



# **Возможность использования интерферона- гамма препарата Ингарон в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С**

**Профессор Т.В. Сологуб  
Красноярск, октябрь 2015**

- ✗ Иммунная система является одной из наиболее интегрированных систем в организме и, наряду с нервной и эндокринной системами, обеспечивает функционирование в организме человека единой нейрогуморальной системы
- ✗ Главной функцией иммунной системы является выявление и обезвреживание «чужого». При этом иммунная система обеспечивает связывание и разрушение как инфекционных, так и неинфекционных антигенов. При этом сигнальные молекулы (цитокины) обеспечивают коммуникацию между клетками и модуляцию иммунокомпетентных клеток

✗ Цитокины — это белковые молекулы (протеины, или пептиды, в т.ч. гликозилированные), с помощью которых клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий.

Открыто около 200 разнообразных цитокинов:

- + Интерфероны, Интерлейкины, Хемокины,
- + Колониестимулирующие факторы
- + Факторы некроза опухоли (TNF, ФНО)
- + Трансформирующие факторы роста (TGF, ТФР)

# ИНТЕРФЕРОНЫ

- ✖ (ИФН) – естественные цитокины, обладающие универсальными антивирусными свойствами подавления репликации РНК и ДНК-содержащих вирусов благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц.
- ✖ Они стимулируют продукцию простагландина Е, повышающего температуру тела.
- ✖ ИНФ регулируют процессы перекисного окисления липидов на клеточных мембранах, способствуют восстановлению нарушенного гомеостаза и оказывают иммуномодулирующее действие, активизируя специфические и неспецифические защитные факторы.

- В организме человека существует около 20 видов интерферонов.
- Для удобства изучения интерфероны разделили на 3 группы по их молекулярному действию в зависимости от того, на какие рецепторы воздействует и какие механизмы запускает данный интерферон.

Тип	Название	Главный естественный источник синтеза
I	Интерферон Альфа ( $\alpha$ )	Лейкоциты
	Интерферон Бета ( $\beta$ )	Фибробласты
	Интерферон Омега ( $\omega$ )	Лейкоциты
II	Интерферон Гамма ( $\gamma$ )	T-клетки, NK-клетки
III	Интерферон Лямбда ( $\lambda$ )	Лейкоциты

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНОВ РАЗНЫХ ТИПОВ

Для всех интерферонов, в т.ч.  
для ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ,  
характерны  
общие виды активности

## ИФН- $\gamma$

имеет выраженную  
 противоопухолевую и  
 иммуномодулирующую  
 активность (наряду с  
 противовирусным  
 действием).

## ИФН- $\alpha$ обладает

преимущественно  
 противовирусным  
 действием (хотя  
 используются также  
 его иммуно-  
 модулирующие  
 свойства)



## ИНТЕРФЕРОН - ГАММА

- ✖ Впервые гамма-интерферон, в виде рекомбинантного белка, получен в 1984-85гг.
- ✖ В 90-х годах установлена его третичная структура, выявлен специфический клеточный рецептор и система передачи сигнала с рецептора на клеточный геном.
- ✖ Гамма-интерферон является продуктом экспрессии активированных Т-лимфоцитов и натуральных (естественных) киллеров.

# ИНГАРОН

- ✖ ИНГАРОН® - рекомбинантный интерферон гамма человека, состоит из 144 аминокислотных остатков (а. о.), лишен первых трех а. о. Cys-Tyr-Cys, замененных на Met.
- ✖ Молекулярная масса 16,9 кДа.
- ✖ Получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *E. coli* и очищен колоночной хроматографией.
- ✖ Удельная противовирусная активность на клетках (фибробласты человека), инфицированных вирусом везикулярного стоматита, составляет  $2 \cdot 10^7$  ЕД на мг белка.

