

## БЕТАЛЕЙКИН В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Е.С. Романова, Н.И. Кузнецов, Г.Ю. Старцева

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

### Betaleukin in therapy of chronic hepatitis C

E.S. Romanova, N.I. Kuznetsov, G.Yu. Startseva

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

**Резюме.** В статье представлены современные сведения о противовирусной терапии хронического гепатита С. Эффективность комбинированной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином у пациентов, инфицированных 1-м генотипом, составляет не более 50%. Включение в противовирусную терапию ингибиторов протеаз вируса гепатита С — телапревира и боцепревира — приводит к повышению процента стойкого вирусологического ответа у первичных больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом, но такая терапия является дорогостоящей и сопровождается развитием осложнений. В России большей части пациентов эта терапия недоступна из-за высокой стоимости. В представленной статье приведен анализ результатов клинических исследований использования отечественного препарата беталейкина (рекомбинантный интерлейкин-1 $\beta$ ) в комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, вирус гепатита С, противовирусная терапия, телапревир, боцепревир, беталейкин, рекомбинантный интерлейкин-1 $\beta$ .

В РФ, как и в большинстве стран, сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по хроническому гепатиту С (ХГС). Начиная с 1994 г. (начало официальной регистрации гепатита С), в нашей стране выявлено более 500 000 больных хронической формой гепатита С [1], по предварительным подсчетам, к 2015–2020 гг. число инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) может удвоиться. Единственным в настоящее время методом, позволяющим снизить риск прогрессирования и распространения ХГС является своевременно назначенная противовирусная терапия (ПВТ). По международным стандартам, эффективность ПВТ определяется по достижении отсутствия РНК ВГС в сыворотке крови пациента в течение 6 месяцев после окончания курса ПВТ при использовании высокочувствительных тест-систем, то есть получению устойчивого вирусологического ответа (УВО) [2]. Международным («золотым») стандартом в лечении ХГС является комбинированная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином [3].

**Abstract.** The article presents the problems of modern antiviral therapy of chronic hepatitis C. The effectiveness of combined therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients infected with 1st genotype is not more than 50%. Inclusion in the therapy HCV's protease inhibitors (telaprevir and boceprevir) increases the sustainable virological response in patients with the 1st genotype, but this treatment is more expensive and accompanied by more serious complications. There is a large group of patients in Russia, who can't have got such treatment because of its high cost. The results of clinical studies in application of betaleukin (recombinant IL-1 $\beta$ ) in combined antiviral therapy of chronic hepatitis C also are analyzed.

**Key words:** chronic hepatitis C, hepatitis C virus, antiviral therapy, telaprevir, boceprevir, betaleukin, recombinant IL-1 $\beta$ .

Высокая эффективность стандартной противовирусной терапии (до 90%) достигается у пациентов, инфицированных 2-м генотипом ВГС, а у пациентов, инфицированных 1-м генотипом, эффективность терапии редко превышает 50% [4]. Практически в 100% случаев применение стандартной комбинированной ПВТ сопровождается развитием нежелательных побочных явлений. Побочные явления требуют коррекции дозы препаратов, что может приводить к снижению частоты УВО [5].

В настоящее время основным направлением повышения эффективности ПВТ, особенно у пациентов с 1-м генотипом вируса, является разработка и внедрение новых противовирусных препаратов прямого действия [6]. В России зарегистрированы и разрешены для клинического применения такие препараты, как ингибиторы протеазы ВГС — телапревир и боцепревир.

Влияние телапревира в комплексной ПВТ (пегИФН- $\alpha$  + рибавирин) на течение ХГС у боль-

ных, ранее не получавших лечение, изучалось в исследованиях ADVANCE и ILLUMINATE, а исследование REALISE было посвящено изучению теллапревира при ранее не эффективной ПВТ [7–9]. Оценке эффективности боцепревира в комплексной ПВТ пациентов с ХГС, ранее не получавших ПВТ, было посвящено исследование SPRINT-2, а в исследованиях RESPOND-2 и PROVIDE изучалась эффективность этого препарата у пациентов, не ответивших на предшествующую ПВТ [10–11].

