

# Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

www.recipe.by

2016, том 5, № 1

**Журнал зарегистрирован**  
Государственной регистрационной службой Украины  
(регистрационное свидетельство  
КВ № 18717-7517P)  
**Учредители:**  
Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца (Украина)  
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации Республики Беларусь.  
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.  
**Учредитель:**  
УП «Профессиональные издания»

**Редакция в Беларуси**  
**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Дроздов Ю.В.  
**Руководитель службы рекламы и маркетинга** Коваль М.А.  
**Технический редактор** Каулькин С.В.  
220012, Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 814  
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09  
www.recipe.by  
E-mail: infecto@recipe.by

**Редакция в Украине**  
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»  
**Директор** Ильина В.А.  
Тел.: (+38 067) 363-65-05  
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»  
При перепечатке материалов  
ссылка на журнал обязательна.  
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж 800 экз. (Беларусь)  
Тираж 1500 экз. (Украина)  
Заказ... ..  
Цена свободная.  
Подписано в печать: 31.03.2016 г.

**Отпечатано в типографии**  
ФЛП Нестерова Л.О. тел. +3 8068 22 62 444

**Подписка в Украине:**  
через офис ООО «Издательский дом  
«Профессиональные издания».

**Подписка в Беларуси:**  
ведомственная – 000842  
индивидуальная – 00084

Электронная версия журнала доступна  
в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,  
в базе данных East View,  
в электронной библиотечной системе IPBooks

Ответственность за точность приведенных фактов,  
цитат, собственных имен и прочих сведений,  
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.  
Редакция может публиковать статьи  
в порядке обсуждения,  
не разделяя точки зрения автора.

**Главный редактор** Голубовская О.А., д.м.н., проф., Киев  
**Заместитель главного редактора**  
Шкурба А.В., д.м.н., проф., Киев  
**Ответственный секретарь** Подолок О.А., к.м.н., Киев  
E-mail: opodolyuk@ukr.net

**Редационный совет:**  
Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,  
проф., д.м.н., Тернополь;  
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;  
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;  
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;  
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;  
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;  
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;  
Дуда А.К., проф., д.м.н., Киев;  
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;  
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов;  
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;  
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;  
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;  
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;  
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;  
Рябокоть Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;  
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;  
Ширококов В.П., академик НАН Украины,  
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепропетровск.

**Редакционная коллегия:**  
Антоненко М.Ю., проф., д.м.н., Киев;  
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;  
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;  
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;  
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;  
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;  
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;  
Корчинский Н.Ч., доцент, к.м.н., Киев;  
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;  
Нетьяненко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;  
Утепбергенова Г.А., доц., д.м.н., Шимкент;  
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;  
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;  
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;  
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;  
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

**Рецензируемое издание**  
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для  
опубликования результатов диссертационных исследований  
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для  
украинских соискателей ученых степеней на основании  
приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112  
приравниваются к зарубежным публикациям.

Корчинский Н.С.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Korchinskyi N.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Применение пегилированных интерферонов в лечении пациентов с хроническим гепатитом С в Украине: некоторые проблемы и перспективы

Use of pegylated interferon in the treatment of patients with chronic hepatitis C in Ukraine: some problems and prospects

---

### Резюме

Приведены данные о состоянии проблемы применения пегилированных интерферонов в лечении пациентов с хроническим гепатитом С в Украине в связи с появлением новых противовирусных препаратов прямого действия и пересмотром стратегии ВОЗ в лечении пациентов с ХГС. Представлены результаты проведенного исследования по применению отечественного пегинтерферона альфа-2b рекомбинантного человека – Альфапег® у 47 взрослых пациентов с хроническим гепатитом С в составе комплексной терапии с рибавирином. УВО был достигнут у 38 (81%) из 47 пациентов, получавших Альфапег®. На основе проведенных исследований сделан вывод об удовлетворительной и хорошей переносимости исследуемого препарата, его достаточной противовирусной активности, высокой эффективности и безопасности при применении в комплексном лечении 47 пациентов с хроническим гепатитом С (30 пациентов с 3-м и 2-м генотипами и 17 – с 1b генотипом HCV).

