

## Применение аналогов нуклеотидов для лечения больных с хроническим гепатитом В

К.М.Н., в.н.с. Н.И. ГРОМОВА

Отделение вирусных гепатитов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН; ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, Москва

### The application of nucleotides for the treatment of the patients presenting with chronic hepatitis B

N.I. GROMOVA

Department of Viral Hepatitis, M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Russian Academy of Medical Scientists; Federal state budgetary facility «Polyclinic No 1», General Management Department of Presidential Administration

Проведены обследование и лечение аналогами нуклеотидов 30 больных хроническим гепатитом В: 11 пациентов получали энтекавир (0,5 мг/сут), 19 — другие аналоги нуклеот(з)идов. Продолжительность лечения составляла 48—208 нед (в среднем — 107 нед). На фоне противовирусной терапии у 25 (83,33%) больных получен вирусологический ответ. У 45,46% больных, получавших энтекавир, и 21,05% больных, получавших другие аналоги нуклеотидов, имело место снижение уровня HBsAg на 1 log и более по сравнению с исходным уровнем. Лечение было закончено у 20 пациентов, из них 3 человека «не ответили» на терапию, у 16 пациентов после окончания лечения репликация ДНК HBV возобновилась. Устойчивый вирусологический ответ (снижение ДНК HBV до неопределяемого уровня в течение 24 нед и более после окончания лечения, сероконверсия по HBsAg) получен лишь у 1 больного хроническим гепатитом В. Подтвержден благоприятный профиль безопасности лечения больных хроническим гепатитом В аналогами нуклеотидов. В настоящее время целью назначения аналогов нуклеотидов является не эрадикация возбудителя, а снижение его репликации до неопределяемого уровня в течение максимально длительного периода, поскольку это позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов заболевания.

*Ключевые слова:* хронический гепатит В, противовирусная терапия, аналоги нуклеотидов, энтекавир.

The present study included 30 patients presenting with chronic hepatitis B who were treated with analogs of nucleot(s)ides. Entecavir was given to 11 patients at a dose of 0.5 mg/24 hours. The remaining 19 patients were treated with other nucleotide analogs. The duration of the treatment varied from 4 to 208 weeks (mean 107 weeks). The response to the antiviral treatment was documented in 25 (83.33%) cases. 45.46% of the patients treated with entecavir and in 21.05% of those given other nucleotide analogs respectively experienced a reduction of the HBsAg levels by 1 log or more compared with the respective initial values. Among the 20 patients who completed the course of therapy only three failed to respond to the treatment. Replication of HBV DNA resumed in 16 patients after the termination of therapy. The stable virological response (reduction of the HBV DNA level to below the sensitivity of the method for its measurement within 24 weeks or more after the end of therapy and HBsAg seroconversion) took place in a single patient with chronic hepatitis B. It is concluded that the present study confirmed the beneficial safety profile of nucleotide analogs applied for the treatment of the patients presenting with chronic hepatitis B. At present, these agents are prescribed to reduce replication of the pathogen to the unmeasurable level for a maximally long period rather than its complete eradication; such an approach allows the frequency of unfavourable outcomes of the disease to be reduced.

*Key words:* nucleotide analogs, chronic hepatitis B, antiviral therapy, entecavir.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 2 млрд человек контактировали с вирусом гепатита В (HBV). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что из них почти у 400 млн человек развивается хроническая HBV-инфекция [1]. У пациентов, инфицированных HBV, повышен риск развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Хроническая HBV-инфекция характеризуется двумя вариантами течения — HBeAg-положительным и HBeAg-негативным. В России более 80% пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) имеют HBeAg-негативный вариант заболевания. Важным критерием прогноза при HBV-инфекции, а

