получавших противовирусную терапию, показало, что ИФН- α в «стандартной» дозе с рибавирином (1000-1200 мг в сутки) в течение 48 недель приводит к стойкому ответу в 43% случаев по сравнению с 19% - при монотерапии ИФН- α [Moussalli J. et al., 1998].

Наиболее высоки на сегодняшний день результаты комбинированной терапии ПЭГ-ИФН- α и рибавирином. Применение такой комбинации позволяет достичь в среднем 52-56% стойкой ремиссии (от 46-51% для HCV генотипа 1 до 70-80% в некоторых группах больных) [Никитин И.Г., 2002; 16]. Вместе с тем, стоимость такой схемы высока, и частота побочных эффектов не ниже, чем у стандартной схемы [Блохина Н.П., Никитин И.Г., 2002; 17].

Механизмы действия α -ИФН и рибавирина

В настоящее время выделяют 2 типа ИФН: первый тип включает ИФН- α (продуцируемый В-лимфоцитами, нулевыми лимфоцитами, моноцитами и макрофагами) и ИФН- β (синтезируемый фибробластами, эпителиальными клетками и макрофагами), которым свойственна противовирусная активность; второй тип представлен ИФН- γ (вырабатываемый Т- и НК-лимфоцитами), являющимся универсальным эндогенным иммуномодулятором [Малашенкова И.К. и др., 1998].

Основными эффектами α -ИФН являются противовирусный и антипролиферативный [Драник Г.Н., 1994; Павлова Л.Е. и др., 2000]. Считается, что α -ИФН обладает рядом иммуномедиаторных свойств [Драник Г.Н., 1994; Малашенкова И.К. и др., 1998; Ohira H. et al., 2000]:

- усиливает экспрессию на поверхности клеток антигенов гистосовместимости I класса, что приводит к увеличению функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, способствует активации фагоцитоза и усилению цитотоксичности моноцитов, а также повышению секреции других цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α и др.;
- усиливает лизис инфицированных печеночных клеток CD8⁺ цитотоксическими лимфоцитами, а также тормозит синтез вирусных белков, активирует и иницирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа;
- повышает активность естественных киллеров (НК-клеток);
- проявляет истинный синергизм с ИЛ-2 в потенцировании иммунного ответа, причем эффект α -ИФН зависит от эффективности взаимодействия между ИЛ-2 и его рецептором на клетке.

Показано снижение сывороточной концентрации ФНО- α и экспрессии поверхностного антигена CD95, а также повышение количества CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ и CD25⁺ клеток и уменьшение содержания CD8⁺ и CD19⁺ лимфоцитов у больных с положительной клинико-лабораторной динамикой после 12 недель лечения ХГС препаратами α -ИФН [Маммаев С.Н., 2001, 2002].

Считается, что α -ИФН действует как провоспалительный цитокин [11], однако показано повышение синтеза ИЛ-4 в куль-

туре мононуклеарных клеток периферической крови *in vitro* под действием α -ИФН, прямо зависимое от дозы α -ИФН [Kaser A. et al., 1997]. Кроме того, α -ИФН способен увеличивать секрецию ИЛ-10 CD4+ Т-клетками крови и моноцитами [Uetake T. et al., 1999]. Известно, что ИЛ-4 и ИЛ-10, как Тх2-цитокины, способны подавлять продукцию γ -ИФН мононуклеарами периферической крови [11]. Показано значимое повышение продукции мононуклеарами периферической крови ИЛ-10 под действием α -ИФН, слабое повышение продукции ФНО- α и ИЛ-1 ν , тенденция к подавлению продукции ИЛ-2 и ИЛ-12 [Martin J. et al., 1998]. Таким образом, α -ИФН может проявлять свойства противовоспалительного цитокина.

Установлено, что положительный терапевтический эффект стандартной терапии интерфероном и рибавирином достигался в случаях «переключения» иммунного ответа с Тх2-типа на Тх1-тип [Титов Л.П., 1999; Liaw Y.F. et al., 1995]. Для повышения эффективности интерферонотерапии необходимо стимулировать Тх1 звено иммунитета, для чего исследуется эффективность различных препаратов, в том числе иммуномодуляторов.

Считается, что рибавирин способен поляризовать Тх1/Тх2 соотношение в сторону Тх1, что и усиливает эффект комбинированной терапии. Отмечен благоприятный иммуномодулирующий эффект рибавирина – нормализация уровня ИЛ-6 [Tam R.C. et al., 1999]. Терапевтические концентрации рибавирина приводят к повышению секреции Тх1-цитокinov в культуре мононуклеарных клеток периферической крови [Martin J. et al., 1998].

Комбинация α -ИФН с рибавирином вызывает умеренное повышение ФНО- α и Тх1-цитокinov (γ -ИФН, ИЛ-2, ИЛ-12), а также ИЛ-10. Повышенное содержание Тх2 клеток и их цитокinov при ХГС может снижаться при успешной комбинированной терапии рибавирином и ИФН- α [Cramp M.E. et al., 2000; Cacciarelli T.V. et al., 1996]. Таким образом, α -ИФН и рибавирин обладают различной способностью в отношении продукции Тх1 и Тх2 цитокinov, что, возможно, имеет значение в эффективности терапии [Martin J. et al., 1998].

Сочетание разных механизмов противовирусного действия α -ИФН и рибавирина делает комбинацию этих препаратов наиболее эффективной при ХГС, увеличивая число стойко ответивших на лечение как минимум вдвое по сравнению с монотерапией α -ИФН [Reichard O. et al., 1996; Chemello L. et al., 1994].

4. Перспективы совершенствования терапии ХГС

Стратегии терапии ХГС продолжают совершенствоваться. Изменяются существующие схемы, варьируются дозы препаратов, кратность их приема и длительность терапии. Предлагаются новые препараты интерферонов и нетрадиционные способы их доставки (например, перорально, в виде липосом). Для комбинированной терапии с α -интерфероном предложены новые препараты – аналоги рибавирина (вирамин), ингибитор инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы (VX-497), амантадин, гистамин. В стадии разработки препараты, ингибирующие отдельные вирусные ферменты (протеазу, геликазу) и терапевтические вакцины. Наконец, очень перспективным представляется разработка новых лечебных стратегий, включающих иммуномодуляторы, которые применяются как в виде монотерапии, так и в дополнение к интерферону [17].

Одним из направлений в клинической иммунологии является разработка иммуномодуляторов класса индукторов синтеза ИФН [Добрица В.П. и др., 2001]. При ряде заболеваний применение индукторов ИФН имеет преимущества перед введением экзогенных ИФН. Индукторы стимулируют выработку собственных ИФН, которые не обладают иммуногенностью. При этом их синтез находится под контролем ИФН и белков-репрессоров и не достигает уровня, способного оказать повреждающее действие на организм [Малашенкова И.К. и др., 1998]. Однако, назначение препаратов данной группы (циклоферон, амиксин, неовир) при ХГС далеко не всегда влечет за собой положительный клинический эффект из-за выраженной депрессии системы ИФН, не способной ответить на индуцирующее воздействие. В таких случаях индукторы ИФН можно сочетать с назначением препаратов α -ИФН [Радченко В.Г. и др., 2000].