Эти клинические исследования продемонстрировали, что тройная терапия повышает процент УВО у всех категорий больных ХГС 1-го генотипа как у получавших терапию впервые, так и у пациентов, не ответивших на стандартную противовирусную комбинированную терапию [7, 8, 10]. У пациентов, не ответивших на предшествующую терапию, частота УВО составила 75–86% у пациентов с рецидивом, 52–57% — у пациентов с частичным вирусологическим ответом и 31–47% — у пациентов с нулевым ответом.

Противовирусная терапия, включающая три препарата, хотя и более эффективна по сравнению со стандартной двойной ПВТ, имеет свои недостатки. Так, пациенты с циррозом печени отвечали на тройную терапию хуже, чем без него. У 25–35% больных ХГС с 1-м генотипом не удалось достигнуть УВО, хотя применялись современные схемы лечения [7, 8, 11]. Тройная противовирусная терапия сопровождается также развитием ряда тяжелых осложнений и является более дорогостоящей [12].

Ряд факторов, таких как генотип вируса, степень фиброза и полиморфизм гена ИЛ-28В пациента влияют на проведение ПВТ и тактику лечения. Надежным предиктором ответа на ПВТ у пациентов ХГС с 1-м генотипом является наличие генотипа СС ИЛ-28В. В исследованиях показано, что без тяжелого фиброза и наличия генотипа СС ИЛ-28В у пациентов, впервые получающих терапию, частота стойкого вирусологического ответа (СВО) при стандартной и тройной терапии сопоставима [13]. Поэтому использование тройной терапии из-за высокой стоимости и тяжелых побочных эффектов у этой категории пациентов не целесообразно.

Тройная терапия рекомендована только для больных с 1-м генотипом ВГС, у пациентов со 2-м и 3-м генотипом вируса она неэффективна [13]. Кроме того, наличие или отсутствие генотипа СС ИЛ-28В у данной категории больных ХГС не влияет на эффективность ПВТ [14]. В настоящее время считается, что эффективность ПВТ ХГС, вызванного 3-м генотипом вируса, значимо ниже, чем у больных, инфицированных 2-м, и даже части пациентов, инфицированных 1-м генотипом [2].

В РФ остается актуальной терапия, которая начинается с использования комбинации стандарт-

ного (простого) ИФН- $\alpha$  и рибавирина. При отсутствии эффекта повторное лечение у таких пациентов с применением «золотого стандарта» позволяет получить СВО у менее 50% больных (в среднем 25–40%) [15].

Нерешенной проблемой является лечение так называемой трудной категории больных с ХГС, к которой можно отнести пациентов и с 1-м, и с 3-м генотипом. Поиск «скрытых возможностей» уже имеющихся препаратов и поиск новых лекарственных средств является важнейшей задачей, направленной на достижение максимальной эффективности ПВТ с возможной минимизацией экономических затрат.

В развитии заболевания (формирование и прогрессирование ХГС) большое значение играет иммунный статус макроорганизма, в том числе и система цитокинов. Неблагоприятное течение и исходы хронических вирусных гепатитов зависят от состояния системы интерферонов (ИФН), которые ограничивают распространение вируса из инфицированных клеток и защищают не инфицированные ВГС гепатоциты. Противовирусной эффективностью обладают и ИФН- $\alpha$ , и цитокины, в том числе интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ).

ИЛ-1 $\beta$  — это цитокин, вырабатываемый клетками в ответ на поражение организма различными патогенами, в частности, вирусами. ИЛ-1 характеризуется плеiotропной биологической активностью, оказывая влияние на все стороны воспалительной реакции и иммунного ответа организма. Под воздействием ИЛ-1 активизируется нейроэндокринная система; происходит перестройка иммунопоэза и иммуномодуляция; меняется синтез острофазовых белков в печени; число циркулирующих лейкоцитов; а также стимуляция костномозгового кроветворения. Под воздействием вирусных антигенов ИЛ-1 $\beta$  стимулирует формирование комплекса защитных реакций, которые направлены на развитие местного воспаления и приводит к ограничению распространения инфекции и элиминации патогенов, а также восстановление целостности поврежденных тканей. ИЛ-1 $\beta$  стимулирует неспецифические механизмы устойчивости, активируя функциональную активность нейтрофильных лейкоцитов, а также адаптивный иммунный ответ. Иммуностимуляция ИЛ-1 $\beta$  связана с увеличением дифференцировки лимфоцитов и повышением их функциональной активности, а именно — усилением синтеза лимфоцитами интерлейкина-2 (ИЛ-2), повышением ИЛ-2-зависимой пролиферации. ИЛ-1 $\beta$  вызывает усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, увеличивает активность НК-клеток и, что наиболее интересно, индуцирует синтез собственного (эндогенного) ИФН [16, 17]. Иммуностимулирующее действие и способность

индуцировать продукцию интерферона легло в основу изучения противовирусной активности ИЛ-1 $\beta$  [18, 19].

