

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОЛИЧЕСТВА ЭОЗИНОФИЛЬНОГО КАТИОННОГО БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

ТЕРЕШИН В.А., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета, v.a.teryshin@gmail.com

ЛИТУС В.И., д.м.н., заведующий кафедрой клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, office@nmapo.edu.ua

КУЗНЕЦОВА Л.В., д.м.н., профессор кафедры клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, office@nmapo.edu.ua

ЕЛИЗАРОВА Т.А., к.м.н., заведующая инфекционным отделением Городской клинической больницы № 15 г. Киева, elizarova_ta@ukr.net

ЦИБАЕВА Е.В., начальник ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Московской области», полковник вн. службы, msch_50@mod.gov.ru

ДОКШИН П.В., заместитель начальника ФКУЗ «Центральная медико-санитарная часть МВД России» – начальник Центральной военно-врачебной комиссии, подполковник вн. службы, pdokshin@mod.ru

ЗАБОЛОТНЫЙ К.Г., к.м.н., начальник поликлиники ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Московской области», zabolotnyy-1968@mail.ru

В статье приведены данные об эффективности лечения пациентов с хроническим гепатитом В иммуномодулирующим препаратом бициклолом путем определения роли эозинофильного катионного белка в процессе хронического воспалительного процесса до и после лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит В, эозинофильный катионный белок, бициклол, лечение.

DYNAMIC OF EOSINOPHIL CATIONIC PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B DURING TREATMENT USING IMMUNOMODULATORY THERAP

Tereshin V., Litus V., Kuznetsova L., Yelizarova T., Tsibayeva Ye., Dokshin P., Zabolotny K.

The article deals with the effectiveness of treatment of patients with chronic hepatitis B using the immunomodulatory drug Bicyclol by detecting the role of the eosinophil cationic protein in the chronic inflammatory process before and after treatment.

Key words: chronic hepatitis B, eosinophil cationic protein, Bicyclol, treatment.

Введение

Проблема хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) в настоящее время остается весьма актуальной вследствие широкой распространенности HBV-инфекции (в том числе среди лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста), высокого риска смерти от цирроза и рака печени, а также по причине отсутствия в настоящее время эффективных лекарственных препаратов, позволяющих добиваться полного излечения [1–6].

Целью лечения ХВГВ является достижение стойкого подавления репликации вируса и ремиссии хронического

гепатита В [7, 8]. Критериями, используемыми для оценки эффективности лечения, считают нормализацию активности аланинаминотрансферазы (АЛТ); отсутствие HBV ДНК в плазме крови, определяемой неамплификационными методами; исчезновение HBeAg; улучшение гистологической картины печени [1–6].

Применение средств патогенетической терапии остается основным методом предотвращения прогрессирования ХВГВ [1–6]. Известно, что гепатопротекторы являются неотъемлемой частью комплексного лечения вирусных гепатитов, но они не заменяют противовирусных препаратов. В свою очередь, противовирусная терапия не может полностью компенсировать потребности гепатоцитов. Корректно назначенные гепатопротекторы должны иметь необходимое противовоспалительное, иммуномодулирующее и антифибротическое влияние даже после устойчивого вирусологического эффекта противовирусной терапии [9–13].

При разработке патогенетически обоснованных методов лечения больных ХВГВ наше внимание привлекла возможность использования иммуномодулирующего препарата с гепатопротекторными свойствами бициклола (4,4'-диметокси-5,6,5',6'-бис (диметилен-диокси)-2-гидроксиметил-2'-метоксикарбонил бифенина). Бициклол относится к средствам, применяемым при заболеваниях печени, липотропным веществам, гепатотропным препаратам. Код АТХ А05В. Данный препарат проявляет противовоспалительное и антиоксидантное действия, защищает клеточную мембрану и митохондрии, предупреждает фибротизацию печени, улучшает ее синтетическую функцию, способствует регенерации гепатоцитов [14], также способствует снижению активности трансаминаз при гепатитах различной этиологии, подавляет продукцию TNF активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, способствует выведению из клеток свободных радикалов, подавляет процесс перекисно-

го окисления, предупреждает некроз и апоптоз гепатоцитов.

