

Эффективность терапии ламивудином при хроническом гепатите В у детей

Б.С.Каганов, Л.В.Чистова, А.Б.Галич, Т.В.Строкова, О.В.Буканович, О.В.Дубченко, З.М.Зайнуddинов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии ламивудином при хроническом гепатите В (ХГВ) у детей. Представлены данные клинико-морфологического обследования 52 детей с ХГВ в возрасте от 4 до 16 лет. В ходе исследования все пациенты были разделены на 2 группы: в основную группу ($n = 31$) вошли дети с ХГВ, получавшие терапию ламивудином в дозе 3 мг/кг/сут в течение 12 мес и базисную терапию (гепатопротекторы), в контрольную группу ($n = 21$) – дети с ХГВ, получавшие только базисную терапию. Общая продолжительность наблюдения составила 24 мес. Элиминация ДНК HBV и сероконверсия HBeAg на анти-HBe к окончанию 12-месячного курса терапии ламивудином отмечена соответственно в 56,0 и 23,8% случаев. Формирование длительной и стабильной ремиссии было зарегистрировано в основной группе у 44,0% детей с ХГВ. В контрольной группе элиминация ДНК HBV и появление анти-HBe произошли в 4,8 и 7,1% случаев соответственно. Терапия ламивудином не выявила каких-либо побочных эффектов ни у одного из 31 ребенка с ХГВ.

Ключевые слова: дети, хронический гепатит В, ламивудин

Efficacy of lamivudine therapy in chronic hepatitis B in children

B.S.Kaganov, L.V.Chistova, A.B.Galich, T.V.Strokovа, O.V.Bukanovich, O.V.Dubchenko, Z.M.Zaynudinov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The study was aimed at evaluating the efficacy and safety of lamivudine therapy of chronic hepatitis B (CHB) in children. The authors present the data of a clinicomorphological examination of 52 children with CHB aged from 4 to 16 years. In the course of the investigation, all patients were divided into 2 groups: the basic group ($n = 31$) comprised children with CHB who received therapy with lamivudine in the dose 3 mg/kg/day during 12 months and the basic therapy (hepatoprotectors), the control group ($n = 21$) included children with CHB who received only the basic therapy. The total observation lasted 24 months. The elimination of the HBV DNA and seroconversion of HBeAg to anti-HBe was observed by the end of the 12-month course of the lamivudine therapy in 56.0 and 23.8% of cases, respectively. The formation of a long-term and stable remission was registered in the basic group in 44.0% of children with CHB. In the control group, the elimination of the HBV DNA and the appearance of anti-HBe occurred in 4.8 and 7.1% of cases, respectively. The therapy with lamivudine did not yield any side effects in any of the 31 child with CHB.

Key words: children, chronic hepatitis B, lamivudine

Хронический гепатит В (ХГВ) является одной из актуальных проблем педиатрической гепатологии. В этиологической структуре хронических гепатитов у детей, поступивших в гепатологическое отделение НЦЗД РАМН, удельный вес ХГВ составил в 2002 г. 16,1%, в 2003 г. – 17,2% [1]. В терапии этого заболевания у взрослых и детей широко используют α -интерферон [2, 3]. По данным разных авторов, успешность терапии интерфероном регистрируется у 20–58% детей с ХГВ и зависит от режима лечения [3–5]. В то же время, высокая вероятность рецидива HBV-репликации (26–50%) и побочных эффектов (56–78%) интерферонотерапии обуславливают необходимость поиска иных противовирусных средств, для лечения ХГВ в детском возрасте [1, 4, 5].

Одним из таких препаратов является ламивудин – аналог цитозина, обладающий способностью к подавлению репли-

кации HBV и ингибированию РНК-зависимой обратной транскриптазы с последующим нарушением сборки частиц вириона [1, 3]. В ходе рандомизированных исследований по использованию ламивудина при ХГВ было установлено, что препарат эффективен при приеме *per os* у детей до 12 лет в дозе 3 мг/кг/сут, а у подростков и взрослых – в дозе 100–150 мг/сут [6–8]. Продолжительность курса лечения ламивудином при ХГВ составляет 6–12 мес [7, 9–11].

Работы по изучению применения этого нуклеозидного аналога у детей с ХГВ до настоящего времени являются немногочисленными, а их результаты достаточно противоречивыми [7, 10]. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности лечения ХГВ у детей ламивудином.

Пациенты и методы

Работа была проведена на базе гепатологического отделения НЦЗД РАМН в течение 1999–2003 гг. Под нашим наблюдением находились 52 ребенка с диагнозом ХГВ в возрасте от 4 до 16 лет (средний возраст $10,8 \pm 0,6$ лет). Мальчиков было 40, девочек – 12.