В исследованиях Н. Zhu, С. Liu [25] и F.H. Duong et al. [26] показано, что ИЛ-1 $\beta$  обладает прямым подавляющим действием на репликацию ВГС в клетках гепатомы человека. ИЛ-1 $\beta$  блокирует активность протеинфосфатазы 2А, которая отрицательно воздействует на транскрипционный фактор STAT1, а он, в свою очередь, является важнейшим фактором для антивирусной защиты. Это действие ИЛ-1 $\beta$  устраняет блокирующее влияние ВГС на индуцируемый ИФН процесс активации противовирусной защиты. Выявлено, что ИЛ-1 $\beta$  усиливает экспрессию гена 1-8U, индуцируемого ИФН и обладающего противовирусной активностью. Таким образом, ИЛ-1 $\beta$  и ИФН- $\alpha$  совместно усиливают противовирусную защиту на клеточном уровне.

В Государственном научно-исследовательском институте особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) была разработана лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  человека – препарат Беталейкин®. Рекомбинантный интерлейкин-1 $\beta$  представляет собой белок с молекулярной массой около 18 кДа. По своим физико-химическим и биологическим свойствам полностью идентичен природному интерлейкину-1 $\beta$  человека. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен для клинического применения в качестве иммуностимулятора при вторичных иммунодефицитных состояниях, в том числе связанных с развитием инфекционных заболеваний (Приказ Министерства здравоохранения РФ № 51 от 18.02.1997 г.).

В конце 1990-х гг. впервые была изучена терапевтическая эффективность рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  (далее – Беталейкин) при хроническом вирусном гепатите С [20]. В экспериментальное проспективное открытое когортное исследование включен 61 больной ХГС с умеренно выраженным цитолитическим синдромом, без осложнений, с начальными фиброзными изменениями ткани печени. Средний возраст больных составил 26,2 $\pm$ 3,2 лет. Диагноз ХГС подтверждался наличием суммарных антител к ВГС, определялась РНК ВГС в сыворотке крови методом ПЦР и выполнялась пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптата ткани печени. Вирусные гепатиты другой этиологии исключались путем обследования больных на HBsAg, HBeAg, HbcorAb IgM, анти HAV IgM и анти HDV.

Все больные были рандомизированы в две группы – основную (n=38) и контрольную (n=13). Пациентам основной группы вводился внутривенно капельно ИЛ-1 $\beta$  в дозе 7–8 нг/кг массы тела через день в течение 20 дней. В сравнительной группе больные получали стандартную базисную

терапию, без ИЛ-1 $\beta$ . Эффективность терапии Беталейкином оценивалась по клиническим, биохимическим и иммунологическим данным. Положительным результатом терапии считали тогда, когда при контрольном обследовании через 6–12 месяцев наблюдения после окончания курса лечения РНК ВГС в сыворотке крови больных отсутствовала. Для оценки влияния Беталейкина на иммунную систему больных определяли относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов (СД 3, СД 4, СД 8, СД 16, СД 20 и СД 25). Исследовались изменения цитокинового статуса, а также содержание ИФН $\alpha$  в сыворотке крови больных.

Выявлено, что иммуномодулирующее действие препарата проявляется в увеличении абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов (СД 8 (292,0 $\pm$ 32,4 и 386,0 $\pm$ 30,0 тыс./мм<sup>3</sup>) и СД 16 (128,0 $\pm$ 14,2 и 329,5 $\pm$ 44,5 тыс./мм<sup>3</sup>) и В-лимфоцитов (СД 20 (146,0 $\pm$ 17,3 тыс./мм<sup>3</sup> и 335,5 $\pm$ 122,5 тыс./мм<sup>3</sup>) и СД 25 (73,0 $\pm$ 8,1 тыс./мм<sup>3</sup> и 343,0 $\pm$ 69,3 тыс./мм<sup>3</sup>) до и после лечения соответственно (p<0,05).

