

УДК 616.36-002.12-578.891

Нуклеозидные аналоги в лечении цирроза печени в исходе хронического гепатита В

И.Г. Бакулин

(Кафедра гастроэнтерологии ГИУВ МО РФ, Москва)

Nucleoside analogues in treatment of liver cirrhosis as an outcome of chronic hepatitis B

I.G. Bakulin

Цель обзора. Оценить безопасность и эффективность назначения нуклеозидных аналогов больным циррозом печени в исходе хронического гепатита В.

Основные положения. Темпы прогрессирования хронической инфекции HBV до стадии цирроза печени зависят от множества факторов – спектра вирусных маркеров, состояния иммунной системы пациента, его возраста, пола, генетической предрасположенности и т. д. Ламивудин обладает способностью длительно и стойко блокировать репликацию HBV. Его противовирусный эффект ограничен в основном развитием лекарственной резистентности вируса в результате образования мутантных штаммов. Сроки лечения ламивудином больных циррозом составляют не менее 22 мес, при этом клиренс HBV DNA получен у 93,9% пациентов. Устойчивый вирусологический ответ (определялся через 4 года после окончания курса терапии) оценен в 39%.

Энтекавир обладает более высокой (по сравнению с ламивудином) эффективностью в отношении подавления репликации вируса HBV и достижения неопределяемого уровня вирусной нагрузки. Биохимический ответ в группе больных циррозом при применении энтекавира получен у 63% HBeAg-позитивных и у 78% HBeAg-негативных пациентов. Вирусологический ответ (подавление репликации HBV) на прием энтекавира составил: при наличии HBeAg – 91%, без HBeAg – 96%. Частота гистологического ответа в группе леченных энтекавиром достоверно выше, чем в группе леченных ламивудином: при наличии HBeAg – 80 и 64%, без HBeAg – 75 и 60% соответственно.

Заключение. При применении энтекавира на фоне подавления вирусной репликации реализуется основная стратегическая цель противовирусной терапии – регресс некровоспалительных изменений в печени у больных вирусным HBV-циррозом.

Ключевые слова: HBV-инфекция, цирроз печени, аналоги нуклеозидов.

The aim of review. To estimate safety and efficacy of prescription of nucleoside analogues the patient with liver cirrhosis in an outcome of chronic hepatitis B.

Original positions of the report. Rates of progression of persistent HBV infection to liver cirrhosis stage depend on several factors – spectrum of viral markers, immune status of the patient, his/her age, gender, genetic predisposition, etc. Lamivudine has capacity for prolonged and persistent block of HBV replication. Its antiviral effect limited basically by development of drug resistance of a virus as a result of mutant strains development. Terms of lamivudine treatment for patients with liver cirrhosis should be no less than 22 months, and clearance HBV DNA is achieved in 93,9 % of patients. Sustained virologic response (it was assessed in 4 years after termination of treatment course) is estimated as 39%.

Entecavir has higher (in comparison to lamivudine) efficacy in relation of suppression of HBV virus replication and achievement of non-detectable level of viral load. The biochemical response in the group of cirrhotic patients at entecavir application is obtained at 63% HBeAg-positive and at 78% of HBeAg-negative patients. The virological response (suppression of HBV replication) at entecavir treatment was: at HBeAg positive – 91%, at HBeAg-negative – 96%. The rate of histological response in the group treated by entecavir was significantly higher, than in group treated by lamivudine: in HBeAg-positive – 80 and 64%, in HBeAg-negative – 75 and 60% respectively.

Conclusion. At application of entecavir on a background of suppression of viral replication the main strategic goal of antiviral therapy - regression of necroinflammatory changes in the liver at patients with HBV-viral cirrhosis is achieved.

Key words: HBV-infection, liver cirrhosis, nucleoside analogues.

Известно, что в условиях естественного течения HBV-инфекции *хронический гепатит В* (ХГВ) в 8–20% случаев может приводить к развитию *цирроза печени* (ЦП). Имеются данные, что у лиц, инфицированных *вирусом гепатита В* (HBV), риск развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) в 25 раз выше, чем у неинфицированных, а 50–55% случаев ГЦК связаны именно с HBV-инфекцией. В мире ежегодно регистрируется 328 000 случаев смерти от ГЦК, обусловленной HBV [4, 7, 9, 12].

