

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені Данила Галицького  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY  
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

БЛАГОДІЙНИЙ ФОНД «АНТИГЕПАТИТНИЙ ЦЕНТР ІМЕНІ С.П. БОТКІНА»  
CHARITABLE FOUNDATION "ANTI-HEPATIC CENTRE NAMED AFTER  
S.P. BOTKIN"

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

# ГЕПАТОЛОГІЯ HEPATOLOGIA

№ 3 (25), 2014

**Журнал зареєстрований в міжнародних базах даних: РИНЦ (Російський науковий індекс цитування), в Index Copernicus (7.14)**  
**Journal indexed in international databases: RSCI (Russian Science Citation Index) Index Copernicus (7.14)**

Львів – 2014

Lviv – 2014

## ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Б.А. Герасун

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.І. Вдовиченко (Львів)  
Ж.І. Возіанова (Київ)  
О.Б. Ворожбит (відповідальний секретар, Львів)  
І.С. Гайдаш (Луганськ)  
О.А. Голубовська (Київ)  
Р.Ю. Грицко (Львів)  
Б.С. Зіменковський (Львів)  
О.М. Зінчук (Львів)  
В.В. Колдунов (Дніпропетровськ)  
В.Ф. Марієвський (Київ)  
Г.А. Мартинюк (Рівне)  
Л.В. Мороз (Вінниця)  
А.І. Мостюк (Львів)  
Є.В. Нікітін (Одеса)  
Є.Я. Склярів (Львів)  
І.М. Шевчук (Івано-Франківськ)

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

М.А. Андрейчин (Тернопіль)  
І.А. Боброва (Київ)  
К.І. Бодня (Харків)  
Н.О. Виноград (Львів)  
Н.Б. Губергриц (Донецьк)  
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ)  
Г.М. Дубинська (Полтава)  
І.Л. Кляритська (Сімферополь)  
Т.Н. Лопаткіна (Москва, Росія)  
Ю.І. Мазур (Львів)  
В.П. Малий (Харків)  
М.І. Михайлов (Москва, Росія)  
М.С. Регеда (Львів)  
К.Л. Сервецький (Одеса)  
С.І. Ткачук (Львів)  
С.М. Федоренко (Львів)  
С.В. Федорченко (Київ)  
Н.В. Харченко (Київ)  
В.В. Чоп'як (Львів)

Рекомендовано до видання Вченою радою  
ЛНМУ імені Данила Галицького  
(протокол №08-ВР від 16.10.2014 р.)  
Здано на складання 22.10.14  
Підписано до друку 24.10.14  
Папір офсетний. Друк офсетний.  
Наклад 500 прим.

Заснований у 2008 р.  
Виходить щоквартально.  
ISSN 2070-8904

*Розповсюдження журналу через редакцію.*

## Свідоцтво про державну реєстрацію


Серія КВ № 13915-2888Р

*Відповідно до постанови ВАК України від 26 травня 2010 №1-05/4 журнал "Гепатологія" внесено до переліку фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини.*

## Засновники і видавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
Благодійний фонд "Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна".

## Адреса редакції:

Кафедра інфекційних хвороб ЛНМУ імені Д. Галицького,  
м. Львів, 79010, вул. Пекарська, 54.  
тел./факс: (032) 276-92-20  
e-mail: [hepatology@i.ua](mailto:hepatology@i.ua)  
[www.hepatology.org.ua](http://www.hepatology.org.ua)  
 [facebook.com/Gepatologia](https://www.facebook.com/Gepatologia)  
Зав. редакцією А.М. Задорожний

## Друк:

ФОП Прокопович С.А.  
e-mail: [machina\\_of\\_madness@yahoo.com](mailto:machina_of_madness@yahoo.com)

## Літературний редактор:

Ольга Дорошенко

## Технічний редактор:

Тарас Захарків

Матеріали друкуються українською та російською мовами.

Рукопис рецензується.

Редколегія залишає за собою право редагування.

За вірогідність інформації та реклами відповідають автори та рекламодавці.

У разі передруку – обов'язкове посилання на журнал.

## **EDITOR-IN-CHIEF**

B.A. Herasun

## **EDITORIAL BOARD**

V.I. Vdovychenko (Lviv)  
Zh.I. Vozianova (Kyiv)  
O.B. Vorozhbyt (executive secretary, Lviv)  
I.S. Haidash (Luhansk)  
O.A. Holubovska (Kyiv)  
R.Yu. Hrytsko (Lviv)  
B.S. Zimenkovskiy (Lviv)  
O.M. Zinchuk (Lviv)  
V.V. Koldunov (Dnipropetrovsk)  
V.F. Marievskiy (Kyiv)  
H.A. Martynjuk (Rivne)  
L.V. Moroz (Vinnytsya)  
A.I. Mostjuk (Lviv)  
Ye. V. Nikitin (Odessa)  
Ye.Ya. Sklyarov (Lviv)  
I.M. Shevchuk (Ivano-Frankivsk)