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусная терапия, пегилированные интерфероны, Альфапег®, рибавирин, противовирусные препараты прямого действия.

---

### Abstract

The data on the state of the problem of the use of pegylated interferon in the treatment of patients with chronic hepatitis C in Ukraine in connection with the introduction of new direct antiviral drugs and the revision of WHO's strategy in the treatment of patients with CHC. The results of the study on the use of domestic Ukraine's peginterferon alfa-2b recombinant human – Alfapeg in 47 adult patients with chronic hepatitis C in the complex therapy with ribavirin. SVR was achieved in 38 (81%) of all 47 patients treated Alfapeg. Based on these studies it was concluded that satisfactory and good tolerability of the study medication, its adequate antiviral activity, high efficacy and safety when used in the complex treatment of adults 47 chronic hepatitis C patients (30 patients with 3 and 2 genotypes and 17 patients with 1b HCV genotype).

**Keywords:** chronic hepatitis C, antiviral therapy, ribavirin, pegylated interferon, Alfapeg, antivirals direct action.

Продолжает увеличиваться заболеваемость и смертность, связанная с вирусом гепатита С (HCV) во всем мире. Около 70 000 человек ежегодно умирают от последствий и осложнений этой инфекции, в том числе от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [8, 15]. Для Украины проблема HCV-инфекции имеет особое не только медицинское, но и социально-экономическое значение. В нашей стране инфицированность вирусом гепатита С населения старше 15 лет достигает 9% и ежегодно от его последствий умирает до 11 000 человек [4, 5]. В то же время у подавляющего большинства пациентов HCV-инфекция может быть вылечена с помощью противовирусных препаратов. Однако в связи с бессимптомным течением этого заболевания большинство инфицированных не знают о своей болезни. Кроме того, в странах с очень низким уровнем доходов населения, к которым относится, к сожалению, и Украина, даже для тех пациентов, кому диагноз уже поставлен, доступ к лечению остается низким во многих ситуациях [4, 9, 15]. Так, Государственная целевая программа диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов В и С, действующая в Украине с 2013 г., финансируется только в рамках лечения и всего на 20% от расчетной потребности, которая, несомненно, гораздо ниже реальной [4]. Это определяет необходимость продолжать поиск наиболее оптимальных подходов к лечению с точки зрения его эффективности и стоимости, несмотря на появление новых схем лечения на основе препаратов прямого противовирусного действия (ППД) без применения препаратов интерферона, учитывая даже то, что последние рекомендации ВОЗ (февраль 2016 г.) значительно ограничивают сферу применения пегилированных интерферонов (ПЕГ ИФН) в лечении хронического гепатита С (ХГС) [15] даже по сравнению с последними рекомендациями EASL, 2015 [11].

Тем не менее уже в течение нескольких лет в Украине достаточно успешно осуществляется Государственная целевая программа профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов, в рамках которой утверждены протоколы лечения ХГС, полностью соответствующие международным рекомендациям [8, 10, 11]. В рамках этой Программы успешно проводится не только бесплатное лечение пациентов с ХГС и ХГВ, но и обучение врачей по вопросам диагностики и лечения вирусных гепатитов как на додипломном, так и на последипломном уровне. Современные подходы к диагностике и лечению ХГС в нашей стране регламентированы Приказом МЗ Украины № 233 от 2014 г., последние изменения в который были внесены в ноябре 2015 г. и утверждены Приказом МЗ Украины № 723 от 04.11.2015 [9]. Согласно законодательству Украины стандарты лечения ХГС содержат только лекарственные средства, которые прошли процедуру регистрации в стране [9]. На сегодняшний день такими препаратами являются пегилированные интерфероны-альфа (ПЕГ ИФН), рибавирин (РБВ), боцепревир, телапревир, симепревир и софосбувир [4, 5].

