

## РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-2-25-31

### ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕГИЛИРОВАННОГО ИНТЕРФЕРОНА, РИБАВИРИНА И ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗА — ЦИКЛОФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

В. В. Стельмах<sup>1</sup>, В. К. Козлов<sup>1–4</sup>, А. Л. Коваленко<sup>4</sup>

Целью исследования являлась оценка безопасности и переносимости комбинированной противовирусной терапии ПегИФН- $\alpha$ , рибавирином и индуктором интерферогенеза циклофероном в сравнении с двойной стандартной противовирусной терапией ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином, получаемой в течение 24 – 48 недель, у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) в рамках открытого рандомизированного контрольно-сравнительного исследования. В исследование включено 65 пациентов (47 мужчин и 18 женщин) с диагнозом хронический гепатит С, средний возраст составил  $(30,6 \pm 3,5)$  лет. Пациенты основной группы ( $n = 34$ ) получали комбинированную тройную противовирусную терапию: ПегИФН- $\alpha$  подкожно 1 раз в неделю (ПегИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг массы тела или ПегИФН- $\alpha 2a$  180 мкг), нуклеотидный аналог рибавирин в суточной дозе 800 – 1400 мг в зависимости от массы тела и индуктор интерферогенеза циклоферон (внутримышечно в дозе 500 мг 2 – 3 раза в неделю). Пациенты группы сравнения ( $n = 31$ ) получали стандартную двойную противовирусную терапию ПегИФН- $\alpha$  подкожно 1 раз в неделю (ПегИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг или ПегИФН- $\alpha 2a$  180 мкг) и рибавирин внутрь в суточной дозе 800 – 1400 мг в зависимости от массы тела. Длительность лечения при ХГС генотипах 2, 3a составила 24 недели, а при генотипе 1b — 48 недель. Тройная противовирусная терапия с включением индуктора интерферогенеза циклоферона более эффективна по сравнению со стандартной двойной терапией с применением нуклеотидного аналога рибавирина и ПегИФН- $\alpha$  у больных ХГС по критерию достижения стойкого вирусологического ответа (при генотипе 1b — 53 % против 25 %, при генотипе 3 или 2 – 79 % против 53 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Доля пациентов с ХГС и исходно тяжелым фиброзом (FIII-IV), не ответивших на противовирусную терапию, составила 16,7 % в основной группе с тройной комбинированной противовирусной терапией против 54 % в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С; противовирусная терапия; индуктор интерферогенеза; пегилированный интерферон; рибавирин; циклоферон; устойчивый вирусологический ответ; фиброз.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфицированность вирусом гепатита С в мире составляет более 185 млн человек. Хроническая HCV-инфекция является одной из основных причин развития

цирроза печени, гепатоцеллюлярного рака и трансплантации печени [7].

Высокая значимость хронического гепатита С (ХГС) в масштабах России обусловлена высоким уровнем заболеваемости, ростом числа вирусоносителей, изменением структуры путей передачи возбудителей, а также возрастной структуры заболеваемости с преобладанием лиц трудоспособного возраста [6]. В создавшейся в настоящее время ситуации неуклонного роста заболеваемости гепатитом С, отсутствия специфических средств профилактики, вопросы повышения эффективности этиотропной терапии и совершенствование методов диагностики остаются открытыми.

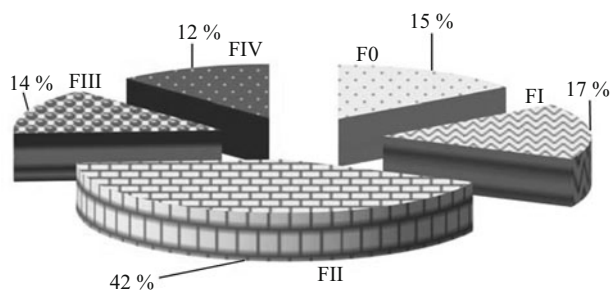
Наряду с эрадикацией вируса гепатита С (HCV), важно предотвратить прогрессирование заболевания печени (стабилизировать или улучшить гистологическую картину и функции печени) с целью профилактики портальной гипертензии и предотвращения разви-

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

<sup>2</sup> ФГБУ ВПО “Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого”, Россия, 173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41.

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный университет”, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

<sup>4</sup> ФГБУН “Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства”, Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.