Для корреспонденции:

Каганов Борис Самуилович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий гепатологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (095) 134-1065

Статья поступила 29.05.2004 г., принята к печати 12.10.2004 г.

У всех 52 детей ХГВ развивался латентно, не ассоциировался с начальным возникновением симптомов острого гепатита, и был диагностирован случайно при обследовании по поводу интеркуррентного заболевания (50 детей) или в связи с контактом с больными гепатитом А и В (2 ребенка). Эти данные полностью соответствуют существующему мнению о латентном течении ХГВ в детском возрасте [12]. Предполагаемая продолжительность HBV-инфекции наблюдаемых детей, определенная на основании данных эпиданмнеза, составила от 3 до 11 лет (в среднем $5,4 \pm 0,7$). Ни у одного из вошедших в данное исследование пациентов не было выявлено клинических или морфологических признаков цирроза печени.

Все больные были разделены на 2 группы: в основную группу ($n = 31$, средний возраст – $10,3 \pm 0,4$ лет, мальчиков – 24, девочек – 7) вошли дети, находившиеся на терапии ламивудином и базисном лечении (гепатопротекторы), в контрольную ($n = 21$, средний возраст – $8,1 \pm 3,6$ лет, мальчиков – 16, девочек – 5) – дети, получавшие только базисную терапию. Биохимическое исследование сыворотки крови проводили в лаборатории клинической биохимии Научного центра здоровья детей РАМН. Маркеры вирусных гепатитов В, С и D (HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, анти-HBc IgM и суммарные, анти-HCV, анти-HDV) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов фирмы «Abbott Laboratories» III поколения в лаборатории клинической вирусологии и серологической диагностики Научного центра здоровья детей РАМН.

Выявление ДНК HBV проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории молекулярной диагностики Центрального Научно-исследовательского института эпидемиологии МЗиСР РФ. Чувствительность метода составляла менее 500 копий/мл. Результаты исследования выражали в титрах от 1 : 1 до 1 : 10 000, при этом титры 1 : 1000 и 1 : 10 000 расценивали как показатели высокой степени репликации HBV, а титры от 1 : 1 до 1 : 100 – низкой.

Морфологическое исследование ткани печени, полученной методом пункционной биопсии, проводили с учетом индекса гистологической активности (ИГА) Кноделля в патологоанатомической лаборатории Научного центра здоровья детей РАМН. Пункционная биопсия печени была проведена у 15 из 31 детей основной группы перед началом терапии и у 13 из 21 ребенка контрольной группы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 5.0 с расчетом средней и ошибки средней. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Критериями включения в протокол лечения ламивудином явились следующие показатели: возраст старше 2 лет, наличие HBsAg в сыворотке крови в течение 6 мес и более до начала лечения, обнаружение ДНК HBV в сыворотке крови в течение 1 мес и более до начала терапии, клинически стабильное состояние с отсутствием соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Больные исключались из исследования при следующих условиях: наличие иных, кроме ХГВ, хронических вирусных гепатитов (HCV- или HDV-инфекция), терапия препаратами α -интерферона в предыдущие 6 мес до начала лечения.

Ламивудин назначали всем больным основной группы один раз в сутки в дозе 3 мг/кг, но не более 100 мг/сут. Продолжительность курса лечения ламивудином составила 12 мес. Катамнестическое наблюдение вели в течение 12 мес после отмены лечения. Таким образом, общая длительность наблюдения за больными составила 24 мес.

Ответ на противовирусную терапию мы оценивали в течение всего курса лечения (через 1, 3, 6, 9 и 12 мес), а также через 3, 6 и 12 мес после его окончания.

В связи с тем, что по разным причинам не все больные основной группы ($n = 31$), получавшие терапию ламивудином, могли прибыть для катамнестического обследования в назначенные сроки, через 1 мес после начала лечения мы обследовали 23, через 3 мес – 31, через 6 мес – 30, через 9 мес – 24, через 12 мес – 25 пациентов. У 6 детей при обследовании через 6 или 9 мес терапии было зарегистрировано исчезновение ДНК HBV из сыворотки крови, и их родители настояли на отмене препарата до окончания лечения. Через 3, 6 и 12 мес после завершения 12-месячного курса терапии ламивудином мы обследовали 25 больных основной группы. В контрольной группе ($n = 21$) через 3 мес от начала исследования обследовано 20 детей, через 6, 12, 15, 18 и 24 мес – 21 больной.

