

УДК: 616.36-002.5-085

Имунопатогенез и терапия патологии печени вирусной этиологии

Парахонский А.П.

Обоснован иммунопатогенез вирусной HCV-инфекции. Осуществлён анализ дисфункции иммунной системы при хроническом вирусном гепатите, её углубления в условиях проведения стандартной терапии, а также возможности коррекции препаратами цитокинов. Представлены итоги и перспективы использования Ронколейкина при оптимизации лечения больных хроническим вирусным гепатитом.

Ключевые слова: вирусы, иммунопатогенез, дисфункция иммунной системы, цитокинотерапия.

Immunopathogenesis and therapy of liver disease of viral etiology

Parakhonsky A.P.

Motivated immune pathogenesis of HCV viral infection. The analysis of immune dysfunction in chronic viral hepatitis, and its deepening in the context of the standard therapy, also the possibility of correction of drugs cytokines. The results and prospects of the use of Roncoleukin when optimizing the treatment of patients with chronic viral hepatitis presented.

Key words: viruses, immune pathogenesis, immune system dysfunction, cytokine therapy.

Введение

Рациональное лечение пациентов, инфицированных HCV, без понимания иммунопатогенеза HCV-инфекции невозможно, так как существующие лекарственные средства противовирусной терапии — препараты интерферонов и нуклеотидных аналогов не только недостаточно эффективны, вызывают многочисленные побочные эффекты, приводящие к невозможности завершения терапии, но и способны усиливать свойственную этой инфекционной патологии дисфункцию иммунной системы [8, 9]. Мультивариантная антигенная изменчивость возбудителя и его способность поражать не только гепатоциты, но и клетки иммунореактивности: лимфоциты, моноциты, мононуклеарные фа-

гоциты печени и других органов — определяют роль иммунных нарушений в патогенезе данной инфекции. Сущностью иммунопатогенеза HCV-инфекции на стадии хронического вирусного гепатита (ХВГС) является прогрессирующий диссонанс между системной активацией иммунитета при борьбе с инфекцией и невозможностью иррадикации вируса в условиях его ускользания от иммунного надзора и поддерживаемого вирусом хронического воспаления в печёночной паренхиме [9, 12].

Цель исследования

Цель работы — анализ литературных данных и собственных клинических наблюдений о иммунопатогенезе вирусной HCV-инфекции и применении различных схем комбинированной терапии с использованием препаратов рекомбинантного интерферона (rIFN α), цитокинов и/или их индукторов при ХВГС.

Хроническое воспаление в печёночной ткани поддерживается персистенцией вируса в гепатоцитах и самоподдерживается факторами иммунной природы. В генезе воспаления такого типа существенное значение имеет тесное соседство в ткани печени мононуклеарных фагоцитов, цитотоксических лимфоцитов и эндотелиоцитов синусоидов печени. В свою очередь очаги хронического воспаления в печёночной паренхиме являются причиной активации системных факторов естественной реактивности организма с продукцией провоспалительных цитокинов и поликлональным механизмом активации адаптивного гуморального иммунитета [13, 16].

При этом существенно то обстоятельство, что гуморальные факторы иммунореактивности в принципе не способны обеспечивать защиту от внутриклеточно паразитирующих вирусов. Это формирует разнообразные варианты дисбаланса в иммунной системе. Дисбаланс развёртывается при постоянно нарастающих иммунных расстройствах депрессивной природы и продолжающихся в печёночной паренхиме процессах воспалительно-дистрофического характера. Не менее важной особенностью этой инфекции является выраженность механизмов аутоповреждения печени, в которых значим вклад иммунных факторов альтерации.

При прогрессировании заболевания с нарастанием фиброза печёночной паренхимы выраженность региональной иммунной дисфункции неуклонно увеличивается, что ещё более усугубляет те патологические процессы, которые развёртываются в ткани печени. Со временем это способствует развитию цирроза печени. При углубленном исследовании иммунного статуса больных хроническим вирусным гепатитом С ХВГС можно выявить отклонения, как в регуляторном, так и в эффекторных звеньях иммунитета [7, 10].