У 8 больных основной группы определялось содержание ИФН $\alpha$  в сыворотке крови до введения препарата, через сутки после первого введения, через 5 суток после окончания курса лечения и через 1 месяц. Уровень ИФН $\alpha$  возрастал по мере использования препарата, начиная с первых суток введения Беталейкина, и в дальнейшем, по окончании курса лечения отмечалось увеличение продукции ИФН $\alpha$ , продолжая увеличиваться в течение 1 месяца наблюдения после окончания введения препарата (от 204,68 до лечения, до 284,37 после лечения и 572,5 через месяц соответственно).

Было доказано, что Беталейкин может приводить к достаточно продолжительной (12 месяцев) ремиссии заболевания, что подтверждалось отрицательным РНК ВГС в сыворотке крови методом ПЦР [20]. Так, до начала лечения РНК вируса гепатита С в сыворотке крови определялась у 38 больных основной группы, а в контрольной – у 13 больных ХГС. После курса Беталейкина, РНК вируса гепатита С в сыворотке крови определялась лишь у 8 больных основной группы, в то время как в контрольной группе у всех больных сохранялась репликация вируса гепатита С (p<0,05). При обследовании через 1 месяц частота выявления РНК вируса гепатита С оставалась неизменной как в основной, так и в контрольной группе больных. Через 6 месяцев лишь у трех больных основной группы была обнаружена положительная реакция ПЦР, а на 12-й месяц наблюдения у 8 больных (p<0,05) выявлялась РНК вируса гепатита С. Таким образом, в результате проведенного исследования доказана возможность использования Беталейкина в лечении хронического вирусного гепатита С.

Безусловно, эффективность Беталейкина в качестве монотерапии недостаточно высока, но использование этого препарата представлялось перспективным направлением в изучении альтернативных возможностей лечения больных ХГС в условиях недостаточной доступности «золотого» стандарта лечения для всех без исключения больных. Для изучения возможности использования комбинированной терапии ХГС отечественными рекомбинантными препаратами ИЛ-1 $\beta$  (беталейкин) и ИФН- $\alpha$ 2b (Интераль) проведено исследование, которое включало 115 больных хроническим гепатитом С. Средний возраст больных составил  $27,9 \pm 3,2$  лет. Длительность инфицирования, определяемая на основании эпидемиологических и анамнестических данных, в среднем составила  $5,8 \pm 1,2$  года.

С целью оценки эффективности проводимой терапии все больные были рандомизированы на 3 группы. Во всех трех группах методом полимеразной цепной реакции определяли РНК вируса гепатита С в сыворотке крови, в лимфоцитах и в биоптатах печени.

При морфологическом исследовании фиброз 1 степени (F1) определялся у 26 больных (29,6%), фиброз 2 степени (F2) — у 30 (34,4%) пациентов, фиброз 3 степени (F3) — у 28 (32,5%). У 3 (3,5%) пациентов при исследовании биоптатов печени отмечалось тяжелое поражение печени с выраженным воспалением и фиброзом 4 степени (F4), с высокой степенью активности и аннулярной перестройкой ткани печени. У большинства пациентов индекс гистологической активности по Knodell равнялся 9–12 баллам.

Кроме того, 65 пациентам (как и в первичном исследовании) проводилось иммунологическое обследование, с определением количества субпопуляций лимфоцитов периферической крови и определения уровня цитокинов в супернатантах крови.

Первая группа состояла из 39 человек, получавших рекомбинантный ИЛ-1 $\beta$  по 8 нг/кг массы тела, капельно, внутривенно, через 1 день, 10 инъекций. Курс лечения составлял 20 дней.

Вторая группа включала 41 больного ХГС, больные этой группы получали комбинированную терапию. Использовалась поэтапная схема введения цитокинов. Начиналась терапия с введения рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  в дозе 8 нг/кг массы тела внутривенно капельно, через 1 день, № 10; после 5 инъекции рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  к терапии добавлялся ИФН- $\alpha$ 2b по 3 млн ед. 3 раза в неделю, сроком на 4 месяца. ИФН- $\alpha$ 2b вводился внутримышечно. Весь курс терапии во второй группе составлял около 5 месяцев.

Третья группа состояла из 35 пациентов, которые получали терапию только ИФН- $\alpha$ 2b в стан-

дартной дозе по 3 млн ед. 3 раза в неделю, сроком 6 месяцев. Препарат также вводился внутримышечно.

