

УДК 616.36-002-17.21

Иммуномодулирующие свойства тимозина альфа-1

М.В. Маевская

(Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова)

Timosin alpha-1 immunomodulating properties

M.V. Mayevskaya

Цель обзора. Представить современные сведения, касающиеся механизма действия и применения в клинике иммуномодулирующего препарата «Тимозин альфа-1».

Основные положения. Тимозин альфа-1 – ацетилированный полипептид, цепь которого состоит из 28 аминокислот. Препарат эффективно влияет на иммунную систему человека и оказывает прямое действие на инфицированные вирусом клетки, что дает основание говорить о его «двойном» механизме. Иммуномодулирующий эффект тимозина альфа-1 заключается в увеличении количества НК-клеток (естественных киллеров), CD4 и CD8 посредством стимуляции дифференциации стволовых клеток и уменьшения апоптоза Т-клеток, а также в приведении иммунного ответа к подтипу Th1 с помощью увеличения количества цитокинов Th1 (ИЛ-2, ИФН) и снижения количества цитокинов Th2 (ИЛ-4, ИЛ-10). Прямой противовирусный механизм тимозина альфа-1 состоит в увеличении экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса 1 на инфицированных клетках и прямом подавлении размножения вируса, а также в повышении внутриклеточного уровня глутатиона. Комбинация тимозина альфа-1 и интерферона α (ИФН- α) индуцирует значительное увеличение уровня ИЛ-2 и блокирует вызываемое ИФН- α повышение уровня ИЛ-10, что может быть успешно использовано в лечении хронического гепатита В (ХГВ).

Опубликованы результаты мета-анализа 4 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивалась эффективность тимозина альфа-1 и ИФН- α в лечении ХГВ (всего 199 пациентов). Показано, что эффективность тимозина альфа-1 увеличивается с течением времени и более заметна к окончанию периода наблюдения за пациентами после завершения терапии. На основании проведенных исследований Азиатско-тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) включила

The aim of review. To present modern data on the mechanism of action and clinical utilization of immunomodulating agent «Timosin alpha-1».

Original positions of the report. Timosin alpha-1 is 28-base acetylated polypeptide, that effectively modulates human immune system and has direct action on the cells infected by virus that allows to talk of its «double» mechanism of action. Immunomodulating effect of Timosin alpha-1 consists in increase of natural killer cells number, CD4 and CD8 by stimulation of stem cells differentiation and decrease of T-cells apoptosis, and also in driving of immune response to Th1 subtype by increase of Th1 cytokines (IL-2, IFN) amount and decreases of amount of Th2 cytokines (IL-4, IL-10). Direct antiviral mechanism of Timosin alpha-1 consists in increase of expression of major histocompatibility complex molecules of the 1st class on infected cells and direct suppression of virus replication, and also in elevation of endocellular level of glutathione. Combination of Timosin alpha-1 and interferon- α (IFN- α) induces substantial increase of IL-2 level and blocks elevation of IL-10 level invoked by IFN- α that can be successfully utilized in chronic hepatitis B (CHB) treatment.

Results of metaanalysis of 4 randomized controlled studies in which efficacy of Timosin alpha-1 and IFN- α was compared in treatment of CHB (total number of patients – 199) were published. It is shown, that Timosin alpha-1 efficacy is increased eventually and is more pronounced at the end of monitoring period after termination of therapy. According to original studies The Asian-Pacific association for the study of the liver (APASL) included Timosin alpha-1 in the list of immunomodulating agents for CHB treatment besides standard and pegylated interferon- α (PEG-IFN- α). Efficacy of Timosin alpha-1 was demonstrated in the treatment of one of the most difficult groups of patients with persistent hepatitis C virus infection – non-responders at combined treatment by interferon and ribavirin. Timosin alpha-1 can be applied at immune antineoplas-

тимозин альфа-1 в перечень иммуномодулирующих препаратов для лечения ХГВ помимо стандартного и *пегилированного интерферона-α* (Пег-ИФН-α). Продemonстрирована эффективность тимозина альфа-1 в лечении одной из наиболее сложных групп пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С – не ответивших на терапию комбинацией интерферона и рибавирина. Тимозин альфа-1 нашел применение в иммунной противораковой терапии, в частности в лечении гепатоцеллюлярной карциномы, которая относится к финальной стадии хронической инфекции вирусами гепатитов В и С и у лиц европейской расы развивается, как правило, на фоне цирроза печени.

