

# Дифференцированный подход к выбору схемы противовирусной терапии хронического гепатита С (Опыт реальной клинической практики)

И.Ю. Пирогова<sup>1</sup>, Н.Б. Ковалева<sup>2</sup>, Е.П. Патлусов<sup>3</sup>, Е.С. Радченко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Центр гастроэнтерологии и гепатологии ООО «Медицинский центр «Лотос»,

г. Челябинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>3</sup> 5-й Военный клинический госпиталь ВВ МВД России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>4</sup> БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Российская Федерация

## Differentiated approach at the choice of chronic hepatitis C antiviral therapy mode (real clinical practice experience)

I.Yu. Pirogova<sup>1</sup>, N.B. Kovaleva<sup>2</sup>, E.P. Patlusov<sup>3</sup>, E.S. Radchenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Center of gastroenterology and hepatology, LLC «Medical center «Lotos», Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university»,

Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

<sup>3</sup> Military clinical hospital #5, Ministry of Internal Affairs of Russia, Yekaterinburg, the Russian Federation

<sup>4</sup> Khanty-Mansi Yugra autonomous government-financed regional institution «Surgut regional clinical hospital», Surgut, the Russian Federation

**Пирогова Ирина Юрьевна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», руководитель Центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО «Медицинский центр «Лотос», г. Челябинск. Контактная информация:

irina\_pirogova@inbox.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 43, кв. 58

**Pirogova Irina Yu.** — MD, PhD, lecturer, chair of internal diseases, faculty course, Federal state educational institution of higher education «South Ural State Medical University, head of the Medical center «Lotos», Chelyabinsk. Contact information: irina\_pirogova@inbox.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 43, fl. 58.

**Ковалева Нина Борисовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», ООО «Клиника «Уральская».

Контактная информация: kovaleva.gastro@yandex.ru; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

**Kovalyova Nina B.** — MD, lecturer, chair of internal diseases, Faculty of Continuing Medical Education and professional retraining, Ural state medical university, LLC «Uralskaya» clinic. Contact information: kovaleva.gastro@yandex.ru; 620028, Yekaterinburg, Repina St., 3

**Патлусов Евгений Павлович** — начальник инфекционного отделения, главный врач-инфекционист, 5-й Военный клинический госпиталь ВВ МВД России. Контактная информация: patl73@mail.ru; 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д. 10

**Patlusov Yevgeny P.** — head of contagious diseases department, chief infectiologist, Military clinical hospital #5, Ministry of Internal Affairs of Russia. Contact information: patl73@mail.ru; 620036, Yekaterinburg, Sobolev St., 10.

**Радченко Екатерина Сергеевна** — врач-инфекционист БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница». Контактная информация: radchenko5555@mail.ru; 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 14

**Radchenko Ekaterina S.** — infectiologist of Surgut regional clinical hospital. Contact information: radchenko5555@mail.ru; 628408, Surgut, Energetikov St., 14

Поступила: 13.05.2017 / Received: 13.05.2017

**Цель работы.** Оценить эффективность и безопасность комбинации *цепегинтерферона альфа 2b* (цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$ ) и рибавирина при лечении пациентов с *хроническим гепатитом С* (ХГС), определить целесообразность определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28В, оценить динамику показателей эластичности ткани печени на фоне проведения противовирусной терапии.

**Материал и методы.** В четырех лечебных учреждениях проведено лечение 164 пациентов с генотипами 1, 2 и 3 *вируса гепатита С* (HCV). Все пациенты получали цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  и рибавирин. Схема терапии и дозы препаратов соответствовали существующим стандартам. Эффективность терапии определялась частотой получения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО). Все пациенты были включены в анализ безопасности терапии. Кроме того, у 104 больных оценивали динамику показателей эластичности ткани печени по данным эластометрии.

**Результаты.** Проанализированы результаты применения двойной схемы противовирусной терапии (цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  и рибавирин) при лечении 164 пациентов с ХГС: 58,5% ( $n=96$ ) — пациенты с генотипами 2 и 3 HCV, 41,5% ( $n=68$ ) с генотипом 1 HCV. Большинство составили пациенты со слабовыраженным фиброзом и низкой вирусной нагрузкой.

В целом УВО достигли 86,5% ( $n=142$ ) пациентов. Среди пациентов с генотипом 1 HCV частота получения УВО составила 79,4% ( $n=54$ ), у пациентов с генотипами 2 и 3 — 91,7% ( $n=88$ ). У больных с вариантом С/С генотипа ИЛ-28В частота УВО составила 93,7% ( $n=45$ ): 100% пациентов с генотипами 2 и 3 HCV и 85,7% пациентов с генотипом 1 HCV. У 83,7% пациентов, включенных в анализ динамики показателей плотности ткани печени, было отмечено их статистически значимое уменьшение.