Критериями эффективности терапии ламивудином считали снижение концентрации ДНК HBV в сыворотке крови до неопределяемого методом ПЦР уровня (вирусологическая ремиссия) и нормализацию уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) или снижение их активности до уровня, превышающего нормальные значения не более, чем в 2 раза (биохимическая ремиссия) [12, 13]. В случае достижения данных критериев в течение 12 мес после начала терапии говорили о первичной ремиссии, при сохранении ее в течение 6 мес после отмены лечения – о стабильной ремиссии, при сохранении в течение 12 и более мес после его окончания – о длительной ремиссии.

Повторное появление ДНК HBV в сыворотке крови и/или повышение уровня трансаминаз до значений, превышающих нормальные в 2 раза и более, на фоне терапии ламивудином и/или после ее завершения у больных, ранее достигших ремиссии, характеризовали как рецидив HBV-инфекции.

Результаты исследования и их обсуждение

Все 52 ребенка с ХГВ (31 из основной, 21 – из контрольной группы) до начала исследования и терапии ламивудином были в клинически стабильном компенсированном состоянии. Основные клинические и лабораторные показатели в указанных группах пациентов при поступлении в клинику представлены в табл. 1.

В начале исследования трансаминазы (АЛТ, АСТ) были умеренно повышены и превышали нормальные значения более, чем в 2 раза у 18 из 31 пациента основной и у 10 из 21-контрольной группы.

Индекс гистологической активности Кноделля составил, в среднем, по основной группе $4,7 \pm 1,0$ балла, по контрольной группе – $5,7 \pm 1,3$ балла, что соответствует минимальной степени активности хронического гепатита [14].

До начала лечения в сыворотке крови всех 52 больных был выявлен HBsAg, у 22 детей основной и у 14 – контроль-

Табл
тей с
Пока

• Печ-
не г
выс
на
• Сер
не г
выс
из г
Били
АСТ
АЛТ
Общ
Альб
γ-гло
Нали
HB
ДН
Тит
1
1
HB
АН
* Ра:
ной

ной г
были
ДГ-
тей с
груп
каци
пы) –
руса)
в сы
Ре
тивн
пии л
ло сн
чезнс
(рису
в сы
(30,4'
у 16
ванны
ческа

Табл
Титр
в сь

1 : 1
1 : 1
*n –

Табл
ДНК
в сь

Нал
Отс
*n –

Таблица 1. Исходные клинико-лабораторные показатели у детей с ХГВ ($n = 52$)

Показатель	Основная группа ($n = 31$)	Контрольная группа* ($n = 21$)
• Печень		
не пальпируется	20	7
выступает из подреберья на 1–2 см	11	14
• Селезенка		
не пальпируется	31	19
выступает на 1–2 см из подреберья	0	2
Билирубин (мкмоль/л)	$13,7 \pm 2,9$	$14,2 \pm 1,4$
АСТ (ед)	$60,4 \pm 10,6$	$48,4 \pm 8,3$
АЛТ (ед)	$91,2 \pm 13,3$	$72,8 \pm 11,6$
Общий белок (г/л)	$69,4 \pm 1,5$	$68,4 \pm 2,0$
Альбумины (%)	$38,8 \pm 0,8$	$37,4 \pm 0,9$
γ -глобулины (%)	$16,6 \pm 0,6$	$18,3 \pm 0,7$
Наличие в сыворотке крови:		
HBsAg	31	21
ДНК HBV	31	21
Титр ДНК HBV:		
1 : 1000–10 000	22	13
1 : 1–1 : 100	9	8
HBeAg	22	14
Анти-HBe	9	7

* Различия по исходным клинико-лабораторным показателям между основной и контрольной группами были недостоверны ($p > 0,05$).

ной группы был обнаружен HBeAg. Анти-HBe-позитивными были 9 детей из основной и 7 – из контрольной группы.

ДНК HBV до начала терапии определялась у всех 52 детей с ХГВ: у 35 из них (22 из основной и 13 – из контрольной групп) в титре 1 : 1000 – 1 : 10 000 (высокая степень репликации HBV). У 17 – (9 из основной и 8 из контрольной групп) – в титре 1 : 1 – 1 : 100 (низкая степень репликации вируса). У 16 из 17 больных с низким уровнем HBV-репликации в сыворотке крови выявлялись анти-HBe.