Заключение. Тимозин альфа-1 успешно применяется в клинической практике в лечении хронических вирусных гепатитов В и С, в качестве противоракового иммуномодулирующего средства и требует дальнейших активных исследований.

Ключевые слова: тимозин альфа-1, ИФН-α, Пег-ИФН-α, вирусы гепатитов В, С, гепатоцеллюлярная карцинома, Т-хелперы 1 типа, Т-хелперы 2 типа, иммуномодулирующая терапия.

Первичной целью иммуномодулирующей терапии служит помощь иммунной системе человека в построении защиты против вирусов. В течение почти двух десятилетий для лечения *хронических вирусных гепатитов В, С, D* (ХГВ, ХГС, ХГД) успешно использовался *интерферон α* (ИФН-α), который дает долговременные клинические эффекты. ИФН-α применялся у пациентов с компенсированным циррозом печени вирусной этиологии со сравними, иногда даже лучшими результатами, чем у больных без цирроза, и приблизительно с тем же количеством и спектром побочных действий. На стадии декомпенсации функции печени интерферонотерапия противопоказана. Применение *пегилированного ИФН-α* (Пег-ИФН-α) доказало свою эффективность в лечении хронических гепатитов В и С.

Другой иммуномодулирующий препарат тимозин α-1 эффективен в лечении HBeAg-положительно и HBeAg-негативного ХГВ: высокий уровень вирусологического ответа сохраняется длительное время после окончания терапии. У больных ХГС тимозин альфа-1 эффективен в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином в лечении наиболее сложной категории больных – не ответивших на комбинацию ИФН-α/рибавирин. Пациенты с хронической инфекцией *вирусами гепатитов В и С* (HBV и HCV) имеют повышенный риск прогрессирования заболевания в цирроз, печеночную недостаточность и *гепатоцеллюлярную карциному* (ГЦК). У большинства больных диагноз ГЦК ставится на клинически выраженной стадии заболевания, когда опухоль уже нерезектабельна. В такой ситуации исполь-

зуются паллиативные методы лечения, например трансартериальная химиоэмболизация, однако жизненный прогноз пациентов остается плохим. Улучшить его может применение противораковой иммунотерапии, в частности комбинация трансартериальной химиоэмболизации опухоли с введением тимозина альфа-1.

Conclusion. Timosin alpha-1 is successfully applied in clinical practice in treatment of chronic viral hepatitis B and C, as antineoplastic immunomodulating drug and requires further active studies.

Key words: Timosin alpha-1, IFN-α, PEG-IFN-α, hepatitis B, C viruses, hepatocellular carcinoma, T-helper cells of the 1st type, T-helper cells of the 2nd type, immunomodulating therapy.

зуются паллиативные методы лечения, например трансартериальная химиоэмболизация, однако жизненный прогноз пациентов остается плохим. Улучшить его может применение противораковой иммунотерапии, в частности комбинация трансартериальной химиоэмболизации опухоли с введением тимозина альфа-1.

Тимозин альфа-1 и механизм его действия. Тимозин альфа-1 представляет собой ацетилированный полипептид, цепь которого состоит из 28 аминокислот. В обычных условиях его концентрация в крови составляет приблизительно 1 нг/мл. Изначально тимозин альфа-1 был выделен из бычьей тимусной ткани, а затем стал воспроизводиться синтетическим путем. Как лекарственный препарат тимозин альфа-1 выпускается под названием «Задаксин» и представляет собой очищенный стерильный лиофилизат, который перед применением разводится 1 мл стерильной воды для инъекций и вводится подкожно. Введение 1,6 мг препарата увеличивает концентрацию тимозина альфа-1 в циркулирующей крови в 50–100 раз. Период полураспада у задаксина составляет 2 ч. В настоящее время используются два режима введения в зависимости от показаний: преимущественно в дозе 1,6 мг подкожно ежедневно или 2 раза в неделю.

