

**В.И. Хмелевской<sup>\*</sup>, В.Я. Провоторов, В.В. Киселёва, О.А. Девянин**

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, г. Курск

## АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

### Резюме

В настоящее время в арсенале практической медицины достойное место занимают препараты ИФН. ИФН как естественные факторы неспецифической защиты организма и медиаторы иммунитета обладают самым широким спектром действия. ИФН представляют собой семейство цитокиновых медиаторов, играющих важную роль в формировании иммунитета и обладающих выраженным противовирусным, противомикробным, радиопротективным и иммуномодулирующим действием. Проблема клинического применения ИФН является актуальной для широкого круга специалистов, включая клиницистов, а также врачей практического здравоохранения. Возрастающий интерес врачей разных специальностей к этой проблеме обусловлен не только высокой эффективностью применения препаратов ИФН, но и неуклонным ростом числа больных, страдающих вирусными, инфекционными, онкологическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** интерферон, противовирусное действие, иммуномодулирующее действие, антипролиферативное действие, вирусный гепатит В, С, миелолейкоз.

### Abstract

Now in an arsenal of applied medicine the worthy place is occupied with preparations of interferons. And it is no wonder. Interferons as natural factors of nonspecific protection of an organism and mediators of immunity possess the widest spectrum of action. Interferons represent family of cytokines of the mediators playing the important role in formation of immunity and possessing expressed antiviral, antimicrobial, radio protective and immune action. The problem of clinical application of interferons is actual for a wide range of experts, including clinicians, and also doctors of practical public health services. Increasing interest of doctors of different specialties to this problem is caused not only high efficiency of application of preparations, but also steady growth of number of the patients, suffering by virus, infectious, oncologic diseases.

**Key words:** interferon, antiviral action, immune action, antiproliferative action, a virus hepatitis B, C, a myeloleukemia.

ДК — дендритные клетки, ИФН — интерфероны, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа, ХГС, ХГВ — хронический гепатит С, В, ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Одно из важнейших открытий прошлого века — открытие ИФН — было сделано в 1957 г. двумя английскими учёными А. Айзексом и Д. Линденманном при исследовании так называемой интерференции вирусов. Уже на первых этапах исследования ИФН было показано, что их противовирусное действие неспецифично и ИФН, образование которых индуцировано определённым вирусом, оказывают противовирусное действие, направленное на все известные вирусы. Это имеет огромный биологический смысл, т.к. работой нескольких генов, кодирующих образование ИФН, осуществляется защита от большого числа вирусов. В то же время была обнаружена их строгая видовая специфичность, означающая, что ИФН, синтезированные клетками животного определённого вида, проявляют противовирусную активность в клетках животных только этого вида. Установлено, что эти цитокины продуцируются Т- и В-лимфоцитами, моноцитами и фибробластами [11].

В начале 70-х гг. была идентифицирована структура  $\alpha$ -ИФН. Он является малогликозилированным или негликозилированным протеином. Существу-

ют 13 подтипов  $\alpha$ -ИФН, которые имеют в своём составе 166 аминокислот. Один из  $\alpha$ -ИФН ( $\alpha 2$ -ИФН) утратил аспарагиновую кислоту в 44-й позиции полипептидной цепи и потому состоит из 165 аминокислотных звеньев. Молекулярная масса различных подтипов  $\alpha$ -ИФН колеблется от 19 до 24 кД, а сама молекула  $\alpha$ -ИФН представляет собой короткоцепочечный 4-спиральный «бочонок».

ИФН — группа регуляторных белков, обладающих уникальной способностью подавлять репродукцию вирусов, не оказывая (в физиологических дозах) выраженного неблагоприятного действия на метаболизм клеток организма. Выделяют ИФН I типа —  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$  и  $\tau$  и ИФН II типа —  $\gamma$ . Из ИФН I типа детально изучены только  $\alpha$ - и  $\beta$ -ИФН, продуцирующиеся всеми ядерными клетками в ответ на внедрение чужеродной генетической информации в виде молекул ДНК и РНК [12]. Семейство генов  $\alpha$ -ИФН включает два подсемейства, или подкласса, различающиеся по белковой структуре и антигенным свойствам. Подсемейство  $\alpha 2$  представлено только одним геном, кодирующим молекулу из 172 аминокислот.

