

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.36-002-097-08

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛАМИВУДИНА НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В

Ю.М. Амбалов, Л.П. Сизякина, О.И. Хоменко,
И.Ю. Хоменко, А.А.Хрящиков
Ростовский государственный медицинский университет

В последние годы проведение специфической вакцинации позволило добиться значительно-го снижения уровня заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ). Наиболее отчетливо эта тенденция отмечена в «развитых» странах, где вакцинация населения носит массовый характер [4].

Несмотря на это ОГВ продолжает регистрироваться во всем мире, в том числе и у «привитых» [2]. А в регионах, где не проводится тотальная специфическая профилактика, ОГВ остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека, представляя собой серьезнейшую медико-социальную проблему.

Зачастую ОГВ протекает очень тяжело с развитием печеночной комы и массивного некроза печени, что может приводить к летальному исходу. В 5-10% случаев происходит хронизация инфекционного процесса [1,7]. Хроническая форма HBV-инфекции, в свою очередь, нередко трансформируется в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [3]. В связи с этим проблема разработки рационального лечения ОГВ представляется весьма актуальной [5].

Подавляющее большинство зарубежных исследователей полагает, что применение используемых для лечения ОГВ медикаментозных средств (в том числе препаратов альфа-интерферона) мало влияет на естественное течение болезни [2,6].

Одними из основных препаратов, супрессивное влияние которых на репликацию вируса гепатита В убедительно доказано, являются синтетические аналоги нуклеозидов. Последние, в частности ламивудин, еще не так давно широко использовались для лечения

хронической формы HBV-инфекции [1]. У больных ОГВ эффективность ламивудина не изучалась.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния ламивудина на течение и исходы ОГВ.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 152 больных ОГВ, поступивших на стационарное лечение в 4-е инфекционное отделение МЛПУЗ «Городская больница №1 им. Н.А.Семашко» г. Ростова-на-Дону. Из их числа методом алфавитной рандомизации было сформировано три группы.

Больным первой из них (52 человека) проводили традиционное лечение, основу которого составляла базисная терапия (постельный и полупостельный режим, диета №5 по Певзнеру, дробное питье жидкости до 2-2,5 литров в сутки). Эта группа пациентов рассматривалась как контрольная, или группа сравнения.

Пациенты второй группы (46 человек) дополнительно к общепринятой терапии получали ламивудин в дозе 100 мг в сутки на протяжении 2-4 недель, т.е. фактически в период пребывания больных в инфекционном стационаре.

В третьей группе (54 больных) назначали ламивудин в той же дозе (100 мг в сутки), но значительно более длительным курсом – на протяжении 48-52 недель. В этом случае мы руководствовались рекомендациями по применению ламивудина при хроническом гепатите В.

Следует отметить, что все пациенты хорошо переносили прием ламивудина. В нашем исследовании ни у одного из них побочных явлений выявлено не было.

Всем пациентам обследуемых групп выполнялась комплексная диагностическая программа, которая

Таблица 1

Продолжительность симптомов интоксикации (сут.) у больных ОГВ

Группы больных		Симптомы				
		общая слабость	головная боль	снижение аппетита	тошнота	рвота
1-я		9,5±0,5	2,1±0,4	8,3±0,4	3,5±0,4	1,4±0,2
2-я		7,4±0,4	1,1±0,1	6,2±0,4	1,7±0,2	0,6±0,1
3-я		8,0±0,4	1,2±0,2	5,9±0,5	2,0±0,3	0,7±0,2
Р	1-2	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
	1-3	<0,05	<0,05	<0,001	<0,01	<0,05
	2-3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 2

**Содержание в крови общего билирубина (мкмоль/л) у больных ОГВ
в динамике инфекционного процесса**

Группы больных		Сроки от начала лечения				
		5 дней	2 недели	4 недели	12–16 недель	6–12 месяцев
1-я		155,9±8,8	94,0±6,3	30,6±2,8	23,0±0,7	21,2±0,7
2-я		122,6±7,8	55,7±3,1	24,9±0,8	24,8±0,8	22,1±0,7
3-я		118,1±8,1	49,9±4,2	19,0±1,9	19,9±0,9	15,1±0,8*
Р	1-2	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
	1-3	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	2-3	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,01

Примечание. * - статистическая разница с аналогичными показателями у здоровых лиц (14,5±0,4 мкмоль/л) отсутствует.