Терапевтический потенциал тимозина альфа-1 оценивался при таких заболеваниях, как гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, первичные иммунодефицитные состояния, снижение ответа на вакцинацию и рак. Основанием для применения препарата служила его способность модулировать иммунологический ответ, в частности усиливать дифференциацию и созревание Т-клеток.

Исследования, в которых изучался механизм действия тимозина альфа-1, показали, что он не только эффективно влияет на иммунную систему, но и оказывает прямое действие на инфицированные вирусом клетки, что дает основание говорить о его «двойном» механизме, как иммуномодулирующем, так и прямом противовирусном. Иммуномодулирующий эффект тимозина альфа-1 заключается в увеличении количества NK-клеток (естественных киллеров), CD4 и CD8 посредством стимуляции дифференциации стволовых клеток и уменьшения апоптоза Т-клеток, а также в приведении иммунного ответа к подтипу Th1 с помощью увеличения количества цитокинов Th1 (ИЛ-2, ИФН) и снижения количества цитокинов Th2 (ИЛ-4, ИЛ-10).

Человеческие CD4 Т-клетки, как известно, функционально гетерогенны и разделяются на два подтипа: подтип клеток Th1 продуцирует ИФН γ и ИЛ-2, подтип Th-2 — ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. Подтип Th1 иммунного ответа соответствует мощной антивирусной реакции организма, в то время как ответ Th2 ассоциируется с персистенцией вируса в организме и может представлять собой механизм ускользания вируса от иммунного ответа хозяина. Так, например, в иммунопатогенезе ХГВ это означает, что предпочтительная тенденция к Th1-поляризованному фенотипу, возможно, связана со спонтанным клиренсом вируса или с успешным контролем за течением инфекции [1, 3], а ранняя ориентация на синтез цитокинов Th2 играет значительную роль в прогрессировании заболевания.

Прямой противовирусный механизм тимозина альфа-1 включает в себя увеличение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса 1 на инфицированных клетках и прямое подавление размножения вируса, а также повышение внутриклеточного уровня глутатиона. Клетки, инфицированные вирусом, или раковые клетки уменьшают экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости класса 1, чтобы «спрятаться» от иммунной системы. Тимозин альфа-1 улучшает способность иммунной системы распознавать дефектные клетки.

Недавно были изучены новые свойства тимозина альфа-1, которые объясняют его плеiotропное действие. Препарат стимулирует активность ядерного фактора транскрипции NF- κ B. Включение тимозина альфа-1 в этапы данной реакции, в том числе посредством стимуляции клеточных поверхностных Toll-like рецепторов и их сигнального пути через молекулы traf-6 и IKK β , приводит к изменениям генной экспрессии как в иммунной системе, так и в инфицированных клетках [1, 3].

В качестве примера можно привести исследование E. Loggi и соавт [6], в котором *in vitro* оценивалась эффективность влияния ИФН- α , тимо-

зина альфа-1 и их комбинации на продукцию Th1 (ИЛ-2, ИФН γ) и Th2 (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов и синтез антивирусного белка 2',5'-ОАС мононуклеарными клетками периферической крови у 12 больных с HBeAg-негативным ХГВ. Группу контроля составили 10 здоровых добровольцев, которые не имели ни маркеров вируса гепатита В, ни клинических признаков заболевания печени. Их демографические характеристики существенно не отличались от таковых в группе больных.