Основные звенья иммунопатогенеза ХВГС: общая иммунодепрессия клеточной составляющей иммунитета, субпопуляционный дисбаланс Т-хелперов ($Th2 > Th1$), поликлональная активация гуморальной составляющей иммунитета, дисбаланс цитокинов, аутоенсибилизация, дисфункция мононуклеарных фагоцитов синусоидов печени. Так, оказалось, что нарушение баланса цитокинов, продуцируемых Th1- и Th2-субпопуляциями Т-клеток, играет важную роль в иммунопатогенезе ХВГС. Цитокины, локально продуцируемые в печени и циркулирующие в системном кровотоке, принимают участие в контроле интенсивности вирусной репликации.

Сравнительный уровень цитокинов, относимых к разным функциональным группам, оказывается важным фактором в формировании феноменов и механизмов гепатоцеллюлярного повреждения [5]. Как известно соотношение между Th1- и Th2-субпопуляциями CD4⁺ лимфоцитов предопределяет тип и выраженность иммунного ответа. Th1-клетки стимулируют клеточный ответ и секретируют цитокины IFN γ , IL-2, TNF α , которые увеличивают активность цитотоксических клеток. Th2-клетки поддерживают гуморальный тип иммунной отвечаемости и выработку специфических антител. Эта субпопуляция Т-лимфоцитов-хелперов также секретирует цитокины — IL-4, IL-10. Эти цитокины напротив, ингибируют выраженность цитотоксических реакций эффекторных клеток и проявляют иммуносупрессорные эффекты.

Установлено также, что интерлейкин-12 (IL-12), который в печени синтезируется в основном клетками Купфера, является ключевым фактором, регулирующим баланс субпопуляций CD4⁺Т-лимфоцитов в направлении образования Th1-клеток. При острой и саморазрешающейся HCV-инфекции (в отличие от хронически протекающей HCV-инфекции) Т-клеточный ответ ярко выражен и носит высокоспецифичный характер, а среди лимфоцитов преобладают Th1-клетки с фенотипом CD4⁺ и CD8⁺ цитотоксические лимфоциты. При этом в сыворотке крови и ткани печени определяются высокие концентрации цитокинов TNF α , IFN γ , IL-2 и IL-12 [5, 9]. Большинство исследователей сходится во мнении, что преимущественное участие цитокинов, продуцируемых Th2-клетками, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса. Недостаточную продукцию Th-1 цитокинов связывают со способностью IL-4 и IL-10 ингибировать функции Th-1 и угнетать продукцию IFN γ и IL-2, что является одним из механизмов нарушения адекватного иммунного реагирования при ХВГС [12]. При ХВГС основным проявлением вторичной иммунной недостаточности следует считать снижение количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета: Т-лимфоцитов-хелперов, НК-клеток и мононуклеарных фагоцитов.

В литературе имеются сообщения о том, что при ХВГС нарушается цитокиновая регуляция иммунореактивности, и в плазме крови пациентов повышаются уровни основных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF α). Оказалось, что в случае повышения концентраций этих цитокинов по их уровням может осуществляться диагностика наличия нарушений функций печени, причём эта диагностика оказывается значительно более точной, чем по биохимическим маркерам воспаления печёночной паренхимы [7, 11, 12]. При обострении различных хронических заболеваний печени, включая вирусные гепатиты, установлена роль повышенной продукции провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, TNF α и плейотропных цитокинов: IL-2, IFN γ в качестве неблагоприятных факторов прогноза. Предполагают, что названные цитокины могут участвовать в процессах альтерации тканей, в частности усиливая прогрессирование фиброза и воспаления в области портальных трактов у больных ХВГС [5, 13, 16]. При этом установлено, что данные цитокины не влияют на экспрессию генов или процессы репликации HCV.

Следовательно, иммунный ответ при ХВГС имеет многие признаки неполноценности, причём как на этапе презентации антигена, так и на эффекторном этапе иммунных реакций. Иммунная дисфункция при ХВГС проявляется и дисбалансом цитокиновой регуляции, что сопровождается изменением соотношения уровней в сыворотке крови цитокинов различных функциональных групп. Цитокиновый дисбаланс не имеет однонаправленного характера, и его роль различна в разные фазы патологического процесса. Аналогичный вывод может быть сделан и по отношению к субпопуляционному дисбалансу Т-лимфоцитов-хелперов разных функциональных типов.

