

УДК [616.36-002/12:578.891]-085.339

## Пегилированный интерферон $\alpha 2a$ в лечении хронического гепатита С

П.О. Богомолов<sup>1</sup>, С.В. Коблов<sup>1</sup>, А.О. Бугверов<sup>2</sup>, М.В. Мациевич<sup>1</sup>,  
О.С. Кузьмина<sup>1</sup>, Н.А. Барсукова<sup>1</sup>, Н.В. Дубинина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Московский областной гепатологический центр,

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

### Pegylated interferon $\alpha 2a$ in treatment of chronic hepatitis C

P.O. Bogomolov<sup>1</sup>, S.V. Koblov<sup>1</sup>, A.O. Buyeverov<sup>2</sup>, M.V. Matsiyevich<sup>1</sup>, O.S. Kuzmina<sup>1</sup>,  
N.A. Barsukova<sup>1</sup>, N.V. Dubinina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow regional hepatological center,

<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian Federation Ministry of Health and Social Development

**Цель исследования.** Проанализировать опыт применения ПегИФН- $\alpha 2a$  (Пегасис®) в составе комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) в рамках Московской областной региональной программы по лечению вирусных гепатитов.

**Материал и методы.** С 2008 по 2011 г. пролечено 369 человек, из них с ХГС – 292. В группе преобладали мужчины – 202 (54,74%), женщин было 167 (45,26%), средний возраст составил 41,1 года. До начала терапии 88,3% пациентов была выполнена пункционная биопсия печени, у 77 больных диагностирован цирроз. У 227 пациентов выявлен 1-й генотип HCV, генотип 2 – у 24, генотип 3 – у 41.

**Результаты.** Устойчивый вирусологический ответ (УВО) после окончания противовирусной терапии определялся у 70,1% больных. Статистически достоверные различия между группами, достигшими и не достигшими УВО, выявлены по полу, индексу массы тела, генотипу вируса. Из наиболее часто наблюдавшихся нежелательных эффектов терапии отмечены анемия, лейкопения, тромбоцитопения, тиреопатия и депрессия.

**Выводы.** Наблюдение за пациентами с ХГС, которым проводилась терапия ПегИФН- $\alpha 2a$  и рибавирином в Московском областном гепатологическом центре, свидетельствует о высоком профиле ее эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, пегилированный интерферон  $\alpha 2a$ , лечение.

**Aim of investigation.** To analyze experience of pegIFN- $\alpha 2a$  (Pegasys®) application at combined antiviral therapy of chronic hepatitis C (CHC) within the framework of the Moscow regional regional program on viral hepatitis treatment.

**Material and methods.** Overall 369 patients underwent treatment since 2008 to 2011, of them 292 patients – with CHC. Male patients prevailed in the studied group – 202 (54,74%), female patients – 167 (45,26%), mean age was 41,1 years. Prior to therapy onset needle liver biopsy was carried out in 88,3% of patients, subsequently liver cirrhosis was diagnosed in 77 patients. In 227 of patients the 1-st HCV genotype was revealed, 2<sup>nd</sup> genotype – in 24, 3<sup>rd</sup> genotype – in 41 cases.

**Results.** Sustained virologic response (SVR) after the termination of antiviral therapy was achieved in 70,1% of patients. Statistically significant differences by gender, body mass index, virus genotype were revealed between groups which have achieved and not achieved SVRs. Anemia, leukopenia, thrombocytopenia, thyropathy and depression were marked as the most frequent undesirable treatment effects.

**Conclusions.** Follow-up of CHC patients, treated by pegIFN- $\alpha 2a$  and ribavirin in the Moscow regional hepatological center, testifies its high efficacy and safety profile.

**Key words:** chronic hepatitis C, pegylated interferon  $\alpha 2a$ , treatment.

Богомолов Павел Олегович – кандидат медицинских наук, руководитель Московского областного гепатологического центра. Контактная информация: hepatology@monikiweb.ru; Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 8

Bogomolov Pavel O. – MD, head of the Moscow regional hepatological center.

Contact information: hepatology@monikiweb.ru; Moscow, Schepkin street, 61/2, bld. 8

Несмотря на проводящиеся в последние годы многочисленные клинические испытания прямых противовирусных агентов в лечении *хронического гепатита С* (ХГС), именно *пегилированный интерферон  $\alpha$*  (ПегИФН- $\alpha$ ) остается основой *противовирусной терапии* (ПВТ) согласно всем международным рекомендациям. Стандартный ИФН- $\alpha$  сохраняет свои позиции для некоторых категорий пациентов — по крайней мере, в России [1–3]. Однако применение ПегИФН- $\alpha$  в комбинации с рибавирином демонстрирует наиболее высокую частоту достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) вне зависимости от генотипа, вирусной нагрузки, степени фиброза и других исходных параметров [4–7, 10].