Несмотря на небольшое количество участников исследования, было установлено, что мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В вырабатывают большее количество ИЛ-2 по сравнению с контролем. С другой стороны, продукция ИФН γ не различалась у пациентов и лиц контрольной группы. Эти данные могут отражать просто отсутствие стимуляции иммунной системы у здоровых людей, а не поляризацию на подтип Th-1 у больных, инфицированных HBV, как сообщалось ранее. Согласно результатам, полученным *in vitro*, применение только тимозина альфа-1 или ИФН- α не способно модифицировать продукцию ИЛ-2 и ИФН γ в сравнении с исходными показателями, в то время как комбинация этих препаратов вызывает значительное увеличение выработки ИЛ-2, который представляет собой плеiotропный цитокин с антивирусными и иммуномодулирующими свойствами. Таким образом, можно предположить, что комбинация ИФН- α и тимозина альфа-1 играет роль в контроле за течением хронической инфекции HBV.

Что касается исходного уровня цитокинов Th-2, то их показатели у пациентов и лиц контрольной группы были полностью противоположными, что объяснить значительно сложнее. В частности, более высокая концентрация ИЛ-4 у пациентов была ожидаема, что отражает поляризацию иммунного ответа на подтип Th-2 при хронической инфекции. С другой стороны, более низкие значения ИЛ-10 у пациентов с HBV вступают в противоречие с ранее полученными результатами. Указанные противоречия частично можно объяснить различным дизайном выполненных исследований и различными популяциями, привлеченными к этим исследованиям.

ИЛ-10 — это мощный иммуносупрессор, который, как недавно было доказано на животных моделях, играет ключевую роль в истощении Т-клеток и персистенции вируса при инфекции. Например, в исследовании N. Hyodo и соавт. [5] было обнаружено большое количество клеток, секретирующих ИЛ-10 у больных с инфекцией HBV после стимуляции их мононуклеарных клеток периферической крови HBc-антигеном, в то время как в исследовании E. Loggi и соавт. никакой специфической стимуляции не проводилось. Более того, необходимо указать, что образцы в

последнем исследовании использовались только от пациентов с прекоровой мутацией HBeAg (HBeAg-негативные, HBV ДНК-позитивные), при этом хорошо известно, что именно HBeAg ответственен за иммунотолерантность и анергию Т-клеток. Следовательно, прекоровые мутации могут иметь определенное влияние на синтез ИЛ-10, хотя для подтверждения этой гипотезы требуются дальнейшие исследования.

Е. Loggi и соавт. установили также, что у пациентов с инфекцией HBV продукция ИЛ-4 мононуклеарными клетками периферической крови не модифицируется различными экспериментальными условиями в сравнении с исходными значениями. Тем не менее, воздействие ИФН- α заметно усиливает синтез ИЛ-10, между тем как тимозин альфа-1 индуцирует его значительное снижение в сравнении с исходным уровнем. Инкубация клеток с комбинацией тимозина альфа-1 и ИФН- α способна полностью изменить ИФН-индуцированное повышение ИЛ-10. И наконец, в исследовании Е. Loggi и соавт. утверждается, что тимозин альфа-1 увеличивает синтез ИФН-индуцированного антивирусного белка 2',5'-ОАС. Таким образом, комбинация тимозина альфа-1 и ИФН- α индуцирует значительное увеличение содержания ИЛ-2 и блокирует вызываемое ИФН- α повышение уровня ИЛ-10, что может быть успешно использовано в лечении ХГВ.

Тимозин альфа-1 в лечении хронического гепатита В. Этой проблеме было посвящено несколько исследований. В одном из них препарат назначался в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 и 12 мес. Полный ответ, который определялся нормализацией АлАТ, отсутствием HBV ДНК методом гибридизации и отсутствием HBeAg в течение 12 мес после окончания лечения, встречался соответственно у 40–45% и у 32% пролеченных пациентов с HBeAg-позитивным гепатитом В. Больные с генотипом В отвечали на лечение лучше, чем с генотипом С (52 и 24%, $p=0,036$) [7].

Другое исследование с участием 316 японских пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ, получавших 0,8 мг или 1,6 мг тимозина альфа-1 в режиме 6 раз в неделю в течение первых 2 нед, а затем 2 раза в неделю в течение последующих 22 нед терапии, показало сероконверсию HBeAg в 18,8 и 21,5% случаев (0,8 или 1,6 мг) соответственно. В данном исследовании среди лиц с сероконверсией HBeAg (21,5%) генотип С имели 95% пациентов. Эти результаты сходны с показателями исследования, выполненного на Тайване, где многие больные с сероконверсией HBeAg (24%) также имели генотип С [7].