Можно констатировать, что на сегодняшний день не внедрены в клиническую практику препараты с доказанным антифибротическим механизмом действия. В связи с этим лечение больных ЦП в большинстве случаев сводится к коррекции его осложнений. Однако в последние годы появились неопровержимые доказательства возможности успешного проведения этиотропной терапии ЦП, которая у многих пациентов ведет по меньшей мере к частичной обратимости патологических изменений печеночной ткани. Это, в первую очередь, относится к хроническим вирусным гепатитам.

Общие подходы к *противовирусной терапии* (ПВТ) у больных HBV-циррозом печени включают определение целей лечения, показаний и противопоказаний к применению конкретного препарата, критериев эффективности, сроков терапии и принципов мониторинга.

Освещая принципиальные подходы, следует сказать, что в ряде работ [2, 3] было показано, что вирусная нагрузка является независимым фактором прогрессирования патологического процесса в печени у пациентов с HBV-инфекцией. При этом риск развития ЦП у больных ХГВ достоверно повышается при уровне вирусной нагрузки более 10^5 копий/мл. При этих же условиях возрастает и риск развития ГЦК. Таким образом, снижение вирусной нагрузки у больных циррозом HBV-этиологии является ключом для профилактики прогрессирования заболевания до стадии ЦП, а также трансформации в ГЦК. В связи с этим одна из основных целей ПВТ у данной категории пациентов – длительное и стойкое подавление вирусной репликации. Тесно ассоциированными с целью достижения авиремии являются уменьшение некровоспалительных изменений и регресс фиброза печени.

При выборе лекарственного препарата у конкретного пациента необходимо принимать во внимание наличие на фармацевтическом рынке двух групп лекарственных средств для лечения HBV-инфекции с принципиально различными механизмами действия (* – препараты, зарегистрированные в РФ):

- 1) интерфероны α (ИФН- α): стандартный* и пегилированный*;
- 2) аналоги нуклеозидов: ламивудин*, адефовир, энтекавир*, телбивудин*, тенофовир.

Необходимо отметить, что в нашей стране зарегистрированы не все лекарственные средства, используемые для лечения HBV-инфекции за рубежом. Вместе с тем в клинической практике при выборе способа лечения как ХГВ, так и ЦП в исходе HBV-инфекции целесообразно руководствоваться современными рекомендациями Европейской и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL – European Association for the Study of the Liver и AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases). Они обобщают опыт ведущих мировых экспертов в данной области и представляют лечебно-диагностические алгоритмы в зависимости от HBeAg-статуса, активности АЛТ, уровня вирусной репликации, степени фиброза.

Согласно рекомендациям AASLD (2007) и EASL (2009), в случае компенсированного ЦП ключевым моментом, определяющим показания для ПВТ, считается уровень вирусной репликации. Лечение считается целесообразным при вирусной нагрузке более 2000 МЕ/мл. В случае вирусной репликации менее 2000 МЕ/мл лечение может назначаться при активности АЛТ выше нормы. В качестве препаратов выбора рассматривают ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин. При этом предпочтение отдается энтекавиру или адефовиру из-за риска развития резистентности при длительном приеме ламивудина и телбивудина. Применение препаратов ИФН- α во многих случаях затруднено в связи с опасностью развития, в первую очередь, гематологических побочных эффектов (анемии, лейкопении, тромбоцитопении).

При декомпенсированном ЦП рекомендуется проводить лечение в тесном взаимодействии со специалистами по трансплантации печени. Препараты выбора – энтекавир или комбинация ламивудина с адефовиром (или телбивудина с адефовиром), при этом предпочтение отдается энтекавиру. Следовательно, в российских условиях препаратом выбора у последней категории больных может служить только энтекавир.

При выборе аналогов нуклеозидов, как и в случае с ХГВ, следует ориентироваться не только на такую характеристику лекарственного средства, как противовирусная активность, но и на генетически детерминированный барьер резистентности вируса к препарату. Естественно, предпочтение отдается препаратам с максимальной противовирусной активностью и максимальным генетическим барьером (см. таблицу).

К настоящему времени накоплен 5-летний опыт сравнительного применения аналогов нуклеозидов [1, 5, 6, 11], который подтверждает предпочтительность применения энтекавира у рассматриваемой категории пациентов вследствие минимального риска развития резистентности к этому препарату (рис. 1).