Синдром иммунной недостаточности при ХВГС — это неспособность иммунной системы адекватно ответить на HCV-инфекцию. В итоге, тот или иной вариант течения HCV-инфекции является результирующим от репликативной активности вирусного возбудителя и эффективности механизмов иммунного надзора, направленных на его элиминацию. При несоответствии защитных возможностей иммунной системы вирулентности возбудителя инфекция прогрессирует.

Синдром аутосенсibilизации с выраженными аутоиммунными расстройствами — смешанной криоглобулинемией, аутоиммунным тиреоидитом, появлением органоспецифических аутоантител и аутоантител с другой специфичностью, несомненно, ассоциирован с хроническим течением HCV-инфекции и характерен для ХВГС. При этом развитие у больных полилимфаденопатий наблюдается часто, хотя припухание лимфатических узлов может не быть постоянным, а наблюдается циклично. Также известно, что при HCV-

инфекции имеет место клональная экспансия В-лимфоцитов [12]. Это обуславливает выраженность лимфопролиферативного синдрома.

Клональная экспансия В-лимфоцитов может развёртываться в воспалительных инфильтратах печени, в региональных лимфоузлах, в костном мозге и в периферической крови. Явление клональной экспансии В-лимфоцитов, что сопровождается их пролиферацией, характерно и для первой стадии не-Ходжкинской лимфомы/иммуноплазмцитомы. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев данное заболевание, но не другие формы не-Ходжкинских лимфом, ассоциировано с фактом инфицирования и длительной персистенцией HCV в сочетании с развитием у больных криоглобулинемии [13, 16]. Практически у 60 % больных ХВГС, имеющих криоглобулинемию, наблюдаются те или иные нарушения морфологии лимфоидной системы, и эти расстройства могут быть предвестниками злокачественного перерождения В-клеток. Очевидно, что длительная персистенция HCV может приводить к развитию В-клеточных лимфопролиферативных нарушений, таких как не-Ходжкинская злокачественная лимфома.

Как и при других хронических вирусных инфекциях с поражением внутренних органов определённое значение имеет и дисбаланс, обусловленный нарушением взаимосвязей в физиологических системах регуляторной интеграции: иммунной, нервной, эндокринной. Этот регуляторный дисбаланс непосредственно связан с развитием дисфункции иммунной системы при ХВГС и лежит в основе клинических проявлений дополнительных синдромов, таких как дисрегуляторный синдром, синдром вегетоэндокринопатий, синдром хронической усталости. Описанные выше нарушения совместно с эндотоксикозом, прогрессивно нарастающим при углублении процессов нарушения морфологии печёночной паренхимы, а также значимой утратой печеню функций органа эндогенной детоксикации являются и патогенетической основой развития проявлений энцефалопатии при ХВГС [13, 16].

Таким образом, по совокупности патологических процессов и их клинических проявлений хроническая HCV-инфекция может быть отнесена к мультисистемным заболеваниям с выраженной вторичной дисфункцией иммунной системы. Эта дисфункция характеризуется структурно-функциональной дезорганизацией иммунной системы и наличием значимого аутоиммунного компонента, что создаёт дополнительные сложности диагностики стадий основных патологических процессов и затрудняет выбор оптимальной стратегии и тактики лечения больных ХВГС. Особенности патогенеза HCV-инфекции диктуют необходимость применения в качестве эффективных средств лечения не только противовирусных препаратов, но и средств патогенетической направленности. Наиболее оправданными и эффективными иммуноактивны-

ми лекарственными средствами с плейотропными эффектами являются препараты рекомбинантных цитокинов и средства коррекции клеточного метаболизма.