По данным крупнейшего мета-анализа, частота УВО у инфицированных *вирусом гепатита С* (HCV) с 1-м генотипом и высокой вирусемией (более 600 000 МЕ/мл, или 2 000 000 копий/мл) составила 53% при применении ПегИФН- $\alpha$  и 41% при использовании стандартного ИФН- $\alpha$  в комбинации с рибавирином ( $p < 0,003$ ). В случае низкой вирусемии эти значения составили 62 и 52% соответственно ( $p < 0,04$ ) [11]. Препараты с прямым противовирусным эффектом входят в новые схемы в качестве третьего компонента, тогда как осторожные прогнозы в отношении «безинтерфероновой эры» в лечении ХГС явно не рассчитаны на ближайшее будущее.

Действие двух имеющихся на фармацевтическом рынке ПегИФН- $\alpha$  —  $\alpha 2a$  и  $\alpha 2b$  — сравнивалось в многочисленных исследованиях разного дизайна. Одни из них продемонстрировали равную эффективность препаратов [9], в то время как в других более высокая частота достижения УВО наблюдалась при назначении ПегИФН- $\alpha 2a$  [6].

Реализуемая с 2008 г. Московская областная региональная программа по лечению вирусных гепатитов позволила накопить солидный опыт применения ПегИФН- $\alpha 2a$  (Пегасис®) в составе комбинированной противовирусной терапии больных ХГС. Ниже следует подробный анализ рассматриваемой популяции пациентов и приводятся результаты их лечения.

## Материал и методы исследования

С 2008 по 2011 г. пролечено 369 человек, из них с ХГС — 292. Большинство пациентов (88,3%) до начала ПВТ была выполнена пункционная биопсия печени. У 43 больных (11,7%) гепатобиопсия не проводилась по причине наличия противопоказаний (коагулопатия, тромбоцитопения).

Методы исследования включали изучение следующих данных:

- сбор анамнеза с использованием опросника для исключения алкогольной зависимости;
- клинический анализ крови;

- биохимический анализ крови;
- коагулограмма;
- маркеры вирусных гепатитов В, С, D;
- маркеры тетауризмозов (церулоплазмин, ферритин,  $\alpha 1$ -антитрипсин);
- липидный спектр крови;
- количественное определение вируса гепатита С для ПЦР-анализатора «Cobas Amplicor» (Cobas Amplicor HCV Monitor Test), аналитическая чувствительность 200 копий/мл;
- ТТГ, свободный  $T_4$ ;
- гистологическое исследование биоптата печеночной ткани с определением индекса гистологической активности по Knodell и индекса фиброза по Ishak.

Распределение по генотипам вируса выглядело следующим образом: генотип 1 — у 227, генотип 2 — у 24, генотип 3 — у 41 пациента. У 77 больных на момент начала ПВТ диагностирован *цирроз печени* (ЦП), из них у 55 выявлен 1-й генотип HCV, у 3 — генотип 2, у 19 — генотип 3.

В группе обследуемых преобладали мужчины — 202 (54,74%), женщин было 167 (45,26%), средний возраст 41,1 года.

По гистологическим параметрам большинство пациентов характеризовались низкой гистологической активностью и отсутствием тяжелого фиброза: индекс гистологической активности составил в среднем 7,2 балла, индекс фиброза — 1,9 (мода 1).

Независимо от генотипа HCV вирусная нагрузка была, как правило, высокой — в среднем  $3,6 \times 10^6$  копий/мл.

## Результаты исследования

### Распределение ответа на противовирусную терапию

*Быстрый вирусологический ответ* (БВО — неопределяемая HCV РНК в сыворотке крови через 4 нед терапии) был достигнут у 73,3% больных, *полный ранний вирусологический ответ* (пРВО — неопределяемая HCV РНК через 12 нед) — у 6,3%, *частичный ранний вирусологический ответ* (чРВО — снижение сывороточной концентрации HCV РНК более чем в 100 раз по сравнению с исходной) — у 4,1%; УВО через 6 мес после окончания ПВТ зарегистрирован в 70,1% случаев.

Нулевой ответ на ПВТ, определяемый как отсутствие раннего ответа, наблюдался у 16,3% пациентов. Рецидив (повторное появление HCV РНК в течение 6 мес после завершения ПВТ) констатирован у 9,2%, вирусологический прорыв (повторное появление HCV РНК в процессе ПВТ после первоначального исчезновения) — у 4,4% (рис. 1).