# Рекомбинантный ИФН- $\gamma$

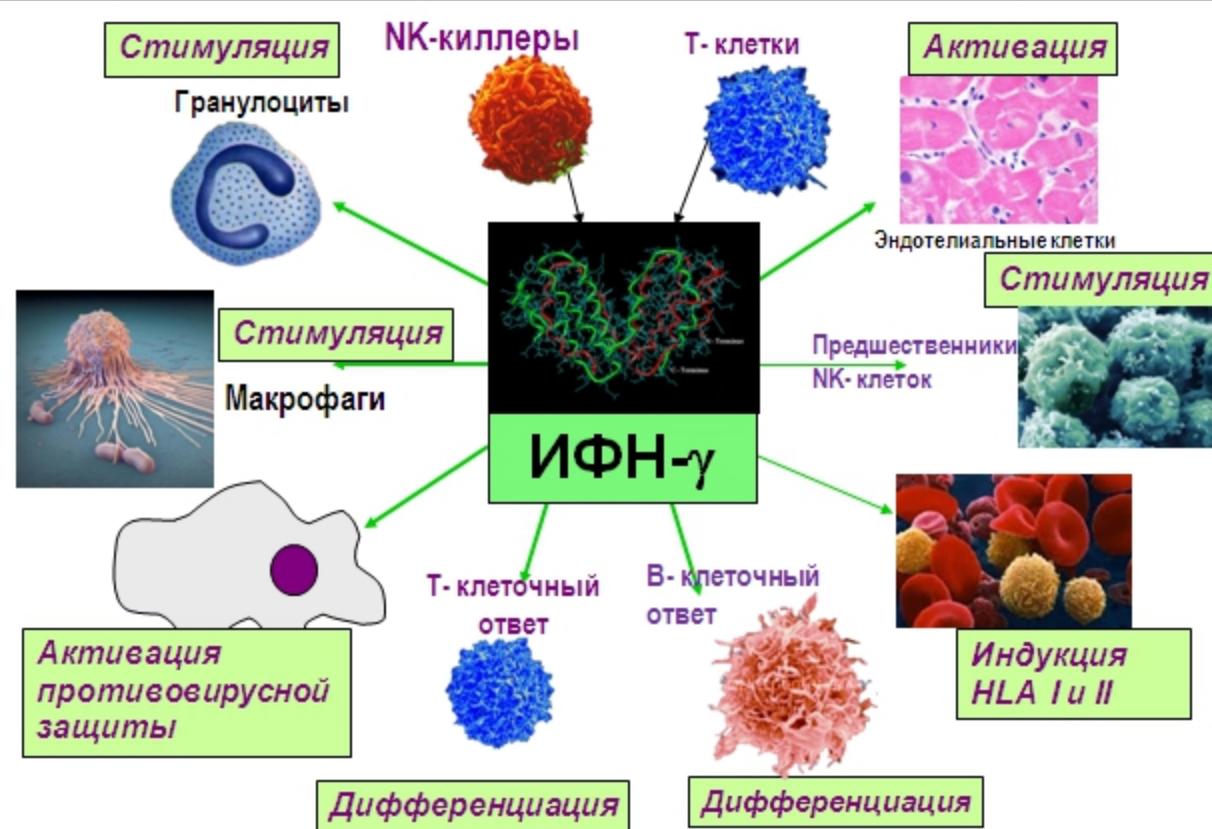
---

- ✖ **ИНГАРОН®** - рекомбинантный интерферон гамма человека (Россия);
- ✖ **Actimmune** – рекомбинантный интерферон гамма-1b (США);
- ✖ **IMUKIN** - рекомбинантный интерферон гамма (Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany).

- ✖ ИФН-гамма влияет на процессы клеточного иммунитета, как неспецифического, так и специфического, поэтому он и получил название «иммунный интерферон».
- ✖ Ген интерферона-гамма локализуется в 12 хромосоме и обнаружен в СД4+, СД8+ -лимфоцитах.