## **EDITORIAL COUNCIL**

M.A. Andreichyn (Ternopil)  
I.A. Bobrova (Kyiv)  
K.I. Bodnya (Kharkiv)  
N.O. Vynograd (Lviv)  
N. B. Huberhrits (Donetsk)  
B.M. Dykyi (Ivano-Frankivsk)  
H.M. Dubynska (Poltava)  
I.L. Klyarytska (Simferopol)  
T.N. Lopatkina (Moscow, Russia)  
Yu.I. Mazur (Lviv)  
V.P. Malyi (Kharkiv)  
M.I. Myhailov (Moscow, Russia)  
M.S. Reheda (Lviv)  
K.L. Servetskiy (Odessa)  
S.I. Tkachuk (Lviv)  
S.M. Fedorenko (Lviv)  
S.V. Fedorchenko (Kyiv)  
N.V. Harchenko (Kyiv)  
V.V. Chopyak (Lviv)

Recommended for publication by Scientific Council of  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Offset paper. Offset printing.  
Number of copies printed 500.

Founded in 2008.

Quarterly edition.

ISSN 2070-8904

*Distribution of the journal at editorial office.*

## **Certificate of state registration**


Series KB № 13915-2888P

*According to decree of Higher Attestation Commission of Ukraine from 26 May 2010, №1-05/4 journal "Hepatology" was included into the list of professional editions in Ukraine, where results of dissertation research for obtaining degrees of Doctor and Candidate in Medicine can be published.*

## **Founders and editor:**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
Charitable Foundation "Anti-Hepatic Centre named after S.P. Botkin"

## **Address of editorial office:**

Department of infectious diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
Lviv city, 79010, 54 Pekarska Street  
Tel/fax: (032) 276-92-20  
e-mail: [hepatology@i.ua](mailto:hepatology@i.ua)  
[www.hepatology.org.ua](http://www.hepatology.org.ua)  
 [facebook.com/Gepatologia](https://www.facebook.com/Gepatologia)  
Director of editorial office  
A.M. Zadorozhnyi

## **Print:**

Physical Enterprise S.A. Prokopovytch  
e-mail: [machina\\_of\\_madness@yahoo.com](mailto:machina_of_madness@yahoo.com)

## **Copy editor:**

Olga Doroshenko

## **Technical editor:**

Taras Zaharkiv

Materials are published in Ukrainian and Russian languages.

Manuscript is reviewed.

Editorial board may edit materials submitted.

Authors and advertisers are responsible for accuracy of information and advertisements submitted.

Reprinting is allowed with compulsory reference to the journal.

УДК 616.36-002.612.017.1.11-085

**АЛЬФАПЕГ– ВІТЧИЗНЯНИЙ ПЕГІЛЬОВАНИЙ ІНТЕРФЕРОН:  
ВІД ЗНАЙОМСТВА ДО ЗАСТОСУВАННЯ У СКЛАДНИХ ХВОРИХ  
НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

І.А. Боброва

Центр сімейної медицини УЛДЦ, м. Київ

*Ключові слова:* хронічний гепатит С, протівірусна терапія, пегільований інтерферон.

**АЛЬФАПЕГ– ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПЕГИЛИРОВАННЫЙ  
ИНТЕРФЕРОН: ОТ ЗНАКОМСТВА ДО ПРИМЕНЕНИЯ У ТРУДНЫХ  
БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

И.А. Боброва

В работе представлен первый опыт клинического применения отечественного пегилированного интерферона Альфапега для протівовирусного лечения трудных пациентов с хроническим гепатитом С.

*Ключевые слова:* хронический гепатит С, протівовирусная терапия, пегилированный интерферон.

**ALFAPEG – INDIGENOUS PEGYLATED INTERFERON: FROM  
ACQUAINTANCE TO USING FOR TREATMENT DIFFICULT  
PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**

I.A. Bobrova

Article considers first results of clinical using indigenous pegylated interferon Alfapeg for antiviral treatment of difficult patients with chronic hepatitis C.

**Key words:** chronic hepatitis C, antiviral treatment, pegylated interferon.

**Вступ.** За оцінками ЄРБ ВООЗ, інфікованість HCV у світі приблизно в 10 раз перевищує ВІЛ [1]. МОЗ України вважає, що в країні хворих на вірусний гепатит С у п'ятеро більше, ніж хворих на СНІД, та у 5-6 разів більше, ніж носіїв ВІЛ (сайт МОЗ України). Україну відносять до країн з середньою розповсюдженістю HCV-інфекції – біля 3% населення вважаються інфікованими, що становить до 1,2 млн. українців [1]. Але, за прогнозами фахівців, насправді ця цифра може досягати 5-8% [2-4]. Такі прогнози підтвердили результати скринінгу на RNA HCV (Real Time, якісний тест), який здійснився в Центрі сімейної медицини УЛДЦ восени 2013 року за підтримки громадської організації «Зупинимо гепатит».

