

Оригинальное исследование

БЕТАЛЕЙКИН® - НОВАЯ ГРАНЬ



ЛЕЧЕНИЕ ХВГС

Производство: ФГУП “Гос.НИИ ОЧБ” ФМБА России

тел.: +7 (812) 230 42 03

Эксклюзивный дистрибьютер: ООО “ИНГИЛС”

тел.: +7 (812) 640 26 94

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β , РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА- α И РИБАВИРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ИНФИЦИРОВАННЫХ ГЕНОТИПОМ 1, С ОТСУТСТВИЕМ ОТВЕТА НА ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОМ И РИБАВИРИНОМ

Ю.В. Лобзин¹, К.В. Жданов², А.С. Симбирцев³, А.А. Яковлев⁴,
С.Н. Кижло⁵, В.Х. Фазылов⁶, С.Н. Жаров⁷, М.Ф. Лебедев⁸

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³ Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург

⁴ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, Санкт-Петербург

⁵ Городской центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург

⁶ Казанский государственный медицинский университет, Казань

⁷ Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁸ ООО «ИНГИЛС», Санкт-Петербург

Efficacy and safety of triple therapy with recombinant interleukin-1 β , recombinant interferon- α and ribavirin in patients with chronic hepatitis C, genotype 1 infection, the non-responders to previous treatment with interferon and ribavirin

Yu.V. Lobzin¹, K.V. Zhdanov², A.S. Simbirtsev³, A.A. Yakovlev⁴, S.N. Kizhlo⁵, V.H. Fazilov⁶, S.N. Zharov⁷, M.F. Lebedev⁸

¹ Science Research Institute of childhood infections, Saint-Petersburg

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

³ State Science Research Institute of Pure Biochemical's, Saint-Petersburg

⁴ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg

⁵ City Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg

⁶ Kazan State Medical University, Kazan

⁷ Russian Science Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

⁸ ООО «INGILS», Saint-Petersburg

Резюме. С целью оценки эффективности и безопасности экспериментального курса противовирусной терапии рекомбинантным ИЛ-1 β в комбинации с рекомбинантным интерфероном- α 2b и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С, у которых отсутствовал вирусологический ответ на предшествующую двойную терапию пегИФН- α или стандартным ИФН- α и рибавирином, была сформирована группа из 50 пациентов. Все больные получали лечение рекомбинантным ИЛ-1 β – 10 подкожных инъекций в дозе 0,005 мкг/кг через день, курсами по 3 недели, всего 5 курсов; рекомбинантным ИФН- α 2b – подкожные инъекции по 3 млн МЕ через день в течение 48 недель. Рибавирин по 1000–1200 мг в сутки (в зависимости от массы тела) в течение 48 недель. Длительность наблюдения после окончания терапии составила 24 недели. Оценивался устойчивый вирусологический ответ (УВО). Сравнение УВО в зависимости

Abstract. To assess the efficacy and safety of an experimental course of antiviral therapy with recombinant IL-1 β in combination with recombinant interferon- α 2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 hepatitis C virus in lacking the virologic response to previous dual therapy pegIFN- α or standard IFN- α and ribavirin has been formed by a group of 50 patients. All patients were treated with recombinant IL-1 β – 10 subcutaneous injection at a dose of 0.005 mg/kg every other day, the course of 3 weeks, with 5 courses, recombinant IFN- α 2b – subcutaneous injections of 3 million IU every other day for 48 weeks. Ribavirin 1000–1200 mg per day (depending on body weight) for 48 weeks. The duration of follow-up after the end of therapy was 24 weeks. Estimated sustained virologic response (SVR). Comparison of SVR according to the version of virologic response in primary treatment showed that the use of the pilot treatment scheme is most effective at relapse (63 %) than in the «null-responders» (33 %) and partial (23 %) responses to

от варианта вирусологического ответа при первичной ПВТ показало, что применение экспериментальной схемы ПВТ наиболее эффективно при рецидиве (63% пациентов), чем при нулевом (33%) и частичном (23%) ответах на предшествовавшую ПВТ. В настоящем исследовании не выявлено ни одного случая серьезных нежелательных реакций или непредвиденных нежелательных явлений. Таким образом, доказана безопасность включения рекомбинантного ИЛ-1 β в схему противовирусной терапии в сочетании со стандартным интерфероном α и рибавирином у пациентов с ХГС, а также продемонстрирована эффективность использования рекомбинантного ИЛ-1 β (в комбинации со стандартным интерфероном- α и рибавирином), особенно у пациентов с рецидивом HCV-инфекции.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, эффективность, безопасность, интерферон, ИЛ-1 β .

