

УДК 616.36-04

Академик АН Республики Таджикистан Г.К.Мироджов, С.А.Авезов, С.М.Азимова,

Н.М.Орифджонова, Р.И.Одинаев, М.Н. Ходжамурадов, Н.С.Тухтаева, З.Д.Рамазанова

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ
HBV-ЭТИОЛОГИИ***ГУ «Институт гастроэнтерологии» АМН**Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан*

У 78 больных компенсированным циррозом печени HBV-этиологии изучена эффективность ламивудина (100 мг в сутки) и энтекавира (0.5 мг в сутки). 27 больных составили контрольную группу. Наблюдение больных продолжалось до 42 мес. Прогрессирование цирротического процесса наблюдалось у 48% больных контрольной группы (без противовирусной терапии), у 26% группы с ламивудином и только у 12% в группе с энтекавиром. Счёт системы Чайлд-Пью при лечении аналогами нуклеоз(т)идов повышался у 29-31% против 56% больных контрольной группы. Осложнение цирроза печени также значительно реже имело место в группах, получавших противовирусную терапию. В течение 3.5-летнего наблюдения ГЦК на фоне цирроза печени развивалась у 4 (15%) больных контрольной группы, у 2 (6%) больных, получавших ламивудин, и ни одного случая в группе, лечённых энтекавиром. Ламивудин снизил риск развития осложнений цирроза печени и ГЦК более чем в 2 раза, а энтекавир более чем в 3.5 раза.

Ключевые слова: цирроз печени – HBV – ламивудин – энтекавир.

Серологические признаки перенесённой или текущей HBV-инфекции определяются примерно у 1/3 всего населения Земли, причём 350–400 млн. человек являются хроническими носителями HBsAg. Спектр проявлений хронической HBV-инфекции и варианты её естественного течения чрезвычайно разнообразны: от бессимптомного носительства до прогрессирующего хронического гепатита В [1-3]. У 15-20% больных хроническим гепатитом В с активной репликацией вируса в течение пяти лет развивается цирроз печени (ЦП), который в дальнейшем прогрессирует и становится причиной смерти больных [2, 4]. По нашим данным, продолжительность жизни и трёхлетняя выживаемость пациентов с ЦП зависят от степени компенсации цирротического процесса. У больных с ЦП класса А средняя продолжительность жизни была 8.1 лет, у больных класса В – 5.3, а у больных класса С - всего 2.2 года [5]. Ежегодно от терминальных стадий поражений печени или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), связанных с HBV, погибает 0.5–1 млн. человек, а 5–10% трансплантаций печени проводятся в связи с исходами HBV-инфекции [6-9].

Высокая активность аминотрансфераз и репликация вируса с постоянной серопозитивностью способствуют скорейшему развитию осложнений типа ЦП и ГЦК [4, 8, 10]. Экспериментально была доказана роль продолжающего репликацию вируса гепатита В и некро-воспалительного процесса в

Адрес для корреспонденции: Авезов Сайфулло Абдуллоевич. 734064, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул.Маяковского, 2, Институт гастроэнтерологии АМН МЗ РТ. E-mail: saifullo_avezov@rambler.ru

печени в гепатокарциногенезе [11]. Заболеваемость ГЦК у пациентов с ХГВ высока и равна 2-5% у пациентов со сформировавшимся циррозом печени [10, 12]. Подавление репликации вируса и некроза печёночных клеток может предотвратить цирроз печени и его осложнения, а также развитие карциномы [8, 13].

Работами многих авторов [13-17] доказано, что интерферонотерапия с положительным вирусологическим ответом, а также длительное применение некоторых аналогов нуклеозидов при циррозе печени значительно уменьшают риск развития осложнения ЦП. Применение интерферона ограничено из-за высокой стоимости, частых побочных эффектов и риска развития печёночной недостаточности [8]. Аналоги нуклеоз(т)идов обладают выраженным противовирусным действием, относительно дешевые, безопасные и применяются при всех стадиях цирроза печени [1, 18-20].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния ламивудина и энтекавира на выживаемость, частоту развития осложнений, а также развитие ГЦК у больных с компенсированным циррозом печени HBV-этиологии.