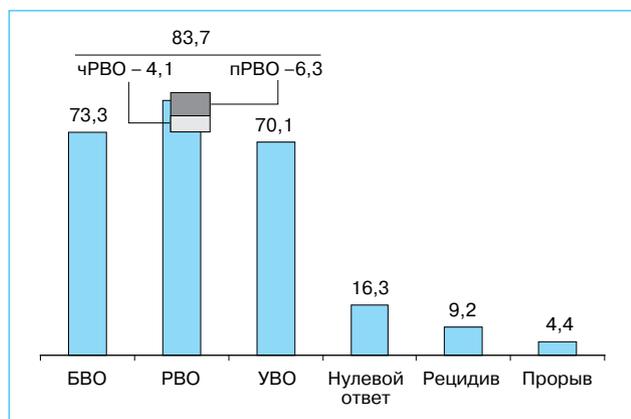


Рис. 1. Эффективность противовирусной терапии на различных сроках лечения и варианты отсутствия ответа, %

### Характеристика пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа

Статистически достоверные различия между группами, достигшими и не достигшими УВО, выявлены по полу, индексу массы тела, генотипу вируса. Мужчин, достигших УВО, было 41,7%, не достигших – 58,3%, у женщин – 67,5 и 32,5% соответственно ( $p=0,036$ , критерий  $\chi^2$ ) – рис. 2. Индекс массы тела у достигших УВО составил 25,4 кг/м<sup>2</sup>, у не достигших – 27,9 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,023$ ). Средний возраст пациентов с УВО был 37,8 года, без УВО – 40,6 года ( $p=0,094$ ). Исходная вирусемия составила в среднем соответственно 5,9 и 6,0 lg ME/мл ( $p=0,53$ ). Средний по группам ответа на ПВТ индекс гистологической активности также оказался не значимым: у достигших УВО – 7,2 балла, у не достигших – 7,0 балла ( $p=0,94$ ). Индекс фиброза у больных без ЦП не влиял на частоту достижения УВО: в обеих группах преобладал минимальный фиброз – медиана 1, мода 1 ( $p=0,24$ , критерий Манна–Уитни).

Ожидаемые различия получены при оценке количества случаев УВО у пациентов с различным генотипом HCV. Так, УВО у больных с 1-м генотипом вируса достигнут в 67,7%, в то время как со 2-м и 3-м генотипами – в 81,5% ( $p=0,0023$ , критерий  $\chi^2$ ). При оценке УВО у обследованных с ЦП имела та же тенденция в зависимости от



Рис. 2. Влияние гендерных различий на эффективность противовирусной терапии, %

генотипа вируса: достижение УВО у пациентов с 1-м генотипом отмечалось в 53,4%, с генотипами 2 и 3 – в 73,7% ( $p=0,012$ , критерий  $\chi^2$ ). Однако гендерный фактор не оказал статистически значимого влияния на частоту УВО в данной группе. Так, женщины с циррозом печени достигли УВО в 67,7% случаев, мужчины – в 56,8% ( $p=0,43$ , критерий  $\chi^2$ ).

### Осложнения противовирусной терапии

*Рибавирин-индуцированная анемия* наблюдалась у 52,9% больных, получавших ПВТ. Стандартом оценки степени тяжести возникшей анемии являлись критерии СТСАЕ версии 3.0 от августа 2006 г. [8]. Легкая степень анемии, соответствующая снижению уровня гемоглобина до 100 г/л, была выявлена у 76,2% пациентов, умеренная (от 80 до 100 г/л) – у 19,3%, тяжелая (от 65 до 80 г/л) – у 4,6%. Жизнеугрожающей анемии, характеризуемой снижением гемоглобина ниже 65 г/л, зарегистрировано не было. Дебют анемии отмечался на 4–8-й неделе ПВТ. В 78,4% случаев терапия не проводилась, эритропоэтины  $\alpha$  и  $\beta$  применялись у 18,7% больных, к редуции дозы рибавирина прибегали у 10,5% пациентов, к гемотрансфузии – у 4,1%. Доза эритропоэтинов составляла от 6 000 до 40 000 ед. в неделю.

*Интерферон-индуцированная лейкопения* наблюдалась у 56,8% больных. Развитие лейкопении, как и анемии, отмечалось на 4–8-й неделе ПВТ. У 64,8% пациентов терапия не проводилась. *Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы* (Г-КСФ) применялись у 27,1% обследуемых, редуция дозы пегинтерферона осуществлялась в 9,1% случаев. Дозы Г-КСФ составляли от 30 млн до 48 млн ед. в неделю. Средняя частота введения Г-КСФ составила 9,8 (1–26). Два пациента с циррозом скончались в результате сепсиса на фоне прогрессирующей нейтропении.

