

## ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ЛАМИВУДИНУ

Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Кремень Н.В.

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия  
им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург*

Подробная информация об авторах размещена на сайте  
«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**В статье представлены Результаты исследования эффективности сочетания циклоферона и  $\alpha$ -интерферона, и комбинированной схемы лечения хронического гепатита В  $\alpha$ -интерфероном (реафероном) и ламивудином, циклофероном и ламивудином. В исследовании приняли участие 260 человек, из них 80 получали циклоферон, 90 – сочетание реаферона и ламивудина, 90 – циклоферон и ламивудин в течение 6 месяцев. Показана высокая эффективность и безопасность всех применяемых схем лечения. Применение комбинации циклоферона и интерферона показали высокую эффективность лечения хронического гепатита, 44.1% случаев. При применении комбинированной схемы эффективность лечения вирусного гепатита была выше и составила 35,7% и 39,7% соответственно.**

### Введение

Вирус гепатита В (HBV) является причиной острых и хронических гепатитов, приводящих к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [20].

Результат противовирусной терапии хронических заболеваний печени определяется рядом так называемых «факторов хозяина». Среди которых отрицательное значение имеют стеатоз печени, перегрузка железом, избыточная масса тела больного, иммуносупрессия, злоупотребление алкоголем, степень фиброза печени, наркомания, низкая исходная активность АлАТ (менее 2 норм).

Эффективность лечения в большей степени зависит от генотипа вируса (ниже при генотипе D HBV), его генетической variability (мутации в core promoter и pre-core участка генома HBV) и исходного уровня вирусемии (ниже при виремии более 100000 копий/мл) [19].

Наибольшие успехи в терапии хронического гепатита В (ХГВ) получены при проведении интерферонотерапии. Частота стойкого ответа при использовании высоких доз «короткого»  $\alpha$ -интерферонов (ИФ) не более 30-40%, тогда как, при использовании пегилированных интерферонов несколько выше [2,3,5,17,22,23,27].

Широкое клиническое применение интерферонов, включая и пегилированные, лимитируется наличием выраженных побочных эффектов, регистрируемых у более чем 50% больных. Наиболее часто встречаются: гриппоподобный синдром, выраженная эмоциональная лабильность, депрессия, снижение массы тела, выпадение волос, потеря слуха и т.д., что отрицательно влияет на качество жизни больных. Наряду с наличием побочных эффектов, терапия интерферонами является дорогостоящей, в связи с чем, не может широко применяться [1,4,5,6,11,14,12,17,18,21,27].

В последние годы мировым стандартом стало применение комбинации противовирусных препаратов с интерферонами [3,7,8,10].

Обычно для лечения больных хроническим гепатитом В используют синтетические аналоги нуклеозидов, среди которых наиболее известен ламивудин (зедфикс). Из препаратов нового поколения следует назвать адефовир, энтекавир, тенофовир, телбивудин. Основным недостатком такого подхода является возникновение мутантных штаммов вируса, резистентных к названным химиопрепаратам [13,15,25,28].

Новым вариантом комбинированной терапии ХГВ является применение препа-

ратов, модулирующих Т-клеточный иммунитет. Показано успешное применение  $\alpha$ -интерферона с тимозином [9,15,16,24].

Другой перспективной схемой терапии ХГВ может быть комбинация  $\alpha$ -интерферона с интерфероногеном (циклофероном), позволяющая поддерживать *постоянную эффективную концентрацию интерферонов* в крови [26]. Важно подчеркнуть, что помимо интерферониндуцирующего и иммуномодулирующего, обнаружено и прямое противовирусное действие циклоферона [29].

В целом, основным путем повышения эффективности терапии пациентов с ХГВ, является комбинированная терапия, включающая синтетические аналоги нуклеозидов, интерфероны и иммуномодуляторы, которая позволяет преодолеть резистентность к ламивудину и снизить частоту регистрации нежелательных и побочных явлений.

#### **Цель исследования**

Сравнительное изучение эффективности и переносимости комбинированной противовирусной терапии, больных ХГВ, не ответивших на 24 недельный курс ламивудина.

#### **Материалы и методы исследования**

В протокол лечения включены 260 больных с верифицированным диагнозом хронического гепатита В, не ответивших на стандартный 24-недельный курс лечения ламивудин.

