

**МЕДИЦИНА ИЛИМДЕРИ**  
**МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ**  
**MEDICAL SCIENCES**

**Тобокалова С., Бекенова Д.С., Заирова Г.М.,  
 Назарбаева Ж.Н., Айтиева Ж.Т.**

**ӨНӨКӨТ В ГЕПАТИТИН ЛАМИВУДИН МЕНЕН ДАРЫЛООНУН  
 ЭФФЕКТИВДҮҮЛҮГҮН ТАЛДОО**

**Тобокалова С., Бекенова Д.С., Заирова Г.М.,  
 Назарбаева Ж.Н., Айтиева Ж.Т.**

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАМИВУДИНА В ЛЕЧЕНИИ  
 ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В**

**S. Tobokalova, D.S. Bekenova, G.M. Zairova,  
 J.N. Nazarbaeva, J.T. Aitieva**

**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF LAMIVUDINE IN THE  
 TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B INFECTION**

УДК: 616.36-002-08

Бул илимий макалада нуклеозиддерден алынган ламивудиндин өнөкөт В гепатитин дарылоодогу клиника-лаборатордук эффективдүүлүгү, коопсуздугу, колдонуудагы ыңгайлуулугу жана арзандыгы аныкталган. Изилдөөнүн максаты гепатиттердин дарылоосун калыптандырууга жана бейтаптардын вируска каршы дарыларга кеңири жетүүсүнө багытталган. Бир ай вируска каршы дарылоодон кийин өнөкөт В гепатити (ӨВГ) менен ооругандардын 47,6% канынан вирустун ДНКсы табылган эмес; бул дарылоого организм эрте жооп бергендике тете. Калгандарында вирустун саны 1-2 log азайган. Ламивудин менен дарылоонун бир жылдын аягында вирустун толугу менен туруктуу жоголушу 45,2% гана ӨВГ менен ооругандарда табылып, АЛТ жана АСТ ферменттеринин нормалдашуусу, вирустун ДНКсынын 6 айдан көбүрөөк мөөнөткө жок болушу менен коштолгон. Гепатит Внын вирусунан толугу менен туруктуу арылуусу 9,5% ооругандардан HBs антигенге каршы антителдердин жогорку деңгээлде (57,8±23,8 мМЕ/мл) пайда болушу менен далилденген. Бул көрүнүш организмдин гепатит Внын вирусунан толук тазаланды дегенге жатат. Вирустары көп жана абдан көп болгон 14,3% оорудуунун гепатитине ламивудин башынан эле таасир бербегендиктен алар 6-12 айдан кийин башка дарыларга – энтекавир же интерферонго которулган.

**Негизги сөздөр:** өнөкөт В гепатити, нуклеозиддердин аналогу, ламивудин, дарылоо, вирус, коопсуздук, эффективдүүлүк.

В этой научной статье определены клинико-лабораторные показатели эффективности, безопасности, удобства применения и экономической привлекательности нуклеозидного аналога ламивудина в лечении хронического гепатита В (ХГВ) с целью стандартизации и повышения доступа больных к противовирусной терапии (ПВТ). Спустя месяц от начала ПВТ ранний вирусологический ответ полу-

чен у 47,6% больных ХГВ; у них ДНК ВГВ не обнаруживалась. У остальных вирусная нагрузка снизилась на 1-2 log. К концу 12-месячного курса ПВТ ламивудином устойчивый вирусологический ответ (ВВО): нормализация уровня АЛТ и АСТ, элиминация ДНК ВГВ более 6 месяцев достигнут только у 45,2% больных. ВВО у 9,5% больных был подтвержден обнаружением anti-HBs в высоком титре – 57,8±23,8 мМЕ/мл, что считается абсолютным показателем элиминации вируса гепатита В из организма. Устойчивыми к ламивудину, с самого начала, оказались 14,3% пациентов с высокой и очень высокой вирусной нагрузкой. Спустя 6-12 месяцев они были переведены на энтекавир или препараты ИФН.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, нуклеозидные аналоги, ламивудин, лечение, вирус, безопасность, эффективность.

