

*Парфентева И.В.<sup>1</sup>, Медведева И.В.<sup>2</sup>, Чесноков Е.В.<sup>1</sup>, Соколов С.А.<sup>1</sup>, Шарапова Л.П.<sup>1</sup>, Шарапова К.О.<sup>1</sup>, Игошина О.В.<sup>1</sup>, Селезнев Д.О.<sup>1</sup>, Григорьева Т.Л.<sup>1</sup>, Триодина О.В.<sup>1</sup>, Воробьев И.А.<sup>3</sup>*

## **Возможности лечения интерферон-индуцированной нейтропении у больных хроническим гепатитом С**

1 - Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; 2 - ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Тюмень; 3 - Лаборатория клинической и профилактической гастроэнтерологии Тюменского отделения Южно-Уральского научного центра Российской академии медицинских наук, г. Тюмень

*Parfenteva I.V., Medvedeva I.V., Chesnokov E.V., Sokolov S.A., Sharapova L.P., Sharapova K.O., Igoshina O.V., Seleznev D.O., Grigoryeva T.L., Triodina O.V., Vorobyev I.A.*

## **Possibilities of interferon induced neutropenia treatment for patients with chronic hepatitis C**

### **Резюме**

Целью исследования явилась оценка эффективности применения отечественного препарата Ликопид, для лечения интерферон-индуцированной нейтропении у больных хроническим вирусным гепатитом С. В исследование был включен 21 пациент с нейтропенией средней и тяжелой степени на фоне стандартной противовирусной терапии. Генотип 1 вируса гепатита С имели 52,4% больных, пациенты с не 1 генотипом составили 47,6%. Лечение пегилированным ИФН-α и рибавирином получали 12 пациентов, стандартным ИФН-α и рибавирином – 9 человек. Ликопид назначался в дозировке 20 мг в сутки в течение 20 дней. У всех пациентов, на фоне лечения Ликопидом наблюдался клинически значимый и достоверный рост числа нейтрофилов периферической крови к 10-му и/или 20-му дню терапии. У большинства больных положительный эффект сохранялся по меньшей мере в течение 30 дней после отмены Ликопида. Нами установлено, что Ликопид одинаково эффективно действует у пациентов не зависимо от генотипа вируса, исходной вирусной нагрузки и типа применяемого интерферона. Во время его применения не потребовалась модификация дозы интерферона-α. **Ключевые слова:** хронический гепатит С, нейтропения, Ликопид, интерферон-альфа.

### **Summary**

The aim of our study was to estimate the effectiveness of Russian medicament Licopid to treat interferon-induced neutropenia in patients with chronic hepatitis C. The study included 21 patients with moderate and severe neutropenia during standard antiviral therapy. Genotype 1 HCV were 52.4% of patients, patients with non-genotype 1 was 47.6%. Pegylated IFN-α and ribavirin received 12 patients, standard IFN-α and ribavirin - 9 patients. Licopid was administered at a dosage of 20 mg per day for 20 days. In all patients during treatment with Licopid there was clinically meaningful and reliable growth the number of peripheral blood neutrophils to the 10th and/or 20th day of therapy. In most patients, the positive effect lasted for at least 30 days after discontinuation of the Licopid. We found that Licopid is effective regardless of genotype HCV, baseline viral load and the type of interferon. During treatment with Licopid patients had no need to take modify doses of antiviral medicine.

**Keywords:** chronic hepatitis C, neutropenia, Licopid, interferon-alpha.

### **Введение**

Вирус гепатита С в настоящее время является одним из ведущих факторов патологии печени у человека [1]. Число инфицированных вирусом гепатита С людей в мире достигает 200 миллионов, однако многие не знают о своем заболевании [2]. Особая актуальность хронического гепатита С (ХГС) обусловлена не только его широкой распространённостью, но также поражением наиболее социально активных групп населения, высо-

кой стоимостью лечения, прогнозируемым в ближайшие 20 лет значительным ростом числа больных с HCV-ассоциированным циррозом и раком печени [3,4].