Эффективная иммунотерапия ХГС должна базироваться на данных индивидуального мониторинга функции CD4⁺ T_H1, для чего применяются многочисленные тесты *in vivo* и *in vitro* [Титов Л.П., 1999]. Примером индивидуального подхода к иммунотерапии является предварительное определение цитокинов и их про-

дукции клетками крови у конкретного больного [Мезенцев М.В. и др., 2002].

Предпринимались попытки комбинированной терапии препаратами α -ИФН с препаратами, способными сдвигать Tx1/Tx2 соотношение в сторону Tx1. С этой целью использовался препарат γ -ИФН, назначаемый перед терапией препаратами α -ИФН у лиц с генотипом HCV 1b, не ответивших на предшествующий курс интерферонотерапии [Katayama K. et al., 2001]. При этом у 6 из 19 пациентов к окончанию терапии ИФН- α наряду с повышением уровней Tx1-цитокинов и значительным снижением уровня ИЛ-10, не определялась РНК HCV, однако стойкий вирусологический ответ был достигнут только у 2 из 19 пациентов. В другом исследовании [Kumashiro R. et al., 2002] препарат γ -ИФН назначался 2-недельным курсом после 22-недельного курса препаратом α -ИФН у 17 пациентов с генотипом HCV 1b, не ответивших на предшествующий курс интерферонотерапии. Наряду с повышением уровней Tx1-цитокинов, у 4 из 17 (23,5%) нормализовался уровень АЛТ, у 3 из 4 РНК HCV не определялась. В исследовании *in vitro* [Andreone P. et al., 2001] доказана способность тимозина- α 1 в присутствии α -ИФН вызывать у мононуклеаров периферической крови продукцию преимущественно Tx1-цитокинов, а в клиническом исследовании [Rasi G. et al., 1996] комбинация тимозина- α 1 с ИФН позволяла достичь стойкого вирусологического ответа у 40% пациентов. Препарат ИЛ-12, способный активировать Tx1 *in vitro*, показал минимальную клиническую эффективность в исследовании на 225 пациентах, не ответивших на обычные режимы интерферонотерапии, и оказался высоко токсичным [Rockros PJ, 2002]

Для лечения ХГС предлагались препараты гранулоцит-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) [Carreno V., Quiroga J.A., 1995]. Сочетание GM-CSF с α -ИФН позволило значительно снизить гематологические побочные эффекты интерферонотерапии, особенно у иммунодефицитных лиц, и достигнуть 50% полной или частичной ремиссии болезни.

Появились рекомендации о целесообразности применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при ХГС в дополнение к

ИФН. После такого курса сочетанной терапии частота рецидивов составила 27% против 59% при монотерапии α -ИФН [Boucher E., et al., 1995]. Однако, в последующем результаты подобных исследований не выявили значительных преимуществ такой терапии, кроме лучшей по сравнению с монотерапией α -ИФН переносимости [Pigozzi M. G., et al., 2002]. Лечебный эффект УДХК не вполне выяснен, предполагается наличие как цитопротективного, так и иммуноопосредованного (нормализация соотношения CD4/CD8 Т-лимфоцитов) эффектов [Ключарева А.А., 2000].

5. Обоснование применения Ронколейкина® при ХГС

Как показано выше, эффективная терапия ХГС может быть достигнута при «переключении» иммунного ответа с Тх2 на Тх1. Действие препаратов α -ИФН неоднозначно, т.к. они могут проявлять свойства как Тх1, так и Тх2 цитокинов. Для повышения эффективности интерферонотерапии необходимо стимулировать Тх1 звено иммунитета, для чего исследуется эффективность различных препаратов. Учитывая, что ИЛ-2 является регуляторным цитокином, способным компенсировать проявления иммунной недостаточности и восстанавливать баланс Тх1 и Тх2 – цитокинов, препарат рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкин®) представляется наиболее перспективным иммуномодулятором для использования в комбинированной терапии с α -ИФН для лечения ХГС.

По нашим данным, у больных ХГС, не получающих препараты α -интерферона либо комбинированного лечения, наблюдаются нарушения клеточного звена иммунитета (снижение Т-хелперов, $p=0,04$, и иммунорегуляторного индекса, $p=0,04$), у 18,7% больных диагностируется вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета. В сыворотке крови больных ХГС по сравнению с донорами выявляется повышение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β ($p=0,0001$) и ФНО- α ($p=0,006$) [6, 7].

При исследовании клеточного иммунного ответа у больных ХГС при интерферонотерапии нами установлено снижение Т-лимфоцитов и Т-хелперов, повышение «нулевых» лимфоцитов. Кроме того, у 38,9% больных ХГС на фоне интерферонотерапии развивается вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета, риск развития которой возрастает при увеличении длительности и дозы полученного α -ИФН. На фоне интерферонотерапии наблюдается дисбаланс цитокиновой регуляции с повышением уровней цитокинов ИЛ-4, ИЛ-1 β и ФНО- α , причем повышенные уровни ИЛ-4, ИЛ-1 β и ФНО- α были характерны для не ответивших на интерферонотерапию [6].

При анализе иммунного статуса в зависимости от ответа на интерферонотерапию было выявлено, что низкие уровни лейко-

цитоза, относительного содержания Т-лимфоцитов и Т-супрессоров являются прогностическими признаками отсутствия ответа на терапию [4]. У не ответивших на интерферонотерапию происходит сдвиг Тх1/Тх2 соотношения в сторону Тх2 с повышением продукции цитокина ИЛ-4. Тх2 угнетают клеточное звено иммунитета (значимое снижение Т-лимфоцитов и Т-супрессоров с повышением ИРИ) и активируют развитие гуморального иммунитета, что проявляется повышением количества В-лимфоцитов с усиленной продукцией ими как специфических антител (повышение анти-NS5 и анти-HCV IgM), так и неспецифических (повышение общего IgG сыворотки) [4, 6].

6. Характеристика препарата Ронколейкин®

Ронколейкин® – лекарственная форма рекомбинантного интерлейкина-2 (рИЛ-2) человека, выделенного и очищенного из клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого ИЛ-2. Ронколейкин® является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного ИЛ-2 и обладает тем же спектром функциональной активности. Он способен восполнять дефицит ИЛ-2 и воспроизводит все его биологические эффекты. Препарат выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций в ампулах по 0,25 мг (250 000 МЕ), 0,5 мг (500 000 МЕ) и 1 мг (1 000 000 МЕ). Производится фирмой «Биотех» (С.-Петербург, Россия). В отличие от Ронколейкина® зарубежные препараты рИЛ-2 - Proleukin®, Aldesleukin® (Cetus, Chiron) и rIL-2 (Hoffmann LaRoche) - получают на основе рекомбинантных штаммов бактерии *E.coli*. Кроме того, активное начало указанных зарубежных аналогов (рИЛ-2) является белком-мутантом, отличаясь от природного ИЛ-2 по аминокислотной последовательности. Эти препараты обладают большим количеством побочных эффектов, а также высокой стоимостью для потребителя по сравнению с российским Ронколейкином®.