Анализ результатов исследования в первой группе показал, что Беталейкин дал стойкое снижение уровня репликативной активности более чем на 2 log в течение 1 года после окончания терапии, у 20 (51 %) больных и устойчивого вирусологического ответа, по истечении года наблюдения у 11 (28 %) пациентов. Кроме того, через 1 год после окончания терапии у 19 пациентов (49 %) не выявлялась РНК ВГС в лимфоцитах.

У больных второй группы (комбинированная терапия Беталейкином и Интералем) также отмечалось устойчивое снижение репликативной активности более чем на 2 log в период наблюдения через 1 месяц и 3 месяца соответственно 21 (51%) и 28 (68%). У 41% пациентов (17 человек) отмечался устойчивый вирусологический ответ через 1 год после окончания терапии. У 12 человек (29%) не выявлялась РНК ВГС в лимфоцитах. Таким образом, комбинированная терапия Беталейкином в сочетании с Интералем оказывает более выраженный противовирусный эффект, чем монотерапия Беталейкином.

Монотерапия Интералем сопровождалась снижением вирусной нагрузки  $\geq 2$  log через 3 месяца у 23 пациентов (65%), а устойчивый вирусологический ответ у 15 (43%). Отрицательная ПЦР на РНК ВГС в лимфоцитах отмечалась у 12 (34%). Однако через 6 месяцев после окончания терапии Интералем и через год число положительных результатов значительно снизилось. Частичный вирусологический ответ сохранялся у 16 (46%), УВО — у 8 (23%) и отрицательная ПЦР на РНК ВГС в лимфоцитах — у 6 (15%) пациентов. Таким образом, было еще раз показано, что монотерапия простыми интерферонами не дает высокой и стойкой эффективности, хотя и может приводить к снижению вирусной активности и улучшению клинико-биохимических показателей у больных.

У 17 больных было выполнено повторное морфологическое исследование. В первой группе ( $n = 7$ ) до начала лечения у всех больных выявлялась РНК ВГС в биоптате. Через 1 год у 4 больных в биоптате печени ПЦР на РНК ВГС была отрицательной и отмечалось уменьшение степени фиброза и воспаления, в то время как у 3 пациентов ПЦР оставалась положительной и морфологических улучшений не произошло.

Во второй группе повторное морфологическое исследование было проведено 10 больным. У 9 из них до начала терапии ПЦР на РНК ВГС была положительной. У 1 пациента исходно РНК ВГС не выявлялась. Через 1,5 года у 4 больных ПЦР на РНК ВГС стала отрицательной, а у 5 оставалась положительной. При этом у 5 из обследованных



уменьшилась степень фиброза, у 4 больных РНК ВГС в печени не определялась и сохранялась лишь у 1 пациента. У 4 пациентов через 1,5 года гистологическая картина осталась неизменной, и у всех сохранялась репликация вируса в печени. Лишь у одного больного в динамике отмечалось прогрессирование заболевания, с выявлением РНК ВГС в биоптате печени, что связано с длительным сроком инфицирования (более 10 лет) и 1b генотипом.

В исследовании еще раз подтверждена эффективность Беталейкина в качестве препарата, обладающего противовирусной активностью, подавляющего репликацию вируса гепатита С в лимфоцитах, способствующего нормализации функционального состояния лимфоцитов и тем самым восстанавливающего адекватный иммунный ответ. Применение Беталейкина в комбинации с интералем потенцирует действие двух препаратов, то есть связано с двойным эффектом, а именно: Беталейкин подавляет репликацию вируса гепатита С в лимфоцитах, нормализуя их функцию и уменьшает количество рецидивов вирусной активности в сыворотке крови, а Интераль способствует увеличению выработки индуцированного ИЛ-2, что ведет к иммунной реакции по Th-1 типу.

Таким образом, было показано, что комбинированная терапия рекомбинантными препаратами ИЛ-1 $\beta$  (Беталейкин) и ИФН  $\alpha$ 2b – (Интераль) оказывает значительный терапевтический эффект в уменьшении фиброза и воспаления в ткани печени, снижении репликативной активности вируса гепатита С непосредственно в печени и уменьшении количества рецидивов вирусной репликации [21, 22].