Результаты динамического наблюдения за HBV ДНК-позитивными больными основной группы, находившимися на терапии ламивудином, показали, что на фоне лечения происходило снижение уровня репликации HBV вплоть до полного исчезновения ДНК HBV из сыворотки крови у части больных (рисунок, табл. 2). Через 1 мес после начала лечения ДНК HBV в сыворотке крови не была обнаружена методом ПЦР у 7 (30,4%) из 23, через 3 мес – у 11 (35,5%) из 31, через 6 мес – у 16 (53,4%) из 30, через 9 мес – у 12 (50,0%) из 24 обследованных детей. Через 12 мес терапии первичная вирусологическая ремиссия была зарегистрирована у 14 (56,0%) из

ДНК HBV*

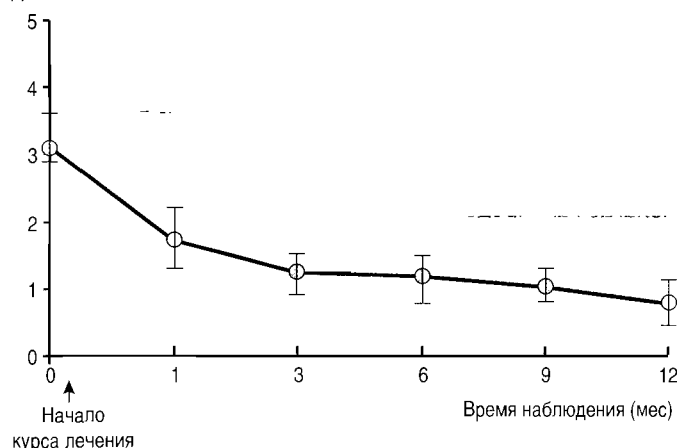


Рисунок. Динамика уровня ДНК HBV в сыворотке крови в основной группе больных ХГВ на фоне терапии ламивудином ($n = 31$). * Уровень ДНК HBV представлен в обратных десятичных логарифмах значений титров.

25 обследованных пациентов (табл. 3). Различия в частоте выявления ДНК HBV в основной группе больных до начала лечения и при обследовании через 1, 3, 6, 9 и 12 мес терапии ламивудином были достоверны ($p < 0,05$).

В зависимости от наличия в сыворотке крови HBeAg основная группа детей была разделена на 2 подгруппы: первую составили 22 ребенка с HBeAg и высоким уровнем репликации HBV (1 : 1000 – 1 : 10 000), вторую – 9 детей с наличием анти-HBe и низким уровнем репликации HBV (1 : 1 – 1 : 100).

В HBeAg-позитивной подгруппе через 1 мес от начала терапии ламивудином репликация HBV сохранялась у всех 16 обследованных детей, хотя уровень ее снижался (у 8 из 16 больных титры ДНК HBV снизились до 1 : 1 – 1 : 100). Через 3 мес противовирусной терапии исчезновение ДНК HBV из сыворотки крови было зарегистрировано у 2 (9,1%) из 22 HBeAg-позитивных пациентов, через 6 мес – у 7 (33,3%) из 21, через 9 мес – у 8 (40,0%) из 20, через 12 мес – у 11 (52,3%) из 21 обследованного пациента. У 10 детей, исходно HBeAg-позитивных и имевших высокую степень репликации HBV до начала лечения, ДНК HBV после 12 мес терапии не исчезла из сыворотки крови, хотя ее титр снизился до уровня 1 : 1 – 1 : 100.

Таблица 2. Титр ДНК HBV в сыворотке крови в основной группе больных ХГВ на фоне и после терапии ламивудином ($n = 31$)

Титр ДНК HBV в сыворотке крови	До лечения		Во время лечения										После лечения			
			1 мес		3 мес		6 мес		9 мес		12 мес		3 мес		6 мес	
	n^*	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1 : 1000–1 : 10 000	22	71,0	8	50,0	8	40,0	6	42,9	5	42,0	1	9,1	3	25,0	10	71,5
1 : 1–1 : 100	9	29,0	8	50,0	12	60,0	8	57,1	7	58,0	10	90,9	9	75,0	4	28,5

* n – число больных, у которых при обследовании в данный период времени была выявлена ДНК HBV в сыворотке крови.

Таблица 3. Динамика ДНК HBV в основной группе больных ХГВ на фоне и после терапии ламивудином ($n = 31$)

ДНК HBV в сыворотке крови	До лечения		Во время лечения										После лечения			
			1 мес		3 мес		6 мес		9 мес		12 мес		3 мес		6 мес	
	n^*	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Наличие	31	100	23	69,6	20	64,5	14	46,6	12	50,0	11	44,0	12	48,0	14	56,0
Отсутствие	0	0	7	30,4	11	35,5	16	53,4	12	50,0	14	56,0	13	52,0	11	44,0

* n – число больных, обследованных в данный период времени.