Стоит отметить универсальный механизм действия бициклола на комбинированные поражения печени, такие как алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, токсические гепатиты.

Высокая антифибротическая эффективность бициклола у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени реализуется как следствие подавления провоспалительных агентов в паренхиме печени. Регуляторная функция бициклола заключается в регуляции активности ядерного фактора каппа В, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-1 β , интерлейкина-18, TGF- β 1, а также в повышении уровня глутатиона, уменьшении воспаления, снижении оксидативных и нитрификационных поражений клеток [14–16].

На сегодняшний день для клинической практики весьма информативным для оценки иммунологического состояния организма является изучение уровня эозинофильного катионного белка (ЭКБ), являющегося важным показателем хронического воспалительного процесса [17]. Уровень ЭКБ зависит от тяжести и активности патологического процесса, и его определение может быть использовано для объективного контроля эффективности проводимого лечения. Исходя из этого, мы сочли целесообразным изучение влияния бициклола на уровень ЭКБ у больных ХВГВ.

Цель исследования

Изучение динамики уровня ЭКБ у больных ХГВ при применении иммуномодулирующего препарата с гепатопротекторными свойствами бициклола.

Материалы и методы

В ходе исследования было обследовано две рандомизированные по полу и возрасту группы больных ХВГВ – основная группа и группа сравнения. Диагноз ХВГВ был установлен на основании данных ПЦР HBV, HBsAg в крови не менее 6 мес., определении HBeAg позитивных форм, определении степе-

ни фиброза и активности цитолитических ферментов.

Основная группа включала 60 пациентов (34 мужчины и 26 женщин) в возрасте 18–45 лет, которые получали дополнительно к базисной терапии иммуномодулирующий препарат с гепатопротекторными свойствами бициклол перорально по 25 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки на протяжении 6 мес.

Группа сравнения включала 50 пациентов (30 мужчин и 20 женщин), которые получали только базисную терапию. Базисная терапия включала препараты урсодезоксихолиевой кислоты на протяжении 6 мес., адеметионин ежедневно на протяжении 25–30 дней и аскорбиновую кислоту в течение 20 дней в среднетерапевтической дозировке.

На фоне проводимой терапии определяли ПЦР HBV количественно, HBsAg количественно и активность АЛТ, АСТ, ГГТП, уровень общего билирубина после 1 мес., 3 мес. и 6 мес. терапии. Степень фиброза оценивали один раз в году, т.е. через 6 мес. после окончания курса терапии.

Уровень ЭКБ в сыворотке крови определяли иммунофлюороферментным методом (ImmunoCAP 100, Phadia AB). В качестве нормы ЭКБ были взяты данные, которые получены при обследовании 20 практически здоровых лиц – доноров крови.

Все стадии исследования соответствовали международным этическим

нормам, от всех пациентов, ставших объектами исследований, получено информированное согласие. Полученные данные обрабатывали статистически на персональном компьютере согласно данным одно- и многофакторного дисперсного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2010, Microsoft Excel, Statistica 6.1/prof и Statistica).

Результаты

При анализе уровня ЭКБ до лечения было установлено, что в основной группе концентрация ЭКБ превышала в 8,3 раза таковую у доноров, а в группе сравнения – в 7,4 раза и составляла $56,7 \pm 0,11$ и $50,5 \pm 0,09$ нг/мл, соответственно (табл. 1).

На момент завершения лечения было установлено, что у больных ХВГВ основной группы уровень ЭКБ практически соответствует показателям нормы ($P < 0,05$), в то время как в группе сравнения уровень ЭКБ превышал норму в 5,8 раза ($P < 0,001$) (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии иммуномодулирующего препарата с гепатопротекторными свойствами бициклола на уровень ЭКБ. Побочные эффекты и нежелательные явления, в том числе аллергические реакции, при приеме данного препарата не наблюдались.