Остановить прогрессирование заболевания, предотвратить развитие осложнений ХГС позволяет эрадикация инфекции с помощью противовирусной терапии [5]. Применение пегилированного альфа-интерферона (ПегИФН-α) и рибавирина сегодня является золотым стандартом этиотропной терапии ХГС, позволяющей до-

стичь устойчивого вирусологического ответа более чем у половины больных [6]. Однако, препаратам ИФН- $\alpha$  и рибавирину свойственны многочисленные побочные реакции, из-за которых лечение у каждого десятого пациента отменяется [7]. К одним из таких нежелательных явлений (НЯ) относится развитие лейкопении и/или нейтропении периферической крови. Частота встречаемости данного НЯ составляет 30-50% [8]. Клинически значимая нейтропения (нейтрофилы < 750 клеток/мкл) наблюдается у 6-24% пациентов [8,9]. Развитие клинически значимой нейтропении требует модификации дозы ИФН- $\alpha$  или его временной отмены, что негативно влияет на достижение устойчивого вирусологического ответа [6,7]. Известна также связь между тяжестью нейтропении и риском развития системных бактериальных инфекций [12]. Для лечения ИФН-индуцированной лейкопении и нейтропении длительное время используются препараты гранулоцитарного колоний стимулирующего фактора – филграстима (Нейпоген, Нейпомакс, Лейкостим) [10,11]. Однако их применение имеют ряд существенных недостатков: высокая стоимость, парентеральный путь введения, ряд побочных эффектов, непродолжительное действие после отмены.

Лекарственный препарат «Ликопид» (ЗАО «ПЕП-ТЕК», Россия, ЛС-001438-230911) является синтетическим иммуномодулятором, разрешенным к применению у больных хроническими вирусными гепатитами. Его известное стимулирующее действие на нейтрофильные гранулоциты, пероральный способ применения, практически отсутствие побочных эффектов и не высокая стоимость делают Ликопид перспективным в изучении коррекции ИФН-индуцированной нейтропении у больных ХГС. Возможности применения Ликопида у данной категории пациентов остаются малоизученными [13].

*Целью* работы явилась оценка эффективности применения Ликопида, для лечения нейтропении у больных хроническим гепатитом С, получающих терапию ИФН- $\alpha$  и рибавирином.

## Материалы и методы

В исследование был включен 21 пациент (9 мужчин и 12 женщин) с хроническим вирусным гепатитом С. Из них наивных 19 человек (90,5%) и 2 пациента (9,5%) ранее получавших противовирусную терапию (ПВТ). Средний возраст больных составил 38,7 года, индекс массы тела 23,3 кг/м<sup>2</sup>. Продолжительность заболевания ХГС в среднем 5,8 лет. Около половины пациентов (52,4%) имели генотип I HCV, пациенты с не I генотипом составили 47,6%. Вирусная нагрузка до начала ПВТ была низкой (<400.000 МЕ/мл) у 10 человек (47,6%), высокой (>400.000 МЕ/мл) у 11 человек (52,4%). Лечение ПегИФН- $\alpha$  и рибавирином получали 12 пациентов (57,1%), стандартным ИФН- $\alpha$  (сИФН- $\alpha$ ) и рибавирином – 9 человек (42,9%). В исследование не включались больные с циррозом печени, наличием сопутствующих HBV и HIV инфекций, а также тяжёлыми соматическими заболеваниями.

Согласно дизайну исследования, всем больным с ХГС, у которых на фоне стандартного курса противовирусной терапии развилась нейтропения менее 1000 кл/мкл назначался Ликопид в дозе 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20 дней. Оценивался уровень лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови на 10-й, 20-й дни приема препарата, а также через 15 и 30 дней после его отмены. Критерием эффективности считалось увеличение нейтрофилов более чем на 30% от исходного уровня в течение 20 дней его применения. Обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica v.10. Для оценки достоверности различий показателей между группами использовался t критерий Стьюдента, где n – объем выборки, M – средняя величина вариационного ряда,  $\delta$  – среднее квадратичное отклонение, m – средняя ошибка среднего квадратичного отклонения. Результаты выражали как  $M \pm m$ . Достоверными считались различия при уровне доверительной вероятности свыше 95% (ошибка  $P < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения различают следующие степени тяжести нейтропении: лёгкую (1,5-1,0\*10<sup>3</sup>/мкл), среднюю (0,75-0,99\*10<sup>3</sup>/мкл), тяжёлую (<0,5-0,75\*10<sup>3</sup>/мкл) и угрожающую жизни (<0,5\*10<sup>3</sup>/мкл) [13]. В нашем исследовании нейтропения средней степени тяжести определялась у 13 пациентов (61,9%), тяжёлой степени у 8 пациентов (38,1%) и угрожающая жизни не зарегистрирована. У всех включенных в исследование пациентов нейтропения развилась до 12 недели ПВТ, причем более чем у половины больных (57%) до 4 недели противовирусного лечения. Частота возникновения нейтропении у пациентов получавших пегилированные ИФН- $\alpha$  и стандартные ИФН- $\alpha$  была практически одинаковой. Динамика показателей уровня лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови у больных ХГС с интерферон-индуцированной нейтропенией, на фоне лечения Ликопидом представлена в таблице №1.