Введение

За последние два десятилетия противовирусная терапия (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) существенно изменилась: от монотерапии стандартным интерфероном-альфа (ИФН- α) до комбинированной терапии пегилированным интерфероном (пегИФН- α) в сочетании с рибавирином и ингибиторами протеазы вируса [1–4]. Появление тройной терапии позволило повысить до 65–75% частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО) при лечении пациентов, инфицированных генотипом 1 вируса ГС. Однако даже при использовании наиболее современных схем комбинированной ПВТ 25–35% больных не достигают УВО, при этом увеличивается количество побочных эффектов (ПЭ) и стоимость лечения [5–7]. Дальнейшая тактика при неудаче первичного лечения зависит от свойств возбудителя (генотип вируса), характеристик больного (выраженность фиброза, генотип ИЛ-28В), схемы лечения (стандартный/пегилированный ИФН и рибавирин) и характера ответа в процессе терапии (рецидив, частичный ответ, нулевой ответ). В России существует достаточно большая когорта пациентов, которые начинают лечение ХГС с использования комбинации стандартного ИФН и рибавирина. Повторное лечение с применением пегИФН- α и рибавирина позволяет добиться успеха лишь у 25–40% пациентов, резистентных к монотерапии пегИФН- α , и только приблизительно у 5–10% пациентов с нулевым и частичным ответом (чаще при рецидиве) к пегИФН- α в сочетании с рибавирином [8].

Значительно повысилась эффективность лечения на фоне тройной терапии с использованием ингибитора протеазы при неудаче первичного курса пегИФН- α и рибавирином. Так, в клиническом исследовании REALIZE (телапревир +

the preceding treatment. In the present study did not reveal a single case of serious adverse events or unexpected adverse events. Thus, the inclusion of proven safety of recombinant IL-1 β in the scheme of antiviral therapy in combination with standard interferon- α and ribavirin in patients with chronic hepatitis C, and demonstrated the effectiveness of using recombinant IL-1 β (in combination with standard interferon- α and ribavirin), especially in patients with recurrent HCV-infection.

Key words: chronic viral hepatitis C, antiviral therapy, efficacy, safety, interferon, IL-1 β .

пегИФН- α + рибавирин) УВО достигли 33% пациентов с нулевым ответом, 59% – с частичным ответом и 88% – с рецидивом. В клиническом исследовании RESPOND-2 (боцепревир + пегИФН- α + рибавирин) УВО достигли 40% пациентов с нулевым ответом, 52% – с частичным ответом и 75% – с рецидивом. Одновременно было показано, что данная тройная терапия недостаточно эффективна у пациентов с циррозом печени и нулевым ответом, приводит к значимому увеличению числа побочных эффектов, снижению приверженности больных к лечению, а также существенно увеличивает стоимость терапии. Кроме того, тройная терапия требует дополнительного мониторинга пациентов, возникает необходимость контроля за развитием устойчивых к теллапревиру и боцепревиру мутаций вируса. Следует отметить, что ингибиторы протеазы HCV 1-й генерации неэффективны в отношении генотипа 3 возбудителя [9–11].

В этой связи лечение трудной категории пациентов в настоящее время остается нерешенной проблемой гепатологии, а изучение новых средств ПВТ ХГС является весьма актуальным. Выбор таких новых средств терапии основан на изучении механизмов противовирусной защиты, а также путей противодействия развитию защитных реакций, которые эволюционно сформировались у многих вирусов. Новые препараты с прямым противовирусным действием, обладающие практически стопроцентной эффективностью, еще находятся на ранних стадиях клинических испытаний и не скоро будут зарегистрированы для практического использования. С другой стороны, механизмы действия ИФН, в том числе клеточные рецепторы и пути проведения внутриклеточного сигнала, в настоящее время достаточно полно изучены. Несмотря на различия в строении, все ИФН I типа, к кото-

рым относится и ИФН- α , используют общий рецептор (IFNAR), экспрессируемый на большинстве клеток организма, в том числе на гепатоцитах, фибробластах, Т-лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках.

