

**Ю.Г. Притулина<sup>1</sup>, В.В. Кунина<sup>1</sup>, Г.В. Филь<sup>1</sup>,  
Т.Ю. Брусенская<sup>1</sup>, Т.А. Муха<sup>2</sup>**

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВОЙ И БЕЗИНТЕРФЕРОНОВОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. инфекционных болезней;  
<sup>2</sup> БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр по борьбе и профилактике СПИД»

**Резюме.** 3D терапия препаратами прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С (ХГС) позволяет значительно увеличить частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО). Целью работы явилась сравнительная оценка эффективности применения противовирусной терапии по безинтерфероновой схеме лечения больных, страдающих ХГС, генотипа 1b, в сравнении с интерфероновой терапией пэгинтерфероном альфа 2b и цеpegилированного интерферона альфа «Альгерон». На основании анализа полученных результатов можно сделать вывод, что применение препаратов прямого противовирусного действия «Викейра - Пак», асунапревир, даклатасвир является эффективным методом лечения больных ХГС.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, «Альгерон», «ПегИнтрон», «Викейра - Пак», асунопревир, даклатасвир, рибавирин, вирусологический ответ.

**Актуальность.** По данным ВОЗ, около 2% населения земного шара инфицированы вирусом гепатита С (ВГС) [1,4]. У 85% инфицированных острая инфекция переходит в стадию хронической ВГС-инфекции [2,3].

С течением времени противовирусная терапия ВГС претерпевала значительные изменения: начиная от монотерапии препаратами интерферона- $\alpha$  короткого действия, добавлением рибавирина, появлением пегилированных интерферонов и, наконец, возникновение препаратов прямого противовирусного действия. Совершенствование схем лечения ХГС повлияло на увеличение частоты УВО у пациентов.

Цель: оценить эффективность противовирусной терапии по безинтерфероновой схеме лечения больных, страдающих ХГС, обусловленным вирусом генотипа 1b, на примере препаратов «Викейра - Пак», асунапревир, даклатасвир в сравнении с интерфероновой терапией пэгинтерфероном альфа 2b и цеpegилированного интерферона альфа «Альгерон».

**Материал и методы исследования.** В исследование были включены 90 пациентов (46 мужчин и 44 женщины) с верифицированным диагнозом: ХГС; 1b генотип, в фазе репликации (RNA HCV+) с длительностью заболевания до 5 лет, которые находились на лечении в БУЗ ВО ВОКИБ и ВОКЦПиБС г. Воронежа с 2013 по 2016 гг. Средний возраст пациентов составил 41 $\pm$ 15 лет. Все больные были обследованы согласно общепринятым стандартам. Подтверждение диагноза проводилась с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме real-time обнаружением в сыворотке крови РНК вируса гепатита С с использованием тест-систем (РНК HCV Амплисенс) с определением генотипа HCV, вирусной нагрузки и определение антител к вирусу гепатита С (a-HCV-IgG, a-HCV-IgM) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тестсистемы ЗАО «Вектор-Бест»

третьего поколения. Исследовались генетические полиморфизмы интерлейкина – 28В (ИЛ-28В) rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) методом ПЦР с помощью наборов реагентов ООО «ДНК-Технология». Всем пациентам проводилась фиброэластометрия (Fibroscan FS-502, Echosens, Франция). Дополнительно определялся цитокиновый профиль в сыворотке крови. С помощью ИФА определялся уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин -2 (ИЛ- 2), и противовоспалительных цитокинов - интерлейкин -10 (ИЛ-10), интерлейкин – 4 (ИЛ-4). Для обработки полученных данных использовали пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости  $p=0,05$ , т.е. различие считали статистически значимым при  $p<0.05$ .