\* Контакты. E-mail: vadimdoctor42@yandex.ru. Телефон: (4712) 32-54-20

Механизм действия ИФН изучается со времени первого описания, но до сих пор остаётся ещё не полностью ясным. Взаимодействие  $\alpha$ -ИФН с клетками начинается со связывания белка со специфическими рецепторами на их поверхности.  $\alpha$ - и  $\beta$ -ИФН используют общий рецептор (ИФНР- $\alpha/\beta$  – CD118), который экспрессируется на большинстве клеток организма, в том числе на фибробластах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, гранулоцитах и ДК. Известно, что рецептор CD118 представляет собой гликопротеин, состоящий из  $\alpha$ - (530 аминокислотных остатков) и  $\beta$ -цепи (489 аминокислотных остатков) с молекулярными массами 63 и 57 кД соответственно. Образующийся в результате соединения комплекс (рецептор — ИФН) погружается внутрь клетки, после чего связь разрывается и освобождённый рецептор возвращается на поверхность клетки и восстанавливает свою экспрессию лишь через 28–72 ч. Эти данные служат аргументом для назначения препаратов ИФН, при их длительном использовании, не чаще чем 2–3 раза в неделю [13]. В клетке  $\alpha/\beta$ -ИФН активирует так называемые ИФН-зависимые гены. В норме гены ИФН репрессированы, и наиболее активными индукторами экспрессии  $\alpha/\beta$ -ИФН являются антигены, содержащие нуклеиновые кислоты вирусов. Экспрессия генов интерферон-респонсивных факторов контролируется не только вирусными индукторами, но и цитокинами. Продукция  $\alpha/\beta$ -ИФН различными цитокинами регулируется как позитивно, так и негативно, при этом  $\alpha/\beta$ -ИФН и сами оказывают выраженное влияние на продукцию ряда цитокинов. Позитивная регуляция продукции  $\alpha/\beta$ -ИФН может осуществляться самими ИФН I типа, умножающими экспрессию друг друга, что позволяет усиливать иммунный ответ против тех вирусов, которые являются слабыми индукторами ИФН.

## Эффекты интерферонов

$\alpha/\beta$ -ИФН обладают *противовирусным эффектом*. При вирусных инфекциях  $\alpha/\beta$ -ИФН предотвращают развитие фатального синдрома системного воспалительного ответа, характеризующегося высвобождением цитокинов (ИЛ-12,  $\alpha$ -ИФН, TNF- $\alpha$  и ИЛ-6) в организме. Другой эффекторный механизм ответа на вирусы состоит в продукции NO, поскольку при наличии ко-стимуляторного воздействия  $\alpha/\beta$ -ИФН способны стимулировать NO-зависимую бактерицидность [14].

Роль  $\alpha/\beta$ -ИФН в защите от бактерий, простейших, грибов и гельминтов менее изучена. Однако в настоящее время показано, что  $\alpha/\beta$ -ИФН участвуют в подавлении таких патогенов, как *Chlamidia psittaci*, *Mycobacterium avium*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania tropica* и *Candida albicans*.

$\alpha/\beta$ -ИФН обладают выраженным *иммуномодулирующим действием*. Так,  $\alpha/\beta$ -ИФН индуцируют экспрессию молекул МНС I класса и активацию цитотоксичности НК-клеток, а также ингибируют экспрессию

ИЛ-12, регулируя активность НК-клеток, позитивно и негативно контролируют экспрессию ИФН $\gamma$  и способствуют созреванию и активации ДК.  $\alpha/\beta$ -ИФН необходимы для нормальной дифференцировки и функционирования ДК, причём дефект продукции  $\alpha$ -ИФН может определять некоторые изменения фенотипа и активности ДК, характерные для онкологических больных [15].