Необходимо отметить, что в осуществлении противовирусной активности, помимо ИФН- α , участвуют и другие цитокины, в частности, интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β). ИЛ-1 β синтезируется клетками в ответ на внедрение различных патогенов, в том числе вирусов, и стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций, направленных на развитие местной воспалительной реакции, ограничение распространения инфекции, элиминацию внедрившихся микроорганизмов и восстановление целостности поврежденных тканей. Иммуностимулирующее действие ИЛ-1 β является важнейшим свойством данного цитокина и лежит в основе всего комплекса вызываемых им биологических эффектов, направленных на формирование защитных реакций организма. ИЛ-1 β стимулирует как неспецифические механизмы резистентности, связанные, главным образом, с активацией функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, так и специфический иммунный ответ. Механизм иммуностимулирующего действия ИЛ-1 β связан с увеличением дифференцировки лимфоцитов и повышением их функциональной активности, а именно – усилением синтеза лимфоцитами интерлейкина-2 (ИЛ-2), повышением ИЛ-2-зависимой пролиферации, а также увеличением антителообразования. Кроме того, ИЛ-1 β вызывает усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, увеличивает активность НК-клеток и, что наиболее важно, индуцирует синтез собственного (эндогенного) ИФН [12 – 14].

Имеются данные о тесной взаимосвязи механизмов косвенной противовирусной активности ИФН- α и ИЛ-1 β (рис. 1). Например, экспрессия 2',5'-ОАС, РКР и других ИФН-стимулированных генов потенцируется ИЛ-1 β за счет усиления фосфорилирования остатков тирозина и серина в молекуле STAT-1. Кроме того, ИЛ-1 β блокирует активность протеинфосфатазы 2А, негативно влияющей на важнейший для антивирусной защиты транскрипционный фактор STAT1. Таким образом, ИЛ-1 β активирует путь, опосредованный STAT1, и отменяет блокирующее действие вируса ГС на этот процесс активации противовирусной защиты, индуцируемый ИФН. ИЛ-1 β также усиливает экспрессию гена 1-8U, индуцируемого ИФН и обладающего противовирусной активностью. Эти данные указывают, что ИЛ-1 β и ИФН- α могут синергично активировать противовирусную защиту на клеточном уровне [15, 16].

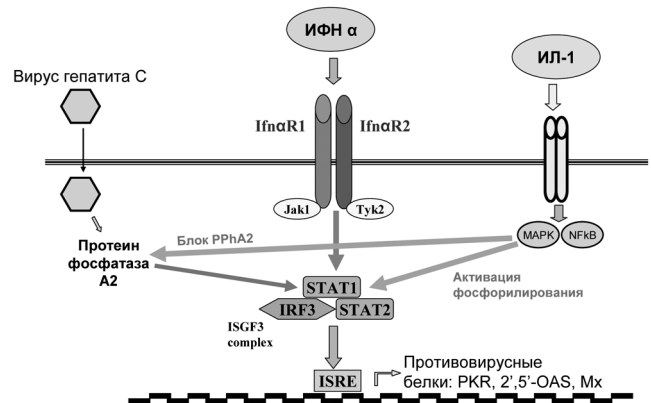


Рис. 1. Механизмы взаимосвязи противовирусной активности ИФН- α и ИЛ-1 β

Таким образом, рекомбинантный ИЛ-1 β может стать альтернативным вариантом для включения в тройную ПВТ как оптимальный и недорогой препарат комплексного лечения ХГС, в том числе у пациентов с отсутствием вирусологического ответа на терапию пегИФН- α или стандартным ИФН- α и рибавирином.

Цель исследования – оценка безопасности и лечебной эффективности экспериментального курса ПВТ рекомбинантным ИЛ-1 β в комбинации с рекомбинантным интерфероном- α 2b и рибавирином у пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С, у которых отсутствовал вирусологический ответ на предшествующую двойную терапию пегИФН- α или стандартным ИФН- α и рибавирином.

Материалы и методы

В скрининг было включено 50 пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1 вируса, у которых отсутствовал УВО на предшествующую терапию пегИФН- α или стандартным ИФН- α и рибавирином. В ходе скрининга, на 12-й и 24-й неделях лечения 10 пациентов были выведены из исследования по критериям исключения. Эти пациенты не учитывались при статистическом анализе, т.к. по протоколу исследования в определении эффективности экспериментальной терапии должны участвовать испытуемые, получившие не менее 80% планируемых суммарных доз исследуемых препаратов. Таким образом, контрольных точек «48 и 72 недели» достигли 40 человек.

28 пациентов (70%) составили мужчины, средний возраст испытуемых – $37,3 \pm 9,8$ лет. Все пациенты имели признаки активной репликации вируса, при этом высокая вирусная нагрузка (выше $0,6 \times 10^6$ МЕ/мл) отмечена у 19 человек (47,5%). Средний уровень АЛТ до начала лечения составил $65,8 \pm 39,1$ Е/л. Первичная ПВТ была проведена ко-

роткими интерферонами и рибавирином у 30 пациентов (75%), пегилированными ИФН α и рибавирином — у 10 пациентов (25%). По вариантам ответа при первичной ПВТ пациенты распределились следующим образом: нулевой ответ — 6 человек (15%), частичный ответ — 26 человек (65%) и рецидив — 8 человек (20%).