Clinical and laboratory parameters of the effectiveness, safety and convenience of use as well as economic attractiveness of the nucleoside analogue lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B were assessed with the purpose of standardizing and increasing access of patients to antiviral therapy. A month after the start of antiviral therapy an early virologic response occurred in 47.6% of patients with chronic hepatitis B, HBV DNA was not detected in them. In the other patients the virologic load decreased by 1-2 log. By the end of the 12 month antiviral therapy course using lamivudine stable virologic response (SVR) such as normalization of ALT, AST and elimination of HBV DNA for more than 6 months was achieved only in 45.2% of patients. SVR was confirmed in 9.5% based on detection of a high titre of anti-HBs, 57.8±23.8 mME/ml, which is considered an absolute indicator of HBV elimination from the body. From the very start 14.3% of patients who had a high and a very high virologic load were resistant to lamivudine. After 6-12 months they were changed over to entecavir and IFN drugs.

**Key words:** chronic hepatitis B, nucleoside analogues, lamivudine, therapy, virus, security, efficiency.

Вирусные гепатиты (ВГ) относятся к одной из актуальнейших проблем инфектологии в нашей стране и за рубежом. Более 2 млрд. человек инфицированы вирусом гепатита В (HBV), отмечается неуклонный рост заболеваемости среди взрослых лиц, частый исход в хроническую форму, цирроз печени, гепатокарциному, что наносит огромный ущерб экономике всех стран мира [1,3].

Несмотря на столь серьезные медико-социальные последствия ВГ до настоящего времени как противовирусная, так и патогенетически обоснованная лечебная тактика при резистентности возбудителя остаются недостаточно разработанными. В последние годы созданы высокоэффективные лекарственные препараты прямого противовирусного действия. Для их применения требуются новые знания, чтобы верно определить показания к противовирусной терапии (ПВТ), время начала и длительность курса лечения [2].

Глобальная стратегия сектора здравоохранения по борьбе ВГ в Европейском регионе ВОЗ предусматривает к 2030 г. добиться элиминации вирусного гепатита, как угрозы общественному здоровью, путём установления диагноза у 90% - инфицированных вирусом гепатита В и лечения 80% больных, подлежащих терапии.

Целью исследования являлся анализ клинико-лабораторной эффективности нуклеозидного аналога ламивудина в лечении хронического гепатита В для разработки стандарта и мониторинга противовирусной терапии данного заболевания в условиях центров семейной медицины.

**Материал и методы.** Проведён анализ базы данных национальной статистической учётной формы №1 (“Отчёт по инфекционной и паразитарной заболеваемости”) и организаций здравоохранения первичной медико-санитарной помощи (форма №12), по пролеченным случаям острого и хронического гепатита В без- и с дельта-агентом, кумулированных медико-информационным центром (РМИЦ) Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (МЗ КР) и Департаментом профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ДПЗи ГСЭН) за период 1997-2017 гг. **Под нашим наблюдением были** 246 больных, в возрасте от 2 до 60 лет, получавших противовирусную терапию в гепатологическом центре «ЦАДМИР», г.Бишкек, Ош, в 2013-2017 гг.

Для верификации диагноза гепатита В определяли специфические серологические маркеры: HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM, anti-HBe методом ИФА; генотип ВГВ и вирусную нагрузку – ПЦР. При диагности-

ке хронического вирусного гепатита В придерживались МКБ 10: Хронический гепатит В без дельта агента (В 18.1); Хронический гепатит В с дельта агентом (18.0); **Хронический HBe Ag - позитивный гепатит В; Хронический HBe Ag- негативный гепатит В. Больным с ХГВ по показаниям проводились УЗИ внутренних органов и динамическая фиброэластография печени. Результаты последней оценивались по шкале METAVIR.**

При решении вопроса об определении стадии, течения и клинико-серологического диагноза хронической HBV-инфекции и показаний к противовирусной терапии мы руководствовались клиническими рекомендациями Европейского регионального бюро ВОЗ, 2012, 2015 [2,5], которыми установлено, что ламивудин способен снизить вирусную нагрузку (ВН) при гепатите В на 5 lg (в 100 000 раз), его мы назначили **42** больным ХГВ с низкой и средней вирусной нагрузкой, в дозе 100 мг 1 раз в день, перорально.

Ламивудин – Зеффикс, SAINMEDICAMENTS, Индия, является нуклеозидным аналогом с селективной активностью в отношении HBV-полимеразы, обладает прямым противовирусным действием, удобен в применении - по 1 таблице 100 мг 1 раз внутрь и не имеет выраженных побочных явлений. Препарат зарегистрирован в МЗ КР.