Опубликованы результаты мета-анализа 4 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивалась эффективность тимозина альфа-1 и ИФН в лечении ХГВ (всего 199 паци-

ентов). Эффективность лечения оценивалась с помощью такого статистического показателя, как отношение шансов (odds ratio). По результатам мета-анализа на момент окончания 6-месячного курса терапии отношение шансов (95% доверительный интервал) по вирусологическому, биохимическому и полному ответу (сочетание биохимического и вирусологического ответов) было выше на фоне лечения тимозином альфа-1 в сравнении с ИФН. Показатели составили 0,62 (0,35, 1,10); 0,60 (0,34, 1,05) и 0,54 (0,30, 0,97) соответственно. На момент окончания периода наблюдения прослеживалась аналогичная тенденция. Отношение шансов составило 3,47 (2,05, 6,71); 3,1 (1,74, 5,62) и 2,69 (1,47, 4,91). Следовательно, эффективность тимозина альфа-1 увеличивается с течением времени и более заметна к окончанию периода наблюдения за пациентами после завершения терапии. В трех из четырех исследований анализировались пациенты с HBeAg-негативным ХГВ, поэтому полученные результаты более применимы именно к этому варианту течения хронической инфекции [8].

Проведено рандомизированное контролируемое исследование с участием 96 пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ, которым проводилось лечение лимфобластоидным ИФН в дозе 5 млн МЕ в комбинации с тимозином альфа-1 в дозе 1,6 мг 3 раза в неделю; группа сравнения получала монотерапию лимфобластоидным ИФН (5 млн МЕ). Длительность курса составила 24 нед. Исчезновение HBeAg зарегистрировано в 45,8 и 28% случаев соответственно через 1 год после окончания терапии ($p=0,067$). Достоверных различий в уровне сероконверсии HBeAg (43,8 и 28%, $p=0,104$) и нормализации уровня АлАТ (56,3 и 53%, $p=0,982$) в эти сроки выявлено не было. Исследование эффективности тимозина альфа-1 при лечении китайских пациентов с HBeAg-негативным ХГВ (1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес) показало наличие у 11 (42,3%) из 26 больных по истечении указанного срока полного ответа (нормализация АлАТ и отсутствие HBV ДНК), установленного методом ПЦР. Главными преимуществами лечения тимозином альфа-1 служат фиксированная длительность курса и минимальное количество побочных эффектов [7].

На основании проведенных исследований Азиатско-тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) включила тимозин альфа-1 в перечень иммуномодулирующих препаратов для лечения ХГВ помимо стандартного и пегилированного интерферона α . В результате были сформулированы рекомендации по применению иммуномодулирующей терапии при хроническом гепатите В, часть которых приводится ниже [7].

1. HBeAg-позитивный хронический гепатит В

Полный курс лечения стандартным интерфероном α , пегилированным интерфероном α или

тимозином альфа-1 рекомендован пациентам с сывороточным уровнем HBV ДНК > 20 000 МЕ/мл и АлАТ > 2–10×ВЛН (верхний лимит нормы).

Дозы и длительность применения:

- ИФН- α в дозе 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4–6 мес. Минимальная доза 5 млн МЕ 3 раза в неделю может быть использована у пациентов азиатского происхождения.

- Пег-ИФН- α -2а 180 мкг еженедельно или Пег-ИФН- α -2b 1,5 мкг на 1 кг массы тела еженедельно в течение 6–12 мес.

- Тимозин альфа-1 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес.

2. HBeAg-негативный хронический гепатит В

Полный курс лечения стандартным интерфероном α , пегилированным интерфероном α или тимозином альфа-1 рекомендован пациентам с сывороточным уровнем HBV ДНК > 20 000 МЕ/мл и АлАТ > 2–10×ВЛН, или HBV ДНК > 2000 МЕ/мл с выраженными гистологическими изменениями в печени.