**Заключение.** В связи с тем что применение безынтерфероновых режимов терапии у большинства пациентов ограничено финансовыми причинами, актуально продолжение использования в клинической практике ИФН-содержащих режимов терапии. Результаты представленной работы демонстрируют, что тщательный отбор кандидатов для лечения позволяет добиться высокой эффективности и благоприятного профиля безопасности двойной схемы терапии (цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  и рибавирин).

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусная терапия, *цепегинтерферон альфа 2b*, полиморфизм гена ИЛ-28В.

**Aim of the study.** To estimate efficacy and safety of *cepeginterferon-alpha 2b* (cPEG-IFN $\alpha_{2b}$ ) and ribavirin combination for the treatment of chronic hepatitis C (CHC), to define necessity of IL-28V genetic polymorphism diagnostics, to estimate liver elastometry scores at the background of antiviral therapy.

**Material and methods.** Overall 164 patients with hepatitis C viruses (HCV) genotypes 1, 2 and 3 in 4 medical centers received antiviral therapy. All patients received cPEG-IFN $\alpha_{2b}$  and ribavirin. The treatment mode and dose of drugs conformed to the existing standards. Treatment response was defined by the frequency of sustained virologic response (SVR) achievement. All patients were included in the treatment safety analysis. Besides that, in 104 patients liver tissue elasticity scores dynamics was estimated according to elastometry data.

**Results.** Results of double mode antiviral therapy (cPEG-IFN $\alpha_{2b}$  and ribavirin) at treatment of 164 CHC patients were analyzed: 58.5% ( $n=96$ ) — patients had HCV genotypes 2–3, 41.5% ( $n=68$ ) of patients — HCV genotype 1. The majority of the patients had mild fibrosis and low viral load.

Overall SVR was achieved in 86.5% of patients ( $n=142$ ). Of patients with HCV genotype 1 the rate of SVR was 79.4% ( $n=54$ ), in patients with genotypes 2 and 3 — 91.7% ( $n=88$ ). In patients with the IL-28V genotype variant C/C the SVR rate was 93.7% ( $n=45$ ): in 100% of patients with HCV genotypes 2 and 3 and in 85.7% of patients with HCV genotype 1. In 83.7% of the patients included in the analysis no statistically significant dynamics of liver tissue density was noted.

**Conclusion.** As administration of interferon-free treatment modes for most of patients is limited due to financial considerations, application of IFN-based modes of treatment in clinical practice is still actual. Results of the present study demonstrate that screening for treatment candidates allows to achieve high efficacy and favorable safety profile of double treatment mode (cPEG-IFN $\alpha_{2b}$  and ribavirin).

**Key words:** chronic hepatitis C, antiviral therapy, *cepeginterferon-alpha 2b*, genetic polymorphism of IL-28V.

**Для цитирования:** Пирогова И.Ю., Ковалева Н.Б., Патлусов Е.П., Радченко Е.С. Дифференцированный подход к выбору схемы противовирусной терапии хронического гепатита С (Опыт реальной клинической практики). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):41-49  
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-41-49

**For citation:** Pirogova I.Yu., Kovaleva N.B., Patlusov E.P., Radchenko E.S. Differentiated approach at the choice of chronic hepatitis C antiviral therapy mode (real clinical practice experience). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):41-49  
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-41-49

## Введение

С момента открытия *вируса гепатита С* (HCV) около 30 лет назад и по сей день *хронический гепатит С* (ХГС) остается одной из ключевых проблем мирового здравоохранения. В 2016 г. ассамблея Всемирной организации здравоохранения определила глобальную стратегию борьбы с вирусными гепатитами, предполагающую элиминацию этих инфекций к 2030 г. Данная программа была одобрена представителями 194 стран мира. Признано, что одна из основных целей — уменьшение числа новых случаев заражения HCV на 90% и числа случаев смерти от гепатита на 65% по сравнению с уровнем 2016 г. [1].

В *Российской Федерации* (РФ) в рамках национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения проводят комплекс профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости *острым гепатитом С* (ОГС) и ХГС. Несмотря на это, заболеваемость ХГС в РФ продолжает увеличиваться, в 2016 г. этот показатель составил 39,26 на 100 тыс. населения. В общей структуре хронических вирусных гепатитов доля ХГС в 2016 г. составила 79% [2].

По данным национального регистра больных вирусными гепатитами за 2015 г., необходимую *противовирусную терапию* (ПВТ) получили менее 2% пациентов [3]. Такие низкие показатели объясняют недоступностью терапии для большинства больных по финансовым причинам. Увеличение количества пациентов, получивших ПВТ, позволит снизить заболеваемость ХГС в популяции. В свете этого представляется актуальным продолжение изучения доступных и экономически оправданных схем ПВТ.