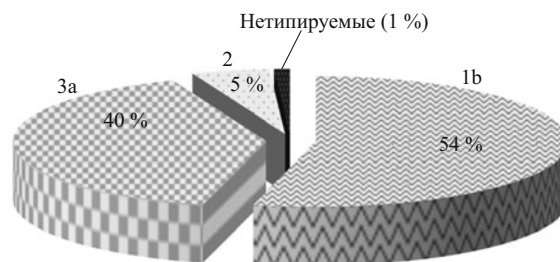
**Рис. 1.** Распределение больных ХГС в зависимости от стадии фиброобразования.

тия гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Современная противовирусная терапия (ПВТ) значительно уменьшает риск развития ГЦК, особенно среди пациентов, достигающих вирусологической или биохимической ремиссии [2].

Результаты лечения ХГС со времени открытия вируса HCV прогрессивно улучшались. Проведение с 1998 г. комбинированной терапии препаратами рекомбинантного интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) и рибавирином увеличило частоту достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) с 12 до 44 %; создание пегилированных форм интерферонов- $\alpha$  ПегИФН- $\alpha$  и их применение с 2001 г. позволило повысить этот показатель до 74,5 % при генотипе 2 и до 68,7 % при генотипе 3 HCV [1]. Интерферон-содержащие схемы противовирусной терапии ХГС не утратили актуальность и по настоящее время как наиболее доступные схемы терапии в условиях ограниченных экономических ресурсов [2]. При использовании этих схем ответ на ПВТ зависит как от вирусологических характеристик (генотип вируса, вирусная нагрузка), так и от стадии фиброобразования в ткани печени [10].

Одним из прогрессивных внедрений в клиническую гепатологию явилась стратегия тройной ПВТ с применением препаратов из группы обратимых селективных ингибиторов сериновой протеазы 1-го поколения NS3/4A вируса гепатита С [14]. Одной из наиболее серьезных проблем, возникающих при применении ингибиторов протеаз в комбинированной ПВТ с ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином, является развитие вирусной резистентности, повышение риска развития нежелательных явлений: анемии, кожных проявлений (сыпь, зуд и др.), существенное увеличение стоимости лечения [13, 15]. Созданные новые эффективные комбинации ПВТ без использования препаратов рекомбинантных ИФН- $\alpha$ , но с применением препаратов с прямым противовирусным механизмом действия (ингибиторов NS5A-белка и NS5B-полимеразы) [9], к сожалению, остаются недоступными для широкой популяции вирус-инфицированных пациентов ввиду их высокой стоимости, что существенно ограничивает их применение в практическом здравоохранении.

Несмотря на создание высокотехнологичных препаратов для этиотропной терапии ХГС, интерферон-со-

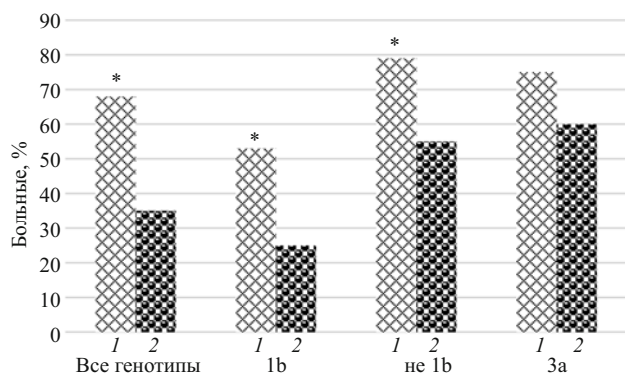


**Рис. 2.** Распределение больных ХГС в зависимости от генотипа HCV.

державшие схемы не утратили актуальность в настоящее время, что находит отражение в существующих рекомендациях по лечению пациентов с ХГС [2].

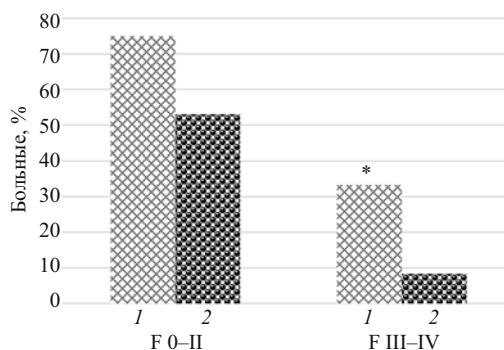
У большинства пациентов применение рекомбинантных ИФН- $\alpha$  в схемах ПВТ сопряжено с развитием побочных эффектов [11]. Помимо наиболее часто встречающегося гриппоподобного синдрома, другими серьезными побочными эффектами интерферонотерапии являются: гастроинтестинальные и психиатрические симптомы, миелосупрессия, нарушения функции щитовидной и паращитовидной желез [8]. ПВТ препаратами рекомбинантных интерферонов может усугубить нарушения клеточного звена иммунитета и усилить дисбаланс цитокиновой регуляции, которые характерны для большинства пациентов с HCV-инфекцией. На фоне ПВТ нарастает вторичный иммунодефицит Т-клеток, причем риск его углубления коррелирует с увеличением дозы полученного пациентом ИФН- $\alpha$  и длительностью интерферонотерапии [3].