- ✗ Под влиянием интерферона-гамма Т-лимфоциты с хелперной направленностью приобретают способность синтезировать кроме гамма-интерферона, IL-2, IL-12 и ряд других цитокинов, потенцирующих клеточный иммунитет (Th1-иммунный ответ)

# Интерферон- $\gamma$ – полипотентный иммуноцитокин



## ОСНОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА

Действие	Эффект	Механизм действия	Клетки
<b>Антивирусное</b>	<b>Ингибирование вирусной репликации</b>	Индукция протеин киназы и Mx1 белка.	Большинство клеток
<b>Антимикробное</b>	<b>Выработка макрофагами цитокинов, вызывающих гибель микробов.</b>	Повышение продукции NO оксигеназы, активация оксидативных процессов	Большинство клеток
<b>Специфический (адаптивный) иммунитет</b>	<b>Активация защитных механизмов</b>	Индукция антигенов ГКГ II класса	Многие ткани, Большинство клеток,
<b>Врожденный (естественный) иммунитет</b>	<b>Активация защитных механизмов</b>	Повышение продукции ИЛ-1, КСФ, ФНО Снижение продукции ИЛ-4,	Макрофаги, Т-лимфоциты
<b>Адгезия</b>	<b>Повышение клеточного «сцепления»</b>	Ингибирование синтеза коллагена, Стимуляция синтеза фибронектина	Эндотелиальные клетки, Фибробласты, Макрофаги

# Мишени и механизм действия интерферона-гамма

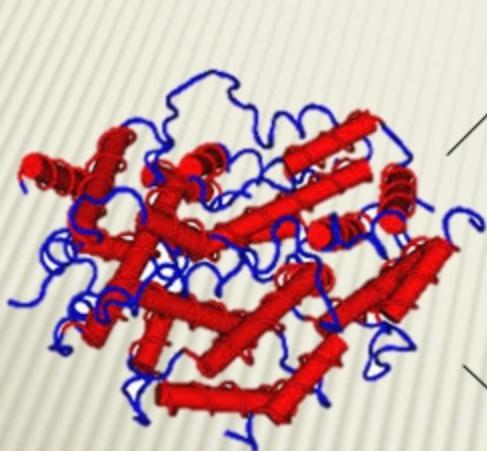
Мишени	Эффекты	Результат
Все клетки	Ингибирование вирусной репликации.	Иммунитет к вирусной инфекции.
Иммунные клетки	Повышение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости 1 и 2-го классов.	Повышение антигенной презентации.
B-клетки	Продукция Ig G2a(блок IL-4) и переключение на IgG1b, IgE.	<u>Созревание</u> антител.
Th2-клетки	Ингибирование пролиферации.	Переключение на Th1 ответ.
Лейкоциты	Индукция миграции.	Клеточная инфильтрация в очаге воспаления.

## КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ ИФН-Г

- Специфические к ИФН-γ рецепторы локализуются на поверхности большинства клеток организма, но экспрессия этих рецепторов варьирует в различных клетках.
- Рецепторы с высокой степенью сродства локализованы на Т и В -лимфоцитах, натуральных киллерах, моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, эндотелиальных клетках. Основными клетками продуцентами гамма-интерферона являются Т-хелперы (CD-4+), Т-киллеры (CD-8+), NK-клетки (CD-16+), дендритные клетки (CD-23+, 35+) и В-лимфоциты (CD-22+, 23+).
- Под влиянием вируса происходит активация макрофагов и Т-хелперов, что запускает процессы синтеза интерферона-гамма

- ✗ Интерферон гамма и цитокины (IL-2, IL-12, ФНО-альфа) определяют резистентность организма к вирусным инфекциям, участвуя в становлении цитотоксического ответа на ранних стадиях инфекции.
- ✗ Синтез интерферона-гамма вызывает эффекты, направленные на нейтрализацию внутриклеточных вирусных и бактериальных антигенов.
- ✗ Активируя многие клетки в организме, ИФН-гамма проявляет противовирусные, иммуномодулирующие, антипролиферативные эффекты.