Ввиду того что не все рекомендованные EASL в качестве предпочтительных схемы ПВТ доступны в настоящее время российским пациентам, в РФ широко применяют схемы терапии, включающие *интерферон* (ИФН). При тщательном отборе кандидатов для проведения ПВТ эффективность двойной схемы (*неглицированный ИФН* и рибавирин) сравнима с результатами применения безинтерфероновых схем. Предикторы благоприятного ответа на терапию с использованием ИФН-содержащих схем хорошо изучены. Известно, что ПВТ, основанная на применении ИФН, наиболее эффективна у ранее не леченых пациентов (особенно у женщин) молодого возраста с генотипами 2 и 3 HCV без выраженного фиброза и тяжелых сопутствующих заболеваний.

Одним из факторов, определяющих высокую вероятность ответа на ПВТ с включением ИФН, является вариант полиморфизма гена ИЛ-28В. Ген ИЛ-28В, кодирующий ИФН 3-го типа, расположен на 19-й хромосоме. Высокое прогностическое значение в отношении достижения *устойчивого вирусологического опыта* (УВО) имеет однону-

клеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом вируса при ОГС в сравнении с лицами, у которых инфекция приобрела хроническое течение. По данным литературы, среди пациентов с ХГС, вызванным генотипом 1 HCV, европеоидной расы, леченных ПЕГ-ИФН и рибавирином и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ, УВО достигается у 69, 33 и 27% соответственно [4].

Наиболее доступным из представленных на фармацевтике рынке РФ оригинальных препаратов ПЕГ-ИФН является *цепегинтерферон* альфа 2b (цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$ ). Физико-химические свойства молекулы определяют ряд фармакокинетических преимуществ препарата, позволяющих достичь высокой эффективности лечения при благоприятном профиле безопасности. В проведенных качественных клинических исследованиях была подтверждена гипотеза о как минимум не меньшей эффективности цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  по сравнению с ПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  и ПЕГ-ИФН $\alpha_{2a}$  [5].

**Цель** работы — оценить эффективность и безопасность ПВТ, включающей цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  и рибавирин, определить целесообразность анализа варианта полиморфизма гена ИЛ-28В при отборе кандидатов для проведения ПВТ с применением двойной схемы терапии, а также оценить динамику показателей плотности ткани печени у пациентов с ХГС на фоне проведения ПВТ.

## Материал и методы исследования

В данной статье представлен реальный клинический опыт авторов с ретроспективным анализом карт пациентов, которым было проведено лечение ХГС. Анализ карт проводили на базе четырех лечебных учреждений: Центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО МЦ «Лотос» (г. Челябинск), ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург), 5-го Военного клинического госпиталя ВВ МВД России (г. Екатеринбург), БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (г. Сургут). В общей сложности с применением двойной схемы ПВТ проведено лечение 164 больных ХГС (59% мужчин,  $n=96$ , и 41% женщин,  $n=68$ ). Пациенты получали цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  в дозе 1,5 мкг/кг в неделю в комбинации с рибавирином по 800–1400 мг/сут в зависимости от массы тела. Длительность терапии была стандартной: при генотипе 1 HCV — 48 нед, при генотипах 2 и 3 — 24 нед.

Следует отметить, что у 40 пациентов, проходивших лечение в Центре гастроэнтерологии и гепатологии ООО МЦ «Лотос» (г. Челябинск), при выборе схемы ПВТ осуществляли прицель-

ную оценку предикторов благоприятного ответа на лечение и указанную схему ПВТ назначали пациентам, у которых было выявлено несколько факторов, определяющих успех терапии.

У всех пациентов проводили исследование генотипа HCV, определяли уровень вирусной нагрузки до начала ПВТ и оценивали динамику данного показателя на фоне лечения. Уровень вирусной нагрузки оценивали как высокий при количестве HCV РНК более  $8 \times 10^5$  МЕ/мл, как низкий — менее  $8 \times 10^5$  МЕ/мл. В процессе проведения терапии уровень вирусной нагрузки определяли на 4-й и 12-й неделе и на момент окончания терапии (на 24-й или 48-й неделе в зависимости от генотипа). Эффективность лечения оценивали по частоте достижения *вирусологического ответа через 24 нед после окончания терапии* (УВО24).

Исследование мутации гена ИЛ-28В с определением варианта полиморфизма С/С и Т/Т было проведено у 61 пациента.

Стадию фиброза печени определяли с помощью эластометрии на аппарате «Фиброскан» до начала ПВТ и в среднем в течение года после ее окончания.

У всех пациентов оценивали динамику биохимических показателей, отражающих воспалительную активность заболевания печени (уровни *аланинаминотрансферазы* — АлАТ и *аспартатаминотрансферазы* — АсАТ), на фоне терапии.