За умовами скринінгу, 1187 бажаючих без попереднього гепатологічного анамнезу пройшли безкоштовну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) на вірус гепатиту С: у 88 осіб RNA HCV виявилася позитивною, що становить 7,41% обстежених, і всі вони в перспективі підлягають противірусному лікуванню (власні дані).

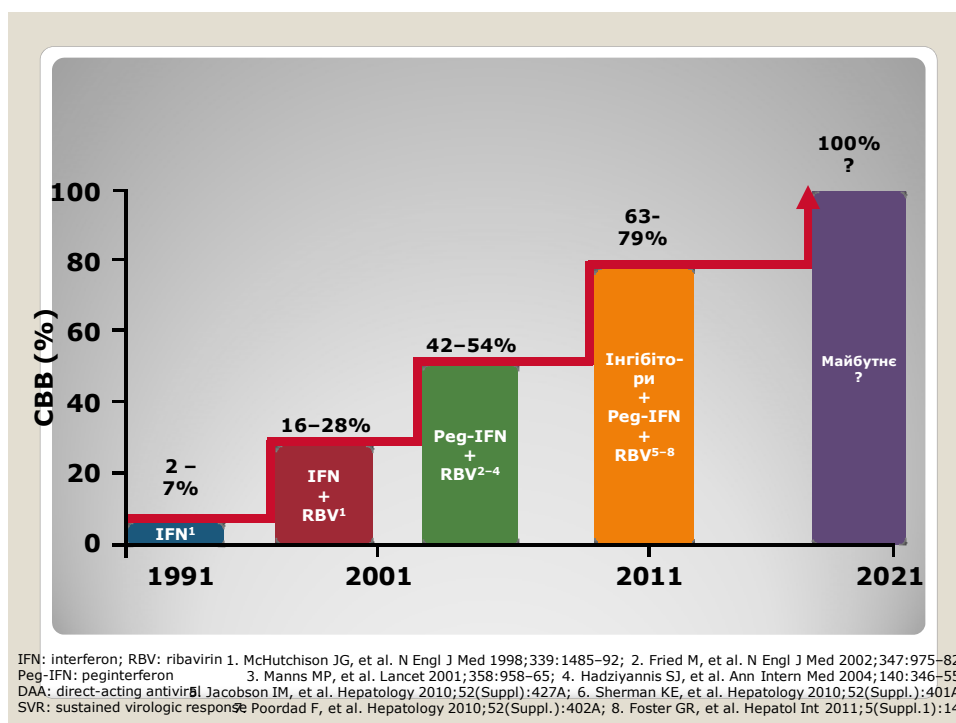
Офіційна статистика МОЗ України стосовно гепатиту С із-за кола чинників є неповною. Проте, і вона реєструє зростання захворюваності на хронічний гепатит С протягом останніх років, що привернуло увагу керівництва держави і стимулювало процес розробки та затвердження відповідної державної програми в 2013р. (таб.1).

**Захворюваність на гострий та хронічний гепатит С в Україні  
(статистика МОЗ)**

Нозологічна форма	2010 р. абс./на 100 тис.	2011 р. абс./на 100 тис.	2012 р. абс./на 100 тис.	2013 р. абс./на 100 тис.
Гострий гепатит С	777 / 2,05	690 / 1,83 ↓	635 / 1,39 ↓	
Хронічний гепатит С	4383 / 11,57	4903 / 13,0 ↑	5238 / 11,49 ↑	7520 / 16,6 ↑

**Альфапег - 3 десятиліття успішної роботи українських вчених**

Перспектива лікування хронічних вірусних гепатитів залежить насамперед від ресурсу і потенціалу противірусних засобів, які є в арсеналі у лікарів (рис. 1). Арсенал для лікування гепатиту С постійно, а в останні роки навіть стрімко поповнюється за рахунок створення великої кількості нових препаратів з різних груп інгібіторів (інгібітори протеаз та полімераз, N<sub>5</sub>5A-інгібітори) [5,6,7], що, безумовно, сприятиме подоланню інфекції [8-13].



*Рисунок 1. Історія та еволюція противірусної терапії (ПВТ) хронічного гепатиту С (СВВ-стійка вірусологічна відповідь) [14-19].*

Однак, комбінована протівірусна терапія (ПВТ) із застосуванням препаратів пегільованих інтерферонів (ПЕГ-ІФН) на сьогодні залишається терапією «першої лінії», згідно рекомендацій ВООЗ, AASLD, EASL та національних протоколів [20-23]. Численні переваги пегілювання ґрунтовно доведені [24-27]. Пегільований інтерферон за рахунок приєднання хімічно інертної молекули поліетиленгліколю до лінійного ІФН набуває збільшення молекулярної маси і, як наслідок, більш тривале – пролонговане перебування в організмі (рис. 2).



Рисунок 2. Переваги пегілювання інтерферонів (ІФН): фармакокінетика інтерферону-альфа.