Комбинированную терапию назначали при наличии минимальной или умеренной активности трансаминаз (уровень АлАТ, превышал норму не более чем в 1,5-2 раза) и фазы репликации вируса (выявление ДНК HBV в сыворотке крови методом ПЦР). Полный курс лечения был завершен у 206 пациентов (93,6%).

Комплексное обследование включало клинический осмотр больного, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы, ЭКГ, клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови и исследование крови на специфические маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, HBcorAB, HBsAB, HbeAb) с использованием метода

иммуноферментного анализа. Проводилось молекулярно-биологическое исследование крови на детекцию DNA HBV с использованием качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обычных и «мутантных» штаммов YMDD. В качестве праймеров использовали наборы фирмы InterMedLabservis, а также свободного тироксина, тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе.

Для терапии ХГВ, сформированы три группы пациентов: 1-ая группа больных, получавших циклоферон с ламивудином; 2-ая группа пациентов - интерферон- $\alpha$  с ламивудином; 3 группа больных –  $\alpha$ -интерферон с циклофероном. Рандомизация пациентов проводилась с применением «метода конвертов».

В соответствии с рандомизацией, больные хроническим гепатитом В, разделились на три группы: 1 группа больных (90 чел.) для лечения использовался препарат циклоферон внутримышечно 12,5% 1 раз в сутки из расчета 5-8 мг/кг веса (у пациента с весом до 50 кг 2,0 мл на введение, более 60 кг 4,0 мл на введение) два дня подряд, а затем 3 раза в неделю (в понедельник, среду, пятницу) и ламивудин перорально из расчета 3 мг/кг веса, но не более 100 мг в сутки, ежедневно, длительность курса 24 недели.

2 группа больных (90 чел.) - получали  $\alpha$ -интерферон (реаферон) внутримышечно из расчета 3 млн. МЕ на м 2 тела, но не более 6 млн. МЕ 1 раз в сутки 3 раза в неделю (в понедельник, среду и пятницу) и ламивудин перорально из расчета 3 мг/кг веса, но не более 100 мг в сутки, ежедневно, длительность курса 24 недели.

Больные 3 группы (80 чел.) получали  $\alpha$ -интерферон (реаферон) внутримышечно из расчета 3 млн. МЕ на м 2 тела, но не более 6 млн. МЕ 1 раз в сутки 3 раза в неделю (в понедельник, среду и пятницу) и циклоферон 12,5% внутримышечно из расчета 5-8 мг/кг веса (у пациента с весом до 50 кг 2,0 мл на введение, более 60 кг 4,0 мл на введение) два дня подряд, а затем 3 раза в неделю (в понедельник, среду, пятницу).

При необходимости больные получали гепатопротекторы (эссливер форте,

карсил, лив-52), спазмолитики (нош-па, никошпан), ферменты (мезим-форте, фестал, панкреатин, креон, панцитрат), при запорах – лактусан, дюфалак.

#### Результаты исследования

Среди наблюдаемых больных 140 мужчин и 120 женщин в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст  $34,6 \pm 0,8$  лет). Средняя масса тела составила  $79,2 \pm 12,8$  (от 53 до 127) кг. Давность инфицирования, которую определяли от момента появления хотя бы одного фактора риска или перенесенного острого гепатита В составила от 6 месяцев до 5 лет (табл. 1).

Ведущими синдромами у больных, страдающих ХГВ, (табл. 2) были астеновегетативный: (нарушение сна, утомляемость, потливость, снижение аппетита,

эмоциональная лабильность), регистрируемый в 62 - 68% случаев. Диспептический (тошнота, отрыжка, чувство распирания, боли в эпигастрии и правом подреберье, запор и/или понос), выявляемый в 44-50% случаев. Эти симптомы обусловлены не только поражением печени, но и желчевыводящих путей и гастродуоденальной зоны. Однако самым частым клиническим проявлением было увеличение печени в 85-87% случаев (табл. 2). Печень выступала на 2-5 см из-под реберной дуги. Увеличение селезенки отмечалось не всегда. “Малые” печеночные знаки (телеангиэктазии, пальмарная эритема и др.) регистрировались лишь у части больных.

