

# Инфекционные болезни

2012 • том 10 • №1

Научно - практический журнал  
Национального научного общества инфекционистов

ОБМЕН ОПЫТОМ

## Коррекция нейтропении и нарушений функциональной активности нейтрофилов при проведении противовирусной терапии хронического гепатита С

В.Х.Фазылов, Э.Р.Манапова, Я.Р.Мангушева, С.В.Ткачева

Казанский государственный медицинский университет

**Цель.** Оценить эффективность глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопида) в коррекции нарушений фагоцитарных механизмов защиты при проведении противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С.

**Пациенты и методы.** В исследование было включено 152 больных хроническим гепатитом, получавших терапию пегилированными и «короткоживущими» формами альфа-интерферона в сочетании с рибавирином. В результате проведенного анализа нейтропения выявлена на ранних сроках ПВТ с одинаковой частотой у пациентов обеих групп, исключением являлась крайне тяжелая степень нейтропении, которая достоверно чаще развивалась у больных, находящихся на лечении пегилированной формой. Ликопид назначался 36 пациентам с развившейся на фоне противовирусной терапии ранней нейтропенией средней степени преимущественно в начале лечения (1–4-й месяцы).

**Результаты.** Назначение препарата оказывало корригирующее влияние на нарушенные звенья фагоцитарных механизмов защиты у больных хроническим гепатитом, получавших комбинированную противовирусную терапию в обеих группах, стимулировало лейкопоз, повышало резервные возможности функционально-метаболической активности гранулоцитов и корригировало «раннюю» нейтропению.

**Ключевые слова:** альфа-интерфероны, глюкозаминилмурамилдипептид, нейтропения, рибавирин, хронический гепатит С

**С**очетание пегилированного альфа-интерферона (ПегИФН- $\alpha$ ) и рибавирина в настоящее время представляет собой стандарт современной этиотропной терапии

хронического гепатита С (ХГС) у наивных пациентов, но остается дорогостоящим и малодоступным для широких слоев населения [1–3]. Ежедневное введение короткоживущих альфа-интерферонов (ИФН- $\alpha$ ) в высоких дозах, хотя и не относится к современным международным стандартам, но часто и не без успеха используется в практической медицине [4–6]. Одним из факторов, препятствующих проведению адекватного и полного курса лечения ИФН- $\alpha$  и рибавирином, является развитие гематологических нежелательных явлений (НЯ), среди которых наиболее частым

### Для корреспонденции:

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49  
Телефон: (843) 236-0652

Статья поступила 12.01.2012 г., принята к печати 21.02.2012 г.

является снижение числа нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови. Возникновение лейкопении (ЛП) и нейтропении (НП) нередко приводит к необходимости снижения дозы, что не всегда возможно при применении ПегИФН- $\alpha$  или отмены противовирусных препаратов. В патогенезе НП большинство авторов основное значение придают миелосупрессивному действию ИФН- $\alpha$  на костный мозг, вследствие чего угнетается грануломоноцитопозез и снижается количество нейтрофильных лейкоцитов в периферическом кровяном русле [7–9]. В последние годы все большее значение придается применению гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) как одного из способов коррекции НП, наряду со снижением доз противовирусных препаратов. Имеются немногочисленные клинические исследования применения факторов роста в противовирусной терапии (ПВТ) ХГС, однако определенных рекомендаций по их использованию нет [10, 11]. Следует также принимать во внимание высокую стоимость этих препаратов.

Клинический опыт использования глюказаминилмурамилдипептида (Ликопада, ЗАО «ПЕПТЕК», Россия, ЛС-001438-230911) включает пациентов с различными формами вторичной иммунной недостаточности в разных областях медицины (офтальмология, дерматология, хирургия, онкология и др.). Рандомизированные клинические испытания Ликопада с плацебо-контролем проводили под руководством Института иммунологии Минздрава РФ в соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practice). Проведенные исследования показали хороший профиль безопасности препарата: эффективность терапии при низком уровне побочных эффектов и хорошей переносимости лечения. В литературе представлены данные о клинической эффективности Ликопада при вирусных гепатитах, инфекционных осложнениях у терапевтических и хирургических больных [12, 13]. По данным исследований, в эксперименте *in vitro* при инкубации клеток от больных вирусным гепатитом С (ВГС) препарат активирует Т-лимфоциты и повышает готовность инфицированных Т-хелперов к апоптозу, а также увеличивает популяцию CD8<sup>+</sup>-клеток, несущую рецепторы для С3b-компонента комплемента [12]. Важным свойством препарата является его выраженная гемопоэтическая активность (прежде всего, способность стимулировать лейкопозез), что обеспечивается его способностью индуцировать секрецию макрофагами гемостимулирующих цитокинов.