Таблица 4. Динамика показателей HBV-репликации у HBeAg-положительных больных ХГВ на фоне и после терапии ламивудином (n = 22)

Сывороточные показатели HBV-репликации	До лечения		Во время лечения												После лечения			
			1 мес		3 мес		6 мес		9 мес		12 мес		3 мес		6 мес		12 мес	
	n*	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Наличие ДНК HBV**	22	100,0	16	100,0	20	90,9	14	66,7	12	60,0	10	47,7	11	52,3	12	57,1	12	57,1
Отсутствие ДНК HBV	0	0	0	0	2	9,1	7	33,3	8	40,0	11	52,3	10	47,7	9	42,9	9	42,9
Наличие HBeAg**	22	100,0	16	100,0	22	100,0	19	90,5	17	85,0	16	76,2	16	76,2	16	76,2	16	76,2
Наличие анти-HBe	0	0	0	0	0	0	2	9,5	3	15,0	5	23,8	5	23,8	5	23,8	5	23,8

*n – число больных, обследованных в данный период времени.

**Различия в частоте выявления ДНК HBV и HBeAg при обследовании через 3, 6, 9, 12, 15, 18 и 24 мес лечения были недостоверны ($p > 0,05$).

Сероконверсия HBeAg на анти-HBe происходила более медленными темпами, чем исчезновение ДНК HBV из сыворотки крови. Так, в группе из 22 HBeAg-положительных пациентов HBeAg выявлялся у всех обследованных детей через 1 и 3 мес лечения. Сероконверсия HBeAg на анти-HBe была выявлена у 2 (9,5%) из 21 обследованного больного через 6 мес терапии ламивудином, у 3 (15,0%) из 20 – через 9 мес, у 5 (23,8%) из 21 – через 12 мес лечения (табл. 4). Однако, различия в частоте выявления ДНК HBV и HBeAg в группе HBe-положительных больных при обследовании через 1, 3, 6, 9 и 12 мес лечения были недостоверны ($p > 0,05$).

Имеющуюся тенденцию к замедлению темпа сероконверсии HBeAg на анти-HBe по сравнению с темпами элиминации ДНК HBV из сыворотки крови можно объяснить основным механизмом противовирусного действия ламивудина, а именно – способностью к подавлению, в первую очередь, репликации HBV. HBeAg-сероконверсия является вторичным процессом и обусловлена снижением интенсивного синтеза HBeAg как одного из основных показателей HBV-репликации на фоне нарушения сборки частиц вируса.

Вторую подгруппу детей, получавших ламивудин, составили 9 больных с отсутствием HBeAg, наличием анти-HBe и низким уровнем репликации HBV (титры ДНК HBV колебались от 1 : 1 до 1 : 100). Длительность терапии в этой группе детей была различной и колебалась от 6 до 12 мес: 4 ребенка получали ламивудин в течение 6 мес, 2 детей – 9 мес, 3 – 12 мес. При обследовании уже через 1 мес терапии ламивудином ДНК HBV не определялась ни у одного из 7 обследованных пациентов, через 3 и 6 мес – ни у одного из 9 детей; через 9 мес – ни у одного из 4 обследованных пациентов. При обследовании через 12 мес терапии ДНК HBV вновь появилась у 1 из 4-х детей этой группы, ответивших на лечение ламивудином и прибывших на катamnестическое обследование.

У 6 детей ламивудин был отменен через 6 или 9 мес лечения по настоянию родителей в связи с элиминацией ДНК HBV из сыворотки крови. Различия в частоте выявления ДНК HBV между HBeAg-положительными и анти-HBe-положительными подгруппами при обследовании через 1, 3, 6 и 9 мес от начала терапии были достоверны ($p < 0,05$).

Таким образом, эффективность терапии ламивудином у больных ХГВ, исходно положительных на анти-HBe, была выше, чем в группе HBeAg-положительных пациентов, что связано, вероятно, с более низким исходным уровнем HBV-репликации у детей с ХГВ, вступивших в интегративную (анти-HBe-положительную) фазу хронической HBV-инфекции.