Исследование природы резистентности к ИФН 1 типа при проведении интерферонотерапии (преобладание иммунного ответа Th-2 типа, генетически детерминированная устойчивость HCV к ИФН, наличие экстрапеченочной репликации HCV в периферических мононуклеарных клетках) привело к выводу о том, что вирус гепатита С высоко адаптирован к реакциям неспецифического иммунного ответа. Резистентность к интерферонотерапии развивается в результате сложных процессов становления персистенции вирусной инфекции, обусловленной функциональной активностью вирусных белков, изменяющих активность лимфоцитов, при которых противовирусная защита клеток и, в первую очередь, система ИФН существенно подавлена. Более глубокое понимание механизмов патогенеза заболевания и регуляции иммунного ответа способствует развитию новых подходов в диагностике и оптимизации этиопатогенетической терапии ХГС. Очевидно, что проблему элиминации вирус-инфицированных клеток для достижения эрадикации HCV необходимо решать с помощью использования комбинированных схем лечения, с привлечением препаратов другой фармакологической направленности. Обнадеживающей перспективой лечения данной категории больных является комбинация различных методов ин-



**Рис. 3.** Частота стойкого вирусологического ответа у больных ХГС на фоне различных режимов ПВТ.

\* Между группами сравнения ( $p < 0,05$ ). Здесь и на рис. 4 – 7: 1 – ПегИФН+рибавирин+циклоферон; 2 – ПегИФН+рибавирин



**Рис. 4.** Частота СВО у больных ХГС (все генотипы) в зависимости от стадии фиброзирования на фоне различных режимов ПВТ.

\* При сравнении между группами ( $p < 0,05$ ).

гибирования вирусной репликации и индукции адекватного иммунного ответа с использованием индукторов интерферогенеза [5].

В этой связи сохраняется актуальность поиска средств для повышения эффективности стандартной ПВТ при лечении пациентов с ХГС с использованием новых схем тройной терапии [12]. В разрабатываемых отечественных схемах комбинированной ПВТ отдельным направлением усовершенствования терапии больных ХГС, не отвечающих на стандартную терапию, является применение индуктора интерферогенеза циклоферона как третьего препарата в комбинированной ПВТ с использованием препаратов короткодействующего рекомбинантного ИФН- $\alpha$  и рибавирина, что позволяет не только повысить противовирусный эффект, но и уменьшить частоту и выраженность побочных явлений [4].

Использование индукторов интерферогенеза для увеличения активного синтеза эндогенных ИФН различными клетками *in vivo* рассматривается как альтернативный подход к оптимизации терапии больных ХГС. Обеспечивая ту же целевую установку терапии, что и заместительная коррекция препаратами ИФН — увеличение уровней ИФН в организме, индукторы интерферогенеза как лекарственные средства обладают рядом существенных преимуществ. Противовирусное действие циклоферона реализуется за счет индукции синтеза ИФН- $\alpha/\beta$ ,  $\gamma$ , которые, связываясь со своими клеточными рецепторами, активируют цитоплазматические киназы, индуцирующие антивирусные гены, которые ингибируют репликацию вируса с помощью различных механизмов, включая связывание с нуклеокапсидом, ингибицию трансляции и индукцию апоптоза вирус-инфицированных гепатоцитов [5].

Целью исследования явилась оценка безопасности и переносимости комбинированной ПВТ индуктором интерферогенеза циклофероном, ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином в сравнении с двойной стандартной ПВТ рибавирином и ПегИФН- $\alpha$ , получаемой в течение 24 –

48 недель, у больных ХГС в рамках открытого рандомизированного контрольно-сравнительного исследования.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты наблюдения и обследования в период с 2005 по 2015 гг. 65 больных ХГС, ранее не получавших ПВТ (47 мужчин и 18 женщин, средний возраст  $(30,6 \pm 3,5)$  лет), находившихся на лечении в Клинике кафедры внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова.