Доза и длительность применения:

- ИФН- α в дозе 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес. Минимальная доза 5 млн МЕ 3 раза в неделю может быть использована у пациентов азиатского происхождения.

- Пег-ИФН- α -2а 180 мкг еженедельно или Пег-ИФН- α -2b 1,5 мкг на 1 кг массы тела еженедельно в течение 12 мес.

- Тимозин альфа-1 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6–12 мес.

Тимозин альфа-1 в лечении хронического гепатита С. Тимозин альфа-1 показал свою эффективность в лечении одной из наиболее сложных групп пациентов с хронической инфекцией HCV — не ответивших на терапию комбинацией интерферона и рибавирина.

Исследование, недавно проведенное J. Роо, ставило целью изучение эффективности тимозина альфа-1 в комбинации с Пег-ИФН- α -2а и рибавирином при повторном курсе лечения пациентов, которые не ответили на предыдущий 6-месячный курс терапии ИФН- α и рибавирином [3]. В этом открытом исследовании 40 пациентов получали тимозин альфа-1 (1,6 мг 2 раза в неделю), Пег-ИФН- α -2а (180 мкг 1 раз в неделю) и рибавирин (от 800 до 1000 мг/сут) в течение 48 нед. У всех больных отмечены положительный тест на HCV РНК, полученный методом ПЦР, повышенный уровень АлАТ и компенсированное заболевание печени. Во всех случаях хронический характер заболевания был подтвержден с помощью биопсии печени.

Изменение HCV РНК с позитивной на негативную или уменьшение вирусной нагрузки на $2 \log_{10}$ по сравнению с первичной расценивалось

как ранний вирусологический ответ (12-я неделя). В конце лечения (48-я неделя) или в конце периода наблюдения (72-я неделя) вирусологический ответ соответствовал неопределяемой в сыворотке крови HCV РНК (< 600 МЕ/мл). Полный курс лечения, включая 24-недельный период наблюдения, завершили 38 пациентов.

Ранний вирусологический ответ, характеризующийся как негативный тест на HCV РНК через 12 нед терапии, наблюдался в 52,5% случаев, снижение HCV РНК > $2 \log_{10}$ на 12-й неделе — в 57,5%. На момент окончания лечения вирусологический ответ был получен у 52,6% пациентов, а к 72-й неделе (устойчивый вирусологический ответ) — у 21,1% (рис. 1). Тимозин альфа-1 всеми больными переносился хорошо, уменьшения дозы не требовалось, побочных эффектов не зарегистрировано.

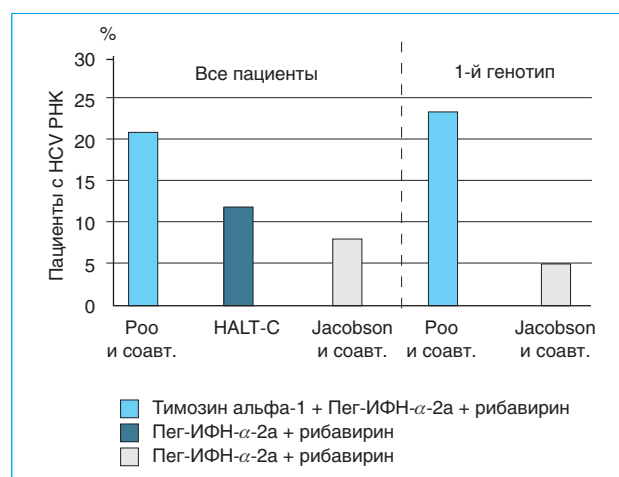


Рис. 1. Частота устойчивого вирусологического ответа у пациентов, ранее не ответивших на комбинированное лечение, на фоне применения различных терапевтических схем

Учитывая успешные результаты данной работы, в настоящее время в Европе проводится III фаза двойного слепого рандомизированного исследования, в которой оцениваются эффективность и безопасность тройной терапии. В него включено 550 пациентов, не ответивших на ранее проведенное лечение пегилированным интерфероном и рибавирином. Этим больным проводится тройная терапия либо Пег-ИФН- α -2а + тимозин альфа-1 + рибавирин в течение 48 нед, либо Пег-ИФН- α -2а + плацебо + рибавирин также в течение 48 нед. Дизайн исследования приведен на рис. 2.