# Дисфункция ИФН- $\gamma$ приводит к развитию



Дисфункция  
ИФН- $\gamma$

Аутоиммунная патология

Системная красная волчанка

Рассеянный склероз

Сахарный диабет 1-го типа

Риск

возникновения  
опухолей

Риск развития различных  
инфекционных  
заболеваний

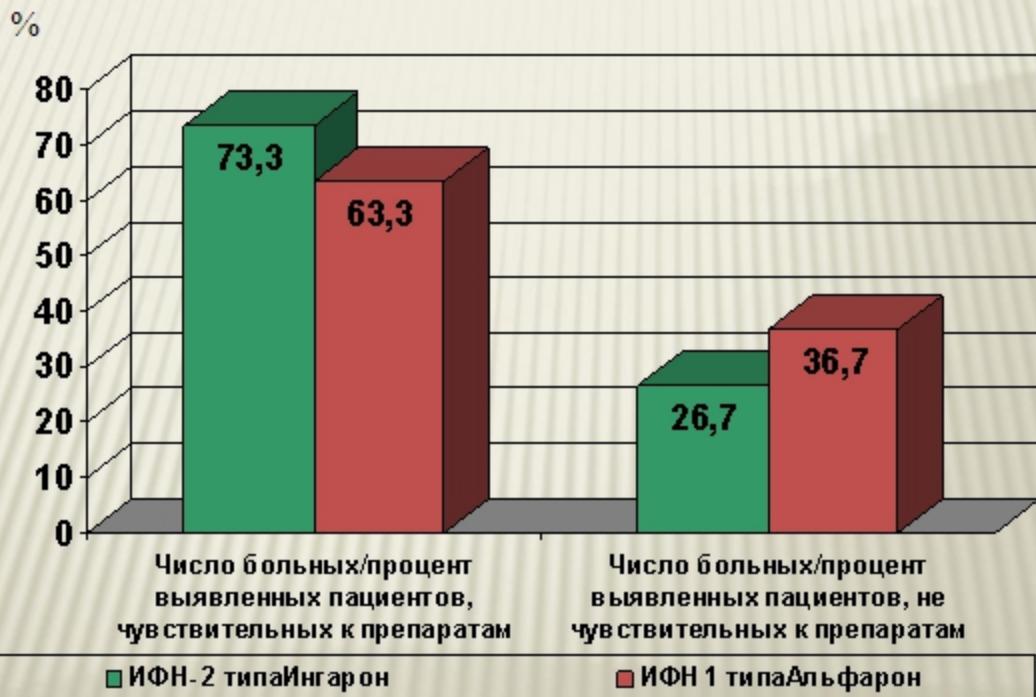
- ✖ У больных ХГС установлен неэффективный тип иммунного ответа, приводящий к угнетению синтеза интерферонов и супрессии моноцитарно-макрофагального и активации лимфоцитарного звена иммунитета.

- ✖ Дисбаланс цитокинов с угнетением продукции Th1 (ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ ) и активацией Th-2(IL-4 и IL-10) подавляет иммунные реакции в организма и способствует длительной персистенции возбудителей ВГВ и ВГС , создавая условия для формирования хронического патологического процесса

## **ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ХГ НЕОБХОДИМО:**

- ✖ Назначение в максимально ранние сроки заболевания адекватной противовирусной терапии
- ✖ Комплексность терапии с включением третьего препарата с иммуномодулирующей и противовирусной направленностью
- ✖ Индивидуализация терапии
- ✖ Использование препаратов сопровождения с учетом патогенеза заболевания

# ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ К ПРЕПАРАТАМ ИНТЕРФЕРОНА НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ