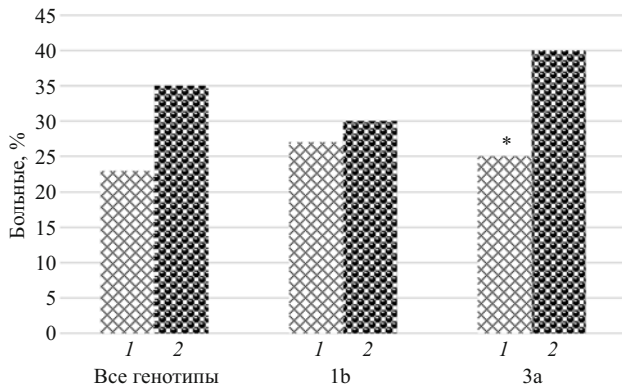
В соответствии с рекомендациями к проведению интерферонотерапии, пациенты с ХГС получали ПВТ рибавирином в суточной дозе 800 – 1400 мг в зависимости от массы тела внутрь, ПегИФН- $\alpha$  подкожно 1 раз в неделю (ПегИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг или ПегИФН- $\alpha 2a$  180 мкг). Пациенты основной группы ( $n = 34$ ) дополнительно получали индуктор интерферогенеза циклоферон (внутримышечно в дозе 500 мг 2 – 3 раза в неделю). Длительность лечения при ХГС генотипов 2, 3a составляла 24 недели, а при генотипе 1b — 48 недель.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, генотипу HCV, вирусной нагрузке, исходному уровню аланинаминотрансферазы (АлАТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), стадии фиброзирования (табл. 1).

При формулировке диагноза использовалась классификация международного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анжелес, 1994 г.). Всем больным проводили общепринятые в гепатологических отделениях исследования: вирусологические (ИФА, ПЦР), основные клинико-лабораторные показатели.

Оценку субпопуляционной структуры иммунокомпетентных клеток методом лазерной проточной цитофлуориметрии проводили с исследованием Т-лимфоцитов CD3+, Т-хелперов CD3+4+, Т-киллеров CD3+8+, TNK-клеток CD3+CD16+56+, естественных киллеров (NK-клеток) CD3–CD16+56+, активированных естественных киллеров CD16+56+ HLA–DR+ и





**Рис. 5.** Частота рецидивов у больных ХГС на фоне различных режимов ПВТ.

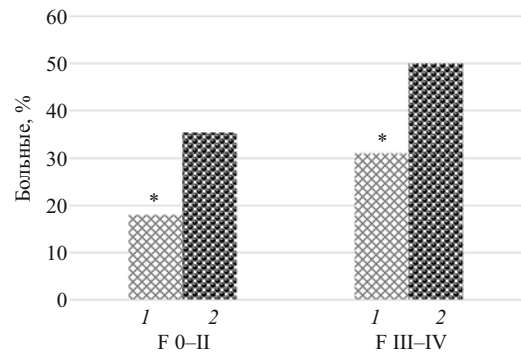
\* При сравнении между группами ( $p < 0,05$ ).

активированных естественных киллеров, позитивных по молекуле CD8 CD3–CD8+, активированных Т-хелперов CD3+HLA–DR+, оценкой субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD95, который опосредует апоптоз (и рецептор для ИЛ-2 (CD25+)). Оценку цитокинового статуса проводили по результатам определения в плазме содержания: 1) “провоспалительных” цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИФН $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8); 2) “противовоспалительных” — иммуносупрессорных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10); 3) интеграционно-регуляторных цитокинов (ИЛ-2, ИФН $\gamma$ ) с определением спонтанной и индуцированной продукции цитокинов в периферических мононуклеарных клетках в иммунологической лаборатории ФГБУ ВЦЭРМ имени А. М. Никифорова МЧС России.

Инструментальное исследование предусматривало ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, селезенки; фиброгастроуденоскопию для исключения признаков портальной гипертензии (наличия варикозно расширенных вен пищевода, свободной жидкости в брюшной полости).

Пункционная биопсия печени проводилась 27 (42 %) пациентам до начала ПВТ и спустя 6 мес после окончания курса лечения чрескожным методом с помощью иглы Менгини с последующей морфологической оценкой и интрапеченочной ПЦР-диагностикой полученных гепатобиоптатов на содержание HCV-RNA. Стадия фиброзирования в печени оценивалась с помощью неинвазивной методики — эластографии у 38 (58 %) пациентов.