Длительность курса противовирусной терапии ламивудином определялась элиминацией ДНК HBV и составляла 48 недель и более. Кроме устойчивого вирусологического ответа (УВО), полную элиминацию вируса гепатита В устанавливали путём определения анти-HBs-IgG, при титрах антител выше 10МЕ/мл.

Результаты исследования обработаны с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel. Расчёт 95% доверительных интервалов был произведён путём умножения стандартной ошибки  $m$  [ $m = \sqrt{p} \times (1-p)/n$ ] на  $t$ -распределение при этом верхняя граница соответствовала сумме ( $m \times t$ ) и полученного показателя, а нижняя – их разнице.

**Результаты исследования и обсуждение.** Кыргызская Республика относится к странам с высокой заболеваемостью гепатитом В, показатель которой в довакцинальный период (1994-1998 гг.) составлял 31,2 и 27,7 на 100 тыс. населения. Наши исследования показали, что за последние 20 лет наблюдается стабильное снижение заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ, 26,7 и 5,3 на 100 000 населения,  $p < 0,001$ ), за счёт снижения ОГВ среди детей и подростков до единичных случаев, активной иммунизации всех детей и взрослых из групп риска, а также улучшения инфекционного контроля в органах здравоохранения (рис. 1).

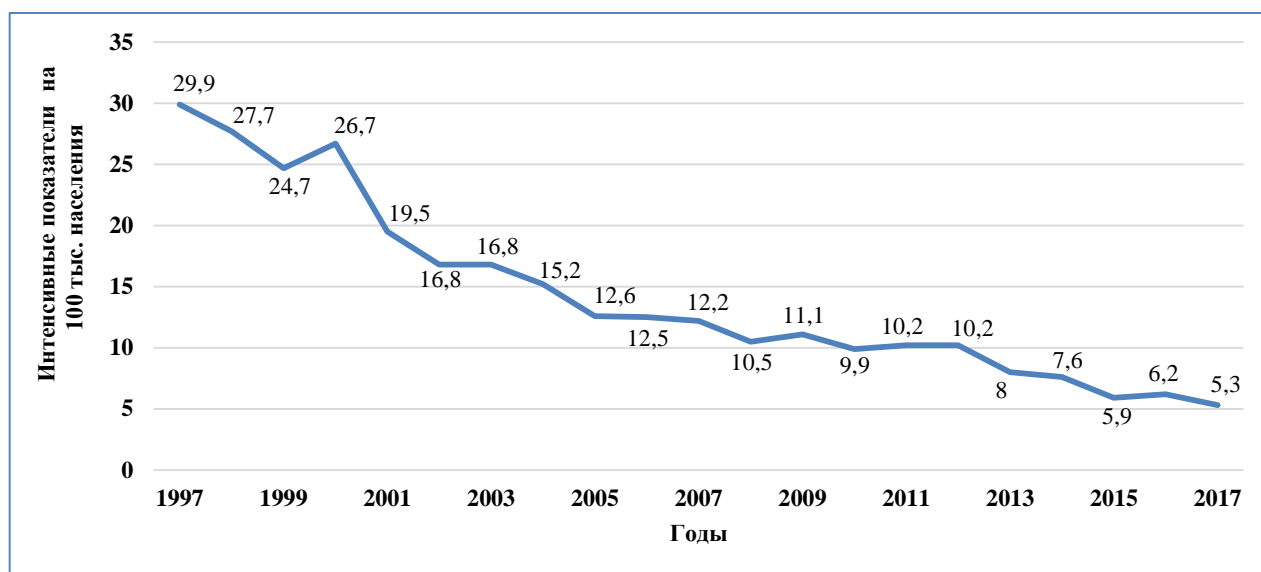


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости острым вирусным гепатитом В, Кыргызстан, 1997-2017 гг.

Заболеваемость ОГВ больше регистрировалась в городах Ош, Бишкек, Чуйской и Жалал-Абадской областях. Это связано с тем, что в южной и северной столицах Кыргызстана и прилегающих областях, где высокая плотность населения, улучшен доступ к лабораторным и инструментальным методам раннего выявления и диагностики вирусных гепатитов (ВГ), выше и информированность граждан в необходимости профилактических обследований на ВГ.