Тимозин альфа-1 в лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Тимозин альфа-1 нашел применение в иммунной противораковой терапии, в частности в лечении ГЦК, которая относится к финальной стадии хронической инфекции вирусами гепатитов В и С и у лиц европейской расы развивается, как правило, на фоне цирроза

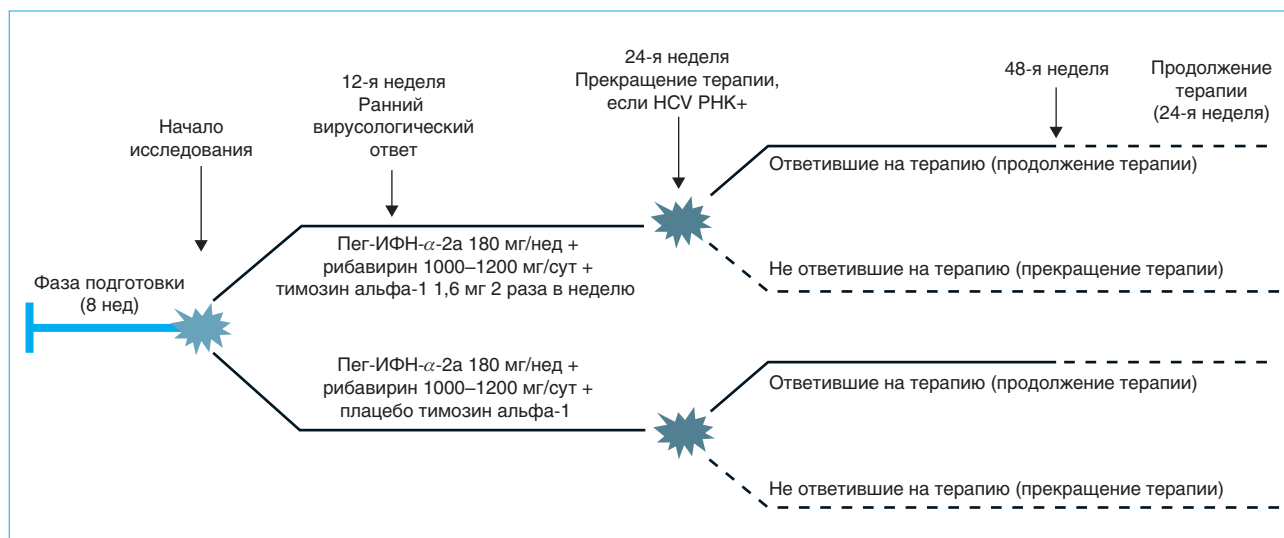


Рис. 2. Дизайн европейского исследования эффективности тройной схемы лечения пациентов с хроническим гепатитом С, ранее не ответивших на терапию пегилированным интерфероном/рибавирином

печени. По статистике каждый год в мире регистрируется более 600 000 новых случаев ГЦК. Опухоль характеризуется быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным жизненным прогнозом. На ее ранних стадиях к стандартам лечения относят хирургическое вмешательство или трансплантацию печени. Тем не менее, у большинства больных к моменту установления диагноза опухоль уже нерезектабельна. В такой ситуации в качестве паллиативного метода лечения применяется *трансартериальная химиоэмболизация* (ТАХЭ), при этом жизненный прогноз пациентов остается плохим. Улучшить его может применение противораковой иммунотерапии, что дает основание для использования тимозина альфа-1.