Все пациенты с ХГС, включенные в исследование, получали лечение по одной схеме. Полный курс терапии был рассчитан на 48 недель. Длительность наблюдения после окончания терапии составила 24 недели. Изучалась следующая схема терапии:

— Рекомбинантный ИЛ-1 β (препарат Беталейкин®) — 10 подкожных инъекций в дозе 0,005 мкг/кг через день, курсами по 3 недели (с 1 по 3, с 9 по 11, с 17 по 19, с 25 по 27 и с 37 по 39 недели включительно), всего 5 курсов;

— Рекомбинантный ИФН- α 2b (препарат Интераль®-П) — подкожные инъекции по 3 млн МЕ через день в течение 48 недель. В периоды применения Беталейкина Интераль-П вводился на следующий день после Беталейкина;

— Рибавирин — внутрь ежедневно в 2 приема (утром и вечером) по 1000 мг в сутки (для массы тела <75 кг) и по 1200 мг в сутки (для массы тела >75 кг), в течение 48 недель.

Через 12 недель испытуемые, не достигшие раннего вирусологического ответа (РВО), прекращали получать исследуемую противовирусную терапию. Испытуемые, достигшие РВО, продолжали ПВТ до 24-й недели. Пациенты, не достигшие вирусологического ответа через 24 недели от начала ПВТ (наличие РНК HCV), прекращали получать исследуемую терапию, а остальные пациенты (отсутствие РНК HCV) продолжили терапию до 48-й недели. В статье анализируются результаты исследования у 4 пациентов после завершения 48-недельной экспериментальной схемы ПВТ и наблюдения за ними в течение 24 недель.

Во время каждого из визитов на основании собранных данных о жалобах испытуемого, данных объективного и лабораторного исследований формировалось заключение о негативных проявлениях проводимой терапии. Все негативные проявления, имеющиеся у испытуемого, регистрировались в индивидуальной карте пациента (лист негативных проявлений). Результаты клинических и лабораторных исследований также заносились в индивидуальную регистрационную карту пациента по мере поступления результатов к главному исследователю. Оценка лечебной эффективности проводилась на 4-й, 12-й, 24-й, 48-й неделях исследования и через 24 недели (72-я неделя) после окончания ПВТ по клиническим и лабораторным показателям: отрицательные результаты ПЦР на РНК HCV в сыворотке крови, уменьшение цитолитического синдрома.

Основные критерии оценки безопасности терапии:

— количество пациентов в группе с серьезными нежелательными явлениями;

— количество пациентов в группе с нежелательными явлениями, имеющими причинно-следственную связь с исследуемым препаратом, по мнению исследователя;

— количество пациентов в группе с любыми нежелательными явлениями, за исключением нежелательных явлений, связанных с местом подкожного введения α -интерферона и подкожного введения интерлейкина 1 β (болезненность в месте введения, гиперемия в месте введения, крапивница в месте введения).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием ППП «Statistica for Windows 6,0».

Результаты и обсуждение

Из 50 пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1 вируса, с отсутствием УВО на предшествующую ПВТ, 40 человек прошли курс экспериментальной ПВТ. Критериями исключения из исследования 10 пациентов на этапе скрининга и последующих этапах исследования (12 и 24 недели) послужили следующие причины:

— несоответствие критериям включения (не первый генотип вируса — 1);

— наличие критерия исключения (онкологическое заболевание — 1);

— отказ от участия в исследовании по личным или семейным обстоятельствам — 8.

Ни в одном случае не зафиксировано случаев отказа пациентов от участия в исследовании, которые были бы связаны с развитием нежелательных явлений при проведении ПВТ.

Структура вирусологических ответов на 4-й, 12-й, 24-й, 48-й и 72-й неделях исследования представлена в таблице 1.

Установлено, что быстрый вирусологический ответ (БВО) развился у 5 (12,5%) пациентов. РВО достигли 36 (90%) пациентов, причем полный РВО составил 70% и частичный РВО — 20%. Этим больным ПВТ была продолжена. Четверо пациентов оказались с нулевым ответом, и ПВТ им была завершена. Отсутствие РНК HCV в крови на 24-й неделе зафиксировано у 24 (60%) пациентов. В этой связи 12 больных охарактеризованы как пациенты с частичным ответом, которым ПВТ была прекращена. Следует отметить, что у 6 пациентов с положительной ПЦР на 24-й неделе был отмечен полный РВО. Однако по условиям Протокола они были исключены из группы больных, продолжающих исследование. Таким образом, 48-й недели исследования достигли 24 из 40 включенных в исследование пациентов.