В анализ безопасности и переносимости лечения были включены все 164 пациента. Регистрировали все случаи ухудшения самочувствия пациентов, проводили оценку динамики основных лабораторных показателей: количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, общего билирубина. Выраженность отклонений лабораторных показателей оценивали в соответствии с классификацией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

## Результаты исследования

Проанализированы результаты применения двойной схемы ПВТ (цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  и рибавирин) у 164 ранее не леченых пациентов с ХГС. Такой режим терапии чаще применяли у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV (58,5%,  $n=96$ ), генотип 1 HCV был обнаружен у 41,5% ( $n=68$ ) пациентов. Средний возраст больных  $37,5 \pm 8,9$  года. Абсолютное большинство составили пациенты в возрасте до 40 лет — 73% ( $n=120$ ).

У 61 пациента (27 пациентов с генотипом 1 HCV, 34 — с генотипами 2 и 3 HCV) при выборе схемы терапии учитывали результаты исследования полиморфизма гена ИЛ-28В. У большинства (78,7%,  $n=48$ ) пациентов, которым была назначена двойная схема ПВТ, был выявлен наиболее благоприятный вариант полиморфизма С/С:

77,8% ( $n=21$ ) пациентов с генотипом 1 и 79,4% ( $n=27$ ) — с генотипами 2 и 3.

У 90,9% ( $n=149$ ) пациентов до начала ПВТ определяли стадию фиброза. У абсолютного большинства больных фиброз был слабо или умеренно выражен: у 24,8% ( $n=37$ ) пациентов не обнаружено признаков фиброза (F0), стадия фиброза F1 выявлена у 34,9% ( $n=52$ ) пациентов, стадия F2 — у 26,2% ( $n=39$ ), стадия F3 — у 10,1% ( $n=15$ ), у 4% ( $n=6$ ) больных диагностирован цирроз печени (F4). Медиана показателя эластичности ткани печени до начала ПВТ составила 6,8 [5,4–7,8] кПа.

Воспалительную активность заболевания печени оценивали на основании активности АлАТ и АсАТ. Медиана уровня АлАТ — 84,56 [54,43–123,5] ед/л, уровня АсАТ — 63 [45–95] ед/л.

Исходно низкий уровень HCV РНК зарегистрирован у 62,5% ( $n=95$ ) пациентов, высокая вирусная нагрузка — у 37,5% ( $n=57$ ).

Из сопутствующих заболеваний у 29,9% ( $n=49$ ) пациентов диагностирован стеатоз печени, у 20,7% ( $n=34$ ) — ожирение (табл. 1).

Известно, что при использовании схем ПВТ с включением ИФН предикторами благоприятного ответа, оцениваемыми в процессе проведения терапии, служат достижение *быстрого вирусологического ответа* (БВО) — отсутствие определяемого уровня HCV РНК на 4-й неделе терапии, и *раннего вирусологического ответа* (РВО) — отрицательный результат полимеразной цепной реакции на HCV РНК на 12-й неделе лечения. При отсутствии РВО продолжение ПВТ, как правило, нецелесообразно ввиду ее ожидаемой низкой эффективности.

БВО был зафиксирован у 79,3% ( $n=130$ ) пациентов, РВО — у 95,7% ( $n=157$ ), частичный РВО — у 6 (3,7%), у одного (0,6%) пациента РВО не был достигнут, но он настоял на продолжении терапии.

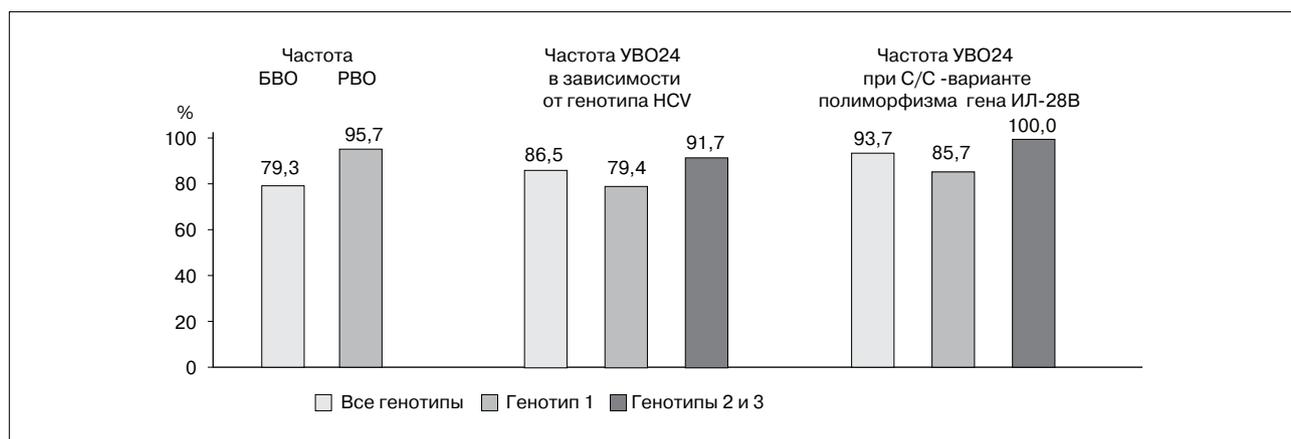
В целом УВО получен у 86,5% ( $n=142$ ) пациентов. Среди пациентов с генотипом 1 HCV частота достижения УВО составила 79,4% ( $n=54$ ), среди пациентов с генотипами 2 и 3 HCV лечение было эффективным у 91,7% ( $n=88$ ).