Сравнение аналогов нуклеозидов по антивирусной активности и генетическому барьеру

| Аналоги нуклеоз(т)идов | Противовирусная активность | Генетический барьер |
|------------------------|----------------------------|---------------------|
| Ламивудин | Средняя | Низкий |
| Адефовир | Средняя | Высокий |
| Телбивудин | Высокая | Низкий |
| Энтекавир | Высокая | Высокий |

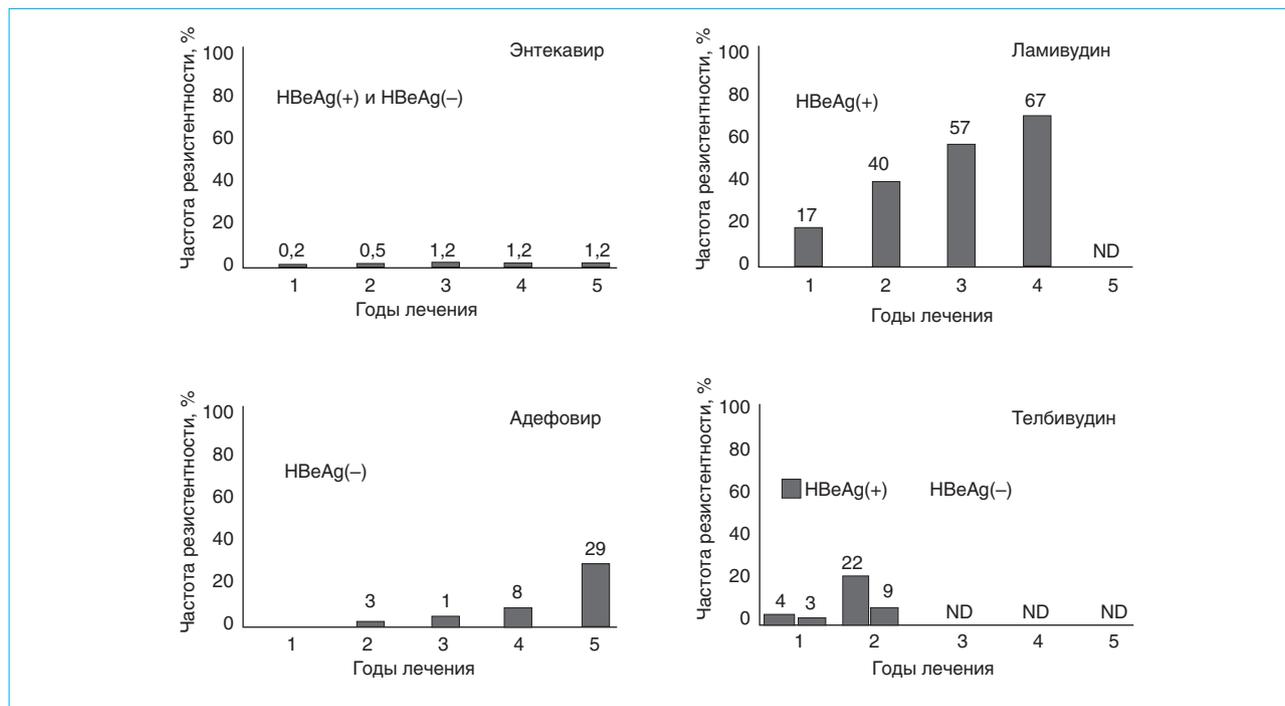


Рис. 1. Сравнительные данные по резистентности вируса гепатита В к аналогам нуклеозидов [1, 5, 6, 11]
ND — нет данных

Вызывают интерес данные, полученные в ходе регистрационных исследований (ETV-022, ETV-026, ETV-027), в которых проведен сравнительный анализ эффективности 48-недельной терапии ламивудином и энтекавиром у больных ХГВ [10]. Осуществлена оценка частоты биохимического, вирусологического и гистологического ответа у 1633 больных ХГВ, которые были разделены на 3 группы: HBeAg-положительные, HBeAg-негативные, ламивудин-резистентные. При этом в каждой группе были выделены подгруппы больных с выраженным фиброзом и циррозом (степень фиброза 4–6 баллов по Ishiак). Общее число больных фиброзом/циррозом составило 245 человек.

При анализе полученных результатов отмечено, что биохимический ответ (нормализация АлАТ) в группе больных фиброзом/циррозом при применении энтекавира был достоверно выше ($p < 0,05$): при наличии HBeAg — 63 и 57%, без HBeAg — 78 и 56% соответственно. Аналогичные данные получены при анализе вирусологического ответа (подавление репликации HBV): при наличии HBeAg — 91 и 57%, без HBeAg — 96 и 61% ($p < 0,0001$).