Методы исследования

Под наблюдением находились 78 больных (56 мужчин и 22 женщины в возрасте 18-59 лет) циррозом печени HBV-этиологии. 35 больных получали ламивудин (100 мг в сутки), 16 – энтекавир (0.5 мг в сутки). 27 больных составляли контрольную группу. В зависимости от клинических проявлений болезни все пациенты получали симптоматическую терапию. Ламивудин или энтекавир были назначены больным старше 18 лет, при наличии сонографически или морфологически доказанного цирроза печени в стадии компенсации и с определяемым уровнем ДНК-HBV. Больные с наличием подозрительных очагов на ГЦК при сонографии, повышением уровня аминотрансфераз более чем в 10 раз, признаков печеночной декомпенсации, коинфекции HCV или HDV, тяжёлой сопутствующей патологии (сахарный диабет, рак любой локализации, почечная недостаточность), анемии (гемоглобин менее 80 г/л), лейкопении (менее 1500) и тромбоцитопении (менее 50000) были исключены из исследования. Наблюдение больных продолжалось до 42 мес. Оценка клинических, биохимических и сонографических показателей проводилась в начале и каждые 3 месяца. Наличие HBsAg, HBeAg и количество ДНК HBV определяли каждые 6 месяцев.

Пищеводное кровотечение диагностировано при наличии кровавой рвоты, мелены и эндоскопических признаков активного кровотечения. Спонтанный бактериальный перитонит диагностирован на основании клинических признаков перитонита и наличия полиморфноядерных лейкоцитов (> 250 в 1 мл) или при бактериальном посеве асцитической жидкости (согласно рекомендации Международного Клуба Асцита). Гепаторенальный синдром также был диагностирован согласно большим критериям, предложенным Международным Клубом Асцита. Печёночная энцефалопатия подозревалась при наличии признаков функционального поражения головного мозга. Гепатоцеллюлярная карцинома диагностирована на основании результатов сонографии или компьютерной томографии и повышения уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови. Функциональное состояние печени оценено с помощью прогностической системы Чайлд-Пью (СЧП). СЧП включает два клинических - асцит и энцефалопатию, и три лабораторных параметра – содержание сывороточного билирубина, альбумина и протромбиновое время. Каж-

дый показатель оценивается от 1 до 3 баллов. Подсчёт баллов по СЧП производился до и в течение терапии и был сравнен с контрольной группой.

Статистический анализ произведён с использованием описательной статистики (среднее значение \pm стандартное отклонение). Статистические расчёты проводились с применением Statistica 7. Выживаемость больных анализировали с помощью метода Каплана-Мейера. Интервал времени рассчитывался в месяцах и был зарегистрирован с момента первой регистрации больного до конца наблюдения.

Результаты исследования и обсуждения

По основным клинико-биохимическим и вирусологическим показателям все группы были сопоставимы (табл.1). До начала исследования больные особых жалоб не предъявляли и в анамнезе не отмечались клинические признаки осложнений цирроза печени. У всех пациентов цирротический процесс был компенсированный, счёт Чайлд-Пью не превышал 10-11 баллов.

Таблица 1

Клинико-биохимическая характеристика больных ЦП

Клинико-биохимическая характеристика	Контрольная группа (n=27)	Ламивудин, (n=35)	Энтекавир, (n=16)
Пол (м/ж)	22/5	24/11	10/6
Средний возраст, лет	34.5 \pm 6.2	31.7 \pm 8.5	36.4 \pm 5.9
Баллы по системе Чайлд-Пью	6.3 \pm 2.2	5.8 \pm 1.9	6.4 \pm 2.6
ДНК HBV, МЕ\мл (10 ³)	45.4 \pm 9.4	56.7 \pm 11.6	78.3 \pm 16.5
Гемоглобин, г/л	115.8 \pm 8.7	120.1 \pm 14.3	112.7 \pm 15.5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3.8 \pm 0.6	4.1 \pm 0.8	3.7 \pm 0.8
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	178.2 \pm 23.3	168.7 \pm 16.3	180.5 \pm 25.7
Протромбиновый индекс	72.8 \pm 10.5	68.6 \pm 9.5	74.6 \pm 6.4
Билирубин, ммоль/л	26.7 \pm 7.4	29.7 \pm 5.7	28.0 \pm 6.7
АлАТ, более 2N, n (%)	14 (52)	22 (63)	11 (69)

У всех больных в сыворотке крови обнаруживались HBsAg и ДНК HBV, а сероконверсия HBeAg наблюдалась только у 12-17%. Количество ДНК HBV варьировалось от 3000 до 356000 МЕ\мл. Концентрация билирубина в сыворотке крови была повышена у 28-40%, активность АлАТ превышала верхнюю границу нормы более чем в 2 раза у половины больных во всех группах.