Цель исследования: оценить влияние Ликопада на нарушенные звенья фагоцитарных механизмов защиты при проведении противовирусной терапии различными формами ИФН и рибавирином больным ХГС.

В исследование было включено 152 пациента (52% мужчин и 48% женщин), больных ХГС, ранее не получавших ПВТ. Средний возраст составил  $28,91 \pm 0,93$  года, индекс массы тела (ИМТ) –  $23,74 \pm 0,84$ . Предположительный срок инфицирования вирусом гепатита С (HCV) – до 10 лет ( $5,09 \pm 0,54$  лет). Пациенты были разделены на две группы: основная ( $n = 75$ ) получала ПегИФН- $\alpha 2a$  (180 мкг/нед) и рибавирин 800–1200 мг/сут (в зависимости от генотипа вируса), группа сравнения ( $n = 77$ ) – «короткоживущие» ИФН- $\alpha$  индукционным методом в сочетании с рибавирином 800–1200 мг/сут

(в зависимости от массы тела). Группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, длительности инфицирования, степени воспалительной активности процесса. Вирусная нагрузка до лечения была низкой (<400 000 МЕ/мл) у 35 и 40%, высокой (>400 000 МЕ/мл) – у 65 и 60% больных соответственно в основной и группе сравнения. Преобладали пациенты с генотипом 1 (62%), пациенты с генотипами 2, 3 составили 38%. Исходный уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) у мужчин составил  $93,44 \pm 12,55$  Ед/л, у женщин –  $48,48 \pm 5,44$  Ед/л.

В исследование не включались: больные, ранее получавшие ПВТ; лица с аутоиммунными и другими хроническими декомпенсированными заболеваниями; пациенты с микст-гепатитами; с циррозом печени, а также имеющие степень фиброза больше F2 (по результатам пункционной биопсии печени или фиброэластометрии по шкале METAVIR); больные с алкогольной болезнью или принимающие алкоголь, психоактивные вещества (ПАВ); с нейтропенией <1500 кл/мкл, тромбоцитопенией <90 тыс. кл/мкл, низкой концентрацией гемоглобина для женщин <120 г/л, для мужчин – <130 г/л, а также беременные и кормящие женщины; мужчины, имеющие беременных половых партнеров.

Пациенты основной группы получали ПегИФН- $\alpha 2a$  180 мкг/нед и рибавирин (дозы зависели от генотипа HCV). Индукционная доза ИФН- $\alpha$  (5 млн МЕ/сут) использовалась ежедневно в первые 2–3 мес ПВТ, затем, в зависимости от побочных реакций, снижалась до 3 млн МЕ/сут. Часть пациентов при вполне удовлетворительной переносимости (23%) получали высокие дозы (5 млн МЕ/сут) до окончания назначенного курса.

Обследование больных включало определение спектра антител к HCV методом иммуноферментного анализа, функциональные пробы печени, общий анализ крови, общий анализ мочи; ПЦР-детекция РНК-HCV в качественном и количественном методах; генотипирование РНК HCV. Мониторинг вышеуказанных показателей проводился на сроках: до начала терапии, на 4-й, 12-й, 24-й, 48-й неделях терапии, а также через 24 нед после окончания лечения. Исследование показателей фагоцитоза проводили по стандартной методике (К.А.Лебедев, И.Д.Понякина, 2003) с микроскопическим учетом результатов. Фагоцитарную активность лейкоцитов оценивали по способности клеток захватывать *S. aureus*. При этом определяли фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) – процент нейтрофилов, фагоцитировавших стафилококк; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число *S. aureus*, захваченных одним нейтрофилом. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов определяли в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тесте) в спонтанном и индуцированном вариантах по методу Р.Н.Рас et al. (1968) в модификации М.Е.Виксмана и А.Н.Маянского (1979). В индуцированном НСТ-тесте в качестве стимулятора применяли *Serratia marcescens*.

Статистическую обработку данных проводили с использованием MS Excel-2003 и подсчетом критерия Стьюдента ( $t$ ).

У всех пациентов перед началом лечения среднее количество нейтрофилов и лейкоцитов в периферической крови в обеих группах не отличалось от уровня здоровых лиц. Согласно общепринятой классификации различают

**Таблица 1. Динамика показателей периферической крови у больных ХГС, находящихся на ПВТ, до- и после курса Ликопида**

Показатели, 10 <sup>3</sup> /мкл	Здоровые (n = 32)	Больные ХГС до назначения Ликопида (n = 36)	Больные ХГС на фоне ПВТ после курса Ликопида (n = 36)	Достоверность различий до и после лечения
Лейкоциты	5,55 ± 0,28	2,35 ± 0,12*	2,86 ± 0,18*	–
Нейтрофилы	3,21 ± 0,087	0,78 ± 0,06*	1,56 ± 0,08*	p < 0,001
Лимфоциты	1,92 ± 0,089	1,19 ± 0,11***	1,06 ± 0,12*	–
Моноциты	0,33 ± 0,5	0,25 ± 0,04	0,22 ± 0,04	–

\*p < 0,001 – показатели, достоверно отличающиеся от уровня здоровых лиц.