**Таблица 1.** Характеристика наблюдаемых больных

| Показатели                      | 1-ая группа больных | 2-ая группа больных | 3-я группа больных |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Количество пациентов, чел       | 90                  | 90                  | 80                 |
| Мужчины, чел.                   | 62                  | 55                  | 23                 |
| Азиаты, %                       | 37,7%               | 42,2%               | 40%                |
| Европейцы, %                    | 62,3%               | 57,8%               | 60%                |
| Средний возраст, лет            | $31,4 \pm 2,3$      | $34,0 \pm 2,5$      | $35,7 \pm 2,8$     |
| Масса тела, кг                  | $82,6 \pm 12,9$     | $76,9 \pm 9,9$      | $78,1 \pm 10,1$    |
| Исходная активность АлАТ (Ед/Л) | $64,8 \pm 3,0$      | $66,7 \pm 4,9$      | $78,0,3 \pm 2,7$   |

**Таблица 2.** Клиническая симптоматика наблюдаемых больных

| Симптомы/частота выявления в % | 1-я группа больных<br>n=84 | 2 –я группа больных<br>n=78 | 3 –я группа больных<br>n=68 |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Диспептический                 | 45,2                       | 50,0                        | 44,1                        |
| Астеновегетативный             | 66,6                       | 67,9                        | 61,7                        |
| Гепатомегалия                  | 86,9                       | 84,6                        | 85,2                        |
| Спленомегалия                  | 28,5                       | 29,4                        | 29,4                        |
| Иктеричность кожи и склер      | 25,0                       | 20,5                        | 23,5                        |

Гиперферментемия регистрировалась у 42% больных и не превышала норму более чем в 1,5-2 раза, что соответствовало минимальной активности трансаминаз, у остальных больных, уровень АлАТ и АСаТ не превышал норму. В ряде случаев отмечалась билирубинемия, ее уровень

превышал норму не более чем в 2 раза, у части больных наблюдалось повышение уровня билирубина за счет неконъюгированной фракции. У пациентов определялась репликация вируса: [(ДНК HBV (+)], а также маркеры выявлены вирусного гепатита В [HBsAg (+), HBeAg (+),

HBsAg(+)]. Диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией была невыраженной, отмечалась у 15-18% больных.

По полу, возрасту (табл. 1), условиям питания, быта и трудовой деятельности, а также по месту проживания, группы наблюдаемых больных были однородны. Больные отрицали другие заболевания печени, а также не имели клинически манифестирующей сопутствующей соматической патологии.

#### **Ответ на противовирусную терапию**

Эффективность лечения оценивалась у 84 человек 1-ой группы, у 78 – второй группы и у 68 человек третьей группы (не учитывались результаты лечения больных с длительностью терапии менее 3-х месяцев). Стабильным ответом на противовирусное лечение больных ХГ В считали нормализацию АлАТ, в случае регистрации первоначально гиперферментемии, и элиминацию вируса (отрицательная реакция ДНК HBV) через 24 недели комбинированной терапии.

Наблюдение за больными показало, что 57,7% больных, получавших терапию циклофероном и ламивудином, а так же 76,4% больных, лечившихся интерфероном + циклофероном, обращали внимание

на значительное субъективное улучшение самочувствия (повышение работоспособности и исчезновение слабости).

Пациенты, получавшие реаферон + ламивудин, субъективно оценивали терапию негативно (53,3% больных предъявляли жалобы, отмечали ухудшение самочувствия и снижение работоспособности), а всего лишь 22,2% больных, оценивали свое состояние здоровья как не изменившееся.

Показатели цитолиза и холестаза достоверно улучшались вне зависимости от используемого препарата, что свидетельствовало об уменьшении интенсивности синдрома цитолиза. Исключение составляли один больной из второй и два больных из третьей группы, у которых сохранялась гиперферментемия до конца терапии. Однако при обследовании больных через 6 месяцев после окончания терапии, нами зарегистрированы биохимические рецидивы у трех человек 1-ой группы, у двух второй группы и у четырех третьей группы. Таким образом, любой вариант комбинированной противовирусной терапии приводил к обратному развитию синдрома цитолиза у всех пациентов, имеющих гиперферментемию, перед началом проведения курса лечения.