В течение последнего года большинство пациентов с ХГС, обращающихся в клиники кафедры инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, ставят вопрос в первую очередь о безинтерфероновой терапии болезни. В процессе обследования выясняется, что она показана небольшому количеству

пациентов (декомпенсированный цирроз печени, неудачное предыдущее лечение ПЕГ ИФН и РБВ с развитием тяжелых осложнений от их применения, абсолютные противопоказания к применению ПЕГ ИФН). Кроме того, применение безинтерфероновой терапии в Украине пока ограничено ХГС, вызванным 2-м и 3-м генотипами HCV (софосбувир + рибавирин), высокой стоимостью оригинальных препаратов (в первую очередь – симепревира) в комбинации софосбувир + симепревир, рекомендованной EASL (2015) и ВОЗ (2016) для 1-го и 4-го генотипов вируса [8, 10, 11, 15]. Во многих странах подобные проблемы решены применением гораздо более дешевых дженериков софосбувира, ледипасвира, даклатасвира, симепревира, а также продажей оригинальных препаратов по специальным ценам только для применения на территориях этих стран. Пока в Украине зарегистрирован только один из таких дженериков софосбувира. Поэтому с экономической точки зрения в Украине пока нужно думать о сохранении схем лечения ХГС с широким применением ПЕГ ИФН и РБВ, но с добавлением ППД – софосбувира или симепревира, что позволяет сокращать длительность лечения в 2 (2-й и 3-й генотипы) и даже в 4 (1-й и 4-й генотипы, пациенты без ЦП) раза. Соответственно, уменьшается количество и тяжесть известных побочных действий препаратов ПЕГ ИФН и РБВ, расходы на их диагностику и лечение. Поэтому при применении «тройной» ПВТ с использованием ПЕГ ИФН, РБВ и ППД суммарный экономический эффект будет большим, чем просто от сокращения сроков лечения. В результате может снизиться и суммарная стоимость лечения, что немаловажно с учетом включения некоторых ППД (софосбувир) в лечение пациентов с ХГС в рамках Государственной программы по лечению ВГ.

Нельзя сбрасывать со счетов и медицинскую целесообразность сохранения схем лечения пациентов с ХГС на основе ПЕГ ИФН. Увлеченные критикой побочных действий интерферона медики забывают о его положительных качествах – в первую очередь о его антифибротическом действии, пока не доказанном для ППД. Так, было доказано, что антифибротическая активность пегинтерферона альфа-2 фиксировалась у большинства пациентов с ВГС и достижением УВО – в 88–100% случаев. При этом даже у 33–35% пациентов без достижения УВО также было достигнуто гистологическое улучшение по данным повторных биопсий печени [12]. В другом исследовании "Histological response study of chronic viral hepatitis C patients treated with interferon alone or combined with ribavirin" (2008) были включены пациенты с ВГС, получающие терапию стандартными и пегинтерферонами, но не достигшие вирусологического ответа, которым проводилась биопсия печени до и после лечения. Было включено 75 пациентов. По окончании лечения 57 пациентов (76%) не показали прогрессирования фиброза по данным повторной биопсии печени, по сравнению с 6 (8%) до лечения ( $p < 0,001$ ). Средний годовой уровень прогрессирования фиброза был значительно снижен после курса лечения ( $p = 0,036$ ). Воспалительные изменения и активность уменьшились у 19 пациентов (25,3%) по данным повторных исследований биоптатов печени [13]. Полученные результаты подтверждают гипотезу об антифибротическом эффекте терапии на основе пегилированного интерферона у пациентов даже без вирусологического ответа [12, 13]. Такой эффект для лечения ППД пока не доказан. Осо-

бенно важным является антифибротическое действие препаратов ПЕГ ИФН у пациентов с компенсированным ЦП, даже не достигших устойчивого вирусологического ответа. Так, данные нашей клиники и многочисленных зарубежных исследований показывают, что лечение пациентов с компенсированным циррозом печени сокращает в результате количество баллов по оценке по Чайлд – Пью и MELD (за исключением 12 баллов и выше по Чайлд – Пью и 20 – по MELD), заметно удлиняет сроки наступления декомпенсации, причем это касается в том числе и пациентов, не достигших в результате УВО [3, 5].