Препарат рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®) зарегистрирован в Республике Беларусь в 1997 г., перерегистрирован в 2003 г. Ронколейкин® включен в «Протоколы (стандарты) обследования и лечения больных в амбулаторных и стационарных условиях», а также в перечень основных лекарственных средств, утвержденный приказом МЗ РБ от 17.09.2003 г. № 43.

Ронколейкин® обладает выраженной иммунокорректирующей активностью, направленной на усиление и оптимизацию противобактериального, противовирусного и противогрибкового иммунитета. Побочных явлений при использовании препарата обычно не наблюдается, однако инфузии препарата могут сопровождаться ознобом и кратковременным повышением температуры тела.

К относительным противопоказаниям к использованию препарата Ронколейкин® относится беременность, сердечная, печеночная, почечная недостаточность, метастазы в головной мозг. Применение Ронколейкина® при аутоиммунных заболеваниях требует особого контроля за иммунным статусом пациентов [Бабаченко И.В. и др., 2001].

7. Опыт применения рИЛ-2 при ХГС

Иммунологическая эффективность. При изучении действия препарата рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина®) при ХГС отмечены сдвиги клеточного иммунитета после применения препарата: уменьшение лимфоцитоза, увеличение Т-лимфоцитов (CD3), их активной фракции (CD25), существенное снижение В-лимфоцитов (CD20), увеличение активности фагоцитоза [2]. После 15 подкожных инъекций Ронколейкина® выявлено увеличение количества Т-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллеров, снизился ИРИ. У 5 из 20 (25%) исследованных пациентов после курса лечения РНК НСV в ПЦР не определялась. При этом у ответивших было исходно более высокое абсолютное и относительное содержание CD8+ лимфоцитов и более низкий уровень HLA DR [Панина А.А. и др., 2003]. После 12-16 подкожных инъекций Ронколейкина® у больных хроническими вирусными гепатитами В и С возрастало количество CD3, CD4, CD16, CD25 лимфоцитов, у 10 из 24 пациентов (41,7%) отмечался вирусологический ответ, который сохранялся у всех пациентов после 14-16 недель терапии Ронколейкином® в дозе 500 000 МЕ подкожно 2 раза в неделю [Курманова Г.М. и др., 2003].

Повышение ИЛ-1 α и ФНО- α в сыворотке крови больных ХГС было умеренным (в 2-3 раза выше нормы) при бессимптомных формах инфекции, и выраженным (в 5–10 раз) при клинически манифестных формах. Та же тенденция наблюдалась и в биоптатах печени обследованных больных. У больных ХГС без лечения сывороточные уровни ИФН-альфа ($5,5 \pm 1,3$ пг/мл) и ИФН-гамма ($3,86 \pm 1,1$ пг/мл) были снижены по сравнению с нормой (для ИФН- α $21,0 \pm 3,2$, $p < 0,05$; для ИФН- γ $17,0 \pm 1,9$ пг/мл, $p < 0,05$). После окончания терапии Ронколейкином® (8 недель) сывороточные уровни интерферонов возрастали: ИФН- α ($17,5 \pm 2,7$ пг/мл) значимо не отличался от нормальных значений ($p > 0,05$), а уровень ИФН- γ – повысился до $9,9 \pm 2,3$ пг/мл, оставаясь ниже нормальных значений ($p < 0,05$). Отмечено достоверное снижение повышенных уровней ФНО- α , ИЛ-1 α и ИЛ-4 в

сыворотках крови и биоптатах печени пациентов после окончания курса лечения Ронколейкином® [8].

Клиническая эффективность. В настоящее время наибольшее число данных в изучении целесообразности и эффективности лечения больных ХГС препаратом Ронколейкин®, а также его переносимости получено при использовании режима монотерапии в виде внутривенных введений по 0,5 мг 2 раза в неделю в течение 8 недель; всего 16 введений. При лечении по данной схеме первичная полная ремиссия наблюдается у 40% [2] и 60% больных [8], длительная полная ремиссия - у 80% [2,8]. Изучение клинической эффективности Ронколейкина® в комплексной терапии вирусных гепатитов гемоконтактной группы у детей изучено [Тимченко В.Н. и др., 2001]. Ронколейкин® назначался в виде 16 внутривенных инфузий в дозе 0,5 мг 2 раза в неделю. После окончания терапии первичная биохимическая ремиссия отмечалась у 90% детей, первичная негативация ПЦР - у 86,6% [Тимченко В.Н. и др., 2001].

После двухмесячного курса лечения полный ответ (нормализация АЛТ и негативизация ПЦР) наблюдался у 40% пациентов, а через год после окончания лечения - у 80% больных [2]. Однако в другом исследовании показана более низкая клиническая эффективность Ронколейкина®: полный ответ наблюдался лишь у 2 из 23 больных (8,7%), а частичный ответ (только биохимический) – у 19 из 23 (82,6%) [5]. При этом отмечалось увеличение лейкоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов; положительные сдвиги в иммунном статусе после 16-го введения препарата произошли у 17 пациентов из 20 (85%). Наиболее эффективным применение Ронколейкина® является при нормальной или низкой биохимической активности ХГС [5].

После окончания курса терапии Ронколейкином® (внутривенно 500 000 МЕ 2 раза в неделю в течение 2 месяцев) биохимический ответ (нормализация АЛТ) был достигнут только у 1 из 19 больных, однако вирусная нагрузка значительно снизилась у всех, при этом у 21% исчезла РНК HCV из сыворотки и у 50% - из моноцитов периферической крови. Через 6 месяцев после окончания курса терапии АЛТ оставалась повышенной у всех

пациентов, однако вирусологический ответ не снижался, как это происходит после интерферонотерапии: у 30% РНК HCV не выявлялась в сыворотке крови, у 60% - в моноцитах периферической крови [1].

Имеются и другие схемы: внутривенное введение Ронколейкина® по 0,5 мг 3 раза в неделю в течение первых двух недель и дальнейшее подкожное введение по 0,5 мг 3 раза в неделю в течение оставшихся 6 недель; всего 24 введения. При этом первичная полная ремиссия наблюдается у 45% больных, длительная полная ремиссия - у 73%. Среди больных ХГС, не ответивших на монотерапию Ронколейкином®, преобладали пациенты, инфицированные вирусом генотипа 1b [12].

Исследовался эффект терапии рекомбинантным ИЛ-2 у больных хроническими гепатитами В и С, доказана возможность биохимического и вирусологического ответа на монотерапию ИЛ-2 [14].