В то же время, по данным официальной статистики (ДПЗиГСЭН КР) в общей структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами, экстенсивный показатель гепатита В (ГВ) равняется только 3,1%. По результатам же дозорного эпиднадзора за вирусными гепатитами, удельный вес ГВ составляет 16,9% и ежегодно продолжает регистрироваться 400-500 новых случаев ГВ. Также установлено, что заболеваемость хроническим гепатитом В (ХГВ) в нашей стране с каждым годом увеличивается и встречается примерно с одинаковой частотой как без - так и с дельта - агентом (54% и 46%, соответственно). Так, по данным РМИЦ за 2010-2017 годы (начало регистрации хронических гепатитов в КР) учтено 2907 больных ХГВ. Когда, согласно современным требованиям ВОЗ по учёту и регистрации парентеральных вирусных гепа-

титов, включённых в Руководство по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами (Приказ Минздрава КР №524 от 20.07.18), добавили “носителей” HBsAg, как пациентов с неактивным хроническим гепатитом В то общее количество ХГВ в Кыргызстане достигло **23 905**. Поэтому, проблема лечения ХГВ и его **элиминация, как угроза общественному здоровью, стоят** особенно остро.

Противовирусной терапии не подлежали пациенты с неактивной хронической HBV-инфекцией, ранее называвшейся «неактивным носительством вируса гепатита В» - с низкой вирусной нагрузкой ( $BH < 10^4 = 10.000$  копий/мл или 2000 МЕ/мл) – 138 человек. Число, получавших противовирусную терапию (ПВТ) ламивудином мужчин и женщин было примерно одинаковым (52,4% и 47,6%, соответственно). Детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет было 5 (11,9%); 20-39 лет – 24 (57,1%), остальные – старше 40 лет (13-31%). У большинства пациентов с ХГВ сопутствующая патология отсутствовала (65,2%). На фоне одного сопутствующего заболевания ХГВ протекал у 6 больных (30%), в основном, за счёт заболеваний гепато-билиарной системы, желудочно-кишечного тракта и аллергических болезней органов дыхания. С возрастом число фоновых болезней возрастало (табл. 1).

Распределение пациентов ХГВ, получавших ламивудин по количеству сопутствующих заболеваний, n=42

№ пп	Возрастные группы	Количество сопутствующих заболеваний n=20								
		Соп. заб. не имели n=22 65,2%		1 n=6		2 n=6		3 и более n=8		
		n=42	абс. чис.	%	абс. чис.	%	абс. чис.	%	абс. чис.	%
1.	1-17 лет	5	4	18,2	1	16,7	0		0	0
2.	20-39 лет	24	6	27,3	2	33,3	2	33,3	3	37,5
3.	>40лет	13	12	54,5	3	50,0	4	66,7	5	62,5
			22	100	6	100	6	100	8	100

Так, при двух сопутствующих заболеваниях, как хронический гастродуоденит, эрозивный бульбит, токсический гепатит и жировой гепатоз регистрировался также у 6 больных ХГВ, Сочетание 3-х и 4-х хронических заболеваний установлено у 8 (40%) больных: сахарный диабет 2 типа и хронический пиелонефрит, хронические заболевания лёгких и сердечно-сосудистой системы (ССС).

Таким образом, сочетанная сопутствующая патология ХГВ с возрастом увеличивалась и была представлена хроническими заболеваниями ССС, лёгких и эндокринной системы.

В группе больных ХГВ, получавших ламивудин, только у 4-х (9,5%) обнаружен HBeAg, являющийся показателем инфекционности гепатита. У более половины пациентов этой группы (69%) вирусная нагрузка была низкой и не превышала 50 000 копий/мл (10 000МЕ/мл), (табл. 2).

До настоящего времени при ХГВ отсутствуют критерии стойкого вирусологического ответа на ПВТ (2). Поскольку нуклеокапсид вируса гепатита В интегрируется в геном гепатоцита, добиться полной элиминации в результате ПВТ, зачастую не удаётся. Поэтому, ПВТ считается эффективным, если удалось достичь нормализации уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), подавления репликативной активности вируса в течение более 6 мес – исчезновения вируса из крови, определяемый чувствительным качественным методом ПЦР (ДНК ВГВ<15 МЕ/мл; клиренса HBeAg с появлением anti – HBe > 10 мМЕ/мл у HBeAg-негативных лиц; сероконверсии HBeAg в анти-HBe (при HBeAg позитивном ХГВ) и улучшения гистологической картины печени (ВОЗ, 2016 г.). Эти показатели оценивали через месяц от начала ПВТ, во время (каждые 3 мес), в конце и после окончания лечения.