Кроме того, нужно иметь в виду и «двойное» действие препаратов ПЕГ ИФН на HCV – иммуноопосредованное и не прямое противовирусное, их синергизм с препаратами РБВ, пока не доказанный для РБВ при применении только с ППД.

Таким образом, на сегодняшний день в нашей стране наиболее оптимальными (в первую очередь с точки зрения доступности и стоимости) схемами лечения ХГС необходимо считать пегинтерферонсодержащие режимы, которые включают обязательное применение пегинтерферона-альфа с рибавирином в зависимости от массы тела в сочетании с ППД.

Этот вывод тем более оправдан, что в нашей стране производится и применяется в лечении ХГС отечественный ПЕГ ИФН – Альфапег®, стоимость которого существенно меньше зарубежных аналогов [1, 3, 6].

Несмотря на тяжелое положение науки в Украине, в стране существуют центры, работа которых признается во всем мире. К ним можно отнести Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, где в 1989 г. возникла биотехнологическая научно-производственная компания «Интерфармбиотек». «Интерфармбиотек» занимается промышленным производством рекомбинантного ИФН человека с середины 90-х годов. Компания самостоятельно выполняет полный производственный цикл – микробиологический биосинтез, очистку рекомбинантных белков и изготовление готовой лекарственной формы. Работа компании изначально была посвящена созданию генно-инженерных технологий получения рекомбинантных белков (стремительное развитие которых началось еще в 1970-е годы) и их производству для лечебных целей [1, 2, 7].

К этой работе подключилась и группа под руководством члена-корреспондента, академика Национальной академии медицинских наук профессора В. Кордюма, которая собственно и стала «творцом» Альфапега.

Развитие генно-инженерных технологий происходило в двух направлениях: с использованием плазмид (маленьких молекул ДНК) и фага λ (лямбда). Главная цель технологии заключается в накоплении в клетках наибольшего количества целевого продукта. Большинство научных центров стали чаще использовать в своих разработках плазмиды как несколько более простой путь. Такая технология сопровождалась образованием значительного количества молекул побочного рекомбинантного белка с неправильной структурой, от которого оказалось достаточно сложно избавиться. Именно он приводил к повышению иммуногенности препарата и увеличению количества и осложнений аутоиммунного характера [7].

Уникальная авторская технология отечественных ученых создания рекомбинантных белков на базе «Интерфармбиотек» включает использование бактериофагов для получения высокоочищенной субстанции (чистота субстанции не менее 97%). Альфапег® создан по запатентованной технологии фагозависимого суперсинтеза на основе разработки парентерального ИФН [1–3, 6]. Эта инновационная методика защищена многочисленными авторскими свидетельствами, в том числе патентами США. Украинский ПЕГ-ИФН производится согласно требованиям производственной практики GMP с соблюдением мировых стандартов.

Официальные результаты исследований Альфапега свидетельствуют о том, что его фармакокинетические характеристики находятся на одном уровне с зарубежными аналогами, однако есть и некоторые различия [1, 7, 14], которые отображены в табл. 1.

Главные отличия отечественного и зарубежных аналогов ПЕГ-ИФН касаются, во-первых, массы молекулы Альфапега, которая составляет 20 кДа, причем она включает смесь компонентов с массой 40 и 60 кДа в определенной пропорции (9/1), во-вторых, структура молекулы представляет из себя линейную смесь моно- и дипегилированной формы (табл. 1). Кроме действующего вещества – «интерферона альфа-2b рекомбинантного человека пегилированного», препарат содержит вспомогательные вещества (маннит, глицин, натрия фосфат безводный) [7].

В клиниках кафедры инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца в течение 2013–2015 гг. находились на лечении и наблюдались 47 взрослых пациентов с ХГС, которые получали терапию отечественным препаратом Альфапег® в сочетании с препаратом рибавирина (Ливел).