В большинстве исследований отдаленных исходов интерферонотерапии указывается на то, что после окончания курса терапии количество больных со стойкой ремиссией уменьшается со временем [Никитин И.Г. и др., 1998]. Результаты терапии Ронколейкином® значительно улучшаются при обследовании в более поздние сроки: через год после проведения терапии Ронколейкином® число пациентов с нормализовавшимися показателями АЛТ и негативацией ПЦР во всех исследованиях почти в два раза превышает результаты, полученные после ее окончания [Егорова В.Н., Попович А.М., 2004].

В исследовании Barreiros A.P. et al. [13] показана эффективность применения ИЛ-2 (Proleukin®) для лечения пациентов, не ответивших на комбинированную терапию с рибавирином, преимущественно с генотипом HCV 1. Контрольная группа (группа А) получала ИФН-α2а в дозе 6 млн МЕ ежедневно в течение 8 недель. Группа В получала ИЛ-2 в дозе 2 млн МЕ ежедневно в течение 8 недель. У 9 из 14 больных в группе А и у 7 из 14 в группе В достигнут биохимический ответ через 8 недель. У 2 из 14 больных группы А через 8 недель РНК HCV не определялась, и у 3 – вирусная нагрузка снизилась более 2 log. У 3 из 14

больных группы В снизилась вирусная нагрузка более 2 log. В дальнейшем терапия для обеих групп (n=28) продолжалась в течение 16 недель по схеме 3 млн МЕ ИФН- α -2a + 1 млн МЕ ИЛ-2 ежедневно. Вирусологический и биохимический ответ по окончании 24 недель терапии достигнут у 4 из 11 пациентов группы А и у 4 из 12 пациентов группы В [13]. Таким образом, у 1/3 пациентов, не ответивших на терапию α -ИФН с рибавирином, применение комбинированной терапии с ИЛ-2 позволяет достичь полного ответа после 24 недель терапии.

Выявленные иммунные нарушения на фоне монотерапии ХГС препаратами α -ИФН и недостаточная эффективность такой терапии побудила нас к поиску подходов, позволяющих устранить иммунные нарушения и, возможно, таким образом повысить эффективность интерферонотерапии. Представлялось перспективным исследовать эффективность применения препарата рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкин®) в сочетании с препаратами α -ИФН, поскольку известно, что ИЛ-2, являясь Тх1-цитокинном, способен сдвигать равновесие Тх1/Тх2 в сторону Тх1, снижать выработку провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и биоптатах печени, ликвидировать дефицит эндогенного ИЛ-2, повышать количество Т-лимфоцитов и Т-хелперов.

8. Применение Ронколейкина® в комбинации с ИФН

Нами обследовано 26 больных, получавших препараты α -ИФН и рИЛ-2 (Ронколейкин®). Среди больных были 14 мужчин (53,8%) и 12 женщин (46,2%) в возрасте от 17 до 53 лет, средний возраст – $30,2 \pm 2,2$ лет. Интерферонотерапия проводилась препаратами интерферона- $\alpha 2b$ (реальдирон, интрон А) и интерферона- $\alpha 2a$ (роферон) с введением препарата в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Генотип 1b HCV выявлен у 6 из 10 обследованных, 3а – у 2, 1а – у 1, 2а – у 1.

Показаниями для включения Ронколейкина® в схему лечения хронического гепатита С совместно с препаратами интерферона являлись отсутствие биохимической активности или ее минимальный уровень (прогнозируемый низкий ответ на терапию), а также выявление иммунодефицитного состояния до или в процессе лечения α -ИФН. Ронколейкин® применялся в дозе 500 000 МЕ в виде внутривенных инфузий с альбумином 2 раза в неделю в течение 8 недель.

Иммуномодулирующая эффективность Ронколейкина® оценивалась по динамике данных иммунограммы у 16 больных, при этом у 14 из них (87,5%) отмечена положительная динамика параметров клеточного звена иммунитета. Для оценки различий показателей иммунограммы в зависимых выборках (до и после применения Ронколейкина®) использовался непараметрический критерий Вилкоксона (табл. 1).

После применения Ронколейкина® у больных ХГС значимо ($p < 0,05$) возросло относительное количество Т-лимфоцитов, их активной популяции, а также значимо снизился уровень IgM. Содержание Т-хелперов в периферической крови практически не изменилось, в то время как количество Т-супрессоров несколько возросло, что привело к незначительному снижению иммунорегуляторного индекса. Количество недифференцированных «нулевых» лимфоцитов незначительно уменьшилось. Также несколько снижается количество В-лимфоцитов и иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA (значимо для IgM). Эти изменения косвенно свидетельствуют о сдвиге соотношения Tх1/Tх2 в сторону

Таблица 1. Динамика показателей иммунограммы у больных ХГС, получающих комбинированную терапию с Ронколейкином®

Показатель	Контроль (n=26)	До	После	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,88±0,30	5,24±0,40	4,58±0,22	0,30
Лимфоциты, %	33,87±1,46	36,8±2,16	37,6±2,70	0,83
Т-лимфоциты, %	62,15±1,20	56,63±1,57	61,54±2,20	0,032
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,20±0,06	1,02±0,05	1,07±0,08	0,87
Т-лимфоциты актив., %	27,31±0,72	25,75±0,68	30,0±0,84	0,002
Т-лимфоциты актив., $10^9/\text{л}$	0,54±0,03	0,46±0,02	0,49±0,04	0,44
Т-хелперы, %	40,54±0,80	38,13±1,56	38,75±1,38	0,79
Т-хелперы, $10^9/\text{л}$	0,49±0,02	0,42±0,03	0,38±0,03	0,35
Т-супрессоры, %	21,04±1,11	17,8±2,06	21,5±2,17	0,36
Т-супрессоры, $10^9/\text{л}$	0,26±0,02	0,22±0,04	0,24±0,03	0,53
ИРИ (Тх/Тс)	2,08±0,12	2,21±0,72	1,91±0,28	0,23
В-лимфоциты, %	15,19±0,76	15,4±1,26	14,8±0,99	0,79
В-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,30±0,02	0,28±0,03	0,25±0,04	0,38
0- лимфоциты, %	22,65±1,46	28,4±2,23	23,8±1,87	0,18
Иммуноглобулин G, г/л	10,0±0,18	9,95±0,33	9,87±0,18	0,83
Иммуноглобулин A, г/л	1,93±0,59	1,91±0,11	1,86±0,06	0,68
Иммуноглобулин M, г/л	1,14±0,04	1,19±0,08	0,99±0,02	0,038
Фагоцитарный индекс, %	53,35±1,74	50,88±1,03	53,5±2,54	0,76
Фагоцитарное число	2,09±0,14	1,65±0,05	1,79±0,05	0,21

Тх1, стимулирующих преимущественно клеточное звено иммунитета. Повышение уровня Т-лимфоцитов, Т-супрессоров со снижением иммунорегуляторного индекса является прогностически благоприятным признаком ответа на терапию α -ИФН, как показано нами [4, 6]. У препарата Ронколейкин® имеется иммуномодулирующая активность, его применение приводит к пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов, что согласуется с данными других авторов [2, 5].