Таблица 1

Структура вирусологического ответа в ходе исследования (72 недели)

Вирусологический ответ	Недели исследования					
	0 нед.	4 нед.	12 нед.	24 нед.	48 нед.	72 нед.
Скрининг	50 больных					
Критерии исключения	10					
В статистике оставлено	40	40	40	40	40	40
Быстрый вирусологический ответ (БВО), абс. (%)		5(12,5)				
Ранний вирусологический ответ (РВО), абс. (%), из них:			36 (90)			
полный РВО			28 (70)			
частичный РВО			8 (20)			
Вирусологический ответ на 24-й неделе, абс. (%)				24 (60)		
Вирусологический ответ в конце лечения, абс. (%)					20 (50)	
Отсутствие УВО на экспериментальную ПВТ, абс. (%) из них:						27 (67,5)
нулевой ответ			4 (10,0)			
частичный ответ				12 (30,0)		
вирусологический прорыв					4 (10,0)	
рецидив						7 (17,5)
Устойчивый вирусологический ответ (УВО), абс. (%)						13(32,5)

При этом непосредственный вирусологический ответ на 48-й неделе отмечен у 20 (50%) больных, а у 4 пациентов зарегистрирован вирусологический прорыв. Соответственно, через 24 недели наблюдения (к 72-й неделе исследования) частота УВО составила 32,5% (13 человек), а частота рецидива – 17,5% (7 человек)

В настоящем исследовании не установлено наличие корреляций между частотой развития УВО (72 нед.) и полом (мужчины – 36%, женщины – 25%), возрастом, массой тела, уровнем активности АЛТ до лечения (табл. 2). Выявлено статистически значимое влияние ($p < 0,05$) уровня вирусной нагрузки (ВН) до начала терапии на достижение УВО. У пациентов, не ответивших на экспериментальную терапию, он более чем в 6 раз превышал аналогичный показатель у больных с УВО. При частотном анализе было уста-

новлено, что исходно низкий уровень вiremии (менее $0,6 \times 10^6$ МЕ/мл) по сравнению с высоким (более $0,6 \times 10^6$ МЕ/мл) сопровождался достоверно более высоким показателем УВО (53% и 20%, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ УВО в зависимости от схемы первичной ПВТ (табл. 3) не выявил статистически значимых различий в группах. Однако частота наступления вирусологического ответа практически на всех контрольных точках исследования была выше у пациентов, которым в схеме первичной ПВТ применяли стандартные интерфероны. Сравнение УВО в зависимости от варианта вирусологического ответа при первичной ПВТ показало, что применение экспериментальной схемы ПВТ наиболее эффективно при рецидиве, чем при нулевом и частичном ответах на предшествующую ПВТ.

Таблица 2

Сравнительный анализ УВО в зависимости от возраста, массы тела, уровня активности АЛТ и вирусной нагрузки до лечения

УВО	Возраст, лет (средняя \pm SD)	Масса тела, кг (средняя \pm SD)	АЛТ, Е/л (средняя \pm SD)	ВН, МЕ/мл (средняя \pm SD)
Есть, N = 13	35,5 + 11,6	69,8 + 11,1	55,9 + 20,9	$1,56 \times 10^6 + 3,21 \times 10^6$
Нет, N = 27	38,1 + 9,0	78,3 + 17,4	70,6 + 45,0	$10,61 \times 10^6 + 2,96 \times 10^6$ *

* – $p < 0,05$.

УВО в зависимости от схемы и варианта ответа при первичной ПВТ

Показатель	РВО		Ответ на 24-й неделе		Ответ на 48-й неделе		УВО	
	есть	нет	есть	нет	есть	нет	есть	нет
Количество пациентов (%)	36 (90)	4 (10)	24 (60)	16 (40)	20 (50)	20 (50)	13(32,5)	27(67,5)
Схема первичной ПВТ:								
ИФН + РБВ	27 (90)	3 (10)	19 (63)	11 (37)	16 (53)	14 (47)	11 (37)	19 (63)
ПегИФН + РБВ	9 (90)	1 (10)	5 (50)	5 (50)	4 (40)	6 (60)	2 (20)	8 (80)
Вариант ответа при первичной ПВТ:								
Нулевой ответ	4 (67)	2 (33)	3 (50)	3 (50)	2 (33)	4 (67)	2 (33)	4 (67)
Частичный ответ	24 (92)	2 (8)	14 (54)	12 (46)	12 (46)	14 (54)	6 (23)	20 (77)
Рецидив*	8 (100)	0 (0)	7 (88)	1 (12)	6 (75)	2 (25)	5 (63)	3 (37)

* – $p < 0,05$ при сравнении рецидива с нулевым и частичным ответами.