*Антипролиферативное действие* — одно из важнейших свойств  $\alpha/\beta$ -ИФН. Оно заключается в способности тормозить размножение нормальных и некоторых типов опухолевых клеток.  $\alpha$ -ИФН может воздействовать на развитие опухолей как прямо — путём ингибирования пролиферации злокачественных клеток, так и косвенно — через усиление противоопухолевых иммунных реакций. Прямые противоопухолевые эффекты ИФН I типа объясняются подавлением экспрессии ряда клеточных онкогенов и деградацией вновь синтезируемых мРНК, необходимых для пролиферации.

Поскольку  $\alpha$ -ИФН является антагонистом ангиогенных цитокинов, фактора роста фибробластов и ИЛ-8, он обладает и антиангиогенной активностью, что подтверждено результатами клинических исследований. Препараты IFN $\alpha$  используются для лечения экстра- и интракраниальных гемангиом центральной нервной системы. С антиангиогенным действием может быть связано подавление роста ряда опухолей (особенно выраженное для меланомы) и процессов метастазирования [16].

## Использование в клинической практике

В настоящее время препараты  $\alpha$ -ИФН широко используются в клинической практике для лечения многих типов злокачественных новообразований. Наиболее перспективным признано применение  $\alpha$ -ИФН в терапии гемобластозов и лимфом, при которых опухолевая трансформация затрагивает поздние стадии дифференцировки гемопоэтических клеток. При солидных опухолях перспективно применение  $\alpha$ -ИФН после удаления опухоли, для продления ремиссии, а также для профилактики метастазирования. В режиме монотерапии или в комбинации с другими цитокинами и (или) цитостатическими агентами  $\alpha$ -ИФН используется для лечения хронического миелоидного лейкоза, волосатоклеточного лейкоза, множественной миеломы, злокачественной меланомы, В-клеточных неходжкинских лимфом, Т-клеточных лимфом кожи, рака почки, поверхностного рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака предстательной железы, опухолей поджелудочной железы, саркомы Капоши (ассоциированной с ВИЧ), гепатоцеллюлярной карциномы, колоректального рака, сквамозно-клеточного рака, метастатического и первичного опухолевого поражения центральной нервной системы и некоторых других типов злокачественных новообразований [17].

20-летний опыт применения ИФН для лечения вирусных инфекций свидетельствует, что препараты рекомбинантного человеческого  $\alpha$ -ИФН являются основными противовирусными средствами, используемыми для лечения острых и хронических вирусных гепатитов. У больных вирусными гепатитами происходят значительные изменения в иммунной системе и снижена способность продуцировать ИФН. В острый период вирусного гепатита способность лимфоцитов периферической крови к выработке  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН снижается в 9–10 раз. Препараты  $\alpha$ -ИФН используют для терапии герпетических поражений, гриппа и других ОРВИ. Продолжается активное изучение эффективности  $\alpha$ -ИФН в лечении папилломавирусных инфекций, кори, эпидемического паротита и бешенства. Разрабатываются схемы применения  $\alpha$ -ИФН у ВИЧ-инфицированных лиц, в том числе при СПИД [48].

Роль  $\alpha/\beta$ -ИФН в защите от бактериальных патогенов менее изучена, чем в защите от вирусов. В настоящее время  $\alpha$ -ИФН используется для терапии некоторых бактериальных заболеваний, устойчивых к противомикробной терапии, в частности туберкулёза.

Итак,  $\alpha/\beta$ -ИФН применяют для регуляции противoinфекционного и противоопухолевого иммунных ответов. Для создания более эффективных стратегий профилактики и терапии опухолей у человека предлагаются и некоторые новые подходы. Во-первых,  $\alpha/\beta$ -ИФН могут использоваться для дифференцировки ДК и активации иммунных ответов, опосредованных Т-лимфоцитами. Во-вторых, локальное введение  $\alpha/\beta$ -ИФН как адьювантов раковых вакцин могло бы оказаться более эффективным, чем их системное назначение, и способствовало активации противоопухолевого ответа. Предполагается, что  $\alpha/\beta$ -ИФН будут использоваться как адьюванты онковакцин у пациентов с минимальной резидуальной болезнью, а также у лиц с высоким риском развития рака [49]. Мощный иммуномодулирующий потенциал  $\alpha$ -ИФН позволяет применять его для лечения целого ряда соматических патологий, таких как ревматические (ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехчета и др.) и аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит), болезни глаз (макулярная дегенерация, глаукома), болезнь Альцгеймера, неспецифический язвенный колит.

*Уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке и степень фиброза при хроническом вирусном гепатите В, С, В + С*  
Фиброз и цирроз печени — частый исход хронических вирусных гепатитов. Прогноз зависит от темпов развития фиброза печени, которые могут замедляться при успешном лечении  $\alpha$ -ИФН.

ФНО- $\alpha$  — провоспалительный цитокин, синтезируемый в основном макрофагами, играет важную роль в патогенезе вирусных гепатитов, при которых его уровень в печени и сыворотке крови значительно повыша-

ется. ФНО- $\alpha$ , с одной стороны, необходим для пролиферации гепатоцитов и предупреждения их апоптоза при регенерации печени, с другой, является медиатором гепатотоксичности при бактериальных, вирусных и токсических воздействиях. ФНО- $\alpha$  обладает противовирусным эффектом, подавляя репликацию ряда вирусов, в том числе вируса гепатита В. Апоптоз инфицированных гепатоцитов, опосредуемый этим цитокином, препятствует нормальному циклу репликации гепатотропных вирусов. ФНО- $\alpha$  участвует также в фиброгенезе, может обладать как про-, так и противофиброгенными свойствами [20]. Содержание ФНО- $\alpha$  в сыворотке больных вирусными гепатитами отражает его уровень в печени, превышая значения у здоровых, и возрастает с увеличением некротовоспалительной активности. Экспрессия провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$ , обнаружена в зонах мононуклеарной инфильтрации в печени, причём значимых различий между ХГС и ХГВ не было найдено. Уровень ФНО- $\alpha$  отражает активность воспалительного процесса. Также у ФНО- $\alpha$  преобладают профиброгенные свойства. Цитокин активизирует трансформацию клеток Ито в миофибробласты, потенцирует эффекты мощного стимулятора синтеза коллагена — трансформирующего ростового фактора- $\beta$ .

Лечение  $\alpha$ -ИФН подавляет репликацию вируса, продукцию вирусных белков, тормозит высвобождение вирусов из инфицированных клеток, а также обладает иммуномодулирующим действием. Повышенный в течение длительного времени уровень ФНО- $\alpha$  подавляет активность Т-хелперов 1 типа, угнетая клеточный иммунный ответ. Значительно более низкие значения ФНО- $\alpha$  после лечения могут свидетельствовать о подавлении секреции цитокина мононуклеарами печени вследствие уменьшения объёма воспалительных инфильтратов, а также об уменьшении супрессивного влияния ФНО- $\alpha$  на иммунный ответ, что, вероятно, способствует подавлению репликации вирусов [4]. Наряду с уменьшением некротовоспалительной активности, лечение ИФН- $\alpha$  приводит и к противофиброгенному эффекту, возможно, вследствие подавления экспрессии провоспалительных цитокинов, а том числе ФНО- $\alpha$ , и уменьшения в связи с этим воздействием, стимулирующих фибробласты.

#### *Динамика показателей цитокинового статуса при ХГС*

В настоящее время единственным способом этиотропного лечения ХГС с доказанной эффективностью является применение  $\alpha$ -ИФН. Противовирусный эффект  $\alpha$ -ИФН осуществляется опосредованно через синтезированные под его влиянием ферменты и ингибирующие пептиды, которые блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, ведущий к элиминации вирусной РНК (HCV-RNA).  $\alpha$ -ИФН обладает широким спектром иммунологической активности: стимулирует фагоцитоз, повышает активность естественных кил-

леров (natural killer — NK-клеток) и других эффекторных клеток иммунной системы, индуцирует выработку цитокинов, усиливает экспрессию продуктов главного комплекса гистосовместимости I класса и т.д. Влияние на продукцию межклеточных медиаторов рассматривается как один из возможных путей позитивного терапевтического эффекта  $\alpha$ -ИФН при HCV-инфекции [2].