Продолжительность терапия аналогов нуклеозидов составляла 16-24 мес. 7 больных группы с ламивудином и 3 с энтекавиром по разным причинам прекратили терапию. При достижении вирусологического ответа (исчезновение ДНК HBV), развитии осложнения цирроза и при подозрении на YMDD мутации вируса (повышение активности аминотрансфераз или репликации вируса) лечение прекращалось. Через 3 мес от начала приёма ламивудина или энтекавира у 75-86% больных нормализовались содержание билирубина и активность аминотрансфераз. Через 12-18 мес терапии ламивудином у 7 больных отмечено более чем 3-кратное повышение активности АсАТ и АлАТ. Этим больным с подозрением на YMDD мутации [21, 22] ламивудин был заменен на энтекавир, а в дальнейшем они были исключены из исследования. Исчезновение или более 100 кратное уменьшение ДНК HBV через 12 мес наблюдались у 23 и 51% пациентов, принимавших ламивудин, и у 31 и 56%, принимавших энтекавир, соответственно. В табл. 2 представлены показатели прогрессирования цирроза печени в процессе терапии.

Таблица 2

Влияние противовирусной терапии на прогрессирования цирроза печени, количество больных (в %)

Показатели	Контрольная группа, (n=27)	Ламивудин, (n=35)	Энтекавир, (n=16)
Прогрессирование болезни (всего)	13 (48)	9 (26)	2 (12)
Повышение СЧП на 2 пункта и более	15 (56)	10 (29)	5 (31)
Осложнение ЦП	6 (22)	4 (11)	1 (6)
ГЦК	4 (15)	2 (6)	0
3-летняя выживаемость, %	67	80	88

В течение 42-месячного наблюдения прогрессирование цирротического процесса в целом отмечалось у 48% больных контрольной группы, у 26% в группе с ламивудином и только у 12% больных в группе с энтекавиром (рис.1).

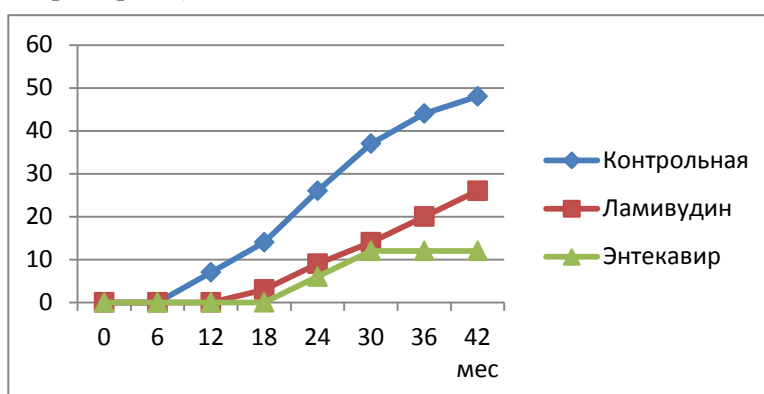


Рис. 1. Прогрессирование цирротического процесса в ходе противовирусной терапии.

Счёт системы Чайлд-Пью при лечении аналогами нуклеозидов повышался у 29-31% против 56% у больных контрольной группы (рис.2). Осложнение цирроза печени (печёночная энцефалопатия или желудочное кровотечение) также значительно реже имело место в группах, получавших противовирусную терапию. В течение 3-4-летнего наблюдения ГЦК на фоне цирроза печени развивалась у 4 (15%) больных контрольной группы, у 2 (6%) больных, получавших ламивудин, и ни одного случая в группе, лечённых энтекавиром. Длительный приём аналогов нуклеозидов на 13-21% повышал трёх-летнюю выживаемость пациентов циррозом печени. Между группами, лечёнными двумя препаратами, отмечено существенное различие: ламивудин снизил риск развития осложнений и ГЦК в более чем в 2 раза, а энтекавир более чем в 3.5 раза.

Результаты нашего исследования подтверждают данные других авторов, что при циррозе печени наиболее безопасными и эффективными противовирусными препаратами являются аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, которые уменьшают некро-воспалительный процесс [21, 22] и степени фиброза печени [24, 25] и даже у больных декомпенсированным циррозом улучшают функциональное состояние органа [23, 26]. Описаны случаи обратного развития цирроза печени при длительном подавлении репликации вируса [27].