При анализе нежелательных явлений были учтены побочные эффекты всех препаратов, включенных в экспериментальную комплексную схему ПВТ, – рекомбинантный ИЛ-1 β , рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$, рибавирин. В настоящем исследовании не выявлено ни одного случая серьезной нежелательной реакции или непредвиденной нежелательной реакции. Следует отметить, что у всех больных, получавших экспериментальную схему ПВТ, наблюдалась нежелательная реакция в виде гриппоподобного синдрома (озноб, головная боль, субфебрильная температура тела) разной степени выраженности. Однако эта реакция соответствует описанным побочным эффектам в инструкциях по медицинскому применению препаратов Интераль-П® и Беталейкин®. Они продолжались в течение 2–3 часов после введения, затем температура тела снижалась и клинические симптомы исчезали. Указанные побочные явления не являлись противопоказанием для продолжения курса терапии. При возникновении выраженных побочных явлений (гипертермия) они купировались введением парацетамола, анальгина, димедрола или их сочетаний. В области подкожного введения рекомбинантного ИЛ-1 β через 4–6 ч, как правило, появлялась краснота и слабо выраженный инфильтрат. Эти симптомы местного воспаления не являлись проявлением инфицирования и не требовали врачебного вмешательства.

Результаты лабораторного мониторинга состояния пациентов, представленные на рисунке 2, также свидетельствовали о безопасности включения рекомбинантного ИЛ-1 β в комплексную ПВТ пациентов с ХГС при отсутствии УВО на предшествующую ПВТ пегИФН- α или стандартным ИФН- α и рибавирином.

До недавнего времени повторное лечение с использованием пегинтерферона и рибавирина по-

зволяло добиться успеха у тех пациентов, которые изначально лечились комбинацией стандартного ИФН и рибавирина, реже при наличии рецидива после первичной терапии пегилированным ИФН и рибавирином. При частичном и особенно нулевом ответах на предшествующее лечение повторная терапия с этой же схемой оказывалась малоэффективной. В исследовании D. Jensen et al. (2009) было продемонстрировано, что повторный курс пегинтерфероном и рибавирином в течение 72 недель у пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1, с отсутствием УВО на первичный 48-недельный курс пегинтерфероном и рибавирином обеспечил УВО в целом всего у 16% пациентов. При этом только достижение РВО позволило повысить показатель УВО до 57% [17]. В нашем исследовании схема первичной ПВТ (со стандартным или пегилированным интерфероном) значимо не повлияла на частоту развития УВО (37% и 20%, $p > 0,05$). Вероятно, это связано с малой выборкой пациентов. Тем не менее, была осуществлена попытка косвенно сравнить результаты данного исследования с публикациями клинических испытаний тройной терапии с использованием ингибиторов протеазы (телапревир, боцепревир) у пациентов с отсутствием УВО на предшествующий курс пегинтерфероном и рибавирином.

Безусловно, небольшое исследование с рекомбинантным ИЛ-1 β отличалось от крупных международных исследований с телапревиром и боцепревиром, в первую очередь, по уровню доказательности. Однако при сравнении результатов данных непрямых исследований было установлено, что экспериментальный курс лечения (рекомбинантный ИЛ-1 β , рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$, рибавирин) уступает по эффективности тройной терапии (телапревир/боцепревир, пегинтерферон, рибавирин) у пациентов с рецидивом и частичным ответом на предшествующий