Основными клиническими проявлениями у больных с ХГС были астено-невротический синдром и умеренная гепатомегалия, как правило, без сопутствующего увеличения селезёнки. Учитывая, что при данной патологии выявлена повышенная концентрация провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, можно сказать, что цитокины играют определённую роль в развитии таких проявлений заболевания, как слабость, утомляемость, похудание, субфебрильная лихорадка и др. На поверхности моноцитов/макрофагов идентифицировано большое количество антигенов. Из них наиболее характерным считается CD14, который функционирует как рецептор для липополисахаридов клеточной стенки грамотрицательных бактерий и кодируется на 5-й хромосоме непосредственно вблизи генов, кодирующих факторы роста кроветворных клеток GM-CSF, ИЛ-3, ИЛ-4 и ИЛ-9. Мембранная молекула Fas (CD95) является специализированным рецептором сигналов к индукции апоптоза и принадлежит к семейству рецепторов для ТНФ- $\alpha$  и фактора роста нервов. Естественным лигандом для Fas-рецептора служит лиганд FasL (гомолог ТНФ- $\alpha$ ), который экспрессируется на части клеток под влиянием активации. Связывание CD95 с Fas-лигандом индуцирует апоптоз клеток, экспрессирующих CD95 [3]. Изучение коэкспрессии CD14<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> позволило выявить активацию циркулирующих моноцитов крови у больных ХГС.

Известно, что факторами, способствующими персистенции HCV, являются генетическая неоднородность, высокая мутационная изменчивость вирусного генома (одновременное существование квазиштаммов), презентация антигенов, распознавание которых Т-лимфоцитами затруднено, иммунологическая толерантность к HCV, «мимикрия» иммунных медиаторов и др. Повышенная экспрессия CD95<sup>+</sup> на моноцитах крови больных ХГС коррелирует с высокой концентрацией ТНФ- $\alpha$  в сыворотке и, возможно, указывает на использование HCV механизма апоптоза моноцитов для своего выживания в организме хозяина. Моноциты и макрофаги выполняют функции профессиональных антигенпрезентирующих клеток и представляют антиген Т-лимфоцитам [4]. Можно предположить, что опосредованный HCV апоптоз моноцитов приводит к нарушению процессинга и презентации вирусных антигенов, что, в свою очередь, является важным механизмом персистенции HCV-инфекции и требует дальнейших исследований. С другой стороны, полученные результаты могут объяснить низкую противовирусную активность ТНФ- $\alpha$ : использование данного цитокина HCV для реализации механизмов

апоптоза моноцитов. Снижение экспрессии поверхностного антигена CD95 на фоне лечения  $\alpha$ -ИФН может свидетельствовать о наличии дополнительного механизма противовирусного действия данного препарата: снижение интенсивности апоптоза моноцитов, повышение антигенпрезентирующей функции клеток, что способствует элиминации вируса.

Низкий уровень ИЛ-1 $\beta$  у больных ХГС, вероятно, обусловлен чрезвычайной лабильностью и быстрым распадом данного цитокина в сыворотке крови [5]. Основной «вклад» ИЛ-6 в развитие воспалительных реакций — участие в синтезе острофазовых белков гепатоцитами. По-видимому, у больных ХГС с низкой активностью воспалительного процесса, определяемого по активности АЛАТ и данным гистологического исследования печени, выработка ИЛ-6 клетками иммунной системы невелика.

ТНФ- $\alpha$  является ключевым медиатором воспалительных процессов и клеточных иммунных реакций. Повышенный уровень ТНФ- $\alpha$  у больных ХГС свидетельствует о важной роли данного цитокина в реализации механизмов противовирусной защиты. Однако следует учитывать, что противовирусная активность ТНФ- $\alpha$  в условиях персистенции HCV, по-видимому, недостаточна, что может быть обусловлено, например, повышенной секрецией растворимых рецепторов, связывающих ТНФ- $\alpha$  [6].