**Таблица 2. Динамика показателей фагоцитарной защиты у больных ХГС, находящихся на ПВТ, до- и после курса Ликопида**

Показатели	Здоровые (n = 32)	Больные ХГС до назначения Ликопида (n = 18)	Больные ХГС на фоне ПВТ после курса Ликопида (n = 16)	Достоверность различий до и после лечения
ФАН, %	78,03 ± 1,94	64,03 ± 4,47*	75,71 ± 3,56	–
ФЧ, микробных частиц в нейтрофиле	5,73 ± 0,32	4,31 ± 0,34*	7,39 ± 0,75	p < 0,01
НСТ сп., %	9,10 ± 1,17	9,07 ± 2,37	17,07 ± 2,46*	p < 0,05
НСТ ст., %	40,12 ± 3,88	51,00 ± 7,41	51,96 ± 6,21	–
Комплектмент, Ед/мл	60,50 ± 2,54	46,97 ± 7,32	43,33 ± 5,78*	–

\*p < 0,05 – показатели, достоверно отличающиеся от уровня здоровых.

следующие степени НП: легкую (1,3–1,0 × 10<sup>3</sup>/мкл), среднюю (0,75–0,99 × 10<sup>3</sup>/мкл), тяжелую (0,5–0,75 × 10<sup>3</sup>/мкл) и крайне тяжелую (<0,5 × 10<sup>3</sup>/мкл). В нашем исследовании легкая степень НП определялась у 26% пациентов основной группы и у 26,2% больных в группе сравнения, средняя степень НП – у 14,9 и 13,1%; тяжелая – у 10 и 6,2%; крайне тяжелая – у 4,5 и 1,5% (p < 0,01) соответственно. При проведении ПВТ возникновение НП нередко приводит к необходимости снижения дозы или отмены противовирусных препаратов. Так, по данным международных исследований, НП послужила поводом для модификации доз у 6–8% больных при применении ИФН-α и рибавирина и у 18–21% при применении ПегИФН и рибавирина согласно критериям, рекомендованным в настоящее время к широкому клиническому применению [13, 14]. Однако такое снижение дозы, особенно в первые 12 нед противовирусного лечения, сопровождается снижением вероятности достижения эффективности терапии [15].

В нашем исследовании 36 пациентам (в т.ч. 10 больных, получавших ПегИФН-α2а, и 26 – «короткоживущие» ИФН-α) с НП средней степени, развившейся на ранних сроках ПВТ (1–4-й месяцы ПВТ), был назначен Ликопид (по 1 мг 2 раза в день в течение 20 дней сублингвально). Следует отметить, что ни у одного пациента во время и после курса лечения не наблюдалось каких-либо побочных эффектов, непереносимости и гипертермических реакций.

У пациентов с ХГС, находящихся на ПВТ после курса Ликопида (табл. 1) наблюдалось увеличение уровня лейкоцитов и достоверное повышение числа нейтрофилов (p < 0,001); имелась тенденция к снижению уровня лимфоцитов и моноцитов. Наряду с повышением числа лейкоцитов и нейтрофилов препарат восстанавливал ФАН до уров-

ня здоровых лиц (табл. 2), достоверно повышалось ФЧ (p < 0,01), являющееся наиболее информативным для оценки фагоцитарного звена иммунитета, и стимулировал функционально-метаболическую активность нейтрофилов в спонтанном варианте НСТ-теста (p < 0,05) на фоне сохранения их резервных возможностей (в индуцированном НСТ-тесте) и снижения комплементарной активности сыворотки, вероятно, за счет повышенного потребления компонентов комплемента.

## Закключение

В результате проведенного исследования выявлено развитие нейтропении на ранних сроках ПВТ с одинаковой частотой у больных, получавших индукционные дозы простых ИФН-α с его ежедневным введением и находящихся на лечении пегилированной формой, за исключением крайне тяжелой степени, которая достоверно чаще определялась в основной группе. Назначение Ликопида оказывало корректирующее влияние на нарушенные звенья фагоцитарных механизмов защиты у больных с ХГС, получавших комбинированную ПВТ в обеих группах, стимулировало лейкопоз, повышало резервные возможности функционально-метаболической активности гранулоцитов и корректировало «раннюю» нейтропению.