**Таблица 3.** Эффективность терапии (в%) больных ХГВ противовирусными препаратами

| Формы ремиссии | 1 группа больных, (n=84), получавшие циклоферон + ламивудин | 2 группа больных (n=78), получавшие реаферон + ламивудин | 3 группа больных, (n=68), получавшие интерферон + циклоферон |
|----------------|---|--|--|
| Стабильная     | 47,6  | 50,0   | 58,8   |
| Длительная     | 35,7  | 39,7   | 44,1   |

У больных, лечившихся интерфероном + циклоферон, полная ремиссия получена у 58,8% больных с сохранением ее до конца курса терапии. Кроме того, еще у 4 пациентов (5,8%) имела место неполная ремиссия, с отсутствием в сыворотке крови HBeAg при наличии высоких титров HBeAb, но сохранением ДНК HBV (табл. 3). В то же время, через 6 месяцев после окончания лечения, у 10 пациентов (14,7%) возобновилась вирусологическая

активность процесса с сохранением нормальных показателей АлАТ, при этом у 6 пациентов, отсутствовал в сыворотке крови HBeAg, сохранялись HBeAb, но выявлялась DNA HBV, а у 4-х оставшихся отмечалось появление и HBeAg и DNA HBV.

Вирусологический ответ (снижение ДНК HBV до неопределяемых цифр), после курса терапии ламивудином с циклофероном был ниже, в сравнении с применением ламивудина и реаферона (составив

47,6%, против 50,0%), а ремиссия сохранялась длительно (соответственно у 35,7 и 39,7% больных).

Используемые нами противовирусные препараты оказывали выраженное действие и на наступление сероконверсии (табл. 4). Так, элиминация HBeAg с появлением анти-HBeAb выявлялась у 57,1% больных, получавших циклоферон и ламивудин, у 64,1% пациентов, лечившихся интерфероном с ламивудином и у 66,1% больных, в терапию которых включен интерферон с циклофероном.

За время наблюдения (в течение 24 недель после окончания терапии) частота стойкого ответа, с сохранением нормального уровня трансаминаз, отсутствием HBeAg, DNA HBV и появлением HBeAb у наблюдаемых нами больных (1-й, 2-ой и 3-ей групп) составила, соответственно, 35,7%, 39,7% и 44,1%. При альтернативной комбинации препаратов интерферона с циклофероном эффективность терапии, у

пациентов не ответивших на монотерапию ламивудином, несколько превосходила комбинированную терапию с ламивудином.

#### **Переносимость и безопасность терапии**

Больные ХГ В удовлетворительно переносили терапию. Нежелательные реакции оценивались у всех больных, включенных в исследование. По медицинским показаниям лечение было прекращено у трех человек 1-ой группы (из-за обострений сопутствующей патологии гастродуоденальной системы), у восьми человек 2-ой группы (у 2-х из-за выявленного аутоиммунного тиреоидита, у 3-х из-за цитопенического синдрома и у 3-х человек – из-за наступления депрессии). Кроме того, четверо больных второй группы самостоятельно прекратили лечение раньше срока (из-за выраженного снижения массы тела (1 человек) и наступившего выпадения волос (3 человека)).

**Таблица 4.** Регистрация сероконверсии в% (HBeAg на анти-Hbe Ab) у больных, получавших противовирусную терапию

| Установление ремиссии                   | 1 группа больных (n=84), получавших циклоферон +ламивудин | 2 группа больных (n=78), получавших реаферон +ламивудин | 3 группа больных (n=68), получавших циклоферон |
|---|---|---|--|
| Через 3 месяца от начала лечения        | 36,9  | 43,5  | 50,0   |
| Через 6 месяцев после окончания лечения | 39,2  | 41,0  | 45,5   |

В третьей группе больных, несмотря на хорошую переносимость инъекций интерферона в комбинации с циклофероном, 12 пациентов отказались продолжать курс лечения до ее окончания.

Таким образом, лечение закончило 84 человека в 1-ой группе, 78 пациентов второй и 68 больных третьей группы.

Больные 3 группы, получавшие интерферон с циклофероном, хорошо переносили терапию, нежелательные реакции (табл. 5) на фоне лечения регистрировались в 13,75% случаев (у 2 больных экзантема на второй неделе применения препа-

рата, у 4-х пациентов обострение нейродермита и у одного больного обострение хронического эрозивного гастрита, а у 5 человек наблюдалось выпадение волос). Несмотря на незначительные побочные эффекты от терапии 68 больных провели курс лечения полностью, а 12 человек не закончили его. Больные 2-ой и 3-ей групп наблюдения переносили лечение несколько хуже, побочные реакции регистрировались чаще, чем у больных третьей группы, но они были умеренно выражены и обратимы (табл. 5).