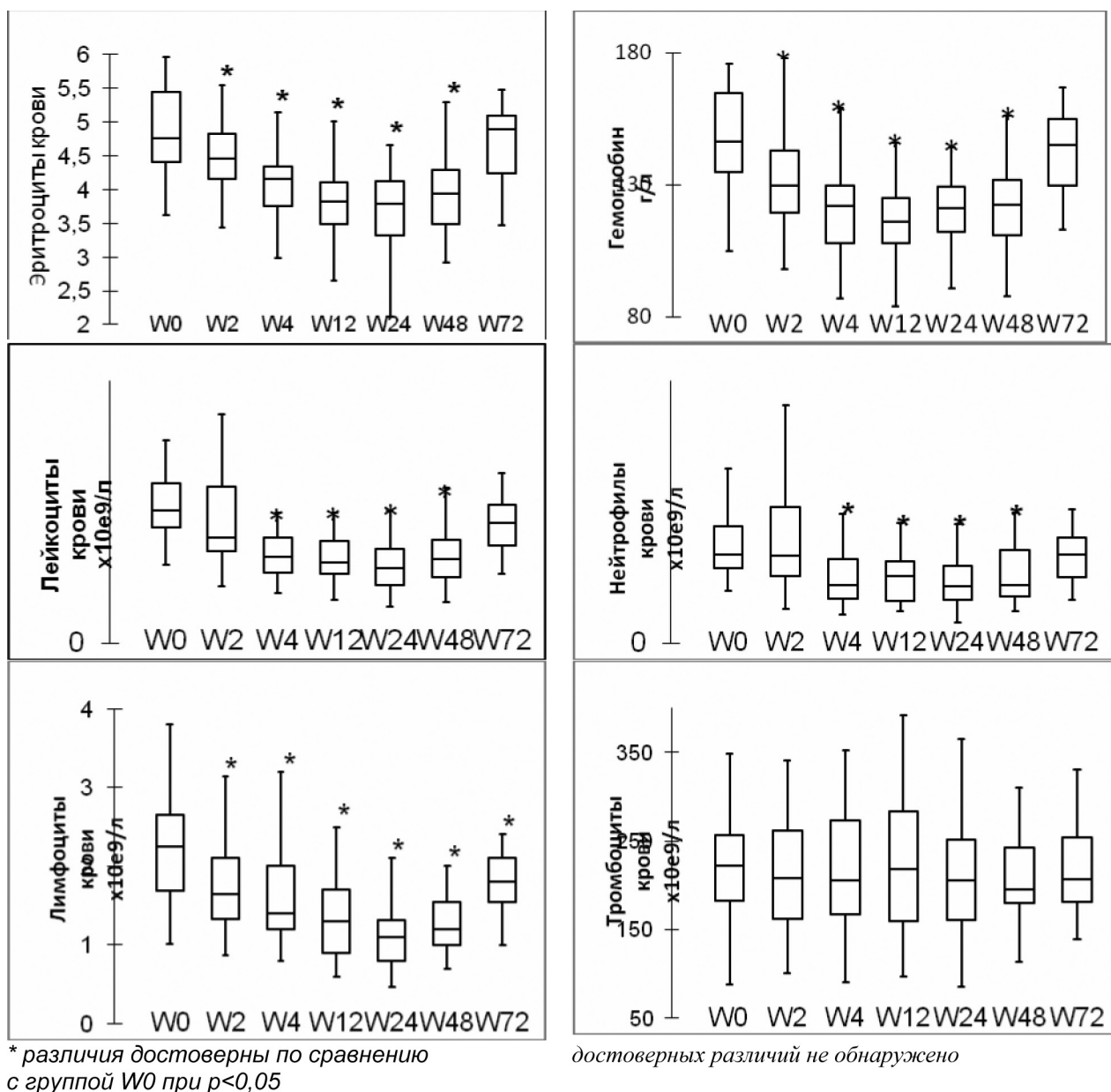


Рис. 2. Результаты общеклинического исследования крови на фоне ПВТ

курс ПВТ, сравним по эффективности с тройной терапией у пациентов с нулевым ответом и приводит к достижению более частого УВО по сравнению с комбинацией пегинтерферона и рибавирина во всех трех подгруппах первично неответивших (рис. 3). В то же время известно, что тройная терапия с использованием ингибиторов протеазы приводит к увеличению числа побочных эффектов, а также к существенному повышению стоимости лечения [9 – 11].

Следует отметить, что результаты недавно проведенного международного исследования с использованием комбинации консенсус-интерферона и рибавирина у пациентов с от-

сутствием УВО на предшествующую терапию пегинтерфероном и рибавирином продемонстрировали возможность достижения вирусологического ответа даже при отсутствии РВО [18]. В этой связи, а также учитывая полученные результаты, целесообразно продолжить изучение данной экспериментальной схемы лечения (рекомбинантный ИЛ-1β, рекомбинантный ИФН-α2b, рибавирин) при отсутствии РВО на 12-й неделе у пациентов с ХГС без УВО на стандартную ПВТ. При этом продолжение данного исследования возможно как у пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV, так и другими генотипами вируса, включая генотип 3.