В результате проведённого исследования нами установлено отсутствие достоверного увеличения общего количества лейкоцитов периферической крови при назначении Ликопида. Однако, наблюдался достоверный прирост уровня нейтрофилов периферической крови более чем на 30% от исходного уже к десятому дню приема препарата. У большинства пациентов достигнутый положительный эффект сохранялся по меньшей мере в течение 30 дней после отмены Ликопида.

Далее нами был проведен дополнительный анализ эффективности коррекции интерферон-индуцированной нейтропении препаратом Ликопид у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса, исходной вирусной нагрузки и типа применяемого ИФН- $\alpha$ . Результаты представлены в таблице №2. Полученные данные свидетельствуют, что нет достоверных различий в эффективности применения Ликопида у больных с I и не I генотипами вируса гепатита С. В группе пациентов с исходной высокой вирусной нагрузкой достоверный эффект повышения нейтрофилов

**Таблица 1. Динамика показателей уровня лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови у больных ХГС с интерферон-индуцированной нейтропенией, прошедших курс лечения Ликопидом (n=21)**

Клетки крови	До назначения Ликопида	Лечение Ликопидом		После лечения Ликопидом	
		10 дней	20 дней	15 дней	30 дней
Лейкоциты (кл/мкл)	2495,5±138,2 <sup>1</sup>	2915±214,9 <sup>2</sup>	2749±171,6 <sup>2</sup>	2785±236,6 <sup>2</sup>	2708±153,1 <sup>2</sup>
Нейтрофилы (кл/мкл)	806,8±29,2 <sup>1</sup>	1130±92,5 <sup>4*</sup>	1075±130,9 <sup>4*</sup>	1007,5±91,2 <sup>4</sup>	1067±98 <sup>4*</sup>
Прирост нейтрофилов		40,4%	33,5%	26%	32,5%

*P1-2. > 0,05; P3-4 < 0,05; P\* > 0,05.*

**Таблица 2. Динамика уровня нейтрофилов периферической крови у больных ХГС с интерферон индуцированной-нейтропенией, получавших курс лечения Ликопидом в различных клинических группах**

Группы пациентов	n	Нейтрофилы исходно (кл/мкл)	Лечение Ликопидом				После лечения	
			10 дней	Δ %*	20 дней	Δ %*	30 дней	Δ %*
1 генотип	11	808 ± 44	1078±116	+34	1152±163	+43	1092±174	+35,5
Не 1 генотип	10	806 ± 40	1192±137	+48	967±225	+20	1049±125	+30,4
ВН < 400.000 МЕ/мл	11	805 ± 46	1210±158	+50,5	1138±46	+41,8	1122±244	+11,6
ВН > 400.000 МЕ/мл	10	809 ± 37 <sup>1</sup>	1052±110 <sup>4</sup>	+30,4	1575±30 <sup>3</sup>	+96	1040±97	+35,1
ПегИФН-α	12	779 ± 45	1064±98	+36,5	1375±192	+76,4	833±128 <sup>6</sup>	+6,9
сИФН-α	9	839 ± 33 <sup>4</sup>	1212±161	+44,4	739±71 <sup>5</sup>	-12,5	1185±115 <sup>7</sup>	+41,2

*P1-2 > 0,05; P1-3 < 0,05; P4-5 > 0,05; P6-7 < 0,05. ВН – вирусная нагрузка. \*Δ % от исходного значения.*

отмечен только к двадцатому дню назначения Ликопида. Следовательно, для пациентов данной клинической группы оптимальным можно считать не менее чем 20-ти дневный прием препарата. Среди пациентов, получавших ПегИФН-α наилучший эффект от применения Ликопида зарегистрирован к 20-му дню лечения, тогда как при назначении сИФН-α уже к 10-му дню терапии. Причем у пациентов, получающих сИФН-α достигнутый положительный эффект роста числа нейтрофилов периферической крови сохранялся по меньшей мере в течение 30 дней после отмены препарата, а у больных получавших ПегИФН-α достигнутый положительный эффект не был продолжительным.

Переносимость Ликопида всеми пациентами в целом была удовлетворительная, только у 35% больных первые 10 дней приёма препарата отмечались минимальные или умеренные гриппоподобные проявления и у 6,3% пациентов диспепсические расстройства, которые к 20-му дню лечения самостоятельно купировались. У 12,5% человек во время лечения Ликопидом наблюдалось улучшение общего самочувствия и уменьшение дерматологических проявлений.