В клиническое наблюдение включали пациентов, которые отвечали следующим критериям:

- возраст 18–65 лет, обоих полов;
- впервые установленный диагноз ХГС, пациенты, которые ранее не получали лечения препаратами ИФН, в стадии обострения болезни. В наблюдение не включены пациенты, у которых были:
  - декомпенсированный цирроз печени;
  - злокачественные опухоли;
  - миелосупрессия в анамнезе или на момент скрининга;
  - аутоиммунные заболевания, в том числе аутоиммунный гепатит;
  - сахарный диабет;
  - тиреотоксикоз;
  - тяжелые хронические обструктивные заболевания легких;
  - эпизоды тромбоэмболии в анамнезе;
  - психические заболевания;
  - псориаз;
  - ВИЧ-инфекция;
  - декомпенсированная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда;
- постоянный прием лекарств, которые не рекомендуются за месяц до и в процессе исследования (другие препараты интерферона, иммуносупрессоры, миелосупрессоры, эстрогены, глюкокортикоиды);
- отказ от участия в исследовании;

**Таблица 1**  
**Сравнительная характеристика пегилированных интерферонов (ПЕГ-ИФН) различного производства**

Характеристики препаратов	Пегасис / Roche	Пегинтрон / MSD	Альфапег® / «Интерфармбиотек»
Действующее вещество и дозы (мкг)	ПЕГ-ИФН α-2a 135/180	ПЕГ-ИФН α-2b 50/80/100/120/150	ПЕГ-ИФН α-2b 80/100/120/150
Масса молекулы	40 кДа	12 кДа	20 кДа (смесь компонентов с массой 40 и 60 кДа – 9/1)
Структура ПЕГ	Ветвистая	Линейная	Линейная смесь моно- и дипегилированной формы
С тах	72–96 ч	15–44 ч	15–44 ч
Время сохранения терапевтической концентрации	50–140 ч	80–94 ч	63–116 ч
T ½ однократной дозы	80 ч	40 ч	До 48 ч

- участие в любом другом клиническом исследовании одновременно или менее чем за 1 месяц до участия в данном исследовании;
- беременность, кормление грудью;
- тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ;
- лейкопения менее  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
- наркотическая зависимость или злоупотребление алкоголем (в течение последних 6 месяцев), что, по мнению исследователя, может повлиять на участие в исследовании и его результаты.

Для обследования пациентов, определения показателей эффективности и переносимости были использованы следующие методы исследований:

- определение генотипа HCV, количественное определение RNA HCV в плазме крови (Real Time PCR, Roche Diagnostic, чувствительность 20 МЕ /мл для 1-го генотипа вируса), определение ANA, определение анти-HCV IgG и анти-HCV IgM);
- печеночные пробы (определение активности АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, уровня билирубина общего, фракций билирубина);
- общий анализ крови (определение эритроцитов, гемоглобина, цветного показателя, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ);
- общий анализ мочи (цвет, pH, удельный вес, прозрачность, белок, сахар, лейкоциты, эритроциты, соли);
- биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, белковые фракции, уровень креатинина, холестерина, тимоловая проба, протромбиновый индекс).

У 17 пациентов с 1b генотипом вируса дополнительно определяли полиморфизм гена ИЛ 28v по аллелям CC и TT при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). При скрининге всем было проведено тестирование на ВИЧ, исследование крови на HBsAg и суммарные antiHBsCor.

Всем 47 пациентам было проведено УЗИ на кафедре инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца, в том числе в режиме 3D+PD-визуализации печени. Комплексное УЗ-исследование проводили на аппарате УЗ-диагностики последнего поколения Voluson 730 Expert (Германия, 2004) с использованием конвексных датчиков с частотой 3,5 МГц для двухмерного и трехмерного изображения. У всех пациен-

тов с 1-м генотипом вируса проведена также в динамике (с интервалом 2 года) эластометрия печени для уточнения степени ее фиброза с измерением (в кПа) жесткости паренхимы печени в стандартных 6 точках (аппарат Ultima PA Expert).

Оценка терапевтической эффективности исследуемого препарата проведена на основе:

- проведения количественной ПЦР-диагностики HCV в скрининге, на 4-й, 12-й, 24-й и 48-й неделях лечения и через 24 недели после окончания лечения;
- определения активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП в крови на 4-й, 8-й, 12-й, 24-й и 48-й неделях лечения и через 24 недели после окончания лечения;
- определения степени фиброза печени при помощи режима 3D+PD-визуализации печени при УЗИ или /и при ее эластометрии.