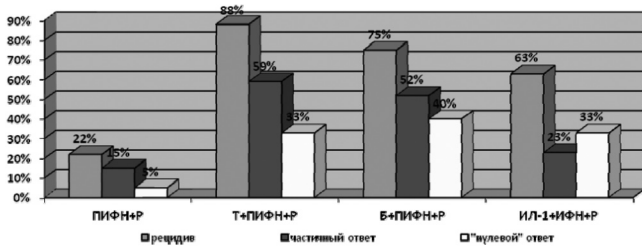


Рис. 3. Частота развития УВО у пациентов с ХГС (генотип 1) при отсутствии ответа на предшествующую ПВТ (сравнение результатов настоящего исследования с данными литературы)

Выводы

1. Доказана безопасность включения рекомбинантного ИЛ-1 β в схему ПВТ в сочетании со стандартным интерфероном α и рибавирином у пациентов с ХГС.
2. Показана эффективность использования рекомбинантного ИЛ-1 β (в комбинации со стандартным интерфероном- α и рибавирином) у пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1, при отсутствии УВО на предшествующую ПВТ пегилированным или стандартным интерфероном и рибавирином.
3. Учитывая особенности механизмов действия рекомбинантного ИЛ-1 β , дальнейшие исследования по изучению эффективности препарата целесообразно проводить у пациентов, инфицированных не только генотипом 1 HCV, но и другими генотипами вируса, включая генотип 3.

Литература

1. Manns, M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. / M.P. Manns [et al.] // *Lancet*. — 2001. — V. 358. — P. 958–965.
2. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 347. — P. 975–982.
3. Hadziyannis, S.J. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose / S.J. Hadziyannis [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — V. 140. — P. 346–355.
4. Жданов, К.В. Эволюция противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В, С, D / К.В. Жданов,

К.В. Козлов, В.С. Сукачев // *Журнал инфектологии*. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 23–35.

5. Jacobson I.M., McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection / I.M. Jacobson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 364, № 25. — P. 2405–2416
6. Sherman, K.E. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. / K.E. Sherman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 365, № 11. — P. 1014–1024.
7. Poordad, F. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection / F. Poordad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 364, № 13. — P. 1195–1206
8. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.
9. Zeuzem, S. Telaprevir for retreatment of HCV infection. / S. Zeuzem [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 364, № 25. — P. 2417–2428.
10. Bacon, B.R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection / B.R. Bacon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 364, № 13. — P. 1207–1217.
11. Bronowicki, J.P. Sustained Virologic Response (SVR) in Prior PegInterferon/Ribavirin (PR) Treatment Failures After Retreatment with Boceprevir (BOC) + PR: PROVIDE Study Interim Results / J.P. Bronowicki [et al.] // *J. of Hep.* — 2012. — V. 56, suppl. 2. — P. S6.
12. Кузнецов, Н.И. Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 бета и интерферона альфа-2b в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / Н.И. Кузнецов [и др.] // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2006. — № 5. — С. 8–14.
13. Симбирцев, А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека / А.С. Симбирцев // *Иммунология*. — 1998. — № 3. — С. 9–17.
14. Симбирцев, А.С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику / А.С. Симбирцев // *Медицинская иммунология*. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 431–438.
15. Duong. Hepatitis C Virus Inhibits Jak-STAT Signaling Through Up-regulation of Protein Phosphatase 2A. / Duong [et al.] // *Gastroenterology*. — 2004. — V.126, № 1. — P. 263–277.
16. Zhu, H. Interleukin-1 inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by activation of extracellular regulated kinase pathway / H. Zhu, C. Liu // *J. Virology*. — 2003. — V.77. — P. 5493–5498.
17. Jensen, D. Pegylated interferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin (RBV) in prior non-responders to pegylated interferon alfa-2b (12KD)/RBV: final efficacy and safety outcomes of the REPEAT study / D. Jensen // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — V. 150. — P. 528–540.
18. Leevy, C.B. Consensus interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who were nonresponders to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin / C.B. Leevy // *Dig Dis Sci.* — 2008. — V. 53, № 7. — P. 1961–1996.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций, академик РАН, д.м.н., профессор; тел. 8(812)223-41-86, e-mail: niidi@niidi.ru;

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел. 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru;

Симбирцев Андрей Семенович — директор Государственного научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов, д.м.н., профессор; тел. 8(812)230-49-48, e-mail: simbirtsev@hpb-spb.com;

Яковлев Алексей Авенирович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел. 8(812)717-28-48, e-mail: infectrial@gmail.com;

Кижло Светлана Николаевна — заведующая отделением вирусных инфекций Городского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга; тел. 8(812)495-94-90, e-mail: skizhlo@yandex.ru;

Фазылов Вильган Хайрулаевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел. 8(843)-267-80-72, e-mail: vildan47@rambler.ru;

Жаров Сергей Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н.; e-mail: zharoff.serega@yandex.ru;

Лебедев Михаил Федорович — ООО «ИНГИЛС», тел. 8(812)230-42-03, e-mail: lmf53@mail.ru