Таблица 2

Уровни вирусной нагрузки у больных ХГВ в начале лечения

ВН МЕ/мл	Ламивудин (n = 42)		
	абс. чис	%	M±m
< 10 000	29	69.0%	22 068±5 317
10 200-20 000	2	4.8%	77 800±7 100
20 200-200 000	5	11.9%	245000±73400
➤ 200 000	6	14.3%	33 480 000±1 053 400

Следует отметить, что у 31 (73,8%) больного ХГВ, получавших ламивудин, уровни аминотрансфераз были нормальными (до 31 ЕД), у них же, вирусная нагрузка была низкая (22 068±5 317 копий/мл). У остальных (11 больных) показатели АЛТ и АСТ превышали верхнюю границу нормы в 1,5-2 раза, а ВН – средняя и высокая (у 11,9% и 14,3%, соответственно). Динамическая эластография печени проведена 22

больным ХГВ. Почти у половины из них (45,4%) эластичность печени была нормальной – фиброз отсутствовал. У остальных пациентов установлено наличие фиброза F1 и F2 (у 18,2% и 36,4%, соответственно).

Непреодолимой трудностью при проведении противовирусной терапии у наших больных отмечалось отсутствие приверженности длительному лечению (2-5 лет), установленных в рекомендации ВОЗ

(2016). В связи с ограниченными финансовыми возможностями, а зачастую, при элиминации вирусов из крови через 1-3 месяцев. ПВТ, больные самовольно прекращали приём ламивудина, и только через несколько месяцев, после упорных приглашений на мониторинг, удавалось обследовать повторно. Таким больным ламивудин назначался в двойной дозе – 200 мг. Это свидетельствует о существовании больших проблем в диспансеризации больных хроническими вирусными гепатитами по месту жительства, в ЦСМ.

Таким образом, 23 (54,8%) больных ХГВ получили ПВТ ламивудином только от 4-х до 6 месяцев, 16 (38,1%) – от 9 до 12 месяцев, и двое, лечившиеся в России, - до 4 лет, а один пациент лечился 2,5 года.

Спустя месяц от начала ПВТ – ранний вирусологический ответ, у 20 (47,6%) из них ДНК ВГВ не обнаруживалась или была меньше определяемого в ПЦР уровня – менее 750 копий/мл. У остальных ВН снизилась на 1-2 log.

К концу 12 месячного курса ПВТ ламивудином устойчивый вирусологический ответ (УВО): нормализация уровня АЛТ и АСТ, элиминация ДНК ВГВ более 6 месяцев установлен только у 19 (45,2%) больных. УВО у 4 из 42 (9,5%) больных был подтверждён обнаружением anti-HBs в высоком титре –  $57,8 \pm 23,8$  мМЕ/мл, что считается абсолютным показателем элиминации вируса гепатита В из организма. В группе пациентов с УВО, спустя 6 мес. после прекращения приёма ламивудина, вирусологического прорыва не наблюдалось.

Устойчивыми к ламивудину, с самого начала, оказались 6 больных (14,3%) с высокой и очень высокой вирусной нагрузкой. После 6-12 мес. они были переведены на энтекавир или препараты ИФН, последние были детьми в возрасте 3-х-5 лет из семейных очагов инфекции. У остальных 17 (40,5%) больных с

ранним и субоптимальным ответом к концу лечения в течение 4-8 мес. после отмены ламивудина наступил вирусологический прорыв, при нормальных показателях аминотрансфераз. При этом, вирусная нагрузка при повторном появлении ДНК ВГВ было в несколько раз меньше, первоначального. Проводимое лечение благоприятно сказывалось на обратном развитии фиброза печени. Так, из 8 больных со второй степенью фибрирования (F2) по шкале METAVIR, к концу ПВТ, остались только двое, у всех 4-х больных ХГВ, имеющих в начале лечения фиброз F1, эластичность печени восстановилась полностью. Только у 4 из 42 (9,5%) УВО подтверждён сероконверсией в anti-HBs в высоком титре от 28 до 76,6 м МЕ/мл, в среднем  $57,8 \pm 23,8$  м МЕ/мл.