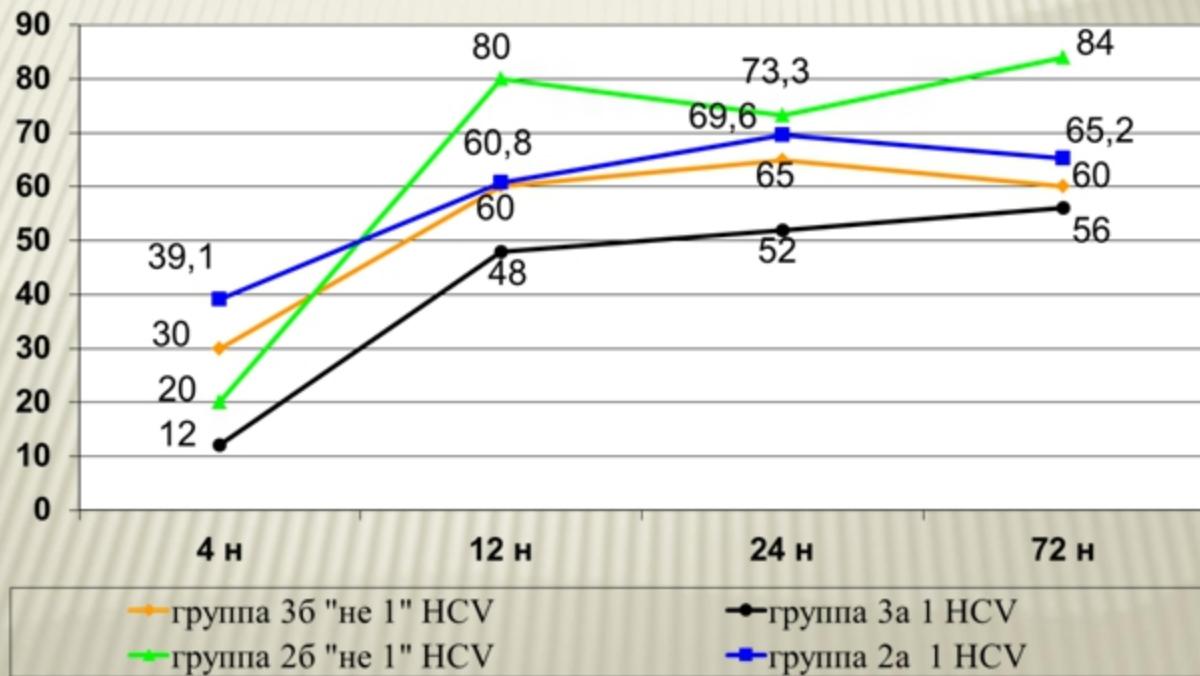


- ✗ Высокая чувствительность больных ХГС (73,3%) *in vitro* к ИФН- $\gamma$  (препаратору Ингарон), обосновывает целесообразность его использования в комплексной терапии HCV-инфекции.

## СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХГС (N=132)

Схема лечения	Число больных	
	1 генотипа	«не 1» генотипа
IFN- $\alpha$ + Рибавирин	25	20
IFN- $\alpha$ +рибавирин+ IFN- $\gamma$ - 12 недель	23	15
IFN- $\alpha$ +рибавирин+ IFN- $\gamma$ - 24 недели	26	23
Всего больных	74	58

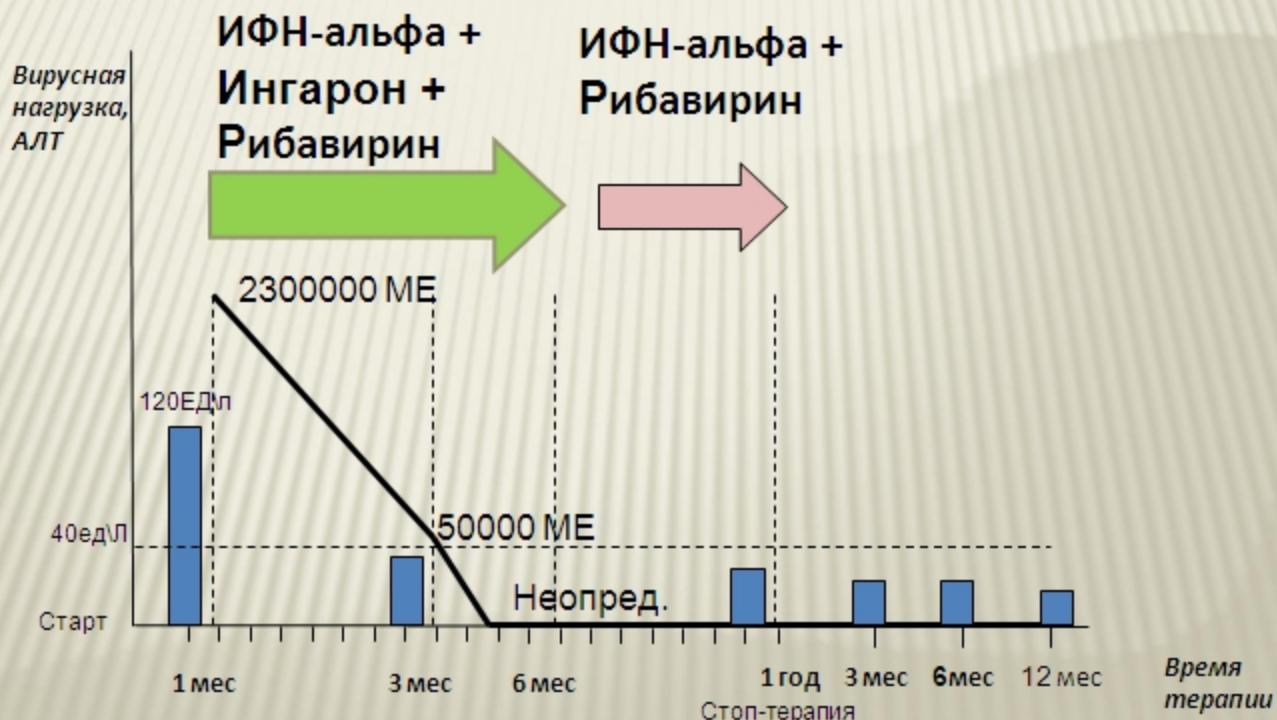
# ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХГС, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ



# ЧАСТОТА ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХГС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАРОНА (В %)



# ДИНАМИКА ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ПРИ ТЕРАПИИ ХГС С ВКЛЮЧЕНИЕМ ИНГАРОНА



Больной К., 27 л., HCV 1b-генотип

- ❖ Таким образом, больным ХГС с 1 генотипом продолжительность ИФН- $\gamma$  должна составлять 6 месяцев, пациентам с «не 1» генотипом вириуса продолжительность включения ИФН- $\gamma$  может быть сокращена до 3-х месяцев, так как увеличение сроков использования данного препарата более 3-х месяцев существенно не влияет на частоту формирования стойкого и устойчивого вирусологического ответа.

**ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ В  
ПЕРЕСЧЕТЕ НА 1 БОЛЬНОГО, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СХЕМЫ  
ЛЕЧЕНИЯ**

Схемы лечения	Число больных	Частота выявления нежелательных явлений в %		
		1 мес	3 мес	6 мес
Рибавирин + ИФН $\alpha$ + ИФН $\gamma$	49	5,4	4,8	1,3
Рибавирин + ИФН $\alpha$	45	4,3	6,7	5,4
Соотношение нежелательных явлений		1:0,8	1:1,4	1:4,2



- ✖ Терапия больных ХГС должна быть максимально персонализированной, с учетом чувствительности организма к противовирусным препаратам.
- ✖ Учитывая развивающуюся резистентность к ИНФ- $\alpha$  необходимо в стандартную терапию включать ИФН-гамма, препарат Ингарон, которые позволят повысить эффективность терапии и сократить сроки лечения.

✖ Включение препарата Ингарон существенно повышает эффективность терапии больных ХГС и ХГВ. Так устойчивый вирусологический ответ наблюдался у 65,0-80,0% больных 1 генотипа и у 73,9-84,6% больных «не 1» генотипа HCV, в то время как у пациентов контрольной группы - только у 56,0% и 60,0% соответственно

✖ Включение в стандартную терапию препарата Ингарон повышает не только эффективность лечения, но и снижает частоту возникновения нежелательных реакций, по сравнению с пациентами контрольной группы

- Включение комбинированную терапию ХГС, вне зависимости от генотипа HCV, экономически целесообразно и подтверждено минимальным соотношением «затраты/эффективность», и величиной относительного риска (RR) наступления неблагоприятного исхода (0,3077 и 0,1304)

A photograph of a bare tree silhouetted against a bright orange sunset. The sun is visible on the left, and the tree's branches are intricate against the warm sky.

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**