При катamnестическом исследовании мы обнаружили, что рецидив репликации HBV в течение 6 мес после окончания

терапии был отмечен у 3 (21,4%) из 14 детей, достигших первичной ремиссии: у 1-го больного, исходно положительного на HBeAg – через 3 мес и у 2-х (1 – исходно положительный на HBeAg, 1 – на анти-HBe) – через 6 мес после завершения терапии. Через 12 мес после отмены лечения ДНК HBV по-прежнему выявлялась у этих 3-х больных, а в целом по основной группе была обнаружена у 14 (56,0%) из 25 обследованных в этот период времени больных (табл. 2). Сразу после окончания лечения сероконверсия HBeAg на анти-HBe была зарегистрирована у 5 (23,8%) из 21 больного, исходно HBeAg-положительного и сохранялась в течение всех 12 мес последующего наблюдения (табл. 3). При рецидиве репликации HBV уровень трансаминаз оставался в пределах нормальных значений.

По данным ряда исследований, частота рецидивов HBV-репликации после отмены терапии ламивудином у взрослых пациентов составляет 38–49%, у детей – 42–47% [10, 15, 17, 18].

Таким образом, в основной группе детей с ХГВ, получавших терапию ламивудином, при катamnестическом обследовании через 3 мес после отмены препарата ДНК HBV не выявлялась в сыворотке крови у 13 (52,0%) из 25 пациентов, а через 6 мес (стабильная ремиссия) – у 11 (44,0%) из 25 обследованных детей с ХГВ. Через 12 мес после окончания терапии ДНК HBV не была обнаружена (длительная ремиссия) у 11 (44,0%) из 25 обследованных детей с ХГВ (табл. 3). У 14 (56,0%) из 25 больных основной группы ДНК HBV выявлялась в сыворотке крови через 6 и 12 мес после окончания лечения, (у 10 из 14 детей титр ДНК HBV составил 1 : 1000–10 000).

По данным ряда исследований, уменьшение уровня репликации HBV при лечении ламивудином взрослых пациентов с ХГВ происходит в 90–100% наблюдений, устойчивое исчезновение ДНК HBV выявляется в 44–62% случаев [6, 16, 19]. У детей с ХГВ первичная вирусологическая ремиссия достигается в 56–84%, а стойкая вирусологическая ремиссия – в 53–61% наблюдений [17, 20, 21]. Сероконверсия в системе HBeAg/анти-HBe на фоне терапии ламивудином происходит у 18–21% взрослых пациентов и 13–37% детей с ХГВ [3, 9, 13, 22–24].

В контрольной группе больных с ХГВ элиминация ДНК HBV на фоне наличия HBeAg произошла лишь у одного (4,8%) из 21 больного через 12 мес от начала исследования. Это был мальчик 16 лет с ХГВ, выявленным в 5-летнем возрасте. Сероконверсия HBeAg на анти-HBe была зарегистрирована в это же время у этого же ребенка – 1 (7,1%) из 14 HBeAg-положительных пациентов контрольной группы. Уровень трансаминаз в сыворотке крови у больного был в пределах нормальных значений, отсутствие ДНК HBV и

наличие анти-НВе сохранялись в течение последующих 12 мес наблюдения.

Различия между основной и контрольной группой по частоте элиминации ДНК HBV (56,0 и 4,8% соответственно) и сероконверсии HBeAg на анти-НВе (23,8 и 7,1% соответственно) через 12 мес от начала исследования были достоверны ($p < 0,05$).

Исчезновение HBsAg из сыворотки крови в ходе данного исследования не было зарегистрировано ни в основной, ни в контрольной группе больных с ХГВ.

В основной группе пациентов через 1–3 мес от начала терапии ламивудином отмечалось снижение активности АЛТ и АСТ у 15 из 18 больных с исходно повышенным их уровнем, в том числе у 10 (55,5%) из них – до нормальных значений. Эти данные соответствуют результатам ряда работ, свидетельствующих о том, что биохимическая ремиссия на фоне терапии ламивудином отмечается у 65–83% взрослых пациентов и у 57–76% детей с ХГВ [13, 23–25].

В контрольной группе у 3 из 10 детей с исходно увеличенным уровнем трансаминаз была выявлена нормализация данных показателей через 6 и 9 мес от начала исследования. Биохимическая ремиссия сохранялась у всех пациентов до окончания периода наблюдения. Различия между основной и контрольной группой по частоте наступления биохимической ремиссии были недостоверны ($p > 0,05$). У больных с исходно нормальными значениями ферментов уровень АЛТ и АСТ в течение всего исследования оставался в пределах нормы.