GM-CSF привлекает внимание исследователей не только как ростовой фактор, но и как плейотропный компонент цитокиновой сети, способный индуцировать продукцию макрофагами других цитокинов — ТНФ- $\alpha$ , M-CSF, G-CSF, ИЛ-1. Повышенная концентрация GM-CSF у больных ХГС может свидетельствовать о его способности повышать фагоцитарную, микрооцидную и туморооцидную активность макрофагов, что приближает данный цитокин по спектру эффектов к провоспалительным. GM-CSF совместно с ТНФ- $\alpha$  вызывает синдром повышенной проницаемости сосудов и, вероятно, имеет значение в формировании гепатомегалии.

Более высокие показатели концентрации TGF-1 $\beta$  — одного из важнейших противовоспалительных цитокинов — у больных ХГС может отражать слабую противовирусную активность основных медиаторов воспаления. В качестве гипотетического механизма можно предложить как непосредственное подавление TGF-1 $\beta$  экспрессии генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ТНФ- $\alpha$ ), так и индукцию синтеза растворимых рецепторов к ним. TGF-1 $\beta$  блокирует индуцированное  $\gamma$ -ИФН усиление синтеза ТНФ- $\alpha$ , который необходим для стимуляции продукции нитроксидных радикалов, осуществляющих внутриклеточное уничтожение микроорганизмов. Помимо противовоспалительной активности TGF-1 $\beta$  является мощным профиброгенным фактором. TGF-1 $\beta$  может блокировать вос-

палительную реакцию, одновременно растормаживая синтез коллагена и обеспечивая ремоделирование внеклеточного матрикса [7]. Изменение баланса содержания цитокинов на фоне лечения ИФН- $\alpha$  может отражать некоторые механизмы ингибирующего воздействия данного препарата на HCV-инфекцию. Снижение концентрации TNF- $\alpha$ , GM-CSF и TGF-10 на фоне лечения  $\alpha$ -ИФН свидетельствует о важной роли активации цитокиновой системы в патогенезе хронической HCV-инфекции. Один из механизмов контроля процессов фиброгенеза в печени определяется продукцией макрофагами антифиброгенных цитокинов, к числу которых относится и  $\alpha$ -ИФН. Эффективное лечение  $\alpha$ -ИФН сопровождается снижением уровня TGF-1 $\beta$  в сыворотке крови, что, возможно, указывает на подавление печёночного фиброгенеза.

Повышение концентрации ИЛ-6 на фоне лечения  $\alpha$ -ИФН остается не вполне понятным. Вероятно, этот факт свидетельствует о двойственной роли ИЛ-6 в развитии воспаления. Являясь по своей природе провоспалительным цитокином, ИЛ-6 может оказывать противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов, что отражает реципрокные взаимоотношения между различными цитокинами. Другим возможным объяснением может служить способность  $\alpha$ -ИФН индуцировать синтез мРНК ИЛ-6 в мононуклеарных клетках крови [8].

### Хронический миелолейкоз

Среди опухолей кроветворной ткани ХМЛ занимает особое место. Обнаружение в его основе цитогенетической аномалии — филадельфийской хромосомы t(9;22) положило начало доказательству клональной природы гематологических опухолей [9]. С начала 80-х гг. в для лечения ХМЛ стали применять  $\alpha$ -ИФН. В настоящее время эффект препаратов  $\alpha$ -ИФН у больных с онкологическими заболеваниями связывают с: 1) непосредственным антипролиферативным действием на опухолевые клетки за счёт ингибции экспрессии онкогенов и увеличения экспрессии мембранных антигенов опухолевых клеток и рецепторов к гормонам; 2) иммунной модуляцией путём активирования макрофагов, природных киллеров и цитотоксических эффекторных клеток; 3) усилением регуляторного воздействия костномозгового микроокружения:  $\alpha$ -ИФН восстанавливает нормальное ингибирующее действие стромальных клеток на пролиферацию клеток-предшественниц миелоидного ряда и усиливает адгезию последних к стромальным клеткам.  $\alpha$ -ИФН индуцируют не только гематологическую, но и цитогенетическую ремиссию (подавление Ph<sup>+</sup>-позитивного клона и восстановление нормального гемопоэза). В ряде кооперированных рандомизированных исследований отчётливо продемонстрировано увеличение продолжительности жизни больных, леченных  $\alpha$ -ИФН по сравнению с пациентами, получавшими традиционную химиотерапию. Однако большинство авторов предлагают использовать высокие дозы