В качестве противовирусных средств для лечения HCV-инфекции сегодня позиционируются лекарственные препараты двух основных групп — рекомбинантные интерфероны и нуклеотидные аналоги. Среди этих лекарственных средств есть современные препараты последнего поколения, в частности пегилированные рекомбинантные интерфероны и нетоксичные нуклеотидные аналоги. При лечении больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГС) наиболее широко применяют генно-инженерные (рекомбинантные) препараты α -интерферона — rIFN α как обычные, так и пегилированные (rIFN α -2a: «Роферон-А», «Пегасис»; rIFN α -2b: «Интрон-А», «Интераль», «Реальдирон», «Реаферон», «ПегИнтрон»), химиотерапевтические (противовирусные) средства — препараты синтетических аналогов нуклеотидов.

Рекомбинантные препараты α -интерферона (rIFN α) при использовании в качестве лекарственного препарата воспроизводят все биологические эффекты естественного цитокина. Противовирусное действие IFN α в большей степени обусловлено способностью этого цитокина стимулировать иммунитет, а не его качествами агента, индуцирующего в восприимчивых к вирусу клетках состояние противовирусной резистентности.

Нуклеотидные аналоги подавляют процесс репликации вируса, в частности обеспечивают ингибирование обратной транскриптазы вирусов (азидотимидин, рибавирин) и ингибируют вирусные протеазы (криксиван). В последние годы после расшифровки трехмерной структуры всех трёх ферментов HCV: геликазы, протеазы и РНК-полимеразы — интенсивно разрабатываются новые противовирусные препараты, эффективные при HCV-инфекции, а также совершенствуются уже применяемые препараты (например, левовирин-L-изомер рибавирина второго поколения, верамидин — пролекарство рибавирина). С использованием названных препаратов во всём мире накоплена наиболее впечатляющая база данных по результатам клинических исследований, отвечающих принципам доказательной медицины.

Эти препараты наиболее широко применяют как средства противовирусной терапии при лечении пациентов с ХВГС, и они должны быть основой комплексного лечения при HCV-инфекции. Препараты rIFN α как противовирусные средства и одновременно лекарственные средства заместительной иммунотерапии обладают противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью: ингибируют репликацию и высвобождение вирусов в инфицированных клетках, повышают фагоцитарную активность макрофагов,

усиливают специфическое цитотоксическое действие на клетки-мишени лимфоцитов, стимулируют образование антител и лимфокинов, что объясняет их эффективность при лечении пациентов с HCV-инфекцией [5, 14, 15]. Из-за высокого уровня распространённости HCV-инфекции, отсутствия специфических средств профилактики и неизбежности развития осложнений у значительной части инфицированных больных, проблема достижения более высокой эффективности лечения хронических форм этой инфекции является более чем актуальной, поэтому активно изучаются различные подходы эффективной терапии.

Эффективность интерферонотерапии у больных ХВГС, оцениваемая по вирусологическим и биохимическим критериям достижения стабильной ремиссии, при использовании в режиме монотерапии непегилированных лекарственных rIFN α , отечественного и импортных производства, относительно невелика. При HCV генотипов 2 и 3 эффективность терапии колеблется в пределах 15—30 %, а при HCV 1b генотипа эффективность не превышает 6—8 % (в среднем — 12 % без учета генотипа вируса) [18].

В настоящее время стандартом лечения больных инфицированных HCV генотипов 2 и 3 считается схема, при которой α -интерферон используется в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю на протяжении 24—48 недель. Клинически апробированы следующие подходы увеличения той эффективности лечения, которая достигнута в монорежиме терапии и при использовании обычных препаратов интерферонов:

- увеличение разовых доз обычных препаратов rIFN α (до 9 млн. ЕД интерферона в сутки) и общей продолжительности курсов интерферонотерапии;
- использование комбинации препаратов rIFN α и нуклеотидных аналогов (обычно с рибавирином);
- применение комбинации препаратов rIFN α и индукторов интерфероногенеза (обычно с неовиром или циклофероном);
- использование комбинации препаратов rIFN α с другими рекомбинантными цитокинами (rIL-2, rIFN γ);
- применение комбинации препаратов rIFN α , рибавирина и иммунокорригирующих препаратов (циклоферон, полиоксидоний, глутоксим, Ронколейкин®) — «тройная» терапия;
- использование препаратов rIFN α пролонгированного типа (пегилированных интерферонов) в режиме монотерапии и их комбинаций с рибавирином;
- применение высоких доз пегилированных интерферонов и рибавирина в начале проведения комбинированного лечения (индуктивный режим) и длительных курсов комбинированной терапии (до 72—96 недель).