При более детальном анализе результатов лечения пациентов с известным вариантом полиморфизма гена ИЛ-28В ( $n=61$ ) установлено, что у больных с С/С-вариантом генотипа ИЛ-28В частота достижения УВО составила 93,7% ( $n=45$ ). В этой группе лечение было эффективным у 100% пациентов с генотипами 2 и 3 HCV и 85,7% пациентов с генотипом 1 HCV. Частота достижения УВО у пациентов с генотипом СТ или ТТ ИЛ-28В составила 46,2% [*отношение шансов* — ОШ — 17,5; 95% *доверительный интервал* — ДИ — 3,5; 86,5]. В группе с неизвестным профилем ИЛ-28В УВО получен у 86,5% больных (рис. 1).

Таблица 1

## Исходные характеристики пациентов (n=164)

Показатель	Число больных, абс. (%)
Распределение по полу:	
мужчины	96 (59)
женщины	68 (41)
Генотип HCV:	
1	68 (41,5)
2/3	96 (58,5)
Вариант полиморфизма гена ИЛ-28В (исследование выполнено у 61 пациента):	
С/С	48 (78,7)
С/Т	6 (9,8)
Т/Т	7 (11,5)
Степень фиброза (исследование выполнено у 149 пациентов):	
F0	37 (24,8)
F1	52 (34,9)
F2	39 (26,2)
F3	15 (10,1)
F4	6 (4)
Уровень вирусной нагрузки:	
HCV РНК <8×10 <sup>5</sup> МЕ/мл	95 (62,5)
HCV РНК >8×10 <sup>5</sup> МЕ/мл	57 (37,5)
Сопутствующие состояния/заболевания:	
артериальная гипертензия	11 (6,7)
сахарный диабет	4 (2,4)
хронический гастрит	3 (5,5)
желчнокаменная болезнь	1 (0,6)
ожирение	34 (20,7)
стеатоз печени	49 (29,9)

Рис. 1. Эффективность двойной схемы ПВТ (сРЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  и рибавирин) в зависимости от генотипа HCV и варианта полиморфизма гена ИЛ-28ВFig. 1. Efficacy of double AVT mode (сРЕГ-IFN $\alpha_{2b}$  and ribavirin) according to HCV genotype and genetic polymorphism variant of IL-28V

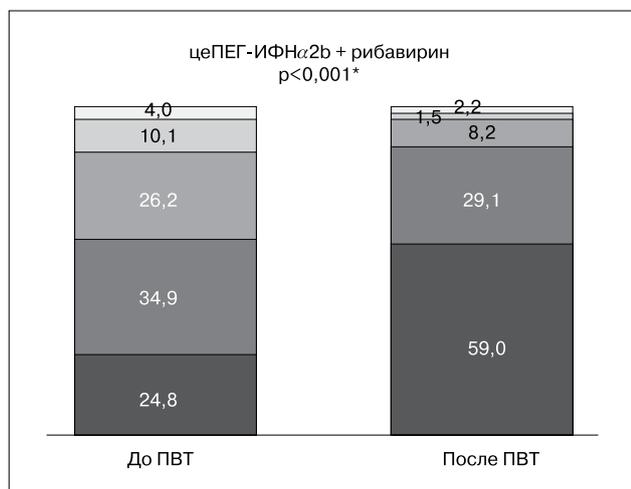


Рис. 2. Результаты эластометрии, проведенной пациентам с ХГС до и после ПВТ ( $n=104$ ), %  
\*Критерий Вилкоксона

Fig. 2. Liver elastometry results in patients with CHC prior to AVT ( $n=104$ ).

\* Wilcoxon criterion

Помимо оценки эффективности ПВТ, целью работы было сравнение показателей эластичности ткани печени у пациентов до начала ПВТ и после ее окончания. Динамику этих показателей удалось оценить у 104 пациентов, у подавляющего большинства которых (83,7%,  $n=87$ ) отмечено их уменьшение. Медиана показателей эластичности ткани печени после проведения ПВТ составила 5,4 [4,35–6,0] кПа, при сравнении с исходными показателями (6,8 [5,4–7,8] кПа) выявлено их статистически значимое снижение ( $p<0,001$ , критерий Вилкоксона). Интересно, что в группе пациентов, которым удалось выполнить эластометрию до и после ПВТ, по окончании лечения значимо увеличилась доля больных, у которых показатели эластичности ткани печени соответствовали стадии фиброза F0. Различия показателей выраженности фиброза до и после ПВТ были статистически достоверными ( $p<0,001$ , критерий Вилкоксона; рис. 2).