**Таблица 5.** Побочные эффекты противовирусной терапии

| Выявленные побочные эффекты / частота выявления в% | 1-я группа больных, получавших циклоферон + ламивудин n=84 | 2-ая группа больных, получавших реаферон + ламивудин n=78 | 3-я группа больных, получавших циклоферон + интерферон n=68 |
|--|--|---|---|
| Гриппоподобный синдром                             | 0  | 71,1  | 0   |
| Артралгии  | 0  | 60,0  | 0   |
| Миалгии  | 0  | 57,7  | 0   |
| Обострение хронического панкреатита                | 3,33   | 5,6   | 0   |
| Депрессия  | 0  | 34,4  | 0   |
| Снижение либидо                                    | 0  | 30,0  | 0   |
| Выпадение волос                                    | 0  | 34,4  | 6,25  |
| Цитопенический синдром                             | 0  | 14,4  | 0   |
| Снижение веса                                      | 0  | 34,4  | 0   |
| Кожные высыпания                                   | 3,3  | 3,3   | 7,5   |

Гриппоподобные явления в виде слабости, усталости, повышения температуры, головокружения, головных и/или суставных болей отмечались, у 71,1% больных, назначение симптоматических корригирующих препаратов позволило купировать эту симптоматику.

У 80% больных 2-ой группы отмечалась выраженная гриппоподобная реакция) на первые 3-5 инъекции реаферона, однако назначение нестероидных противовоспалительных препаратов позволило купировать эти явления, температура снижалась, самочувствие улучшалось. Лишь у одного пациента пришлось снизить дозу интерферона - $\alpha$  на две недели с последующим возвращением к первоначальной дозе после прекращения побочных эффектов. У 52 (57,7%) больных второй группы, через 3 месяца применения противовирусной терапии, появлялись нарушения со стороны психо-эмоциональной сферы. Чаше встречалась аффективная возбудимость на минимальные раздражители у 47,1% больных, плохой сон и снижение массы тела у 34,4% больных, а так же чувство тревоги в 30,0% случаев, не требующее назначения антидепрессантов. В то же время, у 35,0% больных, лечившихся реафероном и ламивудином, выявлена депрессия, потребовавшая назначения антидепрессантов.

Нейтропения (менее  $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ ) отмечалась у одного пациента 2-ой группы,

назначение адекватной терапии с временным снижением доз интерферона до 3 млн. МЕ дало возможность избежать отмены препарата и нормализовать показатели крови. У пяти больных 2-ой группы имело место преходящее снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов, у трех из них пришлось отменить терапию.

Снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л наблюдалось у 5 из 2-ой группы, использование препаратов железа позволило контролировать это нежелательное явление.

Уровень тиреотропного гормона на фоне лечения, повышался у 9 больных 2-ой группы (10,0%), у 2 пациентов выявлен аутоиммунный тиреоидит, потребовавший отмены терапии.

Среди других побочных эффектов следует остановиться на выпадении волос у 34,4% больных, получавших реаферон с ламивудином. Это особо беспокоило женщин, часть из них отказались от терапии, несмотря на убеждение врачей продолжать лечение. Этот симптом частично купировался применением шампуней с цинком.

#### **Обсуждение результатов**

Эффективность комбинированной терапии с применением интерферона циклоферона у больных ХГВ, не ответивших ранее на монотерапию ламивудином, позволяет добиться ремиссии у 58,8% больных, указывая на высокий фармакотера-

пептический эффект, однако устойчивый биохимический и вирусологический ответ, сохраняется лишь у 44,1% больных. При применении же циклоферона и ламивудина, полная стабильная ремиссия (биохимическая и вирусологическая) была достаточно высокой и наблюдалась в 47,6% случаев, что сопоставимо с применением реферона и ламивудина, но применение указанных препаратов у 44,4% больных сопровождалось нежелательными реакциями на фоне лечения (головные боли, головокружение и артралгии, депрессивный синдром). В этой группе двенадцать больных не закончили лечение полностью, четверо из них самостоятельно, без медицинских показаний из-за выраженного снижения массы тела (1 человек) и выпадения волос (3 человека).