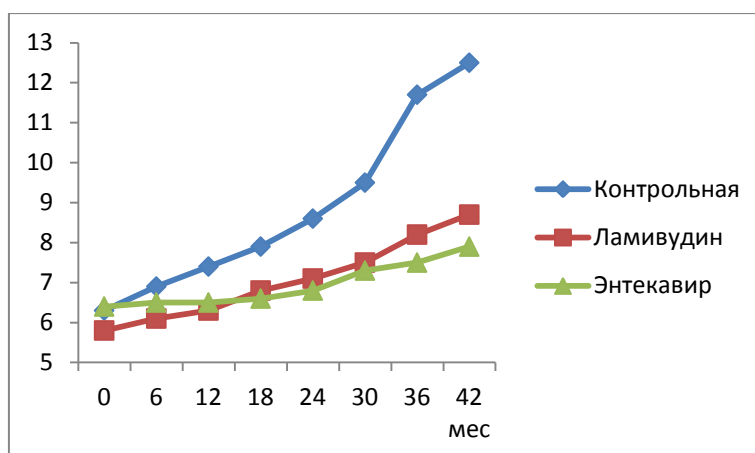


Рис. 2. Счёт Чайлда-Пью в процессе противовирусной терапии у больных циррозом печени.

Таким образом, у больных циррозом печени HBV этиологии ламивудин и особенно энтекавир, оказывая выраженное противовирусное действие, уменьшают прогрессирование процесса, снижают риск развития осложнений и гепатоцеллюлярной карциномы. Существенное различие конечного эффекта препаратов, вероятно, связано с развитием YMDD-мутации вируса гепатита В, наблюдаемое более чем у половины больных после 12-18-месячного применения ламивудина [28, 29]. YMDD-мутация возобновляет репликацию вируса с новой вспышкой гепатита, которая может способствовать декомпенсации цирроза и развитию печёночной недостаточности [21, 22]. Однако даже среди пациентов с YMDD-мутацией осложнения цирроза печени встречаются реже, чем среди пациентов, получавших плацебо [8]. Неблагоприятные последствия YMDD-мутаций могут быть преодолены путём замены ламивудина на энтекавир или теллапревир [1].

В ы в о д ы

1. У больных циррозом печени HBV-этиологии ламивудин и энтекавир, оказывая выраженное противовирусное действие, уменьшают прогрессирование процесса, снижают риск развития осложнений и гепатоцеллюлярной карциномы.

2. Существенное различие конечного эффекта препаратов, вероятно, связано с развитием YMDD-мутации вируса гепатита В, наблюдаемом более чем у половины больных после 12-18-месячного применения ламивудина.

Поступило 13.05.2014 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J., Fleischer R., Lok A.S. – Hepatology, 2007, v. 45, pp. 1056-1075.
2. Liaw Y.F. – Semin. Liver Dis., 2005, v. 25, pp. 40–47.
3. Leung N.W., Lai C.L., Chang T.T. et al. – Hepatology, 2001, v. 33, pp. 1527-1532.
4. Marcellin P., Heathcote E.J., Corsa A. et al. – Hepatology, 2011, v. 54, pp. 480A.
5. Hadziyannis S.J., Papatheodoridis G.V. – Semin. Liver Dis., 2006, v. 26, pp. 130–141.
6. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. – РЖГГК, 2009, т. 19, №1, с. 4-15.
7. Niederau C., Heintges T., Lange S. et al. – N. Engl. J. Med., 1996, v. 334, pp. 1422-1427.
8. Бакулин И.Г. – РЖГГК, 2009, т. 19, №1, с. 22-27.
9. Reijnders J.G., Deterding K., Petersen J. et al. – J. Hepatol., 2010, v. 52, pp. 493–500.

10. Lok A.S., McMahon B.J. – *Hepatology*, 2007, v. 45, pp. 507–539.
11. Tuma P., Medrano J., Resino S. et al. – *Antivir. Ther.*, 2010, v. 15, pp. 881–886.
12. McMahon B.J. – *Semin. Liver Dis.*, 2004, v. 24, pp. 17–21.
13. Chang T.T., Liaw Y.F., Wu S.S. et al. – *Hepatology*, 2010, v. 52, pp. 886–893.
14. Manigold T., Rehermann B. – *Hepatology*, 2003, v. 37, p. 707-709.
15. Dienstag J.L., Goldin R.D., Heathcote E.J. et al. – *Gastroenterology*, 2003, v. 124, pp. 105-117.
16. Fontana R.J. – *Semin. Liver Dis.*, 2003, v. 23, pp. 89-100.
17. Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. – *РЖГГК*, 2009, т. 19, №3, с. 13-20.
18. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. – *J. Hepatol.*, 2009, v. 50, pp. 227-242.
19. Goodman Z., Dhillon A.P., Wu P.C. et al. – *J. Hepatol.*, 1999, v. 30, Suppl. 1, p. 59.
20. Zoutendijk R., Reijnders J.G., Brown A. et al. – *Hepatology*, 2011, v. 54, pp. 443-451.
21. Ganem D., Prince A.M. – *N. Engl. J. Med.*, 2004, v. 350, pp. 1118–1129.
22. Yuen M.F., Hui C.K., Cheng C.C. et al. – *Hepatology*, 2001, v. 34, pp. 139-145.
23. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. – *Gastroenterology*, 2004, v. 127, pp. 35-50.
24. Gane E.J., Wang Y., Liaw Y.F., Hou J. et al. – *Liver Int.*, 2011, v. 31, pp. 676-684.
25. Lai C.L., Dienstag J., Schiff E. et al. – *Clin. Infect. Dis.*, 2003, v. 36, pp. 687-696.
26. Van Bommel F., de Man R.A., Wedemeyer H. et al. – *Hepatology*, 2010, v. 51, pp. 73-80.
27. Мироджов Г.К., Авезов С.А., Тухтаева Н.С., Бахтибеков А., Гиясов М.М. – *РЖГГК*, 2010, т. 20, №5, с. 27-32.
28. Fattovich G. – *Semin. Liver Dis.*, 2003, v. 23, pp. 47-58.
29. Papatheodoridis G.V., Dimou E., Dimakopoulos K. et al. – *Hepatology*, 2005, v. 42, pp. 121-129.