$\alpha$ -ИФН (5 000 000 МЕ/м<sup>2</sup> и выше). Между тем из-за большой частоты побочных эффектов, наблюдаемых при назначении высоких доз, далеко не всегда возможно лечение  $\alpha$ -ИФН в полной дозе и длительно [10]. Но несмотря на это, имеются данные, свидетельствующие о значительном лечебном эффекте малых доз препаратов  $\alpha$ -ИФН у больных ХМЛ, причём отмечено позитивное действие их как на клинико-гематологический статус, так и на цитогенетические изменения в клетках костного мозга. Кроме того, наблюдалось увеличение продолжительности хронической фазы заболевания и показателя общей выживаемости больных.

A

### Список литературы

1. Волкова М.А. Гематол. и трансфузиол. 1999. Т 44, № 4. С. 32–36.
2. Ершов Ф.И. Вopr. вирусол. 1998. № 6. С. 247–252.
3. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. 240 с.
4. Зарецкая Ю.А. Клиническая иммуногенетика. М., 1983.
5. Козинец Г.И. Кровь и инфекция / Г. И. Козинец, В. В. Высоцкий, В. М. Погорелов // М., 2001.
6. Кузнецов В.П. Иммунология. 1987. № 4. С. 30–34.
7. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998. Т. 8, № 5. С. 7–13.
8. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах / В.Т. Ивашкин, С.Н. Маммаев, А.О. Буеверов и др. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. Т. 10, № 5. С. 7–13.
9. Серов В.В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С. / В.В. Серов, Л.О. Севергина // Арх. патол. 1996. № 4. С. 61–64.
10. Щегловитова О.Н. Вopr. вирусол. 1999. № 2. С. 52–54.
11. Elias J.A., Kotloff R. Mononuclear cell-fibroblasts interactions in the human lung // Chest. 1991. Vol. 99, № 3. P. 73–79.
12. Friedman S. The cellular basis hepatic fibrosis mechanisms and treatment strategies / S. Friedman // New Eng. J. 1993. Vol. 328. P. 1828–1835.
13. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis interventional therapy group / J. McHutchison, S. Gordon, E. Schiff et al. // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 1485–1492.
14. Nuovo G.J. Histologic distribution of hepatitis A, B, C, D, E, and G with concomitant cytokine response in liver tissue / G.J. Nuovo // Diagn. Mol. Pathol. 1998. Vol. 7, № 5. P. 267–275.
15. Romero R. Cytokine inhibition of the hepatitis D virus core promoter / R. Romero, J. E. Lavine // Hepatology. 1996. Vol. 23, № 1. P. 17–23.
16. Sen G.C. Interferon-induced antiviral actions and their regulation / G.C. Sen, R.M. Ransohoff // Adv. Virus. Res. 1993. Vol. 42. P. 57–102.
17. Serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors and effects therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection / Y. Itoh, T. Okanoue, N. Ohnishi et al. // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94. P. 1332–1340.
18. TNF- $\alpha$ , inhibits liver collagen- $\alpha$ 1(I) gene expression through a tissue-specific regulatory region / K. Houglum, M. Buck et al. // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 37. P. 840–847.
19. Viral and host factors in the prediction of response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C after long-term follow-up / P. Knolle, S. Kremp, T. Hohler et al. // J. Viral Hepat. 1998. Vol. 5. P. 399–406.
20. Zein N.N. Interferon's in the management of viral hepatitis / N.N. Zein // Cytokines Cell. Mol. Ther. 1998. Vol. 4. P. 229–241.