также эффективности противовирусной терапии (ПВТ) является уровень вирусной нагрузки. Высокая вирусная нагрузка (более 20 000 МЕ/мл) служит фактором риска развития ЦП и ГЦК, а также в сочетании с повышением уровня трансаминаз является показанием к проведению ПВТ. Эффективность применяемых в настоящее время методов лечения ХГВ, к сожалению, остается низкой. В отличие от хронического гепатита С (ХГС) при лечении хронической HBV-инфекции отсутствуют критерии стойкого вирусологического ответа (ВО) ПВТ. Эффек-

e-mail: gromovamail@mail.ru

тивным считается лечение, позволяющее достичь нормализации уровня трансаминаз и подавления репликации вируса в течение длительного времени, поскольку это ведет к уменьшению выраженности гистологических изменений в ткани печени и замедлению прогрессирования болезни. Идеальная цель ПВТ — элиминация HBsAg, свидетельствующая о стойкой ремиссии заболевания и повышении показателей выживаемости. Однако проблемой лечения больных ХГВ является высокая частота рецидивов заболевания после прекращения ПВТ [2, 3].

Для лечения больных с ХГВ применяются как препараты интерферона (ИФН), обладающие иммуномодулирующей и противовирусной активностью, так и аналоги нуклеот(з)идов (АНК), оказывающие противовирусное действие.

Преимущества АНК заключаются в пероральном приеме, хорошей переносимости и возможности применения при компенсированном и декомпенсированном ЦП, недостатки — в развитии резистентности вируса к применяемым препаратам за счет мутаций гена ДНК-полимеразы и отсутствие определенной длительности курса лечения. Так, по данным Y. Liaw и соавт. [4], а также A. Lok и соавт. [5], через 12 мес лечения ламивудином (зеффикс) устойчивость к препарату развивается у 23% больных, а через 5 лет — у 70% пациентов [4, 5]. Появление YMDD-мутации ведет к увеличению уровня ДНК HBV и повышению активности трансаминаз, что получило название «вирусологического прорыва». Необходимость преодоления резистентности HBV привела к появлению новых АНК — адефовира (гепсера), телбивудина (себиво), энтекавира и тенофовира (вирид). Результаты клинических исследований свидетельствуют о преимуществах противовирусного действия этих препаратов над ламивудином, а также о более редком развитии к ним устойчивости возбудителя ХГВ [6, 7].

Так, T. Chang и соавт. [8] провели сравнительный анализ эффективности лечения 709 больных ХГВ (HBeAg-позитивных) препаратами энтекавир ( $n=354$ ) и ламивудин ( $n=355$ ) в течение 96 нед. Из пациентов, получавших лечение в течение 2-го года (энтекавир,  $n=243$ ; ламивудин,  $n=164$ ) неопределяемого уровня вирусной нагрузки (ДНК HBV менее 300 коп/мл) достигли 74% больных в группе энтекавира и 37% — в группе ламивудина. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) нормализовалась у 79 и 68% пациентов соответственно, кумулятивная частота сероконверсии по HBeAg составила 31 и 25%. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о благоприятном клиническом профиле и высоком барьере вирусной устойчивости препарата энтекавир [8].

В многоцентровом рандомизированном исследовании GLOBE продемонстрированы более высокая эффективность 2-летнего курса лечения телби-

вудином (себиво) и низкая частота формирования устойчивости к этому препарату по сравнению с ламивудином при аналогичном курсе лечения [9].

E. Manesis и соавт. [10], а также A. Kogevaа и соавт. [11] изучали возможность количественного определения уровня HBsAg для прогноза течения HBV-инфекции и оценки эффективности ПВТ. M. Brunetto и соавт. [12] изучали связь между снижением уровня HBsAg и стойким ответом у HBeAg-негативных больных ХГВ ( $n=386$ ), получавших в течение 48 нед монотерапию пегилированным (ПЕГ) ИФН- $\alpha_{2a}$  ( $n=127$ ) или комбинированное лечение ПЕГ-ИФН- $\alpha_{2a}$  и ламивудином ( $n=137$ ), или монотерапию ламивудином ( $n=122$ ). Критериями стойкого ответа через 6 мес после окончания лечения были уровень ДНК HBV менее 400 коп/мл или активность АЛТ ниже 30 ЕД/л. В течение 3 лет после окончания лечения ответ оценивался на основании уровня ДНК HBV менее 400 коп/мл и клиренса HBsAg. Уровень HBsAg до лечения различался в зависимости от генотипа возбудителя и был наибольшим у больных с генотипами А и D ( $4,11$  и  $3,85 \log^{10}$  МЕ/мл соответственно). К концу лечения выявлено снижение уровня HBsAg на  $1 \log^{10}$  в группах больных, получавших ПЕГ-ИФН-ИФН- $\alpha_{2a}$ , снижения уровня HBsAg у пациентов, получавших только ламивудин, не наблюдалось. В двух группах больных, получавших ПЕГ-ИФН-ИФН- $\alpha_{2a}$ , к концу лечения доля пациентов со снижением уровня HBsAg до значения менее 100 МЕ/мл составила 21 и 17% соответственно, тогда как у пациентов, получавших монотерапию ламивудином, только 1%. Кроме того, в случаях, когда уровень HBsAg к концу лечения был менее 10 МЕ/мл или снижался более чем на  $1 \log$ , была выявлена корреляция со стойким клиренсом HBsAg. Авторы сделали вывод о том, что мониторинг уровня HBsAg в ходе ПВТ позволяет прогнозировать ответ на лечение и оптимизировать стратегию терапии.