Таким образом, устойчивый вирусологический ответ достигнут у 19 (45,2%) больных ХГВ с низкой вирусной нагрузкой, получавших ламивудин в течение 6-12 месяцев. Только у 4 из 42 (9,5%) УВО подтверждён сероконверсией в anti-HBs в высоком титре от 28 до 76,6 мМЕ/мл, в среднем  $57,8 \pm 23,8$  мМЕ/мл. В то же время, у 6 (14,3%) больных с высокой ВН ( $10^9$ - $10^{10}$ МЕ/мл) выявлена резистентность к ламивудину. У остальных 17 (40,5%) через 4-8 месяцев после отмены препарата произошел вирусологический прорыв, без обострения гепатита. Лечение ламивудином положительно влияло на обратное развитие фиброза печени и восстановление её эластичности.

Нуклеозидные аналоги по своей клинико-лабораторной эффективности, отсутствию побочных явлений, удобству применения (в таблетках), рекомендованные экспертами ВОЗ, как препараты первой линии в лечении гепатита В, обладают, как высокой экономической эффективностью, так и доступностью по цене, обходясь пациенту в 2,5; 7,2 и 19,4 раза дешевле интерферонотерапии (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительные расходы на ПВТ хронического гепатита В при применении стандартного или пег-интерферона и нуклеозидных аналогов (цены на препараты 2013-2014 гг. в сом).

№ пп	Название противовирусного препарата	Стоимость 1 ед. (сом)	Расходные материалы и услуги (сом)	Курс 48 недель (сом)	Во сколько раз дороже энтекавира/ ламивудина
1.	Стандартный ИФН, 1 амп. 3млн. ЕД	1300	53	243 540	2,5 (1-4)
2.	Пегилированный ИФН, 1 шприц доза	13500	50	650 400	6,8 (2-4)
3.	<b>Ламивудин, 1 табл.</b>	<b>94</b>	-	<b>33600</b>	<b>7,2 (1-3)</b>
					<b>19,4 (2-3)</b>
4.	Энтекавир	256	-	96 000	2,8 (3-4)

**Выводы:**

1. Нуклеозидный аналог ламивудин обладает умеренной противовирусной активностью; устойчивый вирусологический ответ через 12 месяцев лечения этим препаратом достигается у 45,2% больных ХГВ и только у 9,5% из них, элиминация вирусов гепатита В из организма подтверждается обнаружением anti-HBs в высоком титре –  $57,8 \pm 23,8$  мМЕ/мл.

2. Ламивудин рекомендуется назначать больным ХГВ с низкой и средней вирусной нагрузкой, при наличии активности гепатита или фиброза F1-F2 по шкале METAVIR.

3. Больных ХГВ неответивших на противовирусное лечение ламивудином или с субоптимальным ответом, рекомендуется перевести на другие схемы ПВТ (энтекавир, тенофовир или препараты интерферона).

**Литература:**

1. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. Руководство для врачей. - М., 2011. - 463 с. [Enaleeva, D.Sh., Fazylov V.Kh., Sozinov A.S. Chronic viral hepatitis B, C, and D. Handbook for physicians. - Moscow. 2011; 463 p. (In Russ.)].
2. Рязенов В.В. Фармакоэкономический анализ применения противовирусных препаратов при хроническом гепатите В. Инфекционные болезни. 2011; 9 (3):13-18 [Ryazhenov V.V. Pharmacoeconomic analysis of the use of antiviral agents in chronic hepatitis B. Infektsionnye bolezni. 2011; 9 (3):13-18 (In Russ.)].
3. Фазылов В.Х., Якупова Ф.М., Бешимова Д.Т. Опыт противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В. Практ. мед. 2006; (4):27-29. [Fazylov V.Kh., Yakupova F.M., Beshimova D.T. Experience in antiviral therapy of chronic viral hepatitis B. Prakticheskaya meditsina. 2006; (4):27-29. (In Russ.)].
4. Stewart B., Jobarteh M.L., Sarge-Njie R. et al. Emergence of HBV resistance to lamivudine (3TC) in HIV/ HBV co-infected patients in The Gambia, West Africa. BMC Res. Notes. 2011; 4:561.
5. Chang T.T. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. J. Hepatology. 2010; 52(3):886-893.

**Рецензент: д.м.н., профессор Абдикеримов М.М.**