47 взрослым пациентам был назначен препарат Альфапег® в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю подкожно в комбинации с рибавирином внутрь. Курс лечения составлял 24 недели у 30 пациентов с 2-м и 3-м генотипами и 48 недель у 17 пациентов с 1b генотипом вируса. Пациенты получали рассчитанное индивидуально необходимое количество препарата Альфапег® и препарата рибавирина (Ливел). Пациенты с 1b генотипом вируса получали Ливел в суточной дозе из расчета 15 мг/кг массы тела.

Критериями оценки эффективности лечения были биохимический ответ, быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО), непосредственный вирусологический ответ (НВО) – 24 недели не для 1-го генотипа HCV и 48 недель для 1-го генотипа; устойчивый вирусологический ответ – отсутствие вирусемии при использовании высокочувствительного метода ПЦР через 24 недели после окончания лечения.

Высокая эффективность наблюдалась у 27 (90,0%) пациентов с 3-м и 2-м генотипами вируса. Стойкий вирусологический ответ был достигнут у 28 (93,3%) пациентов с этими генотипами. С учетом литературных данных можно констатировать, что терапия пациентов с ХГС с 2-м и 3-м генотипом вируса с использованием препарата Альфапег® не уступает терапии по главной переменной наблюдения – стойкому вирусологическому ответу. При этом хорошая переносимость препарата отмечена у 13,33% пациентов, а удовлетворительная – у 86,67% пациентов с не 1-м генотипом HCV [3]. Более подробные результаты лечения 30 пациентов с не 1-м генотипом вируса препаратом Альфапег® и Ливелом представлены в предыдущей статье сотрудников нашей кафедры [3].

Как и ожидалось, результаты лечения 17 пациентов с 1b генотипом были несколько хуже, что вполне согласуется и с широко известными данными литературы [8–12]. Результаты лечения 17 пациентов с 1b генотипом HCV препаратом Альфапег® и Ливелом представлены в табл. 2.

Как свидетельствуют данные, приведенные в табл. 2, отмена препарата, обусловленная недостаточной эффективностью ПВТ (у 5 пациентов) была чаще, чем рецидивы после лечения (у 2). Отмена ПВТ с применением Альфапег® производилась согласно ранее существовавшим рекомендациям по оценке эффективности «двойной» ПВТ с применением только ПЕГ ИФН и РБВ [10]. Ни в одном случае Альфапег® не был отменен из-за серьезных побочных действий препарата.



Таблица 2

Результаты противовирусной терапии (ПВТ) пациентов с 1b генотипом HCV препаратом Альфапег® и Ливелом

Количество пациентов, n	Достигли УВО (24 недели после окончания ПВТ)	Отмена ПВТ из-за отсутствия РВО (при снижении вирусемии <2 log за 12 недель)	Отмена ПВТ из-за отсутствия ответа на 24-й неделе при наличии частичного РВО (снижение вирусемии >2 log за 12 недель)	Вирусологический «прорыв» после 24-й недели	Рецидив после достижения НВВ (48 недель ПВТ)
Всего, n=17	10	2	2	1	2

Таким образом, в целом УВО был достигнут у 38 (81%) из всех 47 пациентов, получавших Альфапег®. Большинство (8 из 9) пациентов, не достигших УВО, были «сложными» и имели каждый минимум 2 негативных предиктора вирусологического ответа: выраженный фиброз печени (3 и больше по шкале METAVIR), высокую начальную вирусемию (>400 000 МЕ/мл), выраженный стеатоз печени и инсулинорезистентность, избыточную массу тела, не СС/ ТТ фенотип по ИЛ 28v у пациентов с 1b генотипом вируса.

Нами также была обобщена оценка переносимости по побочным реакциям/побочным явлениям при лечении препаратом Альфапег®. Результаты анализа переносимости по частоте остановки лечения, снижения дозы и побочным реакциям/побочным явлениям приведены в табл. 3.