Проводимая противовирусная терапия оказывала выраженное действие и на частоту наступления сероконверсии. Элиминация HBeAg и появление анти-HBeAb регистрировалась в наблюдаемых нами группах больных в 57,1-66,2% случаев, самая высокая у больных, получавших терапию циклофероном и интерфероном.

Необходимо обратить внимание, что у больных, не ответивших ранее на монотерапию ламивудином, и получавших позже различные препараты, мутантные штаммы не возникали, а эффективность терапии, за счет этого, возросла до 35,7 - 44,1%.

Таким образом, применение комбинированной терапии для лечения больных ХГВ, в частности, ламивудина не только с интерфероном- $\alpha$ , но и с индуктором интерферона циклофероном можно рассматривать как перспективное направление в гепатологии.

#### **Выводы**

1. Установлена эффективность терапии больных с ХГВ с использованием циклоферона+ламивудина, реферона+ламивудина, интерферона с циклофероном, у пациентов резистентных к монотерапии ламивудином.

2. Полная стойкая ремиссия (со снижением ДНК ВГВ до неопределяемых цифр и сохранением нормализации АЛт в течение 6 месяцев после окончания лече-

ния) установлена при применении  $\alpha$ -интерферона + циклоферон у 44,1% больных; с применением препарата циклоферон + ламивудин у 35,7% пациентов, а назначение  $\alpha$ -интерферона с ламивудином, обеспечило ремиссию 39,7% больным.

3. Наилучшая переносимость терапии установлена при применении больными сочетаний циклоферона с ламивудином и циклоферона с интерфероном.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Asselah T., Castelnau C., Marcellin P. Treatment of chronic hepatitis B. // *Presse Med.*-Vol.35.-Pt.2-N2.-P.327-334.
2. Cooksley WG. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with hepatitis B.// *Semin Liver Dis.* -2004.-Vol.24.- Suppl 1.-P.45-53.
3. Cooksley WG. Treatment of hepatitis B with interferon and combination therapy. // *Clin. Liver Dis.*-2004.-Vol.8.-N2.-P.353-370.
4. Danalioglu A, Kaymakoglu S, Cakaloglu Y, Demir K, Karaca V. Efficacy of alpha interferon therapy for lamivudine resistance in chronic hepatitis B. // *Int. J Clin. Pract.* 2004.-Vol.58.-N7.-P.659-61.
5. Farrell G.C., Teoh N.C. Management of chronic hepatitis B virus infection: a new era of disease control. // *Int. Med. J.*-2006.-Vol.36.-N2.-P.100-113.
6. Foldes I., David K., Horvath G. et al. Thyroid dysfunctions in patients with viral hepatitis treated with interferon-alpha. // *Orv. Hetil.*- 2004.- Vol.145.-N.23.-P.1211-1216.
7. Gaia S, Marzano A, Smedile A, Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B.// *Aliment Pharmacol. Ther.* -2004.-Vol.20.-N3.-P.281-287.
8. Genel F., Unai F., Ozgenc F. et al. Decreased ratio of CD4/CD8 lymphocytes might be predictive for successful interferon alpha and lamivudine combined therapy in childhood chronic hepatitis B infection // *J. Gastroenterol. Hepatol.*-2003.-Vol.18.-N6.-P.654-650.
9. Hirayama C., Suzuki H., Ito M. et al. Propagermanium: a nonspecific immune