После окончания терапии у 94% ( $n=154$ ) пациентов была отмечена полная нормализация биохимических показателей. Медиана уровня АЛАТ после завершения терапии составила 26 [19,6–34] ед/л, уровня АсАТ – 26 [21–35] ед/л при исходных значениях (представлены медиана и интерквартильный размах) активности АЛАТ 84,56 [54,43–123,5] ед/л, АсАТ 63 [45–95] ед/л. При сравнении показателей до и после лечения различия были статистически значимыми ( $p<0,001$ , критерий Вилкоксона).

При дальнейшем анализе выявлена достоверная положительная корреляционная связь между наличием стеатоза печени и показателями плотности ткани печени до ПВТ ( $r=0,339$ ,  $p=0,000$ ), а также между наличием стеатоза и соотношени-

Таблица 2  
Частота возникновения нежелательных явлений на фоне проведения ПВТ с использованием двойной схемы (цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  + рибавирин),  $n=164$

Нежелательное явление	Число больных, абс. (%)
Гриппоподобный синдром	24 (14,6)
Лихорадка	9 (5,5)
Уменьшение массы тела	29 (17,7)
Астения/слабость	37 (22,6)
Кожный зуд	3 (1,8)
Крапивница/сыпь	3 (1,8)
Депрессия	10 (6,1)
Головокружение	2 (1,2)
Алопеция	1 (0,6)
Диарея	1 (0,6)
Анемия	19 (11,6)
Лейкопения	33 (20,1)
Тромбоцитопения	15 (9,1)

ем АсАТ/АЛАТ ( $r=0,332$ ,  $p=0,000$ ). Достижение УВО коррелировало с меньшей длительностью заболевания ( $r=-0,305$ ,  $p=0,000$ ) и выраженностью фиброза ( $r=-0,255$ ,  $p=0,002$ ), положительная корреляционная связь была выявлена между достижением УВО и не 1-м генотипом HCV ( $r=0,207$ ,  $p=0,008$ ).

В анализ безопасности были включены все пациенты, получавшие цеПЕГ-ИФН  $\alpha_{2b}$  и рибавирин ( $n=164$ ). В процессе лечения фиксировали все случаи ухудшения состояния пациентов и отклонения от нормы лабораторных показателей крови. После окончания лечения самочувствие и лабораторные показатели всех пациентов нормализовались, т.е. изменения были обратимыми.

Наиболее часто на фоне терапии пациенты отмечали слабость и астению (22,6%,  $n=37$ ), гриппоподобный синдром (14,6%,  $n=24$ ), уменьшение массы тела (17,7%,  $n=29$ ). У 6,1% ( $n=10$ ) пациентов диагностирована депрессия, которая поддавалась коррекции и не служила причиной преждевременного прекращения терапии.

При мониторинговании лабораторных показателей наиболее частым отклонением была лейкопения (20,1%,  $n=33$ ), у 11,6% ( $n=19$ ) пациентов выявлена анемия, у 9,1% ( $n=15$ ) – тромбоцитопения. В большинстве случаев указанные отклонения лабораторных показателей соответствовали 1–2 степени по СТСАЕ. В ряде случаев потребовалось временное снижение дозы цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  или рибавирина, что не повлияло на эффективность терапии (табл. 2).

Нежелательные явления не привели к досрочному прекращению лечения ни у одного больного.

Запланированный курс терапии завершили 163 пациента, один пациент прервал лечение по собственному желанию. Таким образом, в ходе лечения наблюдался благоприятный профиль безопасности схемы ПВТ, включавшей цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  и рибавирин.

### Обсуждение результатов исследования

В соответствии с рекомендациями EASL последнего пересмотра в условиях ограниченных экономических ресурсов и других случаях, когда применение безынтерфероновых режимов невозможно, комбинация ПЕГ-ИФН и рибавирина остается схемой терапии первой линии для пациентов с генотипами 2 и 3 HCV и больных с генотипом 1 HCV при наличии у них предикторов благоприятного ответа на лечение [6].

Согласно результатам регистрационного клинического исследования цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$ , в котором не проводили отбор пациентов в зависимости от наличия предикторов ответа на ПВТ, частота достижения УВО у больных с генотипом 1 HCV составила 67,9%, у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV — 83% [7].

В настоящее время опубликованы результаты анализа данных 36 ранее не леченых пациентов, включенных в пострегистрационное исследование цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$ . Общая частота достижения УВО составила 83,3% ( $n=30$ ). УВО получен у 88,9% пациентов с генотипом 1 HCV ( $n=8$ ) и 81,5% ( $n=22$ ) пациентов с генотипами 2 и 3 HCV [8].

По данным литературы, эффективность рассматриваемого режима терапии в повседневной клинической практике достигает 75–78% при генотипе 1 HCV и 91–96% при генотипах 2 и 3 HCV [9, 10].