На основании данных табл. 3 можно сделать вывод, что побочные реакции у 47 пациентов, получавших Альфапег®, были типичными для лечения пегилированными интерферонами с рибавирином и сопоставимы с таковыми при лечении другими пегилированными интерферонами [14]. Похожие результаты получили и в других клиниках Украины при лечении пациентов с ХГС с различными генотипами вируса препаратом Альфапег® [1, 6]. Так, при лечении Альфапегом и рибавирином 25 пациентов с ХГС БВО был получен в целом у 72 пациентов, а РВО – у 96%. При этом у пациентов, инфицированных 1b генотипом вируса, БВО достигали 68,4%, а РВО – 94,7%. Только один пациент из 19 с 1b генотипом вируса, у которого был выраженный фиброз печени, был расценен как неотвеччик на лечение [6].

Таким образом, на основании анализа динамики клинических проявлений, динамики общеклинических и молекулярно-генетических исследований, с учетом результатов применения Альфапег® в других клиниках Украины [1, 6] можно сделать следующие выводы по эффективности и безопасности применения отечественного пегилированного интерферона Альфапег® с рибавирином в лечении пациентов с ХГС 1b, 2-м и 3-м генотипов.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Альфапег® может применяться в сочетании с рибавирином для лечения взрослых пациентов с хроническим гепатитом С с достаточно высоким положительным результатом, особенно при 2-м и 3-м генотипах вируса (93,3% достижения УВО).
2. Его эффективность ниже у пациентов с 1b генотипом вируса, особенно при наличии двух и более негативных предикторов вирусосо-

**Таблица 3**

**Результаты анализа переносимости по частоте остановки лечения, снижения дозы и побочным реакциям/побочным явлениям**

Отмена по причине побочных реакций/побочных явлений				0
Снижение дозы Альфапег®				8
Снижение дозы Ливел + 1 кратковременная отмена				12
Побочные реакции/ побочные явления	Количество пациентов	Серьезная/несерьезная	Причинно-следственная связь	Комментарии
Анемия	12	Несерьезная	+ (с Ливелом)	Клинически значимая анемия, потребовала снижения дозы
Кашель	3	Несерьезная	+ (с Ливелом)	–
Гранулоцитопения	24	Несерьезная	+	Клинически значимая гранулоцитопения, потребовала снижения дозы
Другие гематологические нарушения	36	Несерьезная	+	–
Лихорадка/ гриппоподобный синдром	27	Несерьезная	+	–
Сухость кожи и слизистых оболочек	18	Несерьезная	+	–
Кожные высыпания	3	Несерьезная	+	–
Нарушения сна/ бессонница	3	Несерьезная	+	–
Алопеция	4	Несерьезная	+	–
Депрессия	3	Несерьезная	+	Не нуждалась в отмене исследуемого препарата, приняты меры – психологическая поддержка

логического ответа. Такие пациенты должны сразу получать «тройную» терапию с применением ПЕГ ИФН, РБВ и ППД новой генерации (софосбувир или симепревир), зарегистрированных в Украине.

3. Переносимость Альфапега была хорошей или удовлетворительной, количество и характер побочных явлений при его применении с рибавирином были типичными и сопоставимыми с таковыми при лечении другими ПЕГ ИФН.
4. Лечение Альфапегом имеет высокий комплаенс за счет удобного по частоте применения, имеет максимальную противовирусную эффективность за счет индивидуального подбора дозы.
5. Безопасность и эффективность лечения препаратом Альфапег®, очевидно, можно существенно увеличить при совместном применении с препаратами прямого противовирусного действия: софосбувиром (у пациентов со всеми генотипами HCV) и симепревиром (у пациен-