Кроме того, обращает внимание улучшение гистологической картины, при этом за критерий эффективности принимали уменьшение *индекса гистологической активности* (ИГА) на 2 балла и более. Частота гистологического ответа у леченных энтекавиром была достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе с использованием ламивудина: при наличии HBeAg — 80 и 64%, без HBeAg — 75 и 60% соответственно. Можно сделать вывод, что при длительном применении аналогов нуклеозидов на фоне подавления вирусной репликации реализуется основная стратегическая цель ПВТ — регресс некрвоспалительных изменений в печени.

Оптимизм вселяют результаты исследования ETV-053/060, в котором на фоне 3-летнего проведения ПВТ энтекавиром наряду с биохимическим и вирусологическим ответом оценивалась динамика морфологических данных (ИГА, степень фиброза) [8]. Все данные анализировались через 1 и 3 года после ПВТ (рис. 2, 3). Анализ динамики ИГА показал, что через 3 года у 100% пациентов отмечено достоверное снижение некрвоспалительной реакции (в расчет брали уменьшение

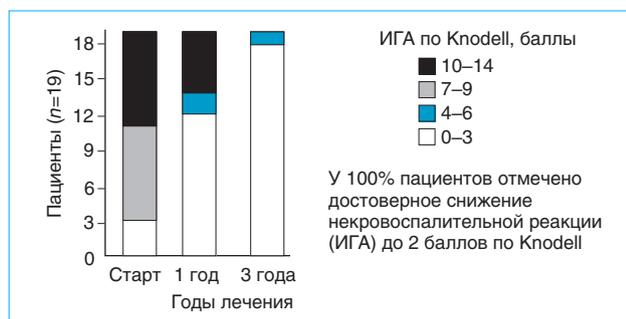


Рис. 2. Динамика индекса гистологической активности (по Knodell) на старте, через 1 и 3 года лечения энтекавиром у больных фиброзом/циррозом (ETV-053/060)

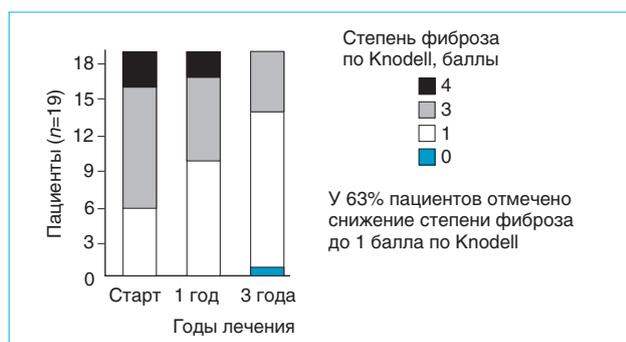


Рис. 3. Динамика степени фиброза (по Knodell) на старте, через 1 и 3 года лечения энтекавиром у больных фиброзом/циррозом (ETV-053/060)

ИГА на 2 балла и более по Knodell). При этом к 3-му году лечения около 90% больных составляли пациенты с минимальными значениями ИГА.

Еще больший интерес представляют сведения о динамике фиброза: у 63% пациентов отмечено снижение фиброза на 1 балл и более (по Knodell). Следует особо подчеркнуть, что в конце лечения преобладала подгруппа больных со степенью фиброза 1 балл, в то время как до лечения почти $\frac{2}{3}$ группы составляли пациенты с показателями в 3–4 балла.

Приводим клиническое наблюдение, позволяющее проиллюстрировать применение изложенных выше теоретических положений.

Больной П., 57 лет, в сентябре 2007 г. обратился в клинику кафедры гастроэнтерологии ГИУВ МО РФ с жалобами на незначительную утомляемость, снижение работоспособности. Из анамнеза заболевания известно, что в 1975 г. проводились гемотрансфузии после резекции верхней доли правого легкого по поводу инфильтративного туберкулеза. В дальнейшем за медицинской помощью не обращался. В августе 2004 г. при ультразвуковом исследовании

выявлены гепатомегалия и спленомегалия (138×74 мм). Тем не менее лишь в январе 2005 г. пациенту впервые были выполнены лабораторные исследования, в результате которых выявлен HBsAg, обнаружено повышение активности АлАТ до 3,5 норм, АсАТ — до 2,5 норм. Тогда же впервые диагностированы сахарный диабет 2-го типа легкой степени тяжести и желчнокаменная болезнь. С этого момента до июля 2007 г., когда обратился в клинику, пациент периодически принимал гепатопротекторы (рис. 4).