С 11 августа 2010 г. по 04 мая 2012 г. проведено многоцентровое клиническое исследование безопасности и эффективности препарата рекомбинантный ИЛ-1 $\beta$  в комбинации с препаратом рекомбинантный ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирином у пациентов с 1-м генотипом ХГС, не ответивших ранее на ПВТ. Первичная ПВТ проводилась у 75% больных стандартными ИФН- $\alpha$  + рибавирин, у 25% – пегилированными ИФН- $\alpha$  + рибавирин. В исследование были включены 50 пациентов с ХГС 1-го генотипа. На 12-й и 24-й неделях исследования 10 пациентов были исключены из исследования вследствие сохранения вирусной активности. Из оставшихся пациентов (n = 40) нулевой ответ на первичную терапию наблюдался у 6 больных, частичный ответ – у 26 и рецидив – у 8 пациентов. Средний возраст составил  $37,3 \pm 9,8$  лет. Преимущественно (70%) были мужчины. Высокая вирусная нагрузка (более  $0,6 \times 10^6$  МЕ/мл) определялась у 47,5% пациентов (19 человек). Работа выполнялась на клинических базах СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава»

ва», СПб ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и ГОУ ВПО «Казанский ГМУ Росздрава» [23].

Пациенты получали тройную терапию: рекомбинантный ИЛ-1 $\beta$  (Беталейкин®) 10 подкожных инъекций в дозе 0,005 мкг/кг через день, 5 курсов по 3 недели (1 – 3, 9 – 11, 17 – 19, 25 – 27 и 37 – 39 недели включительно); стандартный рекомбинантный ИФН- $\alpha$ 2b (Интераль) – подкожные инъекции по 3 млн МЕ три раза в неделю в течение 48 недель (в периоды применения ИЛ-1 $\beta$ , интерферон вводился после него); рибавирин назначался внутрь ежедневно в 2 приема (утром и вечером) по 1000 мг в сутки при массе тела < 75 кг и по 1200 мг в сутки при массе тела > 75 кг весь период лечения.

После завершения курса терапии (общая продолжительность – 48 недель) контроль за пациентами осуществлялся в течение 24 недель. В соответствии с протоколом исследования противовирусная терапия у пациентов, не достигших вирусологического ответа на 12-й и 24-й неделях лечения, прекращалась.

Полный 48-недельный курс тройной терапии получили 24 пациента из 40, первоначально включенных в исследование. Непосредственный вирусологический ответ (НВО) после окончания курса лечения отмечался у 20 (50%) пациентов. У 4 больных к моменту завершения курса терапии отмечен вирусологический прорыв. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) или неопределяемый уровень РНК ВГС в сыворотке крови методом ПЦР через 24 недели наблюдения сохранялся у 13 пациентов, что составляет 32,5% от числа пациентов, включенных в исследование (n = 40), или 65% от числа пациентов (n = 20), получивших полный курс тройной экспериментальной терапии.

Общепринято, что исходный уровень вирусной нагрузки существенно влияет на развитие вирусологического ответа. В данном исследовании у пациентов, не ответивших на экспериментальную терапию, он более чем в 6 раз превышал аналогичный показатель у больных с УВО. Анализируя зависимость УВО в данной работе от ответа при первичной ПВТ, было показано, что эффективность экспериментальной (тройной) схемы ПВТ выше при рецидиве, чем при нулевом и частичном ответах на предшествовавшую ПВТ. Эти результаты соответствуют результатам, полученным другими исследователями при проведении повторных курсов ПВТ [24].

Безусловно, уровень достоверности упоминаемых в статье исследований ограничивается дизайном исследований и небольшими группами включенных пациентов, что позволяет отнести их по классификации рекомендаций и уровню их обоснованности к категории В 2а. Таким образом, Беталейкин можно рассматривать в качестве пре-

парата выбора для включения в схемы комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. Необходимо и целесообразно продолжать экспериментальные и клинические исследования в данной области.