До інших переваг пегілювання можна віднести: захист від ферментативного руйнування, підвищення фізіологічної та хімічної стійкості за рахунок формування «водяної хмари», що захищає молекулу від впливу нейтралізуючих антитіл та компліменту [28-30]. Тому розробка та виробництво

першого українського пегільованого інтерферону Альфапегу є своєчасним продуктом вітчизняної науки [31, 32].

Незважаючи на багатопроблемне становище научної сфери, в країні існують центри, робота яких визнається у світі. До таких можна віднести Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, де в 1989 році виникла біотехнологічна науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек». «Інтерфармбіотек» займається промисловим виробництвом рекомбінантного ІФН людини з середини 90-х років. Компанія самостійно виконує повний виробничий цикл - мікробіологічний біосинтез, очистку рекомбінантних білків та виготовлення готової лікарської форми. Робота компанії від початку була присвячена створенню генно-інженерних технологій отримання рекомбінантних білків (стрімкий розвиток яких розпочався ще у 1970-і роки) та їх виробництву для лікувальних цілей [30]. До цієї роботи підключилась і група під керівництвом члена-кореспондента Національної академії наук і академіка Національної академії медичних наук професора В. Кордюма, яка власно і стала «творцем» Альфапегу.

Взагалі розвиток генно-інженерних технологій відбувався у двох напрямках: з використанням плазмід (маленьких молекул ДНК) и фага  $\lambda$  (лямбда). Головна мета технології полягає у накопиченні в клітинах найбільшої кількості цільового продукту. Більшість наукових центрів стали частіше використовувати в своїх розробках плазмиди як дещо простіший шлях. Така, технологія супроводжувалась утворенням значної кількості молекул побічного рекомбінантного білка з неправильною структурою, від якого виявилось досить складно позбутися. Саме він призводив до підвищення імуногенності препарату [24-26] та збільшення кількості і враженості ускладнень автоімунного характеру.

Унікальна авторська технологія вітчизняних науковців створення рекомбінантних білків «Інтерфармбіотек» включає використання бактеріофагів для отримання високоочищеної субстанції (чистота субстанції – неменше 97%).



Альфапег створений по запатентованій технології фагозалежного суперсинтезу на основі розробки парентерального ІФН «Альфарекин» з великим позитивним досвідом безпечного застосування в Україні [28-31]. Ця інноваційна методика захищена численними авторськими свідоцтвами, в тому числі патентами США. Український ПЕГ-ІФН виробляється згідно вимогам виробничої практики GMP з дотриманням світових стандартів і пройшов реєстрацію в 2012 р. відповідно до Порядку проведення державної реєстрації медичних імунобіологічних препаратів в Україні, що затверджений Наказом МОЗ України від 6.12.2001 р. № 486 [32]. Популяризацією препарату на ринку займається сучасна вітчизняна фармакоманія «Валартін Фарма».

**Результати випробування препарату.** Офіційні результати досліджень Альфапегу свідчать, що його фармакокінетичні характеристики знаходяться на одному рівні з імпортними аналогами, однак є і певні розбіжності [28-31], висвітлені в таблиці 2.

Таблиця 2.

**Порівняльна характеристика пегільованих інтерферонів (ПЕГ-ІФН)  
різного виробництва**

<b>Характеристики препаратів</b>	<b>Пегасис / Швейцарія</b>	<b>Пегінтрон / США</b>	<b>Альфапег / Україна</b>
Діюча речовина та дози (мкг)	ПЕГ-ІФН $\alpha$ -2a 135/180	ПЕГ-ІФН $\alpha$ -2b 50/80/100/120/150	ПЕГ-ІФН $\alpha$ -2b 50/80/ <b>100</b> / <b>120</b> /150
Маса молекули	40 кДа	12 кДа	20 кДа (суміш комп. з масою 40 і 60 кДа - 9/1)
Структура ПЕГ	гіляста	Лінійна	Лінійна суміш моно- та діпегільованої форми
C <sub>max</sub>	72-96 годин	15-44 годин	15-44 годин
Час збереження терапевтичної концентрації	50-140 годин	80-94 годин	63-116 годин
T <sub>1/2</sub> одноразової дози	80 годин	40 годин	до 48 годин

Головні розбіжності вітчизняного та іноземних аналогів ПЕГ-ІФН стосуються: по-перше, маси молекули Альфапегу, яка становить 20 кДа, до того ж він включає суміш компонентів з масою 40 та 60 кДа у певній пропорції

(9/1); по-друге, структура молекули уявляє з себе лінійну суміш моно- та діпегільованої форми (Таб.2). Крім діючої речовини – «інтерферону альфа-2 $\beta$  рекомбінантного людини пегільованого», препарат містить допоміжні речовини (маніт, гліцин, натрію гідрофосфат безводний) [28].