Результаты представительных многоцентровых клинических испытаний показали значительное преимущество комбинированного лечения по сравнению с монотерапией. Наибольшая эффективность комбинированной терапии была достигнута при использовании препаратов пегилированных rIFN α пролонгированного типа в комбинации с рибавирином [7, 14, 17]. Лечение больных ХВГС как в режиме монотерапии препаратами rIFN α , так и в режиме комплексной противовирусной терапии усугубляет нарушения клеточного звена иммунитета и усиливает дисбаланс цитокиновой регуляции. У больных ХВГС обычно выявляют: 1) уменьшение абсолютного количества в циркуляции Т-лимфоцитов и Т-хелперов при одновременном повышении числа «нулевых» лимфоцитов; 2) увеличение уровней в циркуляции IL-2 и TNF α - цитокинов, продуцируемых Th1-лимфоцитами; IL-4, продуцируемого Th2-лимфоцитами и IL-1 β , продуцируемого макрофагами [10, 11].

Дисбаланс цитокинов с гиперцитокинемией IL-1 β , TNF α и IL-4, который уже отмечали у больных с ХВГС до проведения лечения, в условиях проведения интерферонотерапии увеличивался. Следовательно, на фоне противовирусной терапии дисфункция Т-клеточного звена иммунитета у больных ХВГС нарастает, причём риск углубления дисфункции этого звена растёт при увеличении доз получаемого пациентами препарата интерферона и длительности интерферонотерапии. Цитокиновый дисбаланс как компонент дисфункции иммунной системы при ХВГС в процессе проведения стандартной противовирусной терапии препаратами интерферона также не устраняется, а напротив нарастает.

Более чем у 40 % пациентов на фоне комбинированной терапии rIFN α и нуклеотидными аналогами сохраняются также Т-клеточная анергия и изначально высокий уровень провоспалительных цитокинов. Уровень IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN α и β , TNF α в периферической крови на протяжении всего срока проведения противовирусной терапии закономерно нарастает у большинства пациентов. На фоне проведения противовирусной терапии любые проявления общей иммунодепрессии также нарастают, вплоть до развития лимфопении у части больных [12, 14].

Положительный эффект стандартной противовирусной терапии у больных ХВГС закономерно ассоциирован с повышением по ходу лечения уровня IL-2, снижением TNF α , IL-1 β , IL-12, как в ткани печени, так и в системном кровотоке. Оказалось также, что, если при проведении комплексного лечения удастся стимулировать Th1-популяцию Т-лимфоцитов, то эффективность противовирусной терапии у больных с выраженной иммунодепрессией, оцениваемой по степени выраженности Т-клеточной анергии, увеличивается. Если у больных с HCV-инфекцией активировано макрофагальное звено клеточного иммунитета

с повышением фагоцитарной активности и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF α), то это является неблагоприятным прогностическим признаком ответа на лечение. Больные, ответившие на противовирусную терапию, исходно имели в циркулирующей крови более высокие уровни IFN γ , чем не ответившие на терапию пациенты. Повышенные уровни IL-4 в ходе лечения также способствуют неэффективности интерферонотерапии, отражая повышение продукции Th2-цитокинов и переориентацию иммунной ответа на гуморальный тип ответа. Прогноз неэффективности проводимой противовирусной терапии может быть сделан и на основании теста на анергию мононуклеаров. С нарастанием анергии выраженность расстройств интерферонового статуса увеличивается.