включала клиническое обследование, определение содержания в крови общего билирубина и его фракций, активности АлАТ, серологических маркеров вирусных гепатитов методом ИФА, ДНК вируса гепатита В методом ПЦР, а также исследование иммунного статуса.

При клиническом анализе у больных оценивали выраженность желтухи, наличие гепато- и спленомегалии, длительность сохранения общей слабости, головной боли, сниженного аппетита, чувства тяжести и болей в животе, тошноты, рвоты, артралгии и кожного зуда.

Состояние клеточного звена иммунной системы оценивали по результатам определения в крови относительного и абсолютного содержания CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-, CD25⁺-клеток, а также маркеров поздней активации (HLADR⁺) и апоптоза (CD95⁺).

Гуморальное звено иммунитета оценивали по содержанию в крови В-лимфоцитов, ЦИК и сывороточных иммуноглобулинов основных классов (G, M и A).

Функциональную активность нейтрофилов исследовали в НСТ-тесте. При этом учитывали спонтанный и стимулированный фагоцитоз с последующим расчетом коэффициента стимуляции фагоцитов.

За норму были приняты статистически обработанные показатели иммунного статуса 60 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных показал, что во 2-й и 3-й группах больных ОГВ, получавших ламивудин, средняя продолжительность таких проявлений интоксикации, как общая слабость, головная боль, сниженный аппетит, тошнота и рвота оказалась достоверно меньшей, чем у пациентов контрольной группы (табл. 1). На длительность лихорадки, артралгий и кожного зуда существенного влияния ламивудина выявлено не было.

У больных, получавших ламивудин, уже через 5 дней лечения было отмечено более выраженное, чем в груп-

пе сравнения, снижение в крови концентрации общего билирубина (табл. 2). Указанная тенденция сохранялась у пациентов 3-й группы, длительно получавших препарат, на протяжении всего периода наблюдения, т.е. в течение 12 месяцев. У тех же больных, которым ламивудин назначали коротким курсом, уровень гипербилирубинемии снижался достоверно более значительно, чем в 1-й группе, лишь до 4-й недели наблюдения. В последующие периоды реконвалесцентного периода его средняя величина отличалась от таковой в контрольной группе. При этом нормализация в крови средней концентрации общего билирубина регистрировалась лишь у больных 3-й группы.

У пациентов, лечившихся с применением ламивудина, также регистрировалось более быстрое, чем у больных контрольной группы, снижение активности АлАТ (табл. 3). При этом на фоне длительного применения ламивудина достоверная разница в уровнях гиперферментемии просматривалась на всех этапах наблюдения. Если же препарат назначался больным ОГВ на протяжении лишь 2–4 недель, более благоприятная динамика средних показателей активности АлАТ отмечалась только в первые две недели лечения. В последующие же периоды реконвалесценции существенные отличия зафиксированы не были. Полная нормализация активности АлАТ была отмечена через 12–16 недель от начала лечения лишь у больных 3-й группы, т.е. у тех, у которых ламивудин применялся длительным курсом.

Было также установлено, что в случае применения ламивудина у больных ОГВ наступает и более ранняя элиминация из крови ДНК HBV (табл. 4). Это стало достоверным во 2-й и в 3-й группах уже спустя две недели лечения. В группе больных, длительно получавших препарат, эта закономерность прослеживалась и через 4, и через 8, и через 24–48 недель от начала лечения. У пациентов же 2-й группы частота выявления в крови

Таблица 3

**Показатели активности АлАТ в крови (ммоль/л·ч) у больных ОГВ
в динамике инфекционного процесса**

Группы больных		Сроки от начала лечения				
		5 дней	2 недели	4 недели	12–16 недель	6–12 месяцев
1-я		2,89±0,06	2,24±0,10	0,72±0,05	0,57±0,05	0,60±0,05
2-я		2,56±0,08	1,82±0,06	0,81±0,05	0,66±0,05	0,58±0,05
3-я		2,47±0,07	1,91±0,06	0,52±0,05	0,44±0,04*	0,41±0,05*
Р	1-2	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	1-3	<0,001	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01
	2-3	>0,05	>0,05	<0,001	<0,01	<0,05

Примечание. * - статистическая разница с аналогичными показателями у здоровых лиц (0,39±0,02 ммоль/л·ч) отсутствует.