В настоящее время серьезной проблемой при терапии ламивудином является появление ламивудин-резистентных мутантных форм HBV, которые обнаруживаются у 14–32% больных после 6–12 мес лечения [9, 15, 27]. Наиболее частая мутация – замена метионина на изолейцин или валин в локусе YMDD гена HBV-полимеразы. Возникновение YMDD-мутанта HBV сопровождается повышением уровня вирусной репликации и у части больных – возрастанием активности АЛТ, несмотря на продолжающееся лечение ламивудином [16, 27, 28]. Выявление клинических или лабораторных признаков обострения хронического процесса может рассматриваться как косвенный признак произошедшей мутации [2, 3, 9]. YMDD-мутация не носит стойкого характера: перерыв в лечении на 3 мес приводит к восстановлению доминирующего положения «дикого» штамма HBV и чувствительности к ламивудину [29, 30].

В нашем исследовании у двух больных (1 – из HBeAg-позитивной, 1 – из анти-НВе-позитивной подгруппы), достигших вирусологической ремиссии через 1 и 3 мес от начала противовирусной терапии, через 9 и 12 мес на фоне лечения ламивудином произошло возобновление репликации HBV, что может быть расценено как проявление YMDD-мутации вируса. При этом уровень трансаминаз у данных пациентов оставался в пределах нормы.

Полученные в ходе проведения настоящего исследования результаты были проанализированы нами с учетом известных прогностических факторов, оказывающих влияние на результаты лечения больных ХГВ ламивудином: длительность инфицирования, пол ребенка, исходная активность трансаминаз и уровень вирусной репликации [2, 8, 27]. Не-

благоприятными факторами прогноза эффективности лечения считаются следующие: мужской пол, длительность инфицирования более 2 лет, низкая активность трансаминаз, высокий уровень виремии [8].

Оказалось, что в основной группе больных, вошедших в наше исследование, преобладали мальчики (24 из 31), средняя длительность HBV-инфекции составила более 2 лет (в среднем $5,9 \pm 0,8$ лет), преобладал исходно невысокий уровень трансаминаз. Исходя из этих данных, частоту достижения первичной (56,0%), стабильной (44,0%) и длительной (44,0%) вирусологической ремиссии, а также уровень рецидивов HBV-репликации (у 21,4% пациентов через 6 и 12 мес после завершения курса лечения) можно считать закономерными.

Терапия ламивудином не выявила каких-либо побочных эффектов ни у одного из 31 ребенка с ХГВ.

Таким образом, 12-месячная терапия ламивудином в дозе 3 мг/кг/сут *per os* привела к формированию первичной вирусологической ремиссии у 56,0%, длительной и стабильной вирусологической ремиссии у 44,0% детей с ХГВ. Рецидив репликативной активности HBV после завершения лечения был отмечен у 21,4% больных, ответивших предварительно на терапию ламивудином. Сероконверсия в системе HBe/анти-НВе произошла в 23,8% случаев. В контрольной группе детей элиминация ДНК HBV и появление анти-НВе регистрировались достоверно ($p < 0,05$) реже – в 4,8 и 7,1% случаях, соответственно. Прием ламивудина не сопровождался появлением каких-либо побочных эффектов. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать 12-месячный курс терапии ламивудином при ХГВ в детском возрасте.

Литература

- Каганов Б.С., Строкова Т.В., Буканович О.В. Этиологическая структура хронических заболеваний печени у детей в Москве. Материалы VII Конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее» 12–14 февраля 2002 г. Вопросы современной педиатрии 2002; (прилож. 1): 86.
- Баранов А.А., Каганов Б.С., Потапов А.С. и др. Хронический гепатит В у детей. Вопросы современной педиатрии 2002; 1(3).
- Рейзис А.Р. Противовирусное лечение хронического гепатита В у детей и подростков. Русский медицинский журнал 2003; 11(3): 42–6.
- Учайкин В.Ф., Чердиченко Т.В. Новое эффективное лечение вирусных гепатитов. Лечащий врач 2003; (1): 83–6.
- Bortolotti F, Jara P., Interferon-treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in european children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 29(2): 163.
- Sokal E.M., Conjeevaram H.S., Roberts E.A., et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. Gastroenterol 1998; 114: 988–95.
- Sokal E., Roberts E.A., Mieli-Vergani G., et al. Dose finding and safety of lamivudine (LAM) in children and adolescents with chronic hepatitis B. Hepatol 1998; 28(4; Part 2): 489A.
- Chuan-Mo Lee, Sheng-Nan Lu., et al. Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. J Hepatology 2002; 669–74.
- Dienstag J.L., Schiff E.R., Wright T.L. et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Eng J Med 1999; 341(17): 1256–63.