**Заключение**

Результаты нашего пилотного исследования продемонстрировали хорошую эффективность применения

Ликопида для лечения интерферон-индуцированной нейтропении средней и тяжелой степени у больных ХГС, получающих противовирусную терапию ИФН-α и рибавирином. У всех пациентов исследуемой группы наблюдался рост числа нейтрофилов периферической крови к 10-му и/или 20-му дню лечения Ликопидом, не ответчиков не было. У большинства пациентов положительный эффект сохранялся по меньшей мере в течение 30 дней после отмены препарата. Нами установлено, что Ликопид одинаково эффективно действует у пациентов не зависимо от генотипа вируса, исходной вирусной нагрузки и типа применяемого интерферона. Тем не менее, пациентам с исходной высокой вирусной нагрузкой, а также больным, которым проводится лечение пегилированным интерфероном, для наилучшей коррекции нейтропении более предпочтительным можно считать 20 дневный курс его применения. Благодаря приёму Ликопида всем пациентам исследуемой группы не потребовалась модификация доз противовирусных препаратов. Дальнейшее исследование позволит нам выработать оптимальный режим назначения Ликопида, оценить максимальный период его действия, изучить его возможное влияние, как иммуномодулятора, на достижение устойчивого вирусологического ответа больных ХГС.

Таким образом, применение Ликопида в дозе 20 мг в сутки в течение от 10 до 20 дней может быть использо-

вано как эффективное и безопасное средство для лечения интерферон-индуцированной нейтропении у больных хроническим гепатитом С, получающих терапию ИФН- $\alpha$  и рибавирином.■

**Шарапова Л.П.**, врач высшей категории, заслуженный врач РФ. Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Чесноков Е. В.**, доктор медицинских наук, профессор. Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Соколов С.А.**, кандидат медицинских наук, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Шарапова К.О.**, врач-гастроэнтеролог, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Игошина О.В.**, врач-инфекционист высшей категории, Государственное автономное учреждение здра-

воохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Селезнёв Д. О.**, врач-инфекционист, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Григорьева Т.Л.**, врач-инфекционист, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Триодина О.В.**, кандидат медицинских наук, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Медведева И.В.** академик РАМН, профессор, ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Тюмень; **Воробьев И.А.**, кандидат биологических наук, Лаборатория клинической и профилактической гастроэнтерологии Тюменского отделения Южно-Уральского научного центра Российской академии медицинских наук, г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Чесноков Евгений Викторович 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 117; тел: (3452) 500-787, e-mail: gkdc@bk.ru

## Литература:

1. Hatzakis A., Wait S., Bruix J. et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *J Viral Hepatol* 2011; 18 (Suppl1): 1-16.
2. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009; 29: 74-81.
3. Sun J., Brook R.A., Kleinman N.L., Corey-Lisle P. The impact of hepatitis C virus infection on work absence, productivity, and healthcare benefit costs. *Hepatology* 2010; 52(2): 436-42.
4. Davis G.L. Alter M.J., El-Serag H., Poynard T., Jennings L.W. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138: 513-21.
5. Veldt B.J., Heathcote E.J., Wedemeyer H. et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147: 677-84.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55:245-64.
7. Sulkowski M.S., Cooper C., Hunyady B. et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8: 212-223.
8. Моисеев С.В., Абдурахманов Д.Т. Как улучшить результаты стандартной противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С: роль клеточных факторов роста. *Клиническая фармакология и терапия.* 2011; 20 (2): 2-7.
9. McHutchinson J., Lawitz E., Shiffman M. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 61:580-93.
10. Koirala J., Gandotra S., Rao S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor dosing in pegylated interferon alpha induced neutropenia and its impact on outcome of anti-HCV therapy. *J Viral Hepat.* 2007; 14: 782-87.
11. Koskinas J., Zacharakis G., Sidiropoulos J. et al. Granulocyte colony stimulating factor in HCV genotype-1 patients who develop Peg-IFN-alpha2b related severe neutropenia: a preliminary report on treatment, safety and efficacy. *J Med Virol* 2009; 81 (5): 848-52.
12. Мангушева Я.Р., Фазылов В.Х. Влияние альфа-интерферонотерапии на фагоцитарные механизмы защиты при хроническом гепатите С. *Инфекционные болезни.* 2009; 7 (1): 26 - 32.
13. Фазылов В.Х. Манапова Э.Р., Мангушева Я.Р., Ткачева С.В. Коррекция нейтропении и нарушений функциональной активности нейтрофилов при проведении противовирусной терапии хронического гепатита С. *Инфекционные болезни.* 2012; 10 (1): 80-3.