Все больные исследуемых групп были рандомизированы по основным показателям. Пациенты первой группы ( $n=32$ ) в возрасте 25-55 лет (16 мужчин и 16 женщин) получали ПЭГ-ИФН альфа 2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед и рибавирин 800-1200 мг/сут в течение 48 недель. 30 пациентов второй группы в возрасте 23-55 лет (15 мужчин и 15 женщин) получали цеПЭГ-ИФН альфа 2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед и рибавирин 800-1200 мг/сут в течение 48 недель. Больные третьей группы ( $n=28$ ) в возрасте 22-50 лет (13 мужчин и 15 женщин) получали безинтерфероновую терапию. Препарат «Викейра - Пак»: омбитасвир 12,5 мг + паритопревир 75 мг + ритонавир 50 мг – AV1, дасабувир 250 мг- AV2 в течение 12 недель получали 21 человек и 7 больных – комбинацию даклатасвира 60 мг/сут и асунапревира 100 мг 2 раза в сутки в течение 24 недель.

Заболевание у всех пациентов протекало в среднетяжелой форме. У всех пациентов выявлялись маркеры репликации вируса, генотип 1b, вирусная нагрузка варьировала от 105 до 107 МЕ/мл.

По данным эластометрии в первой группе больных слабо выраженный фиброз (F0-F2) был зафиксирован у 84,4% пациентов, выраженный фиброз (F3) - у 15,6% пациентов, во второй группе слабо выраженный фиброз (F0-F2) наблюдался у 80% больных, выраженный фиброз (F3) - у 20% пациентов, в третьей группе слабо выраженный фиброз (F0-F2) определялся у 75% больных, выраженный фиброз (F3) - у 25% пациентов.

Всем больным проводилось исследование цитокинового профиля в сыворотке крови. Средний уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови пациентов первой группы составил  $37,5\pm 8,8$  пг/мл, во второй группе -  $38,1\pm 5,5$  пг/мл, в третьей группе -  $37,8\pm 6,2$  пг/мл. Средние показатели ИЛ-2 в первой группе составили  $0,3\pm 0,06$  пг/мл, во второй -  $0,4\pm 0,07$  пг/мл и  $0,3\pm 0,07$  пг/мл в третьей группе. В первой группе пациентов средние показатели ИЛ-4 выявлялись на уровне  $8,3\pm 0,6$  пг/мл, во второй –  $8,8\pm 0,5$  пг/мл и  $8,6\pm 0,3$  пг/мл в третьей группе. Средние показатели ИЛ-10 в первой группе определялись  $105,2\pm 15,8$  пг/мл, во второй –  $98,8\pm 10,7$  пг/мл и  $89,9\pm 11,2$  пг/мл – в третьей группе.

**Полученные результаты и их обсуждение.** В группе пациентов, получавших ПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, быстрый вирусологический ответ (БВО) достигли 64% исследуемых больных. Ранний вирусологический ответ (РВО) был отмечен у 82% пациентов. Непосредственный вирусологический ответ (НВО) был достигнут у 74% пациентов. В группе пациентов, получавших цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, БВО был зафиксирован у 65% пациентов, РВО был отмечен у 87%, НВО был достигнут у 77% больных. В группе пациентов, получавших безинтерфероновую терапию НВО был зафиксирован у 100% больных.

У пациентов с НВО, получавших препараты интерферона, определялся благоприятный аллель гена IL-28B с генотипом rs12979860 (CC или rs8099917 TT) в 8,5 раз чаще, чем у больных не ответивших на специфическую терапию. У пациентов, получавших безинтерфероновую терапию лишь у 35% диагностирован прогностически благоприятный TT/CC.

По данным эластометрии после проведенного курса лечения как интерфероновыми, так и безинтерфероновыми препаратами произошли положительные изменения у 100% пациентов.

В первых двух группах пациентов значения цитокинов TNO- $\alpha$ , IL-10 и IL-4 в сыворотке крови снизились в 3,2 раза, IL-2 повысились в 2,6 раза от исходного уровня после 6-ти месяцев лечения. В третьей группе больных уровень цитокинового профиля претерпевал такие же изменения сразу после окончания лечения.