С целью оценки эффективности лечения больных ХГВ АНК нами проведен сравнительный анализ результатов ПВТ 30 пациентов, получавших энтекавир и другие АНК (ламивудин, адефовир и тенофовир).

## Материалы и методы

Исследуемая группа состояла из 23 мужчин и 7 женщин, средний возраст которых составил  $50,53 \pm 16,77$  года. На основании медицинской документации и данных анамнеза была определена средняя длительность заболевания —  $13,21 \pm 6,96$  года. Средняя длительность наблюдения за пациентами составила  $7,47 \pm 4,70$  года.

Обследование пациентов включало клинические и биохимические анализы крови, исследование белков и белковых фракций, уровня  $\alpha$ -фетопroteина, серологические маркеры вирусных гепатитов мето-

дом иммуноферментного анализа (ИФА), количественное определение уровня HBsAg, определение ДНК HBV (качественно и количественно) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы. С целью определения уровня фиброза печени 18 больным были проведены биопсия или фиброэластометрия печени. Вирусологические исследования крови выполняли в лаборатории вирусных гепатитов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН и в Центре молекулярной диагностики НИИ эпидемиологии.

Критериями исключения из исследования были ВИЧ-инфекция, микстинфицирование (HCV+HBV) и аутоиммунный гепатит.

Статистическую обработку данных выполняли с применением программы Statistica 7.0.

## Результаты

Среди эпидемиологических факторов заболевания в большинстве случаев (53,33%,  $n=16$ ) пациенты указывали только на посещение стоматолога 1 раз и более. У 26,67% ( $n=8$ ) больных в анамнезе были операции или роды. Переливания крови или ее компонентов получали 4 (13,33%) больных. У 1 (3,33%) пациента в анамнезе были указания на татуировки или пирсинг, еще 1 (3,33%) больной связывал свое заболевание со случайными половыми связями. Пациентов, получавших наркотические препараты, не было (**рисунок**).

У 13 (43,33%) больных сопутствующих заболеваний выявлено не было, что, вероятно, обусловлено средним возрастом пациентов, составившим 50,53 года. У остальных пациентов зарегистрированы преимущественно заболевания желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

При количественном определении ДНК HBV средняя вирусная нагрузка была высокой и составила 113 млн коп/мл. У всех пациентов в крови



Эпидемиологические факторы заболевания в группе больных с хронической HBV-инфекцией ( $n=30$ ).

обнаруживался HBsAg и не выявлено антител к нему. Абсолютное большинство пациентов (27 человек) были HBeAg-негативными, и только у 3 (10%) в крови обнаружен HBeAg. При обследовании пациентов на маркеры HDV-инфекции у 4 (13,33%) больных ХГВ выявлены РНК HDV и анти-HDV.

Больные с ХГВ были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой ПВТ: пациенты 1-й группы ( $n=11$ ) получали энтекавир (0,5 мг/сут), пациенты 2-й группы ( $n=19$ ) — другие АНК (большинство — 17 человек — зеффикс по 100 мг/сут, 1 пациент — адефовир по 10 мг/сут и 1 пациент — тенофовир 300 мг/сут). Продолжительность курса лечения составляла 48—208 нед (в среднем — 107 нед).