При физикальном исследовании обращали внимание единичные телеангиэктазии на коже верхнего плечевого пояса, незначительные отеки голеней. Наблюдалось увеличение печени (размеры по Курлову 16–11–8 см) и селезенки (выступает на 2 см из-под края реберной дуги).

Результаты лабораторного исследования: гипохромная анемия (Hb 112 г/л), тромбоцитопения (87 тыс.), цитолитический (АлАТ — 2,5 N, АсАТ — 1,5 N) и гепатодепрессивный (снижение уровня альбумина до 33 г/л, протромбинового индекса до 71%) синдромы.

Данные вирусологического исследования: HBsAg (+), HBeAg (–), анти-HBe (+), HBV DNK 4400 копий/мл, анти-HCV (–), анти-HDV (–). Сывороточные аутоантитела (ANA, анти-LKM-1, ASMA, AMA) отсутствовали.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлены признаки портальной гипертензии (расширение воротной вены до 15 мм), гепатомегалия (правая доля 173 мм), спленомегалия (130×60 мм), незначительное количество асцитической жидкости в брюшной полости, наличие множественных конкрементов в желчном пузыре. При эзофагогастроуденоскопии — варикозное расширение вен пищевода 1–2-й степени. Компьютерная томография позволила дополнительно обнаружить небольшое количество жидкости в правой плевральной полости.