- modulator for chronic hepatitis B. // *J. Gastroenterol.*-2003.-Vol.38.-N6.-P.525-532.
10. Ide T., Kumashiro R., Kuwahara R., Koga H. Hepatitis B study group. Clinical course of patients with chronic hepatitis B with viral breakthrough during long-term lamivudine treatment.// *J. Gastroenterol.*-2005.-Vol.40.-N6.-P.625-630.
11. Jang MK, Chung YH, Choi MH. Combination of alpha-interferon with lamivudine reduces viral breakthrough during long-term therapy.// *J. Gastroenterol. Hepatol.*- 2004 Vol.19.-N12.-P.1363-1368.
12. Kaygusuz I., Ozturk Kaygusuz T., Ozturk A., Effects of interferon-alpha2b on hearing. // *Int. J. Audiol.* - 2004.-43.-N8.-P.438-441.
13. Kiyosawa K., Tanaka E. Strategy for lamivudine-resistant YMDD mutant-associated chronic hepatitis B. // *J Gastroenterol.*- 2001.-Vol.36.-N2.-P.139-141.
14. Lau G.K., Piratvisuth T., Luo T.H., et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and combination for HBEAg-positive chronic hepatitis B. // *N. Engl. J. Med.*-2005.-Vol.352.-N26.-P.2682-2695.
15. Liaw Y.F, Chien R.N, Yeh C.T. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations.// *Antivir Ther.*- 2004.-Vol.9.-N2.-P.257-262.
16. Liaw Y.F. Thymalfasin (thymasin-alpha1) therapy in patients with chronic hepatitis B. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*-2004.-Vol.19.-N12.-P.73-75
17. Marcellin P., Boyer N., Asselah T. Medical therapy of patients affected by HBeAg-negative chronic hepatitis B. // *Minerva Gastroenterol. Dietol.*-2006.-Vol.52.-N1.-P.23-38.
18. Milkiwitz P., Yim C., Pache I. et al. Diffuse skin reaction in patient with hepatitis B, treated with two different formulations of pegylated interferon. // *Can. J. Gastroenterol.*-2005.-Vol.19.-N11.-P.677-678.
19. Norder H, Courouce AM, Coursaget P. et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. // *Intervirology.*- 2004.-Vol.47.-N6.-P.289-309.
20. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*-2004.-Vol.6.-P.670-675.
21. Oruu M., Baita A., Sitza R. et al. Interferon alpha induced psychiatric side effects in patients with chronic viral hepatitis: prospective, observational, controlled study. // *Epid. Psychiatr Soc.*-2005.-Vol.14.-N3.-P.145-153.
22. Seo Y, Yoon S, Hamano K, et al. Response to interferon-alpha in chronic hepatitis B with and without precore mutant strain detected by mutation site-specific assay. // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2004. - Vol.38. - N5. - P.460-464.
23. Sherman M. Personal view: the management of chronic hepatitis B infection. // *Aliment. Pharmacil. Ther.*-2006.-Vol.23.-N7.-P.857-869.
24. Sokolova TM, Uryvaev LV, Tazulakhova EB, Ershov FI, Malysheva IK, Didkovskii NA. Individual changes of gene expression in the interferon system in human blood cells due to amixin and cycloferon // *Vopr Virusol.*-2005.-Vol.50.-N2.-P.32-36.
25. Someya T, Suzuki Y, Arase Y. Interferon therapy for flare-up of hepatitis B virus infection after emergence of lamivudine-induced YMDD motif mutant. // *J. Gastroenterol.* -2001.-Vol.36.-N2.-P.133-136.
26. Tazulakhova E.B., Parshina O.V., Guseva T.S., Ershov F.I. Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers.// *J. Interferon Cytokine Res.* -2001.-Vol.-21.-N2.-P.65-73.
27. Wong S.N., Lok A.S. Update on viral hepatitis: 2005 // *Curr. Opin. Gastroenterol.*-2006.-Vol.22-N3.-P.241-247.
28. Yeh C.T., Chien R.N., Chu C.M. Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy. // *Hepatology.* - 2000.-Vol.31.-N6.-P.1318-1326.
29. Zarubaev V.V., Slita A.V., Krivitskaya V.Z. et al. Direct antiviral effects of cycloferon (10-carboxymethyl-9-acridanone) against adenovirus type 6 // *Antiviral Res.*-2003.-Vol.58.-N2.-P.131-137.



**THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B PATIENTS RESISTANT TO  
LAMIVUDIN**

Sologub T.V., Romantsov M.G., Kremen N.V.

*Saint-Petersburg I.I. Mechnikov State Academy of Medicine, Saint-Petersburg*

In article results of research of efficiency combination of cycloferon and  $\alpha$ -interferon, and the combined schemes of treatment  $\alpha$ -interferon (reaferone) and lamivudine, cycloferone and lamivudine of a chronic hepatitis B are presented.

In research took part 260 person, from them 80 person received cycloferon, 90 person a combination reafeferon and lamivudine, 90 person cycloferon and lamivudine within 6 months. High efficiency and safety of all used schemes of treatment is shown. At application combination of cycloferon and interferon high clinical efficiency of treatment of a chronic hepatitis, a component of 44.1% has been shown. At application of the combined scheme efficiency of therapy of a virus hepatitis B was above and made 35,7% and 39,7%, accordingly.