Перечисленные негативные эффекты стандартной противовирусной терапии могут корректироваться при использовании лекарственных средств патогенетической направленности в составе комплексного лечения, в частности иммуноактивных препаратов, из которых наибольшие перспективы, вероятно, связаны с лекарственными средствами цитокинотерапии. Одним из таких препаратов, широко используемым в медицине при лечении заболеваний различного генеза, является отечественный рекомбинантный дрожжевой IL-2 — препарат Ронколейкин®. Его применяют в комплексном лечении бактериальных и вирусных инфекций, в том числе гемоконтактных вирусных гепатитов. У больных ХВГС Ронколейкин® может быть использован с несколькими установками: как эффективный корректор развивающейся иммунной дисфункции, как препарат для проведения монотерапии у больных с противопоказаниями к проведению стандартной противовирусной терапии, в составе комбинированной с другими рекомбинантными препаратами терапии для увеличения общей эффективности лечения, для проведения противорецидивных курсов у больных с неустойчивой ремиссией [1, 2, 6, 15].

Эффективность комплексного лечения увеличивается в сравнении с пациентами, получавшими только интерферонотерапию. Включение цитокинотерапии в комплексное лечение сопровождается и иммунокорректирующим эффектом, а именно уровень гиперцитокинемии основных провоспалительных цитокинов и IL-4 при комбинированной терапии с использованием Ронколейкина® у пациентов существенно уменьшается. При комбинированном лечении с использованием двух цитокинов, которые регулируют эффективность противовирусного иммунитета и способны к 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. Сопоставление данные по повышению эффективности лечения больных ХВГС при включении в интерферонотерапию рекомбинантного дрожжевого IL-2 со спектром фармакодинамической активности этого препарата иллюстрирует, что достаточность биологической активностью препарата и спектра его фармакодинамических эффектов способствуют эффективной коррекции иммунных нарушений и достижению клинического эффекта [2, 3, 6].

Дополнительным аргументом возможности оптимизации комплексного лечения больных ХВГС посредством включения в схемы противовирусной терапии препарата Ронколейкин® является коррекция побочных эффектов препаратов rIFN α и их комбинаций с рибавирином. 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 для лечения больных ХВГС. Клинический опыт использования при лечении больных ХВГС рекомбинантных препаратов rIL-2, включая Ронколейкин® (монотерапии или же в комбинации с препаратами rIFN α , индукторами интерфероногенеза, а также аналогами нуклеотидов) 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 [1, 2, 3, 6, 11, 14].

Помимо общего увеличения эффективности терапии и возможности лечения пациентов с противопоказаниями к проведению противовирусной терапии, использование Ронколейкина® позволяет добиваться активации клеточного звена иммунитета у больных ХВГС. Так, в периферической крови пациентов нормализуется число CD3+, CD4+, CD8+, CD25+-лимфоцитов, восстанавливается значение иммунорегуляторного индекса, повышается содержание CD16+-клеток, нормализуется цитокиновый дисбаланс и восстанавливается функциональная активность моноклеарных фагоцитов [4, 5, 7]. Налицо эффект коррекции дисфункции иммунной системы, и этот эффект доказывает иммуноориентированность цитокинотерапии как компонента комплексного лечения.

Выводы

Совокупность клинических наблюдений по применению различных схем комбинированной терапии с использованием препаратов rIFN α , цитокинов и/или их индукторов при ХВГС позволяет сформулировать следующие обобщения:

- лечение больных ХВГС препаратами rIFN α и дрожжевого rIL-2 и/или rIFN γ , 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 α и индукторов интерфероногенеза целесообразно у пациентов без признаков общей иммунодепрессии и с сохраненной функциональной активностью клеток системы мононуклеарных фагоцитов печени;
- последовательное применение препаратов rIFN α и индукторов интерфероногенеза и/или rIL-2/rIFN γ целесообразно у пациентов с признаками общей иммунодепрессии и с цитопеническим синдромом;
- у пациентов с существенным угнетением функциональной активности иммунокомпетентных клеток показана заместительная терапия rIFN α в комбинации с rIL-2 или rIFN γ , проводимая на фоне активной метаболической коррекции (препараты реамберин, ремаксол) и нутриентной поддержки.

Нам представляется, что совершенствование стратегии комплексного лечения ХВГС имеет перспективы реализации именно в этих направлениях.