Молекулярно-генетические исследования выполняли в лаборатории генной инженерии и экспрессии рекомбинантных белков ФГБУ НИИ гриппа Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. лабораторией к.б.н. Грудинин М. П.). РНК вируса гепатита С выделяли из сыворотки крови набором Viral RNA Mini Kit (Qiagen). Обратную транскрипцию проводили с помощью набора Реверта-L (Амплисенс) со случайными праймерами. Вирусную нагрузку опреде-



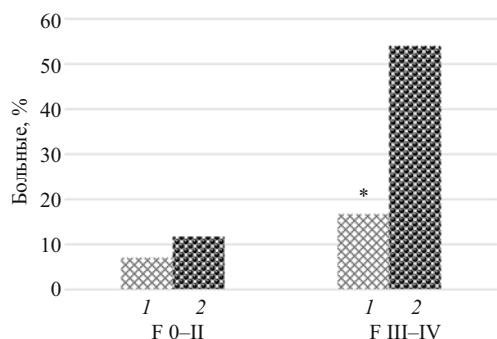
**Рис. 6.** Частота рецидивов у больных ХГС (все генотипы) в зависимости от стадии фиброзирования на фоне различных режимов ПВТ.

\* При сравнении между группами ( $p < 0,05$ ).

ляли методом ПЦР в реальном времени набором HCV-Монитор-FRT (Амплисенс). Генотипирование проводили прямым секвенированием 5'UTR и NS5A областей генома с помощью ABI 3100 Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

Критериями включения служили: возраст мужчин и женщин от 18 до 60 лет; серологические признаки хронического гепатита С (антитела к HCV); обнаружение РНК HCV в сыворотке крови. Критериями не включения/исключения были: беременность или лактация; хроническое заболевание печени, не обусловленное вирусом гепатита С, в анамнезе (гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, метаболические заболевания печени, алкогольные заболевания печени, ВИЧ-инфекция); анамнез или симптомы кровотечений из варикозных вен пищевода или другие состояния, свидетельствующие о декомпенсации печеночной патологии; число нейтрофилов менее 1500 клеток в 1 мкл или тромбоцитов менее 90000 клеток в 1 мкл при скрининге; уровень креатинина в сыворотке, более чем в 1,5 раза превышающий верхний уровень нормы при скрининге; депрессии, серьезные психические заболевания, в том числе ранее перенесенные; тяжелые судорожные расстройства в анамнезе или применение противосудорожных препаратов; заболевания щитовидной железы; тяжелые заболевания внутренних органов, злокачественные новообразования; наркомания, алкоголизм в течение года до включения в исследование; уровень гемоглобина менее 12 г/дл у женщин или менее 13 г/дл у мужчин при скрининге.

Оценку эффективности проводимой терапии проводили на основании исследования клинических, биохимических, вирусологических и гистологических параметров. При оценке параметров безопасности учитывали частоту возникновения и тип нежелательных явлений. При анализе результатов исследования определяли средние значения показателей и их стандартные отклонения. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических методов статистического анализа (Wilcoxon, Mann — Whitney).



**Рис. 7.** Частота отсутствия ответа на ПВТ у больных ХГС (все генотипы) в зависимости от стадии фибрирования на фоне различных режимов ПВТ.

\* При сравнении между группами ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная характеристика наблюдаемых пациентов представлена в таблице.

Распределение больных в зависимости от стадии фибрирования представлено на рис. 1. У 12 % паци-

ентов была диагностирована цирротическая стадия заболевания, Child Pugh A.

Тяжелый фиброз (FIII, FIV) по данным эластометрии печени и/или гепатобиопсии исходно выявлялся у 14 и 12 % исследуемых больных соответственно, в 42 % случаев регистрировалась II стадия фибрирования (FII), у 17 % больных — FI, у 15 % больных — F0 (рис. 1).

В результате серологического скрининга у всех исследуемых пациентов были выявлены анти-НСV антитела (суммарные). Проведенное молекулярно-биологическое исследование ПЦР НCV-RNA сыворотки крови выявило наличие вируса НCV в сыворотке крови, доминирующим генотипом был 1b НCV (54 %), реже выявлялись другие генотипы (рис. 2). Сывороточный уровень вирусной нагрузки достигал в среднем  $6332500 \pm 657000$  МЕ/мл (разброс 1500000 – 17090000 МЕ/мл). Высокая вирусная нагрузка (более 800000 МЕ/мл) наблюдалась у 30 % больных.