## Литература

1. Абдурахманов ДТ. Противовирусная терапия хронического гепатита С: этапы развития. Клиническая гепатология. 2009;2:26-33.
2. Исаков ВА. Современная терапия хронического вирусного гепатита С: какая длительность комбинированной терапии оптимальна и почему? Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2009;2(1):9-12.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. Hepatology. 2004;39:250-7.
4. Лопаткина ТН. Современная комбинированная терапия хронического гепатита С ПегИФН альфа-2b и ребетолом. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. 2001;3:8-11.
5. Bruno R, Brunetti E, Maffezzini E, Debiaggi M, Sacchi P, Zara F, et al. Daily dose interferon for chronic hepatitis C: a prospective randomized study. Hepatology. 1998;28;4(2):572A, abstr. 1637.
6. Еналеева ДШ, Фазылов ВХ, Созинов АС. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. М.: Медпресс-информ; 2011.
7. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. Hepatology. 2002;36:1273-9.
8. Бурневич ЭЗ. Коррекция и профилактика гематологических нежелательных явлений при противовирусной терапии хронического гепатита С. Гепатологический форум. 2006;2:15-22.
9. Koirala J, Gandotra SD., Rao S, Sangwan G, Mushtaq A, Htwe TH, 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;14:782-7.
10. Carreno V, Martin J, Pardo M, Brotons A, Anchia P, Navas S, et al. Randomized controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C. Cytokine. 2000;12:165-70.
11. Farmer D, Collantes R, Makay S, Ong JP, Gujral H, Farquhar L, et al. Filgrastim for the neutropenia associated with combination therapy in chronic hepatitis C. Gastroenterol. 2005;128(2):A 1583.

12. Аникишина АК. Особенности иммунного статуса больных вирусным гепатитом С в зависимости от варианта течения заболевания и обоснование применения ликопида. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000, 21.
13. Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, Bodenheimer H. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
14. Pockros P, Carithers R, Desmond P, Dhumeaux, D, Fried M, Marcellin P. Efficacy and safety of 2-dose regimens of peg interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in chronic hepatitis C: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1298-305.
15. McHutchison J, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Treppe C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.

## References

1. Abdurakhmanov DT. *Klinicheskaya gepatologiya.* 2009;2:26-33. Russian.
2. Isakov VA. *Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya.* 2009;2(1):9-12. Russian.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004;39:250-7.
4. Lopatkina TN. *Virusnyye gepatity: dostizheniya i perspektivy.* 2001;3:8-11. Russian.
5. Bruno R, Brunetti E, Maffezzini E, Debiaggi M, Sacchi P, Zara F, et al. Daily dose interferon for chronic hepatitis C: a prospective randomized study. *Hepatology.* 1998;28;4(2):572A, abstr. 1637.
6. Yenaleyeva DSh, Fazylov VKh, Sozinov AS. *Khronicheskiye virusnyye gepatity B, C i D. M.: Medpress-inform;* 2011. Russian.
7. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:1273-9.
8. Burnevich EZ. *Gepatologicheskii forum.* 2006;2:15-22. Russian.
9. Koirala J, Gandotra SD., Rao S, Sangwan G, Mushtaq A, Htwe TH, 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;14:782-7.

10. Carreno V, Martin J, Pardo M, Brotons A, Anchia P, Navas S, et al. Randomized controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C. *Citocine.* 2000;12:165-70.
11. Farmer D, Collantes R, Makay S, Ong JP, Gujral H, Farquhar L, et al. Filgrastim for the neutropenia associated with combination therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterol.* 2005;128(2):A 1583.
12. Anikishina AK. Osobennosti immunnogo statusa bolnykh virusnym gepatitom C v zavisimosti ot varianta techeniya zabolevaniya i obosnovaniye primeneniya likopida. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2000, 21. Russian.
13. Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, Bodenheimer H. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
14. Pockros P, Carithers R, Desmond P, Dhumeaux, D, Fried M, Marcellin P. Efficacy and safety of 2-dose regimens of peg interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in chronic hepatitis C: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1298-305.
15. McHutchison J, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Treppe C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.

## Информация о соавторах:

Манапова Эльвира Равиловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета  
Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49  
Телефон: (843) 236-0652

Ткачева Светлана Васильевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета  
Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49  
Телефон: (843) 236-0652

Мангушева Яна Рафиковна, кандидат медицинских наук, аспирант кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета  
Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49  
Телефон: (843) 236-0652

таблетки 1 мг и 10 мг  
**Ликопид**<sup>®</sup>  
ИММУНОМОДУЛЯТОР

[www.licopid.ru](http://www.licopid.ru)  
[www.peptek.ru](http://www.peptek.ru)

## Показания к применению

- ❧ Инфекции, передающиеся половым путем (папилломавирусная инфекция, хронический трихомониаз)
- ❧ Герпесвирусная инфекция, включая офтальмогерпес
- ❧ Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей
- ❧ Хронические инфекции верхних и нижних дыхательных путей
- ❧ Псориаз (включая псориазический артрит)
- ❧ Туберкулез легких