В представленной работе проанализированы данные 164 пациентов, которым была проведена ПВТ с применением комбинации цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  и рибавирина. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность данного режима терапии при тщательном отборе кандидатов, основанном на анализе общеизвестных предикторов ответа на лечение.

Определение варианта полиморфизма гена ИЛ-28В проведено у 61 пациента. Показано, что при С/С-варианте полиморфизма гена ИЛ-28В частота достижения УВО составила 93,7%, у пациентов с генотипом 1 HCV — 85,7%, с генотипами 2 и 3 HCV — 100%, с генотипом СТ или ТТ — 46,2%. Среди пациентов с неизвестным генотипом ИЛ-28В УВО получен у 87,5%. Вероятность успеха терапии у пациентов с С/С-вариантом генотипа ИЛ-28В была в 17 раз выше, чем при неблагоприятном генотипе ИЛ-28В (СТ или ТТ) [ОШ 17,5; 95%ДИ 3,5;86,5], и практически в 2 раза выше, чем у пациентов с неиз-

вестным генотипом ИЛ-28В [ОШ 1,98; 95%ДИ 0,5; 7,4]. Таким образом, результаты исследования демонстрируют крайнюю важность определения полиморфизма гена ИЛ-28В при решении вопроса о лечебной тактике у больных ХГС, в первую очередь у пациентов с генотипом 1 HCV. Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованного исследования по изучению цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$ , в котором частота УВО у пациентов с генотипом 1 HCV и С/С-вариантом полиморфизма гена ИЛ-28В составила 86,7% [7].

Согласно опубликованной статистике, в РФ большинство пациентов с ХГС составляют лица молодого возраста. Генотип С/С (полиморфизм rs12979860) широко распространен среди больных ХГС и встречается, по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, у 39–82% пациентов в различных регионах страны [3]. Таким образом, существует большая когорта пациентов, которых можно обеспечить доступной эффективной и безопасной ПВТ, что представляется крайне важным не только с точки зрения практикующего врача, но и с позиции реализации национальной программы по борьбе с вирусными гепатитами.

Многолетний опыт применения ИФН для лечения больных ХГС позволил накопить большой объем данных о преимуществах применения таких схем терапии в отношении изменения течения заболевания. В одном из исследований у 126 пациентов до начала ПВТ с включением ИФН и после ее окончания (в среднем через 6 мес) была выполнена биопсия печени. Выраженность фиброза уменьшилась у 56% пациентов, не изменилась у 32% и увеличилась у 12% пациентов. Интересно, что у 9 (64%) из 14 больных циррозом печени после проведения ПВТ наблюдалась регрессия гистологических изменений ткани печени: у 6 пациентов после лечения зарегистрирован фиброз F3, у 2 — F2, у 1 пациента — F1 [10].

В другое исследование были включены 38 пациентов с циррозом печени, которым была выполнена биопсия печени до ПВТ (ПЕГ-ИФН и рибавирин) и после завершения курса лечения. Промежуток времени между двумя исследованиями в среднем составил 79 мес, средняя длительность периода наблюдения после окончания ПВТ — 67 мес. У всех пациентов до начала ПВТ диагностирован цирроз печени (F4 по METAVIR). При исследовании образцов ткани печени, полученных после окончания ПВТ, у 23 (61%) из 38 пациентов было отмечено уменьшение выраженности фиброза. Площадь фиброза уменьшилась у 34 (89%) пациентов, увеличилась у 3 (8%), не изменилась у одного (3%) пациента. У пациентов, у которых при повторной биопсии был выявлен цирроз печени, отмечено значительное уменьшение площади фиброза [11].

Опубликованные данные послужили поводом для изучения этого вопроса в рамках настоящей работы. Динамику показателей плотности ткани печени удалось оценить у 104 пациентов с фиброзом, у подавляющего большинства из них (83,7%,  $n=87$ ) отмечено уменьшение этих показателей. Медиана показателя плотности ткани печени после проведения ПВТ составила 5,4 [4,35–6,0] кПа, при сравнении с исходными показателями (6,8 [5,4–7,8] кПа) выявлено статистически значимое снижение показателя ( $p<0,001$ , критерий Вилкоксона).

## Заключение

В рамках глобальной стратегии ВОЗ и национальной программы, направленных на борьбу с вирусными гепатитами, крайне важным представляется поиск способов в кратчайшие сроки обеспечить наибольшее число лиц, инфицирован-

ных HCV, доступной эффективной и безопасной ПВТ. К сожалению, в условиях ограниченных экономических ресурсов применение безынтерфероновых режимов терапии при лечении большинства больных ХГС невозможно. В связи с этим актуально продолжение изучения эффективности и безопасности ИФН-содержащих режимов терапии.