*Интерферон-индуцированная тромбоцитопения* констатирована у 40,6% больных. Дебют тромбоцитопении наблюдался на 4–16-й неделе ПВТ. В 86,9% случаев степень ее тяжести позволяла продолжить полнотозовую ПВТ, тогда как в 3,3% доза ПегИФН- $\alpha 2a$  была редуцирована. У 7,9% пациентов ПВТ была отменена, у 1,9% из них имелся цирроз печени.

*Тиреопатия* диагностирована у 9,6% больных с дебютом на 12–48-й неделе ПВТ. У 36,8% пациентов с тиреопатией отмечался гипертиреоз, сменяющийся гипотиреозом, у остальных (63,2%) первично выявлен гипотиреоз. В 74,7% случаев терапия не проводилась. L-тироксин назначался 25,3% больных в дозе от 25 до 125 мкг/сут. Отмены лечения в связи с тиреопатией не потребовалось.

*Интерферон-индуцированная депрессия* выявлена в 15,5% случаев на основании суммы баллов

по шкале HADS. Средние сроки формирования депрессивных расстройств приходились на 8–12-ю неделю ПВТ. Необходимость назначения дополнительной терапии для коррекции депрессивных расстройств была менее чем в трети всех зарегистрированных случаев. Препаратами выбора для коррекции подобных состояний были ингибиторы обратного захвата серотонина. Предпочтение отдавалось флуоксетину и циталопраму, эффективные дозы которых соответствовали 20 мг и 20–40 мг соответственно. Эти препараты назначались на все последующее время противовирусной терапии.

### Особые случаи

У 1 больного в процессе ПВТ развился аутоиммунный гепатит на 8-й неделе лечения при наличии БВО. Связь с пациентом потеряна, катамнез не уточнен. У 1 больной вследствие возникшего маточного кровотечения потребовалось снижение дозы рибавирина и дополнительное введение эритропоэтина с 7-й недели терапии, однако у пациентки был констатирован БВО и впоследствии достигнут УВО. В 1 случае к 12-й неделе лечения развилась билобарная пневмония, что послужило поводом для отмены ПВТ, но дальнейшее наблюдение позволило констатировать УВО несмотря на то, что пациентка получила только 25% необходимой дозы препаратов. У 3 больных манифестировал инфильтративный туберкулез, в связи с чем ПВТ прекращена досрочно.

### Обсуждение результатов исследования

292 пациента с ХГС, которым проведена ПВТ в соответствии с международными стандартами в Московском областном гепатологическом центре, составляют весьма репрезентативную выборку, позволяющую делать определенные выводы и обобщения. Вероятно, в данном случае осуществление лечебной программы в одном медицинском учреждении скорее можно рассматривать как преимущество, нежели как недостаток. Основной аргумент — унифицированная программа обследования и лечения, предусматривающая единую трактовку клинических, лабораторных, инструментальных и гистологических параметров как до начала, так и в процессе ПВТ. В частности, 88,3% больных до начала лечения выполнялась пункционная биопсия печени с оценкой фиброза по 7-ступенчатой шкале Ishak: с одной стороны, это требовало высокой квалификации морфолога, с другой, позволяло дать наиболее точную характеристику фибротических изменений ткани печени.

Значительное преобладание 1-го генотипа HCV, безусловно, не случайно и отражает не распределение генотипов вируса в инфицированной популяции, а сознательный отбор пациентов на терапию пегилированным ИФН- $\alpha$ . Этим же объ-

ясняются наличие у каждого четвертого пациента в выборке цирроза печени и высокая исходная вирусемия.

Результаты ПВТ, несомненно, следует рассматривать как благоприятные. Несмотря на доминирование пациентов с 1-м генотипом HCV и высокой вирусемией, УВО достигнут у 70%. Эти цифры существенно превосходят полученные в международных протоколах. Однозначное объяснение данного факта, подтверждаемого и другими отечественными исследованиями (ML 16709 и др.), отсутствует. Можно предположить, что приверженность больных к назначенной терапии обусловлена осознанием уникальности шанса на получение дорогостоящего лечения с высокой вероятностью выздоровления от хронической болезни, имеющей, созданную во многом при участии средств массовой информации, репутацию фатальной и неизлечимой. Следует отметить, что частота достижения БВО (73,3%) имела минимальные различия с УВО (70,1%).