На фоне приема вышеуказанной терапии уже через 1 мес. терапии

Таблица 1

Количество ЭКБ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В до лечения, M±m

Группы больных	ЭКБ (нг/мл)
контрольная (n=20)	$6,8 \pm 0,01$
основная (n=60)	$56,7 \pm 0,11^{***}$
сравнения (n=50)	$50,5 \pm 0,09^{***}$

Примечание: достоверные различия с контрольной группой * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$.

Таблица 2

Количество ЭКБ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В после лечения, M±m

Группы больных	ЭКБ (нг/мл)
контрольная (n=20)	$6,8 \pm 0,01$
основная (n=60)	$7,1 \pm 0,02^*$
сравнения (n=50)	$39,6 \pm 0,08^{***}$

Примечание: достоверные различия с контрольной группой * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$.

наблюдалось снижение АЛТ, АСТ у 61,6% пациентов основной группы и у 38,0% пациентов группы сравнения. Спустя 3 мес. терапии практически у 88,3% пациентов основной группы документировали нормализацию биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени, в то время как в данный период обследования только у 36% больных группы сравнения уровень данных показателей был в пределах нормы.

Полный вирусологический ответ на момент завершения лечения был документирован у 83,3% больных при применении базисной терапии и иммуномодулирующего препарата с гепатопротекторными свойствами и у 68,0% пациентов при применении только базисной терапии. После 6 мес. терапии отмечалось снижение степени фиброза

у 51,6% пациентов основной группы и у 34,0% лиц группы сравнения.

Таким образом, применение иммуномодулирующего препарата с гепатопротекторными свойствами бициклола при ХВГ патогенетически обоснованно и клинически целесообразно.

Заключение

1. До начала лечения у больных ХВГВ отмечалось увеличение содержания в сыворотке крови уровня ЭКБ.

2. Применение современного иммуномодулирующего и гепатопротекторного препарата бициклола способствует нормализации уровня ЭКБ.

3. Использование иммуномодулирующего препарата с гепатопротекторными свойствами бициклола в комплексе лечения ХВГВ патогенетически обоснованно и клинически целесообразно.

Литература

1. Калинин А.В., Хазанов А.И. *Гастроэнтерология и гепатология*. – М., 2007. – 602 с.
2. Полунина Т.Е., Маев И.В. *Хронический гепатит В // Медицинский совет*. – 2008. – № 3–4. – С. 34–40.
3. Харченко Н.В., Бабак О.Я. *Гастроэнтерология*. – Киев, 2007. – 720 с.
4. Якубчик Т.Н. *Клиническая гастроэнтерология*. – Гродно, 2014. – 324 с.
5. Beasley R.P. *Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer*. 1988; 61: 1942–1956.
6. Papatheodoridis G.V. et al. *Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleoside therapy: a systematic review. Journal of hepatology*. 2010; 53: 348–356.
7. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. *Гастроэнтерология: национальное руководство*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 114 с.
8. Liaw Y.F., Chu C.M. *Hepatitis B virus infection. The lancet*. 2009; 373: 582–592.
9. Циммерман Я.С. *Клиническая гастроэнтерология*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416 с.
10. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. *Хронические вирусные гепатиты В и С*. – М.: МЕДпресс-информ, 2011.
11. Lok A.F., McMahon B.J. *Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology*. 2009; 3: 661–662.
12. Keefe E.B. et al. *Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B // Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 8: 890–897.
13. Kuehn B.M. *Hepatitis B Recommendations Updated // JAMA*. 2018; 319 (8): 762.
14. Голубовская О.А., Меркулова Ю.В., Носальская Т.Н. *Бициклол. Механизмы реализации клинического эффекта. Фармакодинамика. Клиническая фармакология. Обзор многоцентровых клинических исследований*. – Киев, 2015. – 88 с.
15. Денисова М.Ф., Музыка Н.Н. *Опыт применения бициклола в лечении хронических вирусных гепатитов у детей // Современные инфекции*. – 2010. – № 1. – С. 118–122.
16. Вовк Л.М., Сухов Ю.А. *Бициклол в лечении хронического вирусного гепатита С у «трудных» пациентов // Вестник современной клинической медицины*. – 2010. – С. 36.
17. Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Фролов В.М. *Клиническая и лабораторная иммунология*. – Киев, 2012. – 922 с. ■