10. Sokal E., Roberts E.A., Mieli-Vergani G., et al. A dose ranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(3): 590–7.
11. Neves F., Main J., Honkoop P., et al.: Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six month randomized dose-ranging study. *Gastroenterol* 1997; 113: 1258–63.
12. Каганов Б.С. Клинические варианты, течение и исходы вирусных гепатитов В и дельта у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1991.
13. Schiff E.R., Dienstag J.L., et al. Lamivudin and 24 week of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B antigen-positiv chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003; 38(6): 818–26.
14. Knodell R.G., Ishak K.G., et al. Formulation and application of a numerical scoring system of assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1999; 1: 431–5.
15. Ивашкин В.Т. Комбинированное лечение хронического гепатита В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1999; (5): 57–8.
16. Liaw Y.F., Lai C.L., Leung N.W.Y., et al. Two years lamivudine therapy in chronic hepatitis B infection: results of a placebo-controlled multicentre study in Asia. *Gastroenterol* 1998; 114.
17. Leung N., Wu P.C., Tsang S., et al. Continued histological improvement in Chinese patients with chronic hepatitis B with 2 years lamivudine. *Hepatol* 1998; 28(4 Pt 2): 489A (abstr. 1307).
18. Ballauff N., Baumann U., Koehler H., et al. Lamivudine pretreatment to standard interferon in children with chronic hepatitis B – a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: S53, A202.
19. Lai C.L., Ching C.K., Tung A.K., et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *J Hepatol* 1997; 25(1): 241–4.
20. Lai C.L., Chien R.N., Leung N.W.Y., et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 1998; 339(2): 61–8.
21. Kosak N., Saltik I.N., Ozen H., et al. Lamivudine treatment for children with interferon refractory chronic hepatitis B. *Hepatol* 2000; 31(2): 545–6.
22. Dienstag J.L., Schiff E.R., Mitchell M., et al. Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B: maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy. *Hepatol* 1999; 30(4): 1082–87.
23. Рейзис А.Р. Решенные и нерешенные вопросы применения ламивудина в лечении ХГВ у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни 2003; (6).
24. Sokal E. et al. Efficacy of lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Infectious Diseases in Children* 2002; 25.
25. Lok A.S., Heathcote J., et al. Management of Hepatitis B. 2000, Summary of a Workshop Gastroenterology. 2001; 120: 1828–53.
26. Schiff E.R., Dienstag J.L., et al. Lamivudin and 24 week of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B antigen-positiv chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003; 38(6): 818–26.
27. Schalm S.W., Heathcote J., et al. Lamivudin and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000; 46: 562–8.
28. Gauthier J., Bourne E.J., Lutz M.W., et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudin. *J Inf Dis* 1999; 180(6): 1757–62.
29. Santantonio, Mazzola M., Lacovazzi T., et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32: 293–9.
30. Tassopoulos N.C., Volpes R., Pastore G., et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *J Hepatology* 1999, vol. 29, N 3, p. 889–896.
31. Yen C.T., Chien R.N., Chu C.M., et al. Clearance of original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy. *J Hepatology* 2000; 31(6): 1318–26.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Комбинированная терапия ламивудином и высокими дозами альфа-интерферона у детей с хроническим гепатитом В

Известно, что около 50% детей с хроническим гепатитом В не отвечают на терапию альфа-интерфероном, что диктует необходимость в поиске новых подходов к лечению этого заболевания. В проведенном исследовании оценивалась эффективность комбинированной терапии ламивудином и интерфероном-альфа после предварительного 3-месячного курса ламивудина у 20 детей, страдающих хроническим гепатитом В. Монотерапия ламивудином проводилась в течение 3 мес в дозе 4 мг/кг в сут (максимум 100 мг), затем к лечению был добавлен интерферон-альфа в дозе 10 МЕ/м два раза в неделю на 6 мес, после его отмены снова проводилась монотерапия ламивудином в течение 6 мес. Лечение было прекращено через 6 мес после HBeAg-сероконверсии. Каждые 3 мес определялся уровень маркеров вируса гепатита В, а ответ на терапию считался положительным при исчезновении ДНК вируса гепатита В из сыворотки крови, а также снижении титров HBeAg и сероконверсии. К 15 мес лечения на терапию ответили 11 из 20 пациентов и у 12 произошла сероконверсия. Побочных эффектов отмечено не было.

Предварительные результаты исследования показывают, что комбинированная терапия ламивудином и высокими дозами интерферона-альфа после 3-месячного предварительного курса ламивудином может стать одной из схем лечения этого заболевания.

Источник: Saltik-Temizel I.N., Kocak N., Demir H. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39(1): 68–70.