В сравнительном рандомизированном, контролируемом, мультицентровом исследовании, проведенном в США [4], оценивались эффективность и безопасность применения тимозина альфа-1 в комбинации с ТАХЭ и монотерапия ТАХЭ у 25 пациентов с нерезектабельной ГЦК. Все больные в течение 24 нед получали либо комбинированную терапию (тимозин альфа-1 в дозе 1,6 мг 5 раз в неделю в сочетании с ТАХЭ), либо монотерапию ТАХЭ. Период наблюдения составил 2 года. Параметры эффективности лечения включали: ответ опухоли по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), выживаемость, изменение уровней α -фетопротеина и клиническое состояние пациентов.

По результатам исследования отмечалась тенденция к увеличению выживаемости пациентов, которые получали комбинированное лечение в сравнении с монотерапией (выживаемость составила 994 дня и 399 дней соответственно, $p=0,44$). Побочных эффектов тимозина альфа-1 не выявлено. В целом в исследовании отмечено 37 серьезных побочных эффектов лечения, в том числе

6 летальных исходов. Однако в группе пациентов, получавших тимозин альфа-1, количество и тяжесть побочных эффектов были значительно ниже. Приведенные данные нуждаются в дополнительной проверке в исследовании III фазы.

Заключение

Тимозин альфа-1 представляет собой ацетилированный полипептид, цепь которого состоит из 28 аминокислот. Исследованиями, в которых изучался механизм действия тимозина альфа-1, установлено, что он не только эффективно влияет на иммунную систему, но и оказывает прямое действие на инфицированные вирусом клетки, что дает основание говорить о его «двойном» механизме — как иммуномодулирующем, так и прямом противовирусном.

На основании проведенных исследований Азиатско-тихоокеанская ассоциация по изучению печени включила тимозин альфа-1 в перечень иммуномодулирующих препаратов для лечения ХГВ помимо стандартного и пегилированного интерферона α .

Тимозин альфа-1 показал свою эффективность в лечении одной из наиболее сложных групп пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С — не ответивших на терапию комбинацией интерферона и рибавирина.

Препарат нашел применение в иммунной противораковой терапии, в частности в лечении гепатоцеллюлярной карциномы, которая относится к финальной стадии хронической инфекции вирусами гепатита В и С и у лиц европейской расы развивается, как правило, на фоне цирроза печени.

Тимозин альфа-1 успешно применяется в клинической практике и требует дальнейших активных исследований.

Список литературы

1. *Рацц Г.* Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 5. — С. 58–66.
2. *Camerini R., Ciancio A., de Rosa A., Rizzetto M.* Studies of therapy with thymosin alpha1 in combination with pegylated interferon alpha2a and ribavirin in nonresponder patients with chronic hepatitis C // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2007. — Vol. 1112. — P. 368–374.
3. *Garaci E., Favalli C., Pica F.* et al. Thymosin alpha 1: from bench to bedside // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2007. — Vol. 1112. — P. 225–234.
4. *Gish R., Baron A.* Hepatocellular carcinoma (HCC): current and evolving therapies // Drugs. — 2008. — Vol. 11, N 3. — P. 198–203.
5. *Hyodo N., Tajimi M., Ugajin T.* et al. Frequencies of interferon-gamma and interleukin-10 secreting cells in peripheral blood mononuclear cells and liver infiltrating lymphocytes in chronic hepatitis B virus infection // Hepatol. Res. — 2003. — Vol. 27. — P. 109–116.
6. *Loggi E., Gramenzi A., Margotti M.* et al. In vitro effect of thymosin-alpha1 and interferon-alpha on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with eAg-negative chronic hepatitis B // J. Viral Hepatol. — 2008. — Vol. 15, N 6. — P. 442–448.
7. *Piratvisuth T.* Reviews for APASL guidelines: immunomodulator therapy of chronic hepatitis B // Hepatol. Int. — 2008. — N 2. — P. 140–146.
8. *Yang Y.F., Zhao W., Zhong Y.D.* et al. Comparison of the efficacy of thymosin alpha-1 and interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis B: a meta-analysis // Antiviral Res. — 2008. — Vol. 77, N 2. — P. 136–141.