Исследовалось содержание цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотках крови больных хроническим гепатитом С методом ИФА с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (С.-Петербург). Уровни цитокинов изучались у 35 больных ХГС, не получающих этиотропного или патогенетического ле-

чения (группа ХГС), у 20 человек на фоне лечения препаратами б-ИФН (группа I, ИФН) и у 21 больного после курса лечения Ронколейкином® на фоне α-ИФН (группа II, Р+ИФН). В качестве контроля использовались 10 образцов сыворотки здоровых доноров, постоянно проживающих в Гомеле и Гомельской области и не имеющих хронических заболеваний и маркеров инфицирования вирусами парентеральных вирусных гепатитов (табл. 2). Для оценки различий в независимых группах использовался критерий Манна-Уитни, с помощью которого сравнивались показатели групп ХГС, I и II с группой доноров, а затем – показатели I и II групп между собой.

У больных группы ХГС уровни всех цитокинов превышают аналогичные показатели в группе доноров, причем превышение уровней ИЛ-1β и ФНО-α статистически значимо по сравнению с донорами ($p < 0,01$). На фоне интерферонотерапии уровни всех исследованных цитокинов превышают как показатели доноров, так и больных ХГС, причем показатели провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α достоверно превышают уровни этих цитокинов в группе доноров, и выше показателей у больных ХГС. Это говорит о длительной активации макрофагов вследствие персистенции в организме вируса гепатита С у больных ХГС

Таблица 2. Изучение сывороточного уровня цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1β и ФНО-α при ХГС в зависимости от получаемой терапии

Цитокин	доноры n=10	ХГС n=35	I (ИФН) n=20	II (Р+ИФН) n=21	p I-II
ИЛ-2, пг/мл	20,86	49,24 ($p=0,26$)	77,52 ($p=0,031$)*	42,06 ($p=0,89$)	0,026
ИЛ-4, пг/мл	21,95	79,83 ($p=0,58$)	147,02 ($p=0,047$)*	49,18 ($p=0,49$)	0,126
ИЛ-1β, пг/мл	4,43	376,13 ($p=0,0001$)*	553,04 ($p=0,0001$)*	158,27 ($p=0,0001$)*	0,34
ФНО-α, пг/мл	24,04	128,33 ($p=0,006$)*	190,92 ($p=0,005$)*	55,03 ($p=0,108$)	0,032

Примечание. * - значимые различия ($p < 0,05$) между показателями больных I и II групп с группой доноров (по критерию Манна-Уитни).

[Лукина Е.А., 1998] и усугублении этой избыточной активации под действием α -ИФН (больные I группы). Повышение содержания провоспалительных цитокинов способствует прогрессированию воспалительных изменений в печени на фоне интерферонотерапии. Уровень ИЛ-4 у больных ХГС и I группы повышен по сравнению с группой доноров (значимо для I группы, $p=0,047$), что характеризует иммунный ответ при ХГС преимущественно по Th2-типу. Уровень ИЛ-2 в I группе достоверно превышает показатели ИЛ-2 в группе доноров. Это может быть связано со способностью препаратов α -ИФН кратковременно повышать уровень ИЛ-2 в сыворотке крови [Mazur S.W. et al., 2001], особенно у пациентов, впоследствии ответивших на лечение препаратами интерферона.

Нами проанализированы уровни ИЛ-2 в процессе терапии α -ИФН у 7 ответивших и у 13 не ответивших на терапию больных I группы методом Манна-Уитни. Средний уровень ИЛ-2 у ответивших на терапию составил 123,97 пг/мл, у не ответивших – 29,82 пг/мл, различие статистически достоверно ($p=0,015$). Таким образом, повышение ИЛ-2 в процессе терапии является хорошим прогностическим признаком ответа на лечение, и это подтверждает целесообразность использования Ронколейкина® в комбинации с α -ИФН при ХГС.

После лечения Ронколейкином® (II группа) наблюдалось снижение повышенных уровней всех цитокинов по сравнению с I группой, при этом снижение уровней ИЛ-2 и ФНО- α было статистически значимым ($p<0,05$). Снижение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α во II группе больных по сравнению с I группой подтверждает иммуномодулирующий эффект Ронколейкина®, ведущий к нормализации цитокиновой регуляции. Снижение уровня ИЛ-2, возможно, связано с повышением количества активной популяции Т-лимфоцитов, несущих CD-25, который является рецептором для ИЛ-2. Вследствие этого циркулирующий свободный ИЛ-2 связывается со своим рецептором, при этом его сывороточный уровень снижается.

В ряде случаев (у 6 из 36 больных группы ХГС и у 7 из 20 больных I группы, 16,7% и 35,0% соответственно), повышение

уровней ИЛ-4 (Тх2-цитокин) сочеталось с повышением уровней ИЛ-2 (Тх1-цитокин). Известно, что одновременное включение функций Тх1 и Тх2 тормозит развитие любой формы иммунного ответа и приводит к развитию иммунодефицита [11]. Таким образом, косвенные признаки иммунодефицита выявлялись при ХГС чаще на фоне терапии α -ИФН, чем при патогенетической и симптоматической терапии (35,0% и 16,7% соответственно). Ни у одного из 22 больных II группы (0%) не было отмечено одновременного повышения уровней ИЛ-4 и ИЛ-2, что косвенно свидетельствует о ликвидации иммунной недостаточности после применения Ронколейкина®. При сравнении данного показателя с аналогичными показателями в группах ХГС и I (16,6% и 35,0% соответственно) с помощью точного критерия Фишера выявлено значимое его снижение во II группе ($p_{\text{ХГС-II}}=0,048$; $p_{\text{I-II}}=0,003$).

В ходе лечения больных ХГС Ронколейкином® установлена его удовлетворительная переносимость. Реакции на введение препарата в виде гриппоподобного синдрома регистрировались у 10 больных (38,5%) с повышением температуры тела до 38°C (у 7) или до 39°C (у 3). При этом реакции продолжались не более 5 часов после введения и наблюдались только на первые 4-6 введений препарата. В 8 случаях (30,8%) больные отмечали улучшение самочувствия на фоне лечения Ронколейкином®, что может быть связано с ноотропным эффектом препарата, о чем сообщают Скляр Л.Ф. и др. [9].

Эффективность комбинированной терапии оценивалась после завершения курса лечения α -интерфероном. При нормализации показателей АЛТ регистрировался биохимический ответ (БО), при отсутствии РНК HCV в ПЦР – вирусологический ответ (ВО). При наличии БО и ВО регистрировался полный ответ (ПО); при нормализации клинико-биохимических показателей при сохранении РНК HCV после проведенного лечения – частичный ответ (ЧО); при отсутствии БО и ВО регистрировалось отсутствие ответа (ОО).