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-лабораторным данным (**табл. 1**).

На фоне ПВТ у 25 больных (83,33%) получен ВО, о чем свидетельствовали исчезновение ДК HBV в крови методом ПЦР, а также нормализация уров-

Таблица 1. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных ХГВ

Показатель	1-я группа ( $n=11$ )		2-я группа ( $n=19$ )	
	абс.	%	абс.	%
Лекарственные препараты	Энтекавир		Другие АНК	
Пол:				
мужчины	9		14	
женщины	2		5	
Средний возраст, годы	42		50,10	
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,38		25,54	
Астенический синдром	5	45,46	10	52,63
Диспепсические жалобы	4	36,36	9	47,37
Общий билирубин выше нормы	5	45,46	9	47,37
АЛТ в 2 раза и более выше нормы	4	36,36	7	36,84
Гамма-глутамилтранспептидаза выше нормы	3	27,27	7	36,84
Fe выше нормы	3	27,27	3	15,79
Увеличение печени	5	45,46	7	36,84
Увеличение селезенки	2	18,18	4	21,05

Таблица 2. ВО у больных ХГВ на фоне ПВТ

Показатель	1-я группа	2-я группа
Лекарственный препарат	Энтекавир	Другие АНК
Число больных	11	19
ВО на фоне лечения, <i>n</i>	10	15
Пациенты, «отвечившие» на лечение, %	90,91*	78,95

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению со 2-й группой.

Таблица 3. Частота снижения уровня HBsAg у больных ХГВ на фоне ПВТ

Показатель	1-я группа	2-я группа
Лекарственный препарат	Энтекавир	Другие АНК
Количество больных	11	19
Число случаев снижения уровня HBsAg на 1 log и более на фоне ПВТ	5	4
Случаи снижения уровня HBsAg на 1 log и более на фоне ПВТ, %	45,46	21,05

Таблица 4. Результаты ПВТ АНК больных ХГВ

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Закончили лечение	7		13	
«Не ответили» на лечение	1	14,29	2	15,39
Рецидив заболевания после окончания лечения	5	71,43	11	84,62
Больные с устойчивым ВО (сероконверсия по HBsAg), %	1	14,29	0	0

ня трансаминаз (табл. 2). При этом ВО достоверно чаще развивался в 1-й группе больных ХГВ, получавших энтекавир.

Определяли уровни HBsAg до начала лечения, во время курса ПВТ и после его окончания. Снижение уровня HBsAg на 1 log и более на фоне ПВТ имело место у 5 пациентов из группы больных, получавших энтекавир, и у 4 пациентов, получавших другие АНК (табл. 3).

Таким образом, у больных ХГВ на фоне противовирусной терапии АНК уровень HBsAg в 2 раза чаще снижался у пациентов, получавших энтекавир.

Лечение было закончено у 20 пациентов, из них 3 на терапию «не ответили», у 16 пациентов после окончания лечения репликация ДНК HBV возобновилась. Устойчивый ВО (снижение ДНК HBV до неопределяемого уровня в течение 24 нед и более после окончания лечения, сероконверсия по HBsAg) получен лишь у 1 больного ХГВ, которому ПВТ (энтекавир 0,5 мг/сут) была назначена через 29 нед после начала острого гепатита В в связи с продолжающейся репликацией HBV и сохраняющимся HBsAg в крови. Этому пациенту 48-недельный курс лечения проводили после перенесенного в желтушной форме острого гепатита В при формировании ХГВ (табл. 4).

Частота развития побочных эффектов лечения в сравниваемых группах была низкой и не имела статистической достоверности.

Таким образом, у абсолютного большинства пациентов после окончания лечения АНК развивается рецидив заболевания. В связи с этим целью назначения АНК является не эрадикация возбудителя, а

снижение его репликации до неопределяемого уровня в течение максимально длительного периода времени, поскольку это позволяет уменьшить частоту неблагоприятных исходов заболевания.