### Литература

1. Пименов, Н.Н. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н.Н.Пименов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 4–10.
2. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J Hepatol.* — 2011. — V. 55, № 2. — P. 245–264.
3. Deuffic-Burban, S. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France / S. Deuffic-Burban [et. al.] // *Hepatology.* — 2009. — V. 50. — P. 1351–1359.
4. Jacobson, I.M. Treatment options for patients with chronic hepatitis C not responding to antiviral therapy / I.M. Jacobson // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2009. — V. 7. — P. 921–930.
5. 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 (9286). — P. 958–965.
6. Pawlotsky, J. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies / J. Pawlotsky, S. Chevaliez, J. Mchutchison // *Gastroenterology.* — 2007. — V. — 132. — P. 1979–1998.
7. Jacobson, I.M. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection / I.M. Jacobson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 364. — P. 2405–2416.
8. 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. — P. 1014–1024.
9. Zeuzem, S. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection / S. Zeuzem [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. -V. 364. -P. 2417–2428.
10. Bacon, B. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection / B. Bacon [et.al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 364. — P. 1207–1217.
11. Poordad, F. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection / F. Poordad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 364. — P. 1195–1206.
12. Cammla, C. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C / C. Cammla [et al.] // *Hepatology.* — 2012. — V. 56. — P. 850–860.
13. Ghany, M.G. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by American Association for the Study of Liver Diseases / M.G. Ghany, D.R. Nelson, D.B. Strader // *Hepatology.* — 2011. — V. 54. — P. 1433–1444.
14. Moghaddam, A. IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 3 infection / A. Moghaddam [et al.] // *Hepatology.* — 2011. — V. 53. — P. 746–754.
15. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.] — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.
16. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
17. Lai, C.F. Interleukin-1 $\beta$  induces production of granulocyte colony-stimulating factor in human hepatoma cells / C.F. Lai, H. Bauman // *Blood.* — 1996. — V. 87. — P. 4143–4148.
18. Симбирцев, А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека / А.С. Симбирцев // *Иммунология.* — 1998. — № 3. — С. 9–17.
19. Симбирцев, А.С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику / А.С. Симбирцев // *Медицинская иммунология.* — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 431–438.
20. Романова, Е.С. Клинико-иммунологическое обоснование применения Беталейкина в комплексной терапии вирусных гепатитов В и С : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.С. Романова. — СПб.: МАПО, 2000. — 22 с.
21. Кабанова, В.И. Клинико-иммунологическое обоснование применения беталейкина с интерфероном  $\alpha$  в терапии хронического гепатита С в репликативной фазе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Кабанова. — СПб.: МАПО, 2005. — 24 с.
22. Кузнецов, Н.И. Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 бета и интерферона альфа-2b в терапии больных хроническим вирусным гепатитом / Н.И. Кузнецов, В.И. Кабанова, В.Г. Конусова // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* — 2006. — № 5. — С. 8–14.
23. Лобзин, Ю.В. Эффективность и безопасность тройной терапии с использованием рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$ , рекомбинантного интерферона- $\alpha$  и рибавирина у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1, с отсутствием ответа на предшествующее лечение интерфероном и рибавирином / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 81–89.
24. 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.
25. 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.
26. Duong, F.H. Hepatitis C Virus Inhibits Jak-STAT Signaling Through Up-regulation of Protein Phosphatase 2A / F.H. Duong, M. Filipowicz, M. Tripodi // *Gastroenterology.* — 2004. — V. 126, № 1. — P. 263–277.

### References

1. Pimenov N.N. Gepatit S v Rossii: jepidemiologicheskaja harakteristika i puti sovershenstvovaniya diagnostiki i nadzora/ N.N.Pimenov, V.P. Chulanov, S.V. Komarova i dr. // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.- 2012.- № 3.- S.4-10.
2. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection// *J Hepatol.*- 2011.-V.55,№ 2.- P. 245-264.
3. Deuffic-Burban S. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France / S. Deuffic-Burban, G. Babany, I. Lonjon-Domanec, et. al.// *Hepatology.*- 2009.-V.50.- P. 1351-59.
4. Jacobson I.M Treatment options for patients with chronic hepatitis C not responding to antiviral therapy// *Clin Gastroenterol Hepatol.*- 2009.-V.7.- P 921-30.
5. 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, J.G. McHutchison, S.C. Gordon, et. al. // *Lancet.* — 2001.- V. 358 (9286). P. - 958–965.
6. Pawlotsky J. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies/ J.Pawlotsky, S. Chevaliez, J. Mchutchison // *Gastroenterology.*- 2007.- V.- 132.- P.- 1979-1998.