В числе факторов, влиявших на вероятность достижения УВО, можно выделить мужской пол, индекс массы тела и генотип HCV.

Среди побочных эффектов ПВТ преобладала анемия, которая, как известно, обусловлена преимущественно снижением продолжительности жизни эритроцитов под влиянием накопления метаболитов рибавирина. Степень выраженности анемии у большинства больных была легкой и, следовательно, не требовавшей коррекции. При более выраженной анемии применялись эритропоэтины в переменных дозах; снижение дозы рибавирина потребовалось лишь в каждом десятом случае.

Несколько реже наблюдались лейкопения и тромбоцитопения, ассоциированные с применением ИФН- $\alpha$ . Эти виды цитопении также в большинстве случаев не нуждались в коррекции, достигая опасной степени выраженности исключительно у больных с цирротической стадией HCV-инфекции. Вместе с тем следует отметить два летальных исхода на фоне прогрессирующей нейтропении и развившегося вследствие нее сепсиса у пациентов с ЦП, что указывает на необходимость прицельного мониторинга и своевременного вмешательства у этой категории больных.

Развитие тиреопатии потребовало изменения схемы лечения у меньшинства пациентов и ни в одном случае не послужило основанием для досрочной отмены ПВТ. Медикаментозная коррекция клинически развернувшихся случаев интерферон-индуцированной депрессии у небольшого количества больных оказалась высокоэффективной во всех зарегистрированных случаях. Это позволило продолжить полнотозовую ПВТ в течение планируемого срока лечения.

Особые случаи (дебют аутоиммунного гепатита, маточное кровотечение, инфильтративный

туберкулез) составили 1,7% от числа всех пролеченных пациентов, что, однако, не избавляет от необходимости предвидения и предотвращения по мере возможности подобных ситуаций.

#### Список литературы

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами хронического гепатита С // Фарматека – 2006. – № 5. – С. 28–32.
1. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O. Efficacy and safety of the combined treatment of chronic hepatitis C by the Russian antiviral agents // Farmateka - 2006. – N 5. – P. 28–32.
2. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Дубинина Н.В. и др. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном альфа // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – № 6. – С. 17–22.
2. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Dubinina N.V. et al., Efficacy of chronic hepatitis C with the 1st virus genotype of treatment by standard interferon alpha // Klin. perspekt. gastroenterol. gepatol. – 2011. – N 6. – P. 17–22.
3. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Мацневич М.В. Влияние метформина на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с 3-м генотипом вируса (предварительные результаты) // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2010. – № 4. – С. 32–39.
3. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Kuzmina O.S., Matsievich M.V. Effect of metformin on efficacy of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C with the 3-rd virus genotype (preliminary data) // Klin. perspekt. gastroenterol. gepatol. – 2010. – N 4. – P. 32–39.
4. Корочкина О.В., Гейвандова Н.И., Ратникова Л.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Альтевир при лечении больных хроническим гепатитом С // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2009. – № 4. – С. 22–28.
4. Korochkina O.V., Geyvandova N.I., Ratnikova L.I. et al., Efficacy and safety of Altevir in chronic hepatitis C treatment // Klin. perspekt. gastroenterol. gepatol. - 2009. – N 4. – P. 22–28.
5. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. – М.: Литтерра, 2009.

#### Выводы

В целом наблюдение за пациентами с ХГС, которым проводилась терапия ПегИФН- $\alpha$ 2а и рибавирином в Московском областном гепатологическом центре, свидетельствует о высоком профиле ее эффективности и безопасности.

5. Rational pharmacotherapy in hepatology / ed.: V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov. – M.: Litterra, 2009.
6. Ascione A., de Luca M., Tartaglione M.T. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – P. 116–122.
7. Backus L.I., Boothroyd D.B., Phillips B.R., Mole L.A. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 37–47.
8. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006
9. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
10. Leise M.D., Kim W.R., Canterbury K.M., Poterucha J.J. Drug therapy: telaprevir // Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – P. 1463–1469.
11. Lindsay K.L., Trepo C., Heintges T. et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C // Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 395–403.
12. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 580–593.
13. Rosen H.R. Chronic hepatitis C infection. Clinical practice // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 2429–2438. Protease inhibitors for treatment of genotype 1 hepatitis C virus infection.
14. Tsubota A., Fujise K., Namiki Y., Tada N. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – P. 419–432.
15. Zaman A., Fennerty M.B., Keeffe E.B. Systematic review: peginterferon vs. standard interferon in the treatment of chronic hepatitis C // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18. – P. 661–670.