*Від розробки до клінічного застосування у складних хворих на гепатит С.* Сучасна доказова база ефективності та переносимості нових препаратів інтерферону не можлива без «портфеля» клінічних досліджень. Така база відносно Альфапегу продовжує формуватися, але в «портфелі» вже є «Відкрите дослідження з оцінки ефективності та безпечності препарату Альфапег (пегінтерферон альфа-2 $\beta$ ) у дорослих, хворих на хронічний вірусний гепатит С у складі комплексної терапії (за обмеженою програмою)», яке здійснювалося на кафедрі інфекційних хвороб НМУ (куратор дослідження – зав. кафедри, професор О.А.Голубовська, Головний позаштатний інфекціоніст МОЗ). За результатами дослідження, при застосуванні Альфапегу у пацієнтів з генотипами 2 та 3 HCV стійка вірусологічна відповідь була досягнута у 93,3% (28 осіб) при добрій та задовільній переносимості.

Таким чином, Альфапег доповнив арсенал противірусних засобів «першої лінії» для терапії гепатиту С. Далі перед клініцистами постає запитання: кого і коли лікувати? А точніше, кого лікувати, а кому лікування можна відкласти?

В цілому кандидатів для противірусної терапії ХГС можна розподілити на 3 групи [28-31]:

- *1 група. Пацієнти з високим ризиком розвитку ЦП і ГЦК:*
  - Стійко збільшений рівень АЛТ (> 2-3 N)
  - Помірна або висока гістологічна активність (A<sub>3,4</sub>, METAVIR)
  - Значний фіброз (F<sub>2,4</sub>, METAVIR)
  - Цироз печінки компенсований (клас А за Чайлд-Пью)

- Наявність деяких позапечінкових проявів HCV-інфекції (кріоглобулінемічний синдром/ васкулит, гломерулонефрит, онко-гематологічна патологія, ± тиреоїдні ускладнення, червоний плаский лишай та інші)

● *2 група. Пацієнти із значною вірогідністю успішного лікування:*

- Інфіковані 2-3 генотипами вірусу

- З низьким вірусним навантаженням (< 400 000 МЕ/мл)

- При відсутності мікст- та ко-інфекції

- З встановленою (відомою) невеликою тривалістю хвороби (до 3 років)

● *3 група. Хворі, що наполягають на лікуванні*

На мою думку, до цього переліку слід додати:

- пацієнтів з наявністю в сімейному анамнезі цирозу або раку печінки, навіть іншої етіології або невстановленого генезу (особливо у батьків або родичів першої лінії);

- пацієнтів з предикторами швидкого прогресування фіброзу, в тому числі генетичними.

У клінічній практиці такі питання визначають національні протоколи. За останні роки в Україні були розроблені три протоколи по гепатиту С [33-35]:

● у 2007р. підготовлений «Протокол діагностики та лікування хронічного вірусного гепатиту С у дітей» (Наказ МОЗ України від 10.08.2007 № 471), в ньому маленьким пацієнтам рекомендована комбінована терапія ПЕГ-ІФН  $\alpha$ -2b+рибавірином;

● в 2008р. виходить протокол стосовно коінфікованих пацієнтів – «Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту с у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію» (Наказ МОЗ України від 30.12.2008 № 826), який затверджував для лікування ПЕГ-ІФН  $\alpha$ -2a та ПЕГ-ІФН  $\alpha$ -2b з рибавірином;

● 2 квітні 2014р. Наказом МОЗ України №233 затверджений протокол, який охоплює одночасно хворих на гепатит С дітей, дорослих та ко-інфікованих під назвою “Уніфікований клінічний протокол

первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С” (надалі УКП), що також наголошує пегільовані інтерферони і рибавірин у якості головних лікувальних засобів.

Останній документ чітко регламентує алгоритми діагностики та лікування пацієнтів з різними генотипами HCV, обмежує покази та протипокази до терапії і її обсяг. В першу чергу такі межі стосуються хворих, які лікуються за державними програмами та за бюджетний кошт (регіональні програми по вірусним гепатитам, бюджет НАМН України).

В УКП покази та протипокази до лікування гепатиту С об'єднані в підрозділі 4.6.1 [35]:

1. Наявність позитивної RNA HCV (+);
2. Виразний фіброз -  $F \geq 2$  (METAVIR) та наявність некрозоzapальних змін у тканині печінки незалежно від рівня трансаміназ;
2. Відсутність автоімунних, неврологічних, психічних захворювань та некомпенсованих хвороб внутрішніх органів;
3. ПВТ призначається з урахуванням: генотипу, ураження печінки, обтяжуючих факторів, вірусологічної відповіді та побічних реакцій.

В результаті з державної програми по гепатитам ( $\pm$  і з регіональних програм) практично «випадають» хворі з невираженим фіброзом – F0-F2, складні хворі в плані супутньої патології та хворі, що «наполягають на лікуванні». Але такі хворі можуть отримувати протівірусну терапію за власний кошт.

Для підтвердження наводимо декілька прикладів власного досвіду застосування Альфапегу в комбінованій терапії складних пацієнтів з ХГС:

- у одного хворого М., 59 р. з генотипом 1b HCV здійснюється повторне лікування після невдалого попереднього курсу (вірусологічний рецидив);

- другий випадок стосується пацієнта Ч., 33р., у якого ПВТ відбувається на обтяженому тлі (2 група інвалідності з приводу двобічного коксартрозу + програма замісної терапії метадонам).