## Заключение

Несмотря на то что на фоне лечения АНК у большинства больных ХГВ был достигнут ВО, сопровождавшийся нормализацией уровня трансаминаз, после отмены противовирусной терапии устойчивого ВО удалось добиться лишь в одном случае у пациента молодого возраста после курса лечения, проведенного в период формирования ХГВ. Снижение уровня HBsAg на фоне лечения чаще наблюдалось у больных ХГВ, получавших энтекавир. У большинства пациентов после окончания лечения развивался рецидив заболевания. Тем не менее больным ХГВ с высокой активностью и высоким уровнем вирусной нагрузки показана ПВТ АНК с целью подавления репликации ДНК HBV и предотвращения прогрессирования заболевания, учитывая риск формирования ЦП и ГЦК. Продолжительность такого курса лечения остается неопределенно длительной.

Таким образом, полученные нами данные — высокая частота развития ВО на фоне ПВТ, благоприятный профиль безопасности АНК, удобная пероральная форма приема препаратов — позволяют рекомендовать больным ХГВ с высоким уровнем вирусной нагрузки и высокой активностью заболевания ПВТ с использованием АНК длительно, под контролем лабораторных признаков формирования резистентности возбудителя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Lavanchy D.* Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current, emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11 (2): 97—107.
2. *Chen Y.C., Sheen I.S., Chu C.M., Liaw Y.F.* Prognosis following spontaneous HBsAg clearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1084—1089.
3. *Chu C.M., Liaw Y.F.* HBsAg clearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow up. *Hepatology* 2007; 45: 1187—1192.
4. *Liaw Y.F., Leung N.W., Chang T.T., Guan R., Tai D.I., Ng K.Y., Chien R.N., Dent J., Roman L., Edmundson S., Lai C.L.* Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 119: 172—180.
5. *Lok A., Lai C., Leung N., Yao G.B., Cui Z.Y., Schiff E.R., Dienstag J.L., Heathcote E.J., Little N.R., Griffiths D.A., Gardner S.D., Castiglia M.* Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714—1722.
6. *Younger M., Bathgate A.* Review article: nucleoside analogues for the treatment of chronic hepatitis B. *Aliment. Pharmacol. Therapy* 2004; 20: 1211—1230.
7. *Van Bommel F., de Man R.A., Stein K., Hüppe D., Petersen J., Buggisch P., Wedemeyer H., Sarrazin C., Trojan J., Bocher W., Erhardt A., Spengler U., Reijnders J.G., Wasmuth H.E., Feucht H.H., Wiedenmann B., Berg T.* A multicenter analysis of antiviral response after one year of tenofovir monotherapy in HBV-monoinfected patients with prior nucleos(t)ide analog experience. *Hepatology* 2008; 48 (suppl 2): 32.
8. *Chang T.T., Gish R.G., de Man R.A., Gadano A., Sollano J., Chao Y.C., Lok A.S., Han K.H., Goodman Z., Zhu J., Cross A., DeHertogh D., Wilber R., Colonna R., Apelian D.* HBsAg-positive chronic hepatitis B. *N England J Med* 2006; 354: 1001—1010.
9. *Liaw Y.F., Gane E., Leung N., Zeuzem S., Wang Y., Lai C.L., Heathcote E.J., Manns M., Bzowej N., Niu J., Han S.H., Hwang S.G., Cakaloglu Y., Tong M.J., Papatheodoridis G., Chen Y., Brown N.A., Albanis E., Galil K., Naumov N.V.* 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486—495.
10. *Manesis E., Hadziyannis E., Angelopoulou O., Hadziyannis S.* Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBsAg-negative chronic hepatitis B, a clue from serum HBsAg level. *Antivir Ther* 2007; 12 (1): 73—82.
11. *Korevaa A., Moucari R., Asselah T., Olivier L., Boyer N., Martinot-Peignoux M.* High rates of HBsAg seroconversion on chronic hepatitis B patients responding to interferon therapy, a long term follow-up study (abstract). *Hepatology* 2007; 46 (suppl 1): 679A.
12. *Brunetto M.R., Moriconi F., Bonino F., Lau G.K., Farci P., Yurdaydin C., Piratvisuth T., Luo K., Wang Y., Hadziyannis S., Wolf E., McCloud P., Batrla R., Marcellin P.* Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBsAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1141—1150.