Литература

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. — С. 35—39.
2. Егорова В.Н. Интерлейкин-2: обобщённый опыт клинического применения / В.Н. Егорова, А.М. Попович, И.В. Бабаченко, и др. — СПб. «Ультра Принт», 2012. — 98 с.
3. Журкин А.Т. Монотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 (ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С / А.Т. Журкин, С.Л. Фирсов, И.В. Хомченко // Клин. медицина. — 2002. — № 11. — С. 50—54.
4. Ивашкин В.Т. Эффективность и безопасность 48-ми недельной терапии пегинтерфероном α -2а и рибаверином у первичных больных хроническим гепатитом С / В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин, Г.И. Сторожаков и др. // Клин. фармакол. терапия. — 2007. — № 16 (1). — С. 1—5.
5. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 552 с.

6. Козлов В.К. Дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека: клиническая и иммунологическая эффективность. Использование в медицинской практике / В.К. Козлов, М.Ф. Лебедев, М.Н. Смирнов. // В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии, том 3 / под ред. А.В. Караулова. - М.: Изд-во «Региональное отделение РАЕН», 2002. — С. 280—300.
7. Козлов В.К. HCV-инфекция: современная стратегия комплексного лечения: Пособие для врачей. / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко. — СПб.: Диалект, 2008. — 91 с.
8. Лобзин Ю.В. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания / Ю.В. Лобзин, В.Ю. Никитин, И.А. Сухина и др. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2007. — № 6. — С. 75—84.
9. Логинов А.С. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите / А.С. Логинов, Т.М. Царегородцева, М.М. Зотина и др. // Терап. архив. — 2001. — № 2. — С. 17—20.
10. Мамаев С.Н. Продукция цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии интерфероном- α / С.Н. Мамаев, Е.А. Лукина, С.А. Луговская и др. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 8. — С. 45—48.
11. Мицура В.М. Значение показателей иммунного статуса в оценке эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С. Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.М. Мицура. — Минск, 2004. — 16 с.
12. Никитин В.Ю. Иммунопатогенез и иммунологические критерии прогрессирования хронического вирусного гепатита С. Автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.Ю. Никитин. — СПб., 2007. — 42 с.
13. Радченко В.Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В.Г. Радченко, А.В. Шабров, Е.Н. Зиновьева. — СПб.: Изд-во «Диалект»; М.: Изд-во «БИНОМ», 2005. — 864 с.
14. 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.
15. Степанов А.В. Дрожжевые рекомбинантные препараты цитокинов. Итоги и перспективы применения в инфектологии при опасных инфекционных заболеваниях / А.В. Степанов, В.М. Добрынин, Г.В. Цикаришвили и др. — СПб.: ЗАО «Издательство Скиф», 2005. — 92 с.
16. Хронический вирусный гепатит / под ред. В.В. Серова и З.Г. Апроксиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
17. Fried M.W. Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a (PEGASYS®) in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120 (Suppl 1). — A 55.

18. Lindsay K.L. Response to higher doses of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial / K.L. Lindsay // *Hepatology*. — 2001. — V. 34. — P. 395—403.