7. Jacobson I.M. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection/ I.M. Jacobson, J.G. McHutchison, G. Dusheiko, et al. // N. Engl. J. Med.- 2011.- V. 364.- P. 2405–2416.
8. Sherman K.E. Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection/ K.E. Sherman, S. Flamm, N.Afdhal, et.al.// N. Engl. J. Med.- 2011.-V. 365.- P. 1014–1024.
9. Zeuzem, S. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection / S. Zeuzem, P.Andreoni, S.Pol, et.al. // N. Engl. J. Med.- 2011.-V. 364.-P. 2417–2428.
10. Bacon, B. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection / B. Bacon, S. Gordon, E. Lawitz, et.al. // N. Engl. J. Med.- 2011.V.- 364.- P. 1207–1217.
11. Poordad F. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection/ F.Poordad, J.Jr. McCone, B.R Bacon et.al.// N. Engl. J. Med.- 2011.- V. 364.- P. 1195–1206
12. Cammla C. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C/ C. Cammla, S.Petta, M.Enea et.al. // Hepatology .- 2012.-V. 56. – P. 850-60.
13. Ghany M.G. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by American Association for the Study of Liver Diseases / M.G. Ghany, D.R. Nelson, D.B. Strader // Hepatology.- 2011.-V. 54. P.- 1433-1444.
14. Moghaddam A. IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 3 infection. / A. Moghaddam, E.Melum, N.Reinton et.al. //Hepatology.- 2011.- V.53.-P. 746-754.
15. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.] – СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с. Virusnye gepatity / K.V. Zhdanov [i dr.] – SPb.: Foliand, 2011. – 304 s.
16. Ketlinskij S.A. Citokiny / S.A. Ketlinskij, A. S. Simbircev – SPb: ООО «Izdatel'stvo FOLIANT», 2008. – 552 s.
17. Lai C.F. Interleukin-1 induces production of granulocyte colony-stimulating factor in human hepatoma cells / C.F. Lai, H. Bauman // Blood.- 1996.- V. 87.-P. 4143-4148.
18. Simbircev A.S. Biologija semejstva interlejkina-1 che-loveka// Immunologija.- 1998. – № 3. – S. 9–17.
19. Simbircev A.S. Interlejkina-1: ot jeksperimenta v kliniku// Medicinskaja immunolo – gija.- 2001.-T. 3, №3.- S. 431–438.
20. Romanova E.S. Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie primeneniya Betalejkina v kompleksnoj terapii virusnyh gepatitov V i S:avtoref. dis. ... kand. med. nauk./ E.S. Romanova. – SPb.:MAPO, 2000. – 22 s.
21. Kabanova V.I. Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie primeneniya betalejkina s interferonom  $\alpha$  v terapii hronicheskogo gepatita S v replikativnoj faze: avtoref. dis. ... kand. med. nauk./ V.I. Kabanova. – SPb.: MAPO, 2005. – 24s.
22. Kuznecov N.I. Rezul'taty ispol'zovanija rekombi – nantnyh preparatov interlejkina-1 beta i interferona al'fa-2b v terapii bol'nyh hronicheskimi virusnymi gepati – tom / N.I. Kuznecov, V.I. Kabanova, V.G. Konusova // Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii.- 2006.- № 5.- S.8–14.
23. Lobzin Ju.V. Jefferektivnost' i bezopasnost' trojnoj terapii s ispol'zovaniem rekombinantnogo nterlejkina-1 $\beta$ , rekombinantnogo interferona- $\alpha$  i ribavirina u pacientov s hronicheskimi gepatitom C, inficirovannyh genotipom 1, s otsutstviem otveta na predshestvujushhee lechenie interferonom i ribavirinom / Ju.V. Lobzin, K.V. Zhdanov, A.S. Simbircev i dr. // Zhurnal infektologii.- 2012. – T. 4, №4. – S. 81-89.
24. 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.// Ann. Intern. Med.- 2009.- V. 150.- P. 528–540.
25. 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.
26. Duong F.H. Hepatitis C Virus Inhibits Jak-STAT Signaling Through Up-regulation of Protein Phosphatase 2A./ F.H.Duong, M. Filipowicz, M.Tripodi //Gastroenterology.- 2004. – V.126, № 1. – P. 263–277.

---

*Авторский коллектив:*

*Романова Елена Сергеевна* – доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)717-60-51, e-mail: asrom@yandex.ru

*Кузнецов Николай Ильич* – профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-60-51, e-mail: meri-kuz@mail.ru

*Старцева Галина Юрьевна* – доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)717-60-51, e-mail: star661@rambler.ru