**Клінічне спостереження №1.** Хворий М., 59 років, діагноз: ХГС з помірною біохімічною активністю, RNA HCV(+), генотип 1в (амб./картка №2502/11), F 1-2 (Фібротест). Перебіг спокійний, без позапечінкових проявів.

В грудні 2011 року розпочав 48-тижневий курс комбінованої ПВТ - Пегасис-180мкг+копегус-1000 мг/д (Таб.3). Процес лікування перебігав без критичних побічних ефектів. Через 12 тижнів отримана повна вірусологічна відповідь з негативізацією RNA HCV (-), яка зберігалась до кінця ПВТ (таб.3). Однак, через 4 місяці після закінчення ПВТ зафіксований вірусологічний рецидив. Лабораторні показники швидко погіршились - на 15.03.13р. вони становили: АлАТ-192 U/l, АсАТ- 100 U/l, заг. білок 82,3g/l, ГГТ-64 U/l, лужна фосфатаза-85 U/l, заг. білірубін - 18,2μmol/l, RNA HCV  $1,2 \times 10^5$  IU/ml. За даними ультрасонографії органів черевної порожнини виявлений супутній калькульозно-поліпозний холестероз жовчного міхура з наявністю поодинокого конкременту 6 x 7мм та двох поліпів 4-5мм, печінка збільшена переважно за рахунок лівої частки до 2 см (права частка+1см), коса не збільшена 105мм x 34мм. Застосування гепатопротекторів (послідовні курси урсофальку/урсолізіну, ербісолу в/м, антралю та біциклолу за схемою) не дало ефекту.

При дообстеженні поліморфізму гена інтерлейкіну 28В встановлено:

по локусу rs 12979860 - генотип С/Т, імовірність успіху ПВТ при якому становить  $\approx 39\%$ .

Пацієнту була рекомендована повторна високовартісна потрійна терапія з боцепревіром (Віктрелісом), реалізація якої виявилася неможливою.

Тому запропонований курс Альфапегу-120 мкг (вага хворого 74,5кг)+рибавірин/лівел-1200мг/д тривалістю 72 тижні. Контрольні аналізи 11.04.2014р. - через 4 тижні повторної ПВТ зафіксували повну біохімічну

відповідь з нормалізацією амінотрансфераз (АлАТ-36 U/l, АсАТ- 30 U/l) та часткову вірусологічну відповідь зі зниженням RNA HCV до  $7,6 \times 10^3$  IU/ml, в загальному аналізі крові відмічений лише лімфоцитоз (56,4%) без цитопенічних змін (таб.3).

Таблиця 3.

**Лабораторний моніторинг хворого Валерія М., 59р. протягом першого та повторного курсів лікування (ПВТ), діагноз: Хронічний гепатит С, RNA HCV+, gen.1b, F1-2, поліморфізм ІL 28b-C/T**

Показники	1 курс ПВТ - 18.11.11-4.11.12р. Пегасис-180 + коп.1000 (ріст-173см, вага 73 кг, а потім 72кг)					2 курс ПВТ – Алфапег-120+лівел 1200-1000 (вага 74,5 →72,5кг)			
	До ПВТ	4 тиж. ПВТ	12 тиж.	Кінець ПВТ	Ч/з 16 тиж. після	До ПВТ	4 тиж. ПВТ	12тиж. ПВТ	24тиж.
RNA HCV/МО/мл	$4,8 \times 10^6$	$5,41 \times 10^3$	(-) н/в	(-) н/в	$1,2 \times 10^5$	$1,8 \times 10^4$	$7,6 \times 10^3$	277	(-) н/в
АЛТ /О/л	84	28	38	29	192	141	36	14	13
АСТ/О/л	50	29	37	27	100	78	30	25	20
Заг.білірубін/мкмоль/л	15,8	15,2		12,9	18,2	13,8	14,3	16,9	12,9
ГГТ/О/л	22	19		20	64	38	24	17	19
ANA	<0,5		<0,5			<0,5			0,9
Fe/мкмоль/л	30,14	27,03	22,5			26,4	27,86		
ТТГ/мкМО/мл	1,34	1,51	1,87	1,8		1,5		1,9	
Лейкоцити/ $\times 10^9$ кл/л	5,7	4,21	4,92	4,15		7,24	4,89	4,02	4,58
Тромбоцити/ $\times 10^9$ кл/л	224	235	194	191		337	272	254	255
Гемоглобін/г/л	143	129	131	128		153	127	109	124

*Примітка: н/в – не виявлено.*

*Через 12 тижнів терапії RNA зменшилась до 277 IU/ml, біохімічні тести залишались нормальними, а гематологічні показниками задовільними (лейкоцити- $4,02 \times 10^9$ кл/л, еритроцити- $3,62 \times 10^{12}$ кл/л, гемоглобін-109г/л, тромбоцити- $254 \times 10^9$ кл/л, лімфоцити-45,8%, ШОЕ-30 мм/год.). Перший від'ємний результат ПЛР отриманий через 16 тижнів лікування і він зберігається на момент останнього контрольного обстеження на 7-му місяці ПВТ, яка триває.*

Слід зазначити добру переносимість Альфапегу і мінімальний вплив на якість життя - пацієнт залишається працездатним та бадьорим: немає ознак депресії та астенизації, цитопенічних проявів, поменшала гепатомегалія.