Таблица 4

**Число больных ОГВ с наличием в крови
ДНК HBV в динамике инфекционного процесса**

Группы больных		До лечения		Сроки от начала лечения							
				2 недели		4 недели		8 недель		6–12 месяцев	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я		49	94,2	47	90,4	41	78,8	8	15,4	5	9,6
2-я		44	95,7	35	76,1	26	56,5	4	8,7	1	2,2
3-я		53	98,1	35	64,8	26	48,1	2	3,7	0	0
Р	1-2	>0,05		<0,01		<0,05		>0,05		>0,05	
	1-3	>0,05		<0,01		<0,01		<0,05		<0,05	
	2-3	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

специфической ДНК оказалась достоверно меньшей, чем в группе сравнения, лишь на протяжении первых 4-х недель лечения. В последующие периоды наблюдения средние величины этого показателя в сравниваемых группах были идентичными.

В результате проведенных исследований удалось также установить, что применение в лечении больных ОГВ ламивудина способствует элиминации из крови и HBsAg (табл. 5). Так, если последний спустя 8 недель от начала лечения определялся в контрольной группе у $67,3 \pm 6,9\%$ больных ОГВ, то во 2-й и 3-й – соответственно у $43,5 \pm 7,3\%$ и $37 \pm 6,6\%$ ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,01$). Через 6–12 месяцев наблюдения у пациентов 3-й груп-

витие хронического гепатита В констатировали при сохранении в крови реконвалесцентов HBsAg или ДНК HBV в сроки, превышающие 6 месяцев, а также – при отсутствии формирования антител к HBsAg. В некоторых случаях диагноз приходилось верифицировать с помощью прижизненного морфологического исследования печени.

Через 6–12 месяцев от начала лечения в контрольной группе HBsAg или ДНК HBV (при отсутствии anti-HBsAg) определялись у $9,6 \pm 4,1\%$ пациентов. У лиц, получавших ламивудин коротким курсом, этот показатель составил $4,3 \pm 3,0\%$, достоверно не отличаясь, однако, от вышеуказанного ($p > 0,05$). У пациентов же,

Таблица 5

**Число больных ОГВ с наличием в крови
HBsAg в динамике инфекционного процесса**

Группы больных		До лечения		Сроки от начала лечения							
				2 недели		4 недели		8 недель		6–12 месяцев	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я		52	100,0	52	100,0	47	90,4	35	67,3	5	9,6
2-я		46	100,0	46	100,0	40	87,0	20	43,5	1	2,2
3-я		54	100,0	54	100,0	44	81,5	20	37,0	0	0
Р	1-2	>0,05		>0,05		>0,05		<0,05		>0,05	
	1-3	>0,05		>0,05		>0,05		<0,01		<0,05	
	2-3	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

пы, получавших ламивудин на протяжении календарного года, HBsAg не выявлялся ни в одном случае. Это достоверно отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения. У принимавших ламивудин коротким курсом статистически значимых отличий в элиминации HBsAg от лиц контрольной группы в указанные сроки наблюдения зарегистрировать не удалось.

Мы также ставили задачу оценить влияние лечения с использованием ламивудина на частоту формирования хронической формы HBV-инфекции (табл. 6). Раз-

получавших препарат на протяжении 48–52 недель, ни один из критериев хронизации болезни зарегистрирован не был. В этом случае разница с группой сравнения оказалась достоверной (табл. 6).