У подавляющего числа пациентов, находящихся на стандартной двухкомпонентной ПВТ (ПегИФН- $\alpha$  + рибавирин), по сравнению с пациентами, получавши-

### Исходная характеристика исследуемых пациентов с ХГС

Показатель	Группа пациентов в зависимости от схемы ПВТ	
	ПегИФН + рибавирин + циклоферон, $n = 34$	ПегИФН + рибавирин, $n = 31$
<b>Возраст:</b>		
Среднее значение $\pm$ ошибка среднего	31,12 $\pm$ 3,2	32,14 $\pm$ 2,6
Разброс	22 – 50	25 – 56
<b>Пол, <math>n</math> (%)</b>		
Мужчины	25 (74 %)	22 (71 %)
Женщины	9 (26 %)	9 (29 %)
<b>Масса тела, кг</b>		
Среднее значение $\pm$ ошибка среднего	64,22 $\pm$ 4,8	67,14 $\pm$ 5,2
Разброс	52 – 85	48 – 82
<b>АЛТ, ЕД/л</b>		
Среднее значение $\pm$ ошибка среднего	114,52 $\pm$ 9,6	120,14 $\pm$ 10,3
Разброс	64 – 223	78 – 240
<b>АСТ, ЕД/л</b>		
Среднее значение $\pm$ ошибка среднего	102,46 $\pm$ 8,3	98,12 $\pm$ 11,7
Разброс	44 – 210	33 – 202
<b>ГГТЩ, ЕД/л</b>		
Среднее значение $\pm$ ошибка среднего	98,12 $\pm$ 11,4	87,15 $\pm$ 12,4
Разброс	32 – 312	36 – 287
<b>Генотип НCV 1b, <math>n</math> (%)</b>	15/34 (44 %)	20/31 (65 %)
<b>Генотип НCV 3a, <math>n</math> (%)</b>	16/34 (47 %)	10/31 (32 %)
<b>Генотип НCV 2, <math>n</math> (%)</b>	2/34 (6 %)	1/31 (3 %)
<b>Генотип НCV нетипируемый, <math>n</math> (%)</b>	1/34 (3 %)	-
<b>НСV-RNA, МЕ/мл (сыворотка крови)</b>		
Среднее значение $\pm$ ошибка среднего	2504051 $\pm$ 4800	2100064 $\pm$ 3600
Разброс	363800 – 17000000	300000 – 15000000
<b>Фиброз</b>		
Среднее значение $\pm$ ошибка среднего	1,22 $\pm$ 0,9	1,38 $\pm$ 0,9
Разброс	0 – 4	0 – 4

ми трехкомпонентную ПВТ (ПегИФН- $\alpha$  + рибавирин + циклоферон) к 6 мес лечения развивалась абсолютная лимфопения различной степени выраженности, происходило снижение основных субпопуляций Т-лимфоцитов: CD3+CD16–CD56+ (ТНК-клеток), CD3+CD4+ (Т-хелперов), CD3+CD8+ (Т-киллеров), CD4+CD8+ (дубль-позитивных Т-лимфоцитов), CD3–CD8+ (активированных НК-клеток), CD3–CD16+ (НК-клеток); снижалось абсолютное количество В-лимфоцитов (CD19+); происходило существенное снижение активационных маркеров (CD25+) ( $p < 0,05$ ), усугубление дисбаланса цитокинов (повышение сывороточного уровня ФНО- $\alpha$  в 5 раз по сравнению с исходными значениями,  $p < 0,05$ ), прогрессировала анергия мононуклеаров (снижение индуцированной продукции ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ )).

Тройная ПВТ с применением индуктора интерферонеза циклоферона способствовала уменьшению выраженности анергии мононуклеаров, повышению процессов образования регуляторно-интеграционных цитокинов: сывороточного уровня ИФН- $\gamma$ , спонтанной продукции ИЛ-2, что нашло отражение в более высоких показателях эффективности проводимой терапии по достижению стойкого вирусологического ответа (СВО) (рис. 3, 4), снижению частоты рецидивов (рис. 5, 6).

В группе пациентов, получавших тройную противовирусную терапию стойкий вирусологический ответ достигался намного чаще по сравнению со стандартной противовирусной терапией: при всех генотипах СВО был достигнут в 68 % случаев в основной группе (ПегИФН + рибавирин + циклоферон) по сравнению с 35 % случаев в группе сравнения ( $p < 0,05$ ); при генотипе 1b СВО достигался в 53 % случаев в основной группе по сравнению с 25 % случаев у больных группы сравнения ( $p < 0,05$ ); показатели СВО при генотипах не 1b и 1b в основной группе были так же достоверно выше (79 и 53 %) по сравнению с таковыми показателями в группе сравнения (55 и 25 % соответственно) ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Установлена зависимость между частотой достижения СВО и стадией фиброобразования, что согласуется с данными большинства исследователей [2, 9]. У пациентов с исходным тяжелым фиброзом (FIII-IV) в основной группе частота достижения СВО была существенно выше, по сравнению с пациентами, получающими стандартную противовирусную терапию (33,3 против 8,3 % соответственно, ( $p < 0,05$ )) (рис. 4).