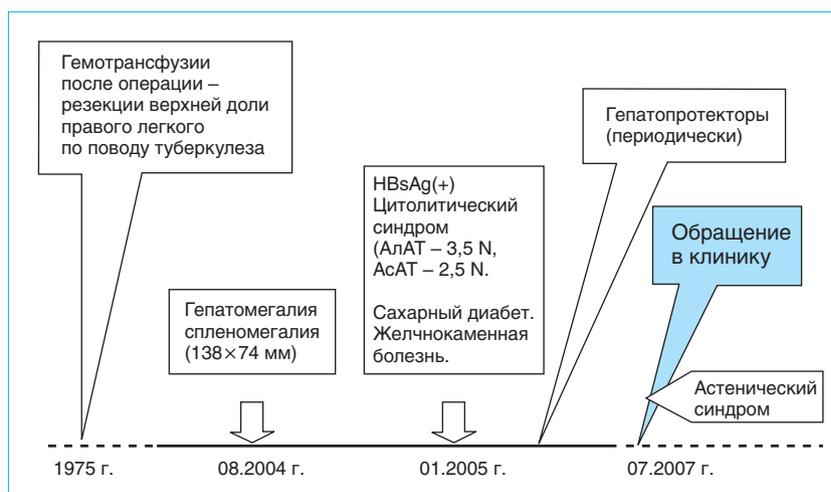


Рис. 4. Анамнез заболевания у больного П., 57 лет

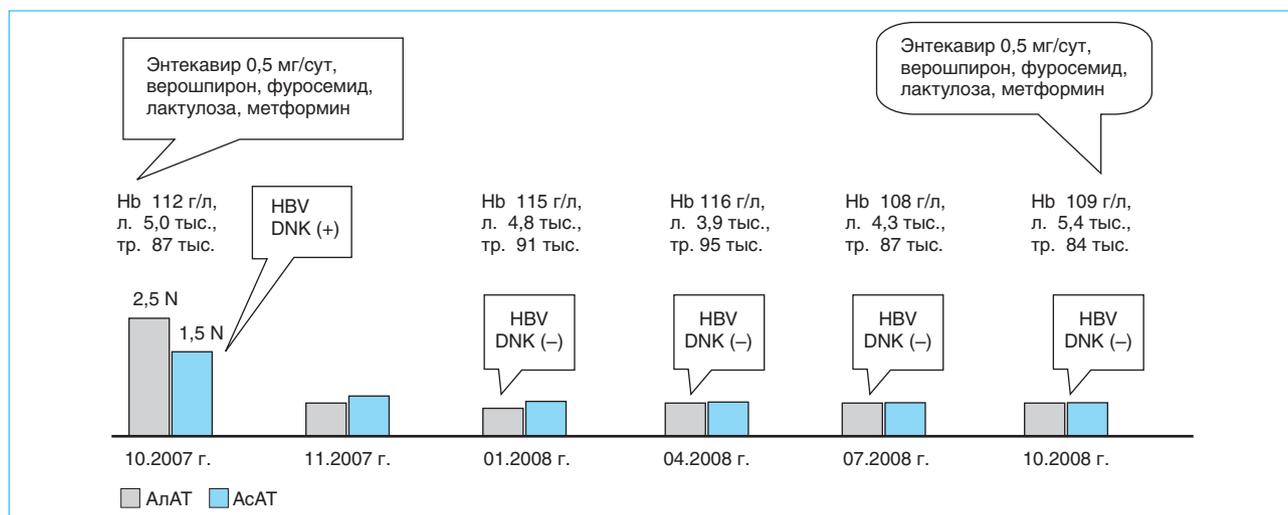


Рис. 5. Динамика лабораторных данных у того же больного

Биопсия печени не проводилась из-за определенности диагноза и отказа больного.

На основании клинико-лабораторных данных был диагностирован цирроз печени в исходе хронического гепатита В, класс В по Child–Pugh с умеренной биохимической активностью, в стадии репликации HBV, с синдромами портальной гипертензии, асцита, гиперспленизма, незначительными проявлениями печеночной недостаточности.

С учетом клинико-лабораторной картины субкомпенсированного ЦП и вирусологического статуса принято решение о необходимости проведения ПВТ энтекавиром. В качестве первичной цели были обозначены достижение стойкого подавления вирусной репликации и нормализация биохимических показателей. В перспективе ожидалось улучшение гистологической картины печени в условиях сохраняющейся авиремии.

Больному назначена терапия, которая продолжается до настоящего времени: противовирусный препарат – энтекавир (0,5 мг/сут), мочегонная терапия – верошпирон 150 мг/сут и фуросемид 20 мг/сут (под контролем АД, диуреза, электролитов), лактулоза, метформин (рис. 5). На фоне проводимого лечения отмечен быстрый биохимический (нормализация АлАТ и АсАТ через 1 мес) и вирусологический ответ (отрицательный результат определения сывороточной HBV DNK через 3 мес). При наблюдении в течение года

самочувствие пациента удовлетворительное, он ведет активный образ жизни. В клиническом анализе крови нарастания анемии и тромбоцитопении не отмечается. Показатели белково-синтетической функции печени нормализовались. Переносимость терапии хорошая.

Таким образом, у больного ЦП в исходе HBV-инфекции на фоне терапии энтекавиром наблюдается стабилизация состояния со стойким биохимическим и вирусологическим ответом.

Заключение

Практически ежегодно обновляются международные рекомендации по лечению хронической HBV-инфекции, что обусловлено появлением на фармацевтическом рынке более совершенных препаратов и появлением новых результатов клинических исследований. Активно обсуждаются вопросы лечения больных ЦП HBV-этиологии, совершенствуется алгоритм отбора пациентов для ПВТ и выбора противовирусного препарата в зависимости от уровня вирусной нагрузки, активности АлАТ, степени фиброза. При этом следует принимать во внимание, что противовирусное лечение ЦП в исходе ХГВ нацелено на стойкое подавление репликации вируса и последующий регресс фиброза в условиях авиремии, а в перспективе – на профилактику декомпенсации функции печени и развития ГЦК.

Список литературы

1. Chang T.-T., Lai C.-L., Chien R.-N. et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19, N 11. – P. 1276–1282.
2. Chen C.J., Su J., Jen C.L. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 65–73.
3. Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 3. – P. 678–686.
4. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127, N 5 (suppl. 1). – P. 35–50.
5. Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J. et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for

- HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 131. — P. 1743–1751.
6. *Lai C.L., Gane E., Hsu C.W.* et al. Two-year results from the GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine vs. lamivudine // Hepatology. — 2006. — Vol. 44 (suppl. 1). — P. 229.
 7. *Lupberger J., Hildt E.* Hepatitis B virus-induced oncogenesis // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 74–81.
 8. *Mochida S.* et al. Long-term efficacy, safety and resistance analyses of Entecavir treatment in Japanese nucleoside – naïve patients with chronic hepatitis B (CHB). 43rd EASL, April 23–27, 2008, Milan, Italy (Poster 703) // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48 (suppl. 2). — P. 262.
 9. *Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A.* et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 45. — P. 529–538.
 10. *Simsek H.* et al. 43rd EASL, 2008, Milan, Italy (Poster presentation).
 11. *Standring D.N.* et al. // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44 (suppl. 2). — P. 191.
 12. *Torresi J., Locarnini S.* Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 83–103.