При анализе показателей иммунного статуса было установлено, что у больных ОГВ в начальном периоде заболевания происходит снижение содержания в крови лимфоцитов с маркером CD4+ и повышение количества CD8+-клеток. Со стороны показателей гуморального иммунитета у больных ОГВ в начальном

Таблица 6

**Число больных, перенесших ОГВ с наличием в крови HBsAg и (или) ДНК HBV
при отсутствии anti-HBsAg через 6–12 месяцев наблюдения**

Группы больных		Абс.	%
1-я		5	9,6
2-я		2	4,3
3-я		0	0
Р	1 - 2	>0,05	
	1 - 3	<0,05	
	2 - 3	>0,05	

периоде заболевания было зарегистрировано повышенное содержание в крови ЦИК. Другие показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета у больных ОГВ не выходили за рамки нормальных.

Направленность сдвигов иммунологических показателей у больных 1-й, 2-й и 3-й групп в динамике существенно не отличалась. При этом у пациентов всех групп в периоде реконвалесценции была зафиксирована постепенная нормализация показателей иммунного статуса.

Несмотря на то, что при назначении пациентам ламивудина можно было опасаться супрессивного влияния препарата на иммунологическую реактивность вследствие подавления репликации вируса и уменьшения антигенного раздражения и в результате непосредственного воздействия препарата на органы иммунной системы, в нашем исследовании подобного выявлено не было.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что применение ламивудина у больных ОГВ существенно сокращает сроки клинического выздоровления, приводит к более быстрому снижению уровня билирубинемии и аланинемии, а также – к более ранней элиминации из крови HBsAg и ДНК HBV. Наиболее выраженный клинико-лабораторный эффект был получен у тех из пациентов, которые по-

лучали препарат длительным курсом – на протяжении 48–52 недель. Именно в этих случаях удалось достоверно снизить частоту перехода ОГВ в хроническую форму. У больных ОГВ не было выявлено отрицательного влияния ламивудина на показатели иммунного статуса.

Литература

1. Ивашкин, В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, В.Б. Золотаревский [и др.] - М., 2005. – 536 с.
2. Майер, К.П. Гепатит и последствия гепатита / К.П. Майер. - М., 2004 – 720 с.
3. Подымова, С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей / С.Д. Подымова. - М., 1998 – 704 с.
4. Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н. Соринсон. - СПб., 1998. – 325 с.
5. Чешик, С.Г. Клинико-лабораторная оценка терапевтической эффективности и переносимости противовирусного препарата «Никавир» при остром гепатите В / С.Г. Чешик, Е.Ю. Малинникова, Д.С. Чешик [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2003. – №3. - С. 40-44.
6. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. - М., 1999. – 864 с.
7. Покровский, В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико [и др.] - М., 2007 – 816 с.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛАМИВУДИНА НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В

Ю.М. АМБАЛОВ, Л.П. СИЗЯКИНА, О.И. ХОМЕНКО, И.Ю. ХОМЕНКО, А.А. ХРЯЩИКОВ

Обратное развитие клинических проявлений, уровень билирубинемии, активность аланинаминотрансферазы, сроки элиминации из крови HBsAg и ДНК HBV, а также показатели иммунного статуса были изучены у 152 больных острым гепатитом В, получавших и не получавших ламивудин. Выявлено положительное влияние противовирусного препарата на клинико-биохимические и вирусологические показатели, а также отсутствие иммуносупрессивного воздействия, что позволяет сделать вывод о целесообразности применения ламивудина при остром гепатите В.

Ключевые слова: острый гепатит В, терапия, ламивудин

LEARNING OF LAMIVUDINE INFLUENCE TO ACUTE HEPATITIS B

AMBALOV Y.M., SIZYAKINA L.P., HOMENKO O.I., HOMENKO I.YU., HRIACHIKOV A.A.

The article gives results of clinico-laboratory inspection 152 sick by acute hepatitis B, received and not received lamivudine. A positive effect of this anti-viral medicine on return development of clinical symptoms, normalization of biochemical parameters of liver function, disappearance of HBsAg and DNA HBV from blood and absence of immunosuppression is presented. The results testify about expediency of application of lamivudine in complex therapy of acute hepatitis B.

Key words: acute hepatitis B, therapy, lamivudine