Нежелательные явления (НЯ) отмечавшиеся у пациентов, получавших интерфероновую терапию, были стандартные: гриппоподобный синдром - в 95% случаев, астенический синдром - у 88% больных, диспепсические расстройства - у 16%, кожный зуд, сухость кожи - у 8 %. Гематологические нарушения 3 степени в виде анемии наблюдались у 29% больных, лейкопения - у 40 %, тромбоцитопения - у 25% больных. НЯ, повлекших летальный исход или прекращение терапии, не было отмечено. В группе, получавшие безинтерфероновую терапию лишь у 7% больных наблюдался астеновегетативный синдром (слабость, быстрая утомляемость). Гематологические нарушения не отмечались.

**Выводы.** Высокая эффективность 3D терапии препаратами прямого противовирусного действия «Викейра-Пак» (омбитасвир-паритопревил-ритонавир-дасабувир) с рибавирином, комбинация препаратов даклатасвир + асунапревил при лечении больных ХГС, вызванным вирусом 1-го генотипа, позволяют рассматривать его в качестве одного из основных режимов современной противовирусной терапии.

#### **Литература.**

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus // Clin. Microbiol. Infect. 2011. Vol. 17. N 2. P. 107-115.
2. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В., Карандашова И.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 3. С. 4-10.
3. Клиническая эффективность цеПЭГинтерферона альфа 2В у больных хроническим вирусным гепатитом С в Воронежской и Липецкой области // Пригулина Ю.Г., Шенцова В.В., Муха Т.А. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. № 2. С. 93-96.

4. Полиморфизм гена ИЛ-28В в качестве критерия эффективности противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С // Филь Г.В. Врач-аспирант. 2013. Т. 58. №3. С. 110-114.

**Abstract.**

***Yu.G. Pritulina, V.V. Kunina, G.V. Fil, T.Yu. Brusenskaya, T.A. Mukha***  
***COMPARATIVE EVALUATION OF EFFICIENCY OF INTERFERON AND***  
***INSINTERFERONOUS ANTIVIRUS THERAPY USE IN PATIENTS WITH CHRONIC***  
***HEPATITIS C***

*Voronezh State Medical University, Dep. Infectious Diseases;  
Voronezh Regional Clinical Center for AIDS Control and Prevention,*

The emergence of 3D therapy with direct antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C (HCV) has led to a significant increase in the frequency of a sustained virologic response (SVR). The aim of the work was a comparative evaluation of the effectiveness of antiviral therapy using the non-interferon treatment regimen for patients suffering from HCV, genotype 1b, in comparison with interferon therapy with peginterferon alfa-2b and cepegylated interferon alfa «Algeron». Based on the analysis of the results obtained, it can be concluded that the use of direct antiviral drugs "Viekira Pak", asunaprevir, daclatasvir is an effective method of treatment of HCV patients.

**Key words:** chronic hepatitis C, Algeron, PegIntron, Viekira Pak, asunoprevir, daklatasvir, ribavirin, virologic response.

**References.**

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus // Clin. Microbiol. Infect. 2011. Vol. 17. N 2. P. 107-115.

2. Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V., Karandashova I.V., etc. Hepatitis C in Russia: an epidemiological characteristic and ways to improve diagnostics and surveillance // Epidemiology and infectious diseases. 2012. № 3. P. 4-10.

3. Clinical efficacy of cePEGHinterferon alfa-2B in patients with chronic viral hepatitis C in the Voronezh and Lipetsk regions // Pritulina Yu.G., Shentsova V.V., Mukha T.A. Journal of Scientific Articles Health and Education in the 21st Century. 2017. Т. 19. № 2. P. 93-96.

4. Polymorphism of the IL-28B gene as a criterion for the effectiveness of antiviral therapy in chronic viral hepatitis C // Fil G.V. Doctor-graduate student. 2013. Vol. 58. № 3. P. 110-114.

Сведения об авторах: Притулина Юлия Георгиевна – д.м.н., проф. зав каф. инфекционных болезней ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Кунина Виктория Викторовна – к.м.н., каф. инфекционных болезней ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Г.В. Филь – каф. инфекционных болезней ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Т.Ю. Брусенская – каф. инфекционных болезней ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Т.А. Муха –БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр по борьбе и профилактике СПИД».