**Ғ.Қ.Мирочов, С.А.Авезов, С.М.Азимова, Н.М.Орифҷонова, Р.И.Одинаев, М.Н.Хочамурадов,
Н.С.Тухтаева, З.Ҷ.Рамазанова**

САМАРАНОКИИ ТАБОБАТИ ЗИДДИВИРУСӢ ДАР БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ СИРРОЗИ ЧИГАР БО САБАБИ HBV

*МД «Пажуҳишгоҳи гастроэнтерология»-и АИТ Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии
аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон*

Дар 78 бемори гирифтори сиррози чигар бо сабаби HBV таъсирирокии ламивудин (100 мг дар як рӯз) ва энтекавир (0.5 мг дар як рӯз) омӯхта шуд. Беморон муддати 42 моҳ тахти муоина карор доштанд. Афзоиши чараёни сирротикӣ дар 48%-и беморони гуруҳи назоратӣ (бе табобати зиддивирӯсӣ), дар 26%-и беморон бо ламивудин ва дар 12%-и беморони бо энтекавир табобат гирифта мушоҳида шуд. Ҳисоби Чайлд-Пю дар 29-31%-и беморон ҳангоми табобат бо ҳаммонандҳои нуклеоз(т)идҳо ва дар 56%-и беморони гуруҳи назорати баланд шуд. Оризаҳои сиррози чигар дар беморони табобат гирифта низ камтар мушоҳида шуданд. Муддати 3.5 соли муоина карсиномаи чигар дар 4 (15%) бемори гуруҳи назоратӣ, 2 (6%) бемор бо ламивудин ва дар ягон бемор бо энтекавир табобат шуда ташхис карда шуд. Ламивудин хатари пайдоиши ориза ва карсиномаро зиёда аз 2 маротиба ва энтекавир 3.5 маротиба кам намуданд.

Калимаҳои калидӣ: сиррози чигар – HBV – ламивудин – энтекавир.

G.K.Mirojov, S.A.Avezov, S.M.Azimova, N.M.Orifjanova,

R.I.Odinaev, M.N.Hodjamuradov, N.S.Tukhtaeva, Z.D.Ramazanova

**COMPARATIVE EFFECACY OF LAMIVUDINE AND ENTECAVIR IN THE
TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS OF HBV-ETIOLOGY**

*Institute of Gastroenterology of Academy of medical Sciences of Ministry of health and social protection
of population of the Republic of Tajikistan, Dushanbe*

In 78 patients with compensated liver cirrhosis due to HBV studied the effectiveness of lamivudine (100 mg daily) and entecavir (0.5 mg per day). Monitoring patients contined up to 42 months. The progression of the cirrhotic process was observed in 48% of patients in the control group, 26% of patients in the group with lamivudine and only in 12% of patients in the group with entecavir. Child-Pugh score during treatment with nucleos(t)ide analogues increased from 29 to 31% vs. 56% of patients in the control group. Complications of liver cirrhosis were also significantly less likely occurred in the groups receiving antiviral therapy. HCC during the 42 months follow-up was developed in 4 (15%) patients of the control group, 2 (6%) patients treated with lamivudine, and no cases in the group treated with entecavir. lamivudine reduced the risk of complications of liver cirrhosis and HCC in a more than 2 times, and entecavir more than 3.5 times.

Key words: *liver cirrhosis – HBV – lamivudine – entecavir.*