По результатам дальнейшего наблюдения в течение 24 – 72 недель после окончания ПВТ у пациентов основной группы рецидив заболевания (возобновление инфекционного процесса) наблюдался на 12 – 20 % реже, по сравнению с группой сравнения (при генотипах 1b и 3a соответственно), где частота рецидивов

(возобновления репликации HCV) составила от 30 до 40 % при генотипах 1b и 3a соответственно. Включение индуктора интерферонеза циклоферона в схему комбинированной ПВТ с применением ПегИФН- $\alpha$  и нуклеотидного аналога рибавирина у ранее нелеченных пациентов с ХГС генотипа 3a позволяет снизить частоту возникновения рецидивов после окончания ПВТ (25 % в группе пациентов, получавших тройную комбинированную ПВТ, против 40 % при применении стандартной двойной ПВТ,  $p < 0,05$ ) (рис. 5). По результатам проведенного исследования установлено повышение вероятности возникновения рецидива заболевания с увеличением стадии фиброобразования (рис. 6), что не противоречит данным других исследователей [2, 9].

Необходимо отметить, что пациентов с отсутствием ответа на проводимую ПВТ в основной группе, получавших комбинированную ПВТ с включением индуктора интерферонеза циклоферона, было существенно меньше, чем в группе сравнения: среди пациентов ХГС с исходным тяжелым фиброзом (FIII-IV) не ответивших на ПВТ было 16,7 и 54 % в основной группе и группе сравнения, соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 7). Оценка гистологических изменений в ткани печени выявило уменьшение некрвоспалительного и фибротического компонентов по данным парных гепатобиопсий у 72 % исследуемых пациентов.

Результаты проведенного исследования демонстрируют преимущество комбинированной схемы ПВТ с включением индуктора интерферонеза циклоферона у пациентов с ХГС по сравнению со стандартной двойной схемой ПВТ.

Усиление противовирусного эффекта комбинированной ПВТ ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином, индуктором интерферонеза циклофероном обеспечивается дополнительным фармакологическим действием циклоферона за счет индукции синтеза эндогенных интерферонов- $\alpha/\beta$ , интерферона- $\gamma$ , что в свою очередь потенцирует противовирусный эффект и оптимизирует состояние адаптивного и неспецифического иммунитета.

Полученные данные позволяют рассматривать отечественный индуктор интерферонеза циклоферон как компонент комплексной этиопатогенетической терапии больных ХГС и рекомендовать препарат к включению в интерферонсодержащие схемы ПВТ ХГС с целью повышения их эффективности и безопасности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение индуктора интерферонеза циклоферона в схему комбинированной ПВТ с применением ПегИФН- $\alpha$  и нуклеотидного аналога рибавирина у ранее нелеченных пациентов с ХГС существенно превышает эффективность стандартной двойной терапии и позволяет:

повысить частоту достижения стойкого вирусологического ответа у 53 % больных с 1b генотипом (против 25 % при применении стандартной двойной ПВТ) и у 79 % пациентов, инфицированных 2 или 3 генотипом (против 53 % при применении стандартной двойной ПВТ) ( $p < 0,05$ );

повысить степень ответа на ПВТ с использованием пегилированных ИФН при тяжелом фиброзе печени; доля пациентов с ХГС и исходно тяжелым фиброзом (FIII-IV), не ответивших на ПВТ, составила 16,7 % в основной группе, получавших тройную комбинированную ПВТ, против 54 % в группе сравнения ( $p < 0,05$ );

снизить частоту возникновения рецидивов у больных с ХГС генотипа 3a после окончания ПВТ (25 % в группе пациентов, получавших тройную комбинированную ПВТ, против 40 % при применении стандартной двойной ПВТ,  $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. К. В. Жданов, К. В. Козлов, В. С. Сукачев, *Ж. инфектол.*, **1**(4), 23 – 35 (2009).
2. В. Т. Ивашкин, Н. Д. Юшук, *Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2015).
3. В. К. Козлов, В. В. Стельмах, В. Г. Радченко, *Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и со-*

*временная стратегия комплексного лечения, Руководство для врачей*, Санкт-Петербург (2009).