Literature

1. Babachenko I.V. Perspektivnye napravleniya primeneniya rekombinantnogo interlejkina-2 v kompleksnoj terapii infekcionnyx zabolevanij / I.V. Babachenko, V.N. Egorova // *Terra Medica*. — 2006. — № 4. — S. 35—39.
2. Egorova V.N. Interlejkin-2: obobshhyonnyj opyt klinicheskogo primeneniya / V.N. Egorova, A.M. Popovich, I.V. Babachenko, i dr. — SPb. «Ul'tra Print», 2012. — 98 s.
3. Zhurkin A.T. Monoterapiya rekombinantnym interlejkinom-2 (ronkolejkinom) bol'nyx xronicheskim virusnym gepatitom S / A.T. Zhurkin, S.L. Firsov, I.V. Xomchenko // *Klin. medicina*. — 2002. — № 11. — S. 50—54.
4. Ivashkin V.T. E'ffektivnost' i bezopasnost' 48-mi nedel'noj terapii peginterferonom α -2a i ribaverinom u pervichnyx bol'nyx xronicheskim gepatitom S / V.T. Ivashkin, Yu.V. Lobzin, G.I. Storozhakov i dr. // *Klin. farmakol. terapiya*. — 2007. — № 16 (1). — S. 1—5.
5. Ketlinskij S.A. Citokiny / S.A. Ketlinskij, A.S. Simbircev. — SPb.: OOO «Izdatel'stvo Foliant», 2008. — 552 s.
6. Kozlov V.K. Drozhzhevoj rekombinantnyj interlejkin-2 cheloveka: klinicheskaya i immunologicheskaya e'ffektivnost'. Ispol'zovanie v medicinskoj praktike / V.K. Kozlov, M.F. Lebedev, M.N. Smirnov. // V kn.: *Uspexi klinicheskoy immunologii i allergologii*, tom 3 / pod red. A.V. Karaulova. — M.: Izd-vo «Regional'noe otделение RAEN», 2002. — S. 280—300.
7. Kozlov V.K. HCV-infekciya: sovremennaya strategiya kompleksnogo lecheniya: Posobie dlya vrachej. / V.K. Kozlov, V.V. Stel'max, V.G. Radchenko. — SPb.: Dialekt, 2008. — 91 s.
8. Lobzin Yu.V. Immunopatogenez virusnogo gepatita S. Immunologicheskie markery progressirovaniya zabolevaniya / Yu.V. Lobzin, V.Yu. Nikitin, I.A. Suxina i dr. // *Zhurn. mikrobiologii, e'pidemiologii i immunobiologii*. — 2007. — № 6. — S. 75—84.
9. Loginov A.S. Interlejkin pri xronicheskom virusnom gepatite / A.S. Loginov, T.M. Caregorodceva, M.M. Zotina i dr. // *Terap. arxiv*. — 2001. — № 2. — S. 17—20.
10. Mamaev S.N. Produkciya citokinov u bol'nyx xronicheskim virusnym gepatitom S na fone terapii interferonom- α / S.N. Mamaev, E.A. Lukina, S.A. Lugovskaya i dr. // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. — 2001. — № 8. — S. 45—48.
11. Micura V.M. Znachenie pokazatelej immunnogo statusa v ocenke e'ffektivnosti kombinirovannoj terapii xronicheskogo gepatita S. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk / V.M. Micura. — Minsk, 2004. — 16 s.

12. Nikitin V. Yu. Immunopatogenez i immunologicheskie kriterii progressirovaniya xronicheskogo virusnogo gepatita S. Avtoref. dis. ...dokt. med. nauk / V. Yu. Nikitin. — SPb., 2007. — 42 s.
13. Radchenko V. G. Osnovy klinicheskoy gepatologii. Zabolevaniya pecheni i biliarnoj sistemy / V. G. Radchenko, A. V. Shabrov, E. N. Zinov'eva. — SPb.: Izd-vo «Dialekt»; M.: Izd-vo «BINOM», 2005. — 864 s.
14. Stel'max V. V. Racional'naya terapiya xronicheskogo gepatita S. Al'ternativnye vozmozhnosti / V. V. Stel'max, V. G. Radchenko, V. K. Kozlov // Vrach. — 2006. — № 2. — S. 57—62.
15. Stepanov A. V. Drozhzhevye rekombinantnye preparaty citokinov. Itogi i perspektivy primeneniya v infektologii pri opasnykh infekcionnykh zabolevaniyax / A. V. Stepanov, V. M. Dobrynin, G. V. Cikarishvili i dr. — SPb.: ZAO «Izdatel'stvo Skif», 2005. — 92 s.
16. Xronicheskij virusnyj gepatit / pod red. V. V. Serova i Z. G. Aproksinoj. — M.: Medicina, 2002. — 384 s.
17. Fried M. W. Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a (PEGASYS®) in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study / M. W. Fried, M. L. Shiffman, K. R. Reddy et al. // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120 (Suppl 1). — A 55.
18. Lindsay K. L. Response to higher doses of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial / K. L. Lindsay // Hepatology. — 2001. — V. 34. — P. 395—403.