Проведен анализ результатов лечения 164 пациентов с использованием двойной схемы ПВТ (цеПЕГ-ИФН $\alpha_{2b}$  и рибавирин). Полученные данные демонстрируют, что тщательный отбор кандидатов для лечения позволяет добиться высокой эффективности терапии. Показано, что у пациентов, у которых выявлен С/С-вариант полиморфизма гена ИЛ-28В, частота достижения УВО составляла 93,7%. В этой группе лечение было эффективным у 85,7% пациентов с генотипом 1 HCV и 100% пациентов с генотипами 2 и 3 HCV.

**Конфликт интересов.** В данной статье представлены результаты инициативного исследования с ретроспективным анализом карт пациентов, которым было проведено лечение хронического гепатита С. Конфликта интересов авторов, представивших свой личный клинический опыт, в представленной работе нет.

**Conflict of interest.** Article presents the results of initiative study with retrospective analysis of the outpatient records of chronic hepatitis C patients. No conflict of interests of authors who submitted their personal clinical experience in this article is present.

## Список литературы/References

- World Health Assembly (Sixty-ninth, May 2016) <http://www.who.int/mediacentre/events/2016/wha69/en/>
- [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#)
- Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонтова Н.А. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения сегодня и завтра. Тер арх 2015; (11): 5-10 [Chulanov V.P., Pimenov N.N., Mamontova N.A. et al. Chronic hepatitis C as health care problem today and tomorrow. Ter arkh 2015; (11):5-10].
- Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. Под ред В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа; 2015. 302 с. [Diagnosis and treatment of hepatitis B and C in adults: guidelines.: V.T. Ivashkin, N.D. Yushchuk. M, Publishing group GEOTAR-Media; 2015. 302 p.]
- Знойко О.О., Климова Е.А., Маевская М.В., Шульдяков А.А., Линькова Ю.Н., Морозова М.А. Возможности применения цепагинтерферона альфа-2b в составе двух- (цепагинтерферон альфа-2b и рибавирин) и трехкомпонентной (симепревил, цепагинтерферон альфа-2b и рибавирин) схем противовирусной терапии хронического гепатита С. Обзор клинических исследований и опыта повседневной клинической практики. Тер арх 2016; (11):156-62 [Znoyko O.O., Klimova E.A., Maevskaya M.V., Shuldyakov A.A., Linkova Yu.N., Morozova M.A. Potential of cepeginterferon-alpha 2b application as a competent of double (cepeginterferon alpha 2b and ribavirin) and tribal (simeprevir, cepeginterferon-alpha 2b and ribavirin) antiviral therapy modes for chronic hepatitis C. Review of clinical trials and experience of daily clinical practice. Ter arkh 2016; (11):156-62].
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
- Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А. и др. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепагинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 2(24):53-64 [Maevskaya M.V., Znoyko O.O., Klimova Ye.A. et al. Treatment of chronic hepatitis C by cepeginterferon-alpha 2b in combination to ribavirin (final results of randomized comparative clinical trial). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 2(24):53-64].
- Знойко О.О., Климова Е.А., Дудина К.Р., Козина А.Н., Рензина Е.И., Ленкова Д.О., Линькова Ю.Н., Морозова М.А. Оценка эффективности и безопасности применения цепагинтерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С в рамках пострегистрационного исследования IV фазы. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2016; (4):112-8 [Znoyko O.O., Klimova Ye.A., Dudina K.R., Kozina A.N., Renzina Ye.I., Lenkova D.O., Linkova Yu.N., Morozova M.A. Estimation of efficacy and safety of cepeginterferon alpha 2b and ribavirin combination for the treatment of chronic hepatitis C within post-registration IV phase study. Infectious diseases: news, opinions, training 2016; (4):112-8].
- Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А. и др. Эффективность и безопасность применения цепагинтерферона альфа 2b в составе двойной (цепагинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревил, цепагинтер-

- ферон альфа 2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики. Журн инфектол 2016; 8(2):48-55 [Blochina N.P., Nurmukhametova E.A. et al. Efficacy and safety of cepeginterferon-alpha 2b as component of double (cepeginterferon-alpha 2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon-alpha 2b and ribavirin) antiviral therapy modes for chronic hepatitis C. Experience of real clinical practice. Zhurn infektol 2016; 8(2):48-55].
10. Павлов А.И., Кириллов С.М. и др. Эффективность и безопасность применения цепагинтерферона альфа-2b в составе двойной схемы (цепагинтерферон альфа 2b и рибавирин) противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипами 2 и 3. Опыт реальной клинической практики. Журн инфектол 2016; 8(3):92-9 [Pavlov A.I., Kirillov S.M. et al. efficacy and safety of cepeginterferon-alpha 2b as a competent of double mode (cepeginterferon-alpha 2b and ribavirin) antiviral therapy for chronic hepatitis C, genotype 2 and 3. Experience of real clinical practice. Zhurn infektol 2016; 8(3):92-9].
  11. Maylin S., Martinot-Peignoux M., Moucari R. et al. Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C. Gastroenterology 2008;135(3):821-9.
  12. D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M. et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. Hepatology 2012; 56(2):532-43. doi:10.1002/hep.25606.