тов с 1-м и 4-м генотипами). Такое возможное применение препарата перспективно и нуждается в дальнейшем изучении, в том числе и с анализом предполагаемого экономического эффекта.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bobrova I. (2014) Al'fapeg – vitchiznyanij pegil'ovaniy interferon: vid znajomstva do zastosuvannya u skladnih hvorih na hronichnij gepatit C [Alfapeg – domestic pegylated interferon: from dating for use in high-risk patients with chronic hepatitis C]. *Gepatologiya*, vol. 3, no 25, pp. 4–20.
2. Galkovskaya G. (2014) Byt' ili ne byt' ukrainkoj nauke i tehnologii [To be or not to be Ukrainian Science and Technology]. *Ezhenedel'nik APTEKA*, vol. 955, no 34.
3. Golubovskaya O., Shkurba A., Pronyuk K. (2014) Rezul'taty otkrytogo issledovaniya po ocenke e'ffektivnosti i bezopasnosti preparata Al'fapeg® (peginterferon al'fa-2b rekombinantnyj cheloveka) u vzroslyh pri hronicheskom gepatite S v sostave kompleksnoj terapii (po ogranichennoj programme) [The results of open-label study evaluating the efficacy and safety of the drug Alfapeg® (recombinant human peginterferon alfa-2b) in adults with chronic hepatitis C in the complex therapy (accordingly the limited program)]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, vol. 3, no 10, pp. 48–54.
4. Golubovskaya O. (2015) Osobennosti primeneniya sovremennyh bezinterferonovyh shem lecheniya pacientov s hronicheskim gepatitom S, inficirovannyh 1-m genotipom virusa [Features of using modern interferon-free treatment regimens in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, vol. 3, pp. 7–21.
5. Golubovskaya O. (2015) Sovremennaya protivovirusnaya terapiya hronicheskogo gepatita S v Ukraine: dostupnost' i e'ffektivnost' [Modern antiviral therapy of chronic hepatitis C in Ukraine: the accessibility and effectiveness]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, vol. 4, pp. 7–16.
6. Kopcha V., Frolova E., Kadubec' O., Kopcha Yu. (2014) Dosvid zastosuvannya Al'fapegu pri hronichnomu gepatiti S [Experience with Alfapeg in chronic hepatitis C]. *Infekcijnij hvorobi*, vol. 3, no 77, pp. 93–94.
7. Poholenko Ya. (2008) Poluchenie i harakteristika otechestvennogo preparata interferona  $\alpha$ -2b c prolongirovannym harakterom dejstviya [Preparation and characterization of domestic preparation of interferon  $\alpha$ -2b c prolonged nature of the action]. *Ukrains'kij biohimichnij zhurnal*, vol. 80, no 6, pp. 34–39.
8. (2014) Rukovodstvo po klinicheskij praktike Evropejskoj asociacii po izucheniyu boleznej pecheni: lechenie virusnogo gepatita S [Guidelines for Clinical Practice of the European Association for the Study of Liver Diseases: treatment of hepatitis C virus]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, vol. 1, no 8, pp. 2–47.
9. Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoï ta vtorinnoï (specializovanoï) medicjnoï dopomogi doroslim ta dityam. Virusnij gepatit C [The unified health care for adults and children clinical protocol of primary and secondary (specialist). Viral hepatitis C] (Nakaz MOZ Ukraïni № 233 vid 2.04.2014), 39 p.
10. (2011) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*, vol. 55, Issue 2.
11. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology*. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>.
12. Camm`a C., Bona D. Di, Schepis F., Jenny Heathcote E., Zeuzem S., Pockros P.J., Marcellin P., Balart L., Alberti A., Craxi A. (2004) Effect of Peginterferon Alfa-2a on Liver Histology in Chronic Hepatitis C: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *HEPATOLOGY*, vol. 39, no 2, pp. 333–342.
13. Everson G.T., Balart L., Lee S.S., Reindollar R.W. (2008) Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 27, pp. 542–551.
14. Foster G.R. (2010) Pegylated Interferons for the Treatment of Chronic Hepatitis C: Pharmacological and Clinical Differences between Peginterferon-a-2a and Peginterferon-a-2b. *Drugs*, vol. 70, no 2, pp. 147–165.
15. New recommendations in the updated who guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis c infection World Health Organization 2016. <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en>. Int. March, 2016.