*Друге спостереження стосується хворого Ч., 33 р., який в 2004 році перехворів на гострий гепатит С, лікувався в інфекційному стаціонарі. З 2011р. знаходиться на програмі замісної терапії метадоном. Ситуація додатково ускладнилась за рахунок приєднання двобічного коксартрозу з больовим синдромом (встановлена 2 група інвалідності). На момент першого обстеження 29.04.2014р. діагноз: Хронічний гепатит С з ознаками біохімічної активності, фаза вірусологічної активації (3120 МО/мл), генотип 3a/b, F-2 (Фібротест), маркери HBV та HIV від'ємні. Незважаючи на супутню патологію, пацієнт та його родина прийняли рішення на користь протівірусного лікування гепатиту С у межах фінансових можливостей. Таким межам відповідав саме Альфапег (+рибівірин/лівел). При передлікувальному «тестуванні» визначено незначне зниження показника тиреотропного гормону (ТТГ) – 0,263 мкМО/мл, однак, за результатами ультрасонографії щитоподібної залози, дослідження вільних тироксину та трийодтиронину, антитиреоїдних антитіл тиреоїдна патологія виключена. ПВТ розпочата 28.05.14р.: Альфапег-120 мкг на тиждень+рибавірин (лівел) 1200 мг на день. Через 4 тижні лікування зафіксована швидка вірусологічна відповідь на тлі помірної лейкопенії- $3,4 \times 10^9$  кл/л (таб. 4).*

Таблиця 4.

**Лабораторний моніторинг хворого Ч., 33 р. в контрольні терміни комбінованої протівірусної терапії (ПВТ) з застосуванням Альфапегу, діагноз: Хронічний гепатит С, RNA HCV+, gen. 3a/b, F2.**

Термін обстеження	До ПВТ	4 тиж. ПВТ	12 тиж. ПВТ/1.09.2014р.	ПВТ триває
RNA HCV (МО/мл)	3120	(-) н/в	(-) н/в	
АЛТ (О/л)	87	22,0	25,4	
АСТ (О/л)	55	26,8	28,4	
Заг. білірубін (мкмоль/л)	19,5	9,0	10,0	
ГТТ (О/л)	219		121	

ANA	<i>н/в</i>		<i>н/в</i>	
ТТГ (мкМО/мл)	<i>0,263</i>	<i>0,293</i>	<i>0,362</i>	
Т-4 вільний (нг/дл)	<i>N</i>		<i>1,4 (N)</i>	
АТТГ (МО/мл)	<i>N</i>		<i>&lt; 20,0 (N)</i>	
АТТПО (МО/мл)	<i>N</i>		<i>&lt; 12,3 (N)</i>	
Лейкоцити ( $\times 10^9$ кл/л)	<i>4,1</i>	<i>3,4</i>	<i>4,0</i>	
Тромбоцити ( $\times 10^9$ кл/л)	<i>171</i>	<i>164</i>	<i>150</i>	
Гемоглобін (г/л)	<i>150</i>	<i>148</i>	<i>153</i>	

*Примітка: н/в – не виявлено.*

В наступний контрольний термін – 12 тижнів: швидка подовжена (розширена) вірусологічна відповідь триває, кількість лейкоцитів відновилаь.

### **Висновки:**

1. Пегінтерферон-альфа на сьогодні залишається препаратом першої лінії для лікування ХГС згідно міжнародним рекомендаціям та національним протоколам.

2. Вітчизняний ПЕГ-ІФН Альфапег виробляється по запатентованій технології фагозалежного суперсинтезу і відповідає вимогам GMP.

3. Перший досвід свідчить, що Альфапег може застосовуватись для лікування та «переліковування» хворих на хронічний гепатит С з позитивним результатом (генотип 1b, вірусологічний рецидив, супутня патологія).

4. Переносимість Альфапегу задовільна, за попередніми даними, цитопенічний синдром маловиражений.

Подальші дослідження тривають.

### **Література**

1. Европейское региональное бюро ВОЗ (2013). Центр СМІ. Гепатит С. /Информационный бюллетень №164 (обновлен в июле 2013г.).
2. Герасун Б.А. Вірусний гепатит /ЛНМУ ім.Д.Галицького, 2009.– 260с.
3. Вирусные гепатиты (в схемах, таблицах и рисунках) / Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун и др. – Львов: КВАРТ, 2012. – 118 с.



4. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А., Шагінян В.Р., Рубан О.М. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні//Профілактична медицина. – 2011. - №1.-С. 9-17.
5. Sherman K. Применение теллапревира для комбинированной противовирусной терапии в зависимости от ответа у пациентов с HCV-инфекцией//Клиническая гепатология. – 2011. - № 7(3). – С. 24-30.
6. Hezode C. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders / C.Hezode, C.Dorival, F.Zoulim (et al.) // J.Hepatology, Abstract. – 2012. - V. 56(N2) Suppl. - S. 4.
7. Sarrazin C. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection/C.Sarrazin, C.Hedose, S.Zeuzem, J.M.Pawlotsky // J. Hepatology. – 2012. - V. 56(1). - S. 88-100.
8. Thuy P.T. Comparison between the two peginterferons alfa in the treatment of chronic hepatitis C / P.T. Thuy, H.T. Dat // Hepatol. – 2007. – N 46 (4 Suppl. 1).-S. 387A-8A.
9. Hashemi N. Safety of peginterferon in the treatment of chronic hepatitis C/N.Hashemi, S.Rossi, V.J.Navarro et al. // Expert Opin. Drug Saf. – 2008. – N7(6).-S.771-781.
10. Nayman Alpat S. Effect of pegylated interferon treatments for chronic active hepatitis C on quality of life / Alpat S. Nayman, G. Usluer, H. Yavuz et al. // J.Chemother. – 2008. – N 20 (1). - S. 101-105.
11. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита С: этапы развития / Д.Т.Абдурахманов // Клиническая гепатология. – 2009. - № 2. –С. 26–33.
12. Ferenci P. Пегилированный интерферон и рибавирин при хроническом гепатите С, роль комбинированной терапии сегодня, завтра и в будущем/ P.Ferenci//Клиническая гепатология. – 2009. - №1. - С. 51–61.

13. McHutchison J.G. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection / J.G. McHutchison, E.J. Lawitz, M.L. Shiffman et al. // N. Engl. J. Med. - 2009. - V.361. - S. 580-593.
14. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Schiffman ML, Lec WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, et al. Interferon alfa-2b done v in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C//New Engl. J. Med. - 1998. -V. 339, N 21. - P. 1485-1492.
15. Fried M.W. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. // N. Engl. J. Med.-2002. – N 347 (13). - P. 975-982.
16. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: Randomized trial // Lancet. - 2001. - Vol.358. - P. 958-965.
17. Hadziyannis S.J., Sette H.J., Morgan T. R, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // Ann. Intern. Med. - 2004. - Vol. 140. - P. 346-355.
18. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405-2416.
19. Sherman K. et al. Применение теллапревира для комбинированной противовирусной терапии в зависимости от ответа у пациентов с HCV-инфекцией // Клиническая гепатология. – 2011. - № 7(3). – С. 24-30.
20. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection/ A.Craxi // J.Hepatol. - 2011. - V.55.-N2. (Epub. ahead of.print).
21. Руководство Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени: лечение инфекции вирусного гепатита C/Сучасна гастроентерологія.-Частина 1: - 2011. - № 6. - С. 7-17; Частина 2: - 2012. - №1. - С. 7-18; Частина 3: - 2012. -№2. – С. 7-16.

22. Руководство по клинической практике Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение вирусного гепатита С/Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. - № 1(08). – С. 2-47.
23. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).
24. Foster G.R. Pegylated interferons: chemical and clinical differences / G.R.Foster // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2004. – N 20 (8). - S. 825-30.
25. Veronese F.M. The impact of PEGylation on biological therapies/F.M.Veronese, A.Mero // BioDrugs. - 2008. – N 22 (5). - S. 315-329.
26. Bailon P., Won CY. PEG-modified biopharmaceuticals / P. Bailon, C.Y. Won // Expert.Opin.Drug Deliv. - 2009. - N6 (1). - S. 1-16.
27. Foster G.R. Pegylated Interferons for the Treatment of Chronic Hepatitis C: Pharmacological and Clinical Differences between Peginterferon-a-2a and Peginterferon-a-2b / Graham R. Foster // Drugs. - 2010. - N7 0 (2). - S. 147-165.
28. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Альфапег.
29. Похолоенко Я.А. и соавт. Получение и характеристика отечественного препарата интерферона  $\alpha$ -2b с пролонгированным характером действия// Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80. - № 6.
30. Галковская Г. Быть или не быть украинской науке и технологии / Еженедельник АПТЕКА. - 2014. - № 955 (34).
31. Инструкция по применению препарата Альфарекин.
32. Свідоцтво про державну реєстрацію МОЗ України №886/12-300200000 від 5 жовтня 2012 р.
33. Протокол діагностики та лікування хронічного вірусного гепатиту С у дітей (Наказ МОЗ України від 10.08.2007 № 471).
34. Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію (Наказ МОЗ України від 30.12.2008 № 826).

35. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С” (Наказ МОЗ України №233 від 2.04.2014) - 39с. та Додатки (9 штук).