Оценивалась биохимическая и вирусологическая эффективность Ронколейкина®. После курса лечения Ронколейкином®

нормализация АЛТ произошла у 14 больных (53,8%), однако к окончанию курса интерферонотерапии у 2 больных уровень АЛТ вновь повысился. Таким образом, БО имел место в 12 случаях из 26 (46,2%). Негативизация ПЦР к окончанию курса комбинированной терапии произошла у 11 из 26 больных (42,3%). В результате ПО зарегистрирован у 11 больных (42,3%), ЧО – у 6 (23,1%), ОО – у 9 (34,6%).

Для сравнения эффективности комбинированной терапии с Ронколейкином® со стандартным курсом монотерапии α -ИФН исследовалась биохимическая и вирусологическая эффективность интерферонотерапии у 36 больных I группы. В I группе ответ на лечение также оценивался после завершения курса α -ИФН.

Из 36 человек I группы, получавших монотерапию α -ИФН, полный ответ к окончанию курса определялся у 8 человек (22,2%), частичный – у 9 чел. (25,0%), отсутствие ответа – у 19 человек (52,8%). Данные представлены в виде диаграммы (рис. 1).

Как видно из представленных данных, комбинированная терапия с Ронколейкином® позволяет достичь полного ответа к завершению курса терапии у 42,3% больных, что выше, чем при монотерапии α -ИФН (22,2%).

Оценивался устойчивый или длительный ответ через 6–12 месяцев после окончания комбинированного лечения у больных II группы. Вирусологический ответ (УВО) наблюдался у 5 из 17 пациентов (29,4%), которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки, а биохимический ответ (УБО) в эти сроки был зарегистрирован у 17 из 26 пациентов (65,4%). В то время как у больных I группы (монотерапия α -ИФН 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев) УВО был у 4 из 20 (20%), а УБО – лишь у 2 из 14 (14,3%) (рис. 2).

Устойчивый вирусологический ответ при комбинированной терапии, как оказалось, снизился до 29,4%, несколько превышая показатель в I группе (20%, $p > 0,05$), однако биохимический ответ возрос до 65,4% и значимо превышал УБО в I группе (14,3%; $\chi^2 = 9,53$; $p = 0,002$).

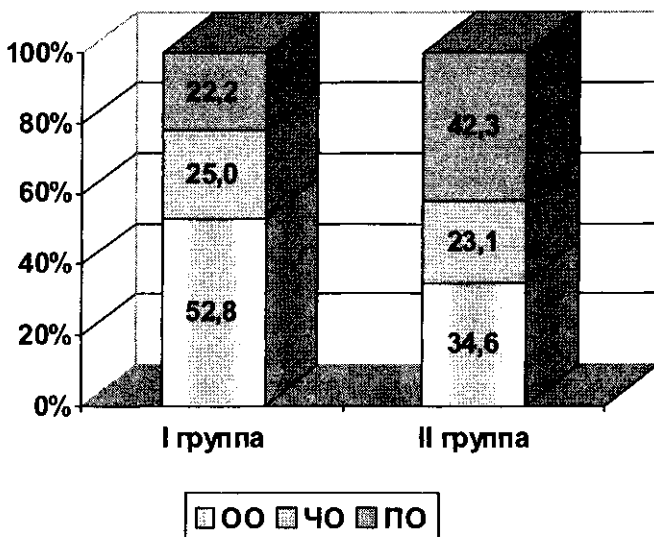


Рис. 1. Сравнение эффективности интерферонотерапии (I группа) и комбинированной с Ронколейкином® терапии (II группа)

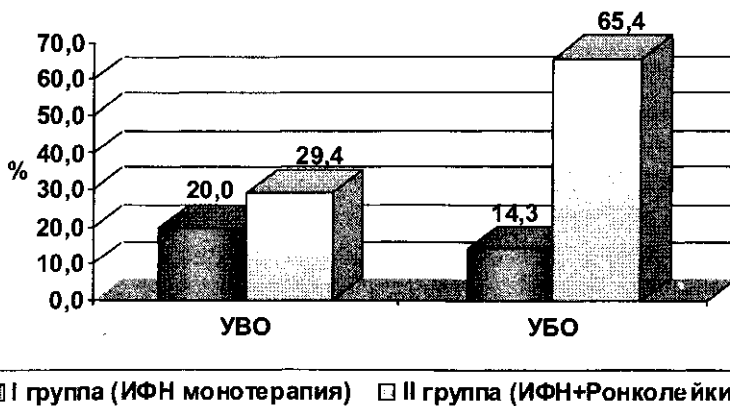


Рисунок 2. Устойчивый или длительный вирусологический и биохимический ответ через 6–12 месяцев после окончания лечения у больных I и II групп

9. Сравнительный фармакоэкономический анализ эффективности комбинированной (Ронколейкин® + α -интерферон) схемы терапии ХГС

Затраты на лечение той или иной болезни во многом определяет соотношение между стоимостью медикаментозного лечения и его эффективностью. Для оценки экономической эффективности терапии хронического гепатита С применяется анализ «затраты-эффективность» с расчетом количества «лет сохраненной жизни» и оценкой качества жизни [Цыбин А.К., 2000]. Уже доказана экономическая эффективность монотерапии α -интерфероном по сравнению с отсутствием лечения [Kim W.R. et al., 1997].

Как терапия препаратами α -интерферона, так и предложенная нами схема имеют одну цель: добиться длительной биохимической и вирусологической ремиссии заболевания (нормализация показателей АЛТ и исчезновение РНК HCV в крови), что позволит замедлить прогрессирование фиброза печени, не допустив развития цирроза печени, и улучшить качество жизни больных.

В существующих в Беларуси «Протоколах обследования и лечения» исследование иммунного статуса производится при установлении диагноза ХГС, через 3 месяца от начала интерферонотерапии и после ее завершения. Таким образом, предложенная нами схема терапии не требует дополнительных затрат на иммунологический мониторинг.

Расчет экономической эффективности предложенной схемы.

1. Терапия препаратами α -интерферона является базисной, стандартная схема лечения – 3 млн МЕ препарата 3 раза в неделю в течение 12 месяцев. Курсовая доза = 432 млн МЕ. Максимальная эффективность такой схемы (клиническая и вирусологическая) – 25%. Переносимость терапии весьма низкая. Интерферону свойственны многочисленные побочные реакции, из-за которых 5% больных отказываются от лечения в начале курса, а 20% не доводят его до конца [15].

Стоимость 1 ампулы (3 млн МЕ) препарата Интрон А в аптечной сети РБ – \$32,5; на курс лечения – $\$32,5 \cdot 144$ инъекции = \$4680.

Эффективность на единицу затрат (\$1000) = $25\% : \$4680 = 5,34$.

2. Монотерапия препаратами пегилированного интерферона (Пегинтрон, США). Препарат вводится 1 раз в неделю, курс – 12 месяцев (48 недель). Стоимость одной дозы препарата составляет \$350, курсовая доза - \$16800. Максимальная терапевтическая эффективность – 30%. Побочные эффекты терапии несколько более выражены по сравнению с терапией «обычным» α -ИФН.