4. М. Г. Романов, Т. В. Сологуб, Н. Н. Гуренкова и др., *Врач*, № 7, 53 – 57 (2006).
5. В. В. Стельмах, В. К. Козлов, А. Б. Комиссаров и др., *Лечение и профилактика*, **3**(4), 98 – 103 (2012).
6. Г. Ф. Трифонова, И. А. Левакова, Д. Д. Болсун и др., *Инфекция и иммунитет*, **4**(3), 267 – 274 (2014).
7. И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко, *Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика)*, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, Москва (2003).
8. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver, *J. Hepatol.*, Sep 12 (2016); doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.
9. C. Francois, S. Castelain, G. Duverlie, et al., *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **3**(6), 607 – 613 (2009).
10. M. G. Ghany, D. R. Nelson, D. B. Strader, et al., *Hepatology*, **54**(4), 1433 – 1444 (2011).
11. A. U. Neumann, S. Pianko, S. Zeuzem, et al., *Hepatol.*, **51**(1), 21 – 28 (2009); DOI: 10.1016/j.jhep.2009.01.017. Epub 2009 Mar 11.
12. F. Poordad, Jr. J. McCone, B. R. Bacon, et al., *N. Engl. J. Med.*, **364**, 1195 – 1206 (2011).
13. S. Zeuzem, P. Andreone, S. Pol, et al., *N. Engl. J. Med.*, **364**, 2417 – 2428 (2011).
14. S. Zeuzem, R. J. Barnard, J. A. Howe, et al., *J. Hepatol.*, **54**(Suppl. 1), 4 – 5 - A9 (2011).
15. O. Znoyko, M. V. Mayevskaya, E. Klimova, et al., *Hepatology*, **56**(4), 586A (2012).

Поступила 17.01.19

## POSSIBILITIES OF COMBINED ANTI-VIRAL THERAPY WITH THE USE OF PEGYLATED INTERFERON, RIBAVIRIN, AND CYCLOFERON AS THE INTERFERONOGENESIS INDUCER IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

V. V. Stel'makh<sup>1</sup>, V. K. Kozlov<sup>1-4</sup>, and A. L. Kovalenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Piskarevsky prosp. 47, St. Petersburg, 195067 Russia

<sup>2</sup> Yaroslav the Wise Novgorod State University, ul. Bolshaya Sankt-Peterburgskaya 41, Veliky Novgorod, 173003 Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7/9, St. Petersburg, 199034, Russia

<sup>4</sup> Institute of Toxicology, Federal Biomedical Agency, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 192019 Russia

This study was aimed at assessing the safety and tolerability of the combined antiviral therapy with PegIFN- $\alpha$ , Ribavirin, and interferonogenesis inducer Cycloferon in comparison to the standard dual antiviral therapy with PegIFN- $\alpha$  and Ribavirin for 24 – 48 weeks in patients with chronic hepatitis C (CHC) in open randomized control comparative study. The study included 65 patients (47 males and 18 females, average age  $30.6 \pm 3.5$  years) with CHC diagnosis. Patients of the main group ( $n = 34$ ) received combined triple antiviral therapy including PegIFN- $\alpha$  subcutaneously 1 time per week (PegIFN- $\alpha$ 2b 1.5 mg/kg body weight, or PegIFN- $\alpha$ 2a 180 mg), nucleotide analog of ribavirin in a daily dose of 800 – 1400 mg depending on body weight, and interferonogenesis inducer Cycloferon (intramuscularly in a dose of 500 mg, 2 – 3 times a week). Patients of the comparison group ( $n = 31$ ) received standard dual antiviral therapy including PegIFN- $\alpha$  subcutaneously 1 time per week (PegIFN- $\alpha$ 2b 1.5 mg/kg body weight, or PegIFN- $\alpha$ 2a 180 mg) and ribavirin orally in a daily dose of 800 – 1400 mg depending on body weight. The duration of treatment for CHC genotypes 2 or 3a was 24 weeks, and for CHC genotype 1b it was 48 weeks. Triple antiviral therapy (with the inclusion of interferonogenesis inducer Cycloferon) is more effective than standard dual therapy with the use of the nucleotide analogue of ribavirin and PegIFN- $\alpha$  in patients with chronic hepatitis C by the criterion of achieving a persistent virological response (with genotype 1b: 53% versus 25%; with genotype 3 or 2: 79% vs. 53%,  $p < 0.05$ ). The proportion of patients with CHC and initially severe fibrosis (FIII-IV) who did not respond to antiviral therapy was 16.7%, in the main group treated with triple combined antiviral therapy versus 54% in the comparison group ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** chronic viral hepatitis C; antiviral therapy; inducer of interferonogenesis; pegylated interferon; ribavirin; Cycloferon; stable virologic response; fibrosis.