Эффективность на единицу затрат (\$1000) = $30\% : \$16800 = 1,79$.

3. Курс комбинированной терапии (α -интерферон+рибавирин). Длительность – 12 месяцев. Курсовая доза α -интерферона составляет 432 млн МЕ. Стоимость курсовой дозы Интрона А (см. п.1) – \$4680. Наиболее доступным препаратом рибавирина является веро-рибавирин (Россия). Суточная доза (средняя) – 1000 мг (5 таблеток) ежедневно. Стоимость одной упаковки препарата (30 таб.) - \$95, на курс терапии (12 мес.) – 61 упаковка * \$95 = \$5795. Стоимость комбинированной терапии = $4680 + 5795 = \$10475$. Терапевтическая эффективность схемы - 43% [16].

Эффективность на единицу затрат (\$1000) = $43\% : \$10475 = 4,11$.

4. Комбинированная терапия пегелированным интерфероном (Пегинтрон) и рибавирином (Веро-рибавирин). Расчет на 48-недельный курс терапии:

Стоимость курсовой дозы Пегинтрона - \$16800 (см. п.2); курсовой дозы веро-рибавирина – \$5795 (см. п.3), в сумме = $\$16800 + 5795 = \22595 . Эффективность комбинированной терапии – 56%, что является максимальным показателем для смешанной группы (с преобладанием генотипа 1).

Эффективность на единицу затрат (\$1000) = $56\% : \$22595 = 2,48$.

5. Предложенная нами схема терапии включает применение Ронколейкина® в виде 16 внутривенных инфузий в дозе 500 000 МЕ. Стоимость 1 ампулы препарата в аптечной сети – \$18. Курсовая доза – $\$18 \cdot 16 = \288 . Чаще всего из препаратов α -ИФН нами использовался реалдирон. Стоимость 1 ампулы (3 млн МЕ) – \$18,5; на курс лечения – $\$18,5 \cdot 144$ инъекции = \$2664.

Стоимость курса (реальдирон+Ронколейкин®) = \$2664 + \$288= \$2952.

Показанная нами эффективность данной схемы – 29,4% (УВО+УБО спустя 6–12 месяцев после окончания курса терапии α -ИФН).

Эффективность на единицу затрат (\$1000) = 29,4% : \$2952 = 9,96.

Оценивался относительный эффект предложенных схем, за 100% взята эффективность на единицу затрат при монотерапии интерфероном. Как видно из представленных данных, высокая стоимость современной терапии (схемы 2, 3 и 4) не пропорциональна повышению их эффективности в сравнении с монотерапией α -интерфероном. Наилучшим соотношением цена/качество обладает комбинированная терапия с Ронколейкином®. Показано повышение эффективности на единицу затрат (\$1000) в 1,86 раза при использовании предложенной схемы.

В проведенном расчете не учитывался экономический эффект улучшения переносимости терапии, что также позволит снизить затраты, связанные с отказом от терапии из-за плохой ее переносимости, а также купированием побочных эффектов терапии и, как следствие, улучшить качество жизни.

Возможно добиться ремиссии заболевания при применении только Ронколейкина® в качестве стартовой терапии, что позволит избежать затрат на интерферонотерапию.

Таблица 3. Экономический эффект различных схем терапии ХГС

Схема	Стоимость курсовой дозы, \$	Клиническая эффективность	Эффективность на единицу затрат (\$1000)	Относительный эффект
1. ИФН монотерапия (Интрон А)	4680	25%	5,34	100%
2. ПЭГ-ИФН монотерапия	16800	30%	1,79	33,5%
3. Комбинированная терапия (Интрон А + Веро-рибавирин)	10475	43%	4,11	77,0%
4. Комбинированная терапия (ПегИнтрон + Веро-рибавирин)	22595	56%	2,48	46,4%
5. Комбинированная терапия (реальдирон + Ронколейкин®)	2952	29,4%	9,96	186,5%

10. Заключение

Применение Ронколейкина® в комбинированной терапии ХГС теоретически обосновано; установлена хорошая переносимость терапии Ронколейкином®, не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов после применения препарата, в большинстве случаев больные отмечали улучшение самочувствия на фоне лечения.

Комбинированная терапия препаратами α -интерферона в сочетании с рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин®) способствует активации Т-клеточного звена иммунитета: увеличению Т-лимфоцитов ($p=0,032$) и их активной популяции ($p=0,002$), снижению IgM сыворотки крови ($p=0,038$), а также позволяет устранить дисбаланс цитокиновой регуляции, снижая повышенные уровни ФНО- α ($p=0,032$) и ИЛ-2 ($p=0,026$).

Применение Ронколейкина® на фоне интерферонотерапии способствует устранению иммунных нарушений, что позволяет повысить эффективность терапии. Комбинированная терапия с Ронколейкином® позволяет достичь полного ответа к завершению курса терапии у 42,3% больных, что выше, чем при монотерапии α -ИФН (22,2%). У 85,7% больных после применения Ронколейкина® отмечена положительная динамика параметров клеточного звена иммунитета. Устойчивый вирусологический ответ после окончания терапии через 6–12 месяцев сохранялся у 29,4% пациентов, а биохимический – у 65,4% (значимо выше, чем при монотерапии α -ИФН: 14,3%, $\chi^2=9,53$; $p=0,002$). Это может считаться хорошим результатом, если учесть, что вирусная нагрузка не связана с прогрессированием фиброза при ХГС, и даже успех противовирусной терапии не означает полную элиминацию вируса из организма. В то же время повышение АЛТ сыворотки тесно связано с прогрессированием фиброза у больных ХГС (см. гл. 2,3). Таким образом, длительная биохимическая ремиссия после применения комбинированной терапии (α -ИФН+Ронколейкин®) будет способствовать замедлению прогрессирования фиброза и улучшению качества жизни.

Доказана фармакоэкономическая эффективность применения Ронколейкина® в комбинации с α -ИФН по сравнению с монотерапией α -ИФН и комбинированной с рибавирином терапией. Комбинированная с Ронколейкином® терапия обладает наилучшей эффективностью на единицу затрат среди всех рассмотренных схем.

По нашему мнению, способ комбинированной терапии α -ИФН + Ронколейкин® может применяться у следующих категорий пациентов:

- с минимальной биохимической и гистологической активностью хронического гепатита либо ее отсутствием;
- с генотипом HCV 1b, плохо поддающимся интерферонотерапии и монотерапии Ронколейкином®;
- с отсутствием эффекта после курса интерферонотерапии или комбинированной с рибавирином терапии;
- с непереносимостью рибавирина или развитием выраженных побочных эффектов при его применении;
- с развитием иммунодефицитного состояния на фоне интерферонотерапии.

Необходимы дальнейшие исследования эффективности терапии Ронколейкином® в сочетании с интерфероном (проведение рандомизированного, слепого, плацебо-контролируемого исследования); разработка схем применения Ронколейкина® в виде подкожных инъекций для лечения в амбулаторных условиях; установление оптимальной продолжительности курсов α -ИФН и Ронколейкина® и доз препаратов; уточнение предикторов ответа на комбинированную терапию, что позволит видоизменять курсы терапии и таким образом индивидуализировать лечение.

Необходимо сравнить отдаленную эффективность комбинированной терапии с ИФН с эффективностью монотерапии Ронколейкином® у лиц указанных категорий, в том числе с проведением фармакоэкономического анализа.

Вопросы, требующие изучения:

- Исследования на мышах, проведенные [Елькин А.В. и др., 2002], показали способность Ронколейкина® уменьшать процес-

сы фиброгенеза в легких при экспериментальном туберкулезе. Наличие у рекомбинантного интерлейкина-2 антифибротического действия требует подтверждения у больных ХГС и открывает новые перспективы его применения. Возможно, Ронколейкин® сможет усилить антифибротическое действие α -ИФН?

- Как часто следует повторять курсы противорецидивного лечения Ронколейкином® после завершения курса комбинированного лечения, что в этом случае считать критерием необходимости иммунокоррекции Ронколейкином®?

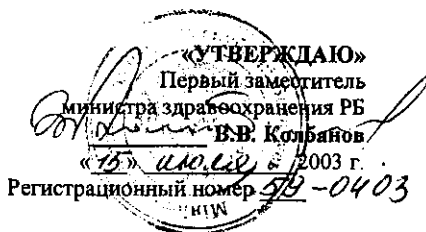
11. Список литературы

1. *Жданов К.В., Гусев Д.А.* Предварительные результаты терапевтической эффективности Ронколейкина у больных хроническим вирусным гепатитом С // «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 24.06.2003». Матер. симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии», С. 44-45.
2. *Журкин А.Т., Фирсов С.Л., Маркова М.В.* Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных гепатитом С. // Эпидемиология и инфекционные болезни №5.-2001.- С.28-31.
3. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* Иммунология для врача. - СПб.: ТОО Издательство «Гиппократ», 1998. - 156 с.
4. *Красавцев Е.Л., Мицура В.М., Жаворонок С.В., Павлович И.Л., Красавцева Л.М.* Возможные прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С // Рецепт. – 2003. – Приложение. – С.81-87.
5. *Лукашик С.П., Матиевская Н.В., Дюрдь Т.И., Цыркунов В.М.* Общий ответ на цитокинотерапию Ронколейкином хронического гепатита С. Актуальные вопросы гепатологии. /под.ред. В.М.Цыркунова. – Материалы V Международного симпозиума гепатологов Беларуси (25-26 сентября 2002 г.). – Гродно, 2002.- С.130-131.
6. *Мицура В.М.* Значение показателей иммунного статуса в оценке эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С. Автореф. дис... к.м.н. Минск, 2004.
7. *Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Павлович И.Л., Суетнов О.Н., Грушко Т.П.* Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С при интерферонотерапии и комбинированной терапии альфа-интерфероном и Ронколейкином. // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2003: № 2, с.98-101.
8. *Скляр Л.Ф., Иванис В.А., Маркелова Е.В.* Иммунотерапия Ронколейкином® хронического вирусного гепатита С. Методические рекомендации // Владивосток, 2003. - 36 с.
9. *Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В.* Клинико-иммунологическая эффективность применения Ронколейкина при лечении хронического вирусного гепатита С // Здравоохранение Урала, 2002: № 5 (11), с. 39-43.
10. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты. – СПб.: ТЕЗА, 1998. – 325 с.
11. *Справочник по иммунотерапии для практического врача.* Под ред. Симбирцева А.С. М.:«Диалог». 2002. – 480 с.

12. Тищенко М.С., Спиридонова В.Н., Беляевская И.Н. Особенности терапии Ронколейкином больных с хроническим вирусным гепатитом С // Terra Medica, 2003: № 2 (30), с. 26-27.
13. Barreiros A.P., Schlaak J.F., Gerken G. et al. Interleukin-2 has no additional therapeutic efficacy in the retreatment of patients with chronic hepatitis C that had not responded to interferon- α plus ribavirin // Eur J Clin Invest 2003; 33 (7): 628–629.
14. Carreno V., Quiroga J.A. New and forthcoming therapies for viral hepatitis // Journal of Hepatology. – 1996. – Vol. 24, suppl.2. – P. 74-76.
15. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, №5. – P. s237-s244.
16. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, №13. – P. 975-982.
17. McHutchison J.G., Patel K. Future therapy of hepatitis C //Hepatology.- 2002; 36(5): s245-s252.

12. ПРИЛОЖЕНИЕ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



Применение Ронколейкина® для лечения хронического гепатита С (инструкция по применению)

Учреждения-разработчики:

Учреждение образования Гомельский государственный медицинский институт. Учреждение Гомельская областная инфекционная клиническая больница. Учреждение образования Гродненский государственный медицинский университет. Республиканский гепатологический центр.

Авторы:

Мицура Виктор Михайлович,
аспирант кафедры инфекционных болезней Учреждения образования Гомельский государственный медицинский институт

Жаворонок Сергей Владимирович,
ректор Учреждения образования Гомельский государственный медицинский институт, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней

Павлович Ирина Леонидовна,
заведующая отделением хронических вирусных гепатитов
Учреждения Гомельская областная инфекционная клиническая
больница

Лукашик Светлана Петровна,
ассистент кафедры инфекционных болезней Учреждения об-
разования Гродненский государственный медицинский универ-
ситет

Показания к применению:

Стартовая терапия - больные HCV-инфекцией (лица с anti-HCV, RNA HCV, с низкими уровнями виремии, титрами), с отсутствием признаков гепатита (по данным АЛАТ, УЗИ, морфологии) - с целью лечения и иммунологической премедикации. При усилении активности инфекционного (увеличение титров RNA HCV) и патологического (увеличение активности АЛАТ) процессов после курса лечения Ронколейкином®, терапия продолжается одним из препаратов интерферонового ряда в соответствии с принятыми нормативами (терапия продолжения).

Стартовая терапия - хронический гепатит С низкой активности (АЛАТ не более 2,0 ммоль.ч.л., Knodell не более 3 баллов, отсутствие фиброза).

Терапия сопровождения – отсутствие эффекта от интерферонотерапии (монотерапии) в течение 3 месяцев лечения, с целью комбинированного лечения.

Описание технологии используемого метода

Ронколейкин® назначается внутривенно капельно медленно в 400 мл 0,9% натрия хлорида с добавлением 10 мл 10% раствора альбумина, 2 раза в неделю, в курсовой дозе 16 инъекций при наличии перечисленных показаний. Терапия проводится в условиях дневного стационара.

Возможные осложнения

Препарат хорошо переносится, токсических эффектов не зарегистрировано. Из нежелательных побочных эффектов могут

отмечаться кратковременный гриппоподобный синдром с повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Обычно эти симптомы слабо выражены и не являются причиной для отмены терапии.

Противопоказания

- беременность;
- декомпенсированная печеночная, почечная, сердечная недостаточность