

4/2008

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

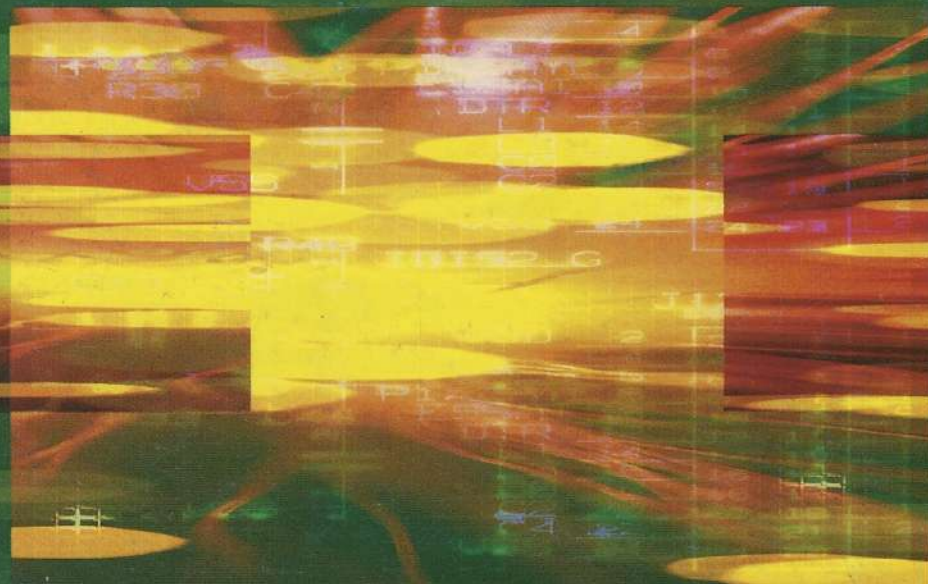
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.36.-002-036.12-022:578.891:612.017.1:57.04

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПОСЛЕ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ БИЦИКЛОЛОМ

Ю.А.СУХОВ¹, В.И.ПИВЕНЬ²

¹ *Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика, кафедра инфекционных болезней, г. Киев*

² *Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, кафедра инфекционных болезней, г. Киев*

ключевые слова:

гепатит С, иммунный статус, Бициклол, лечение

Вступление. По данным ВОЗ (2007), вирусом гепатита С в мире инфицировано около 200 миллионов человек, хотя многие эксперты, учитывая отсутствие достаточно полной статистики этой патологии в некоторых странах Восточной Европы, Азии и Африки, считают более реальной цифру в 500 миллионов [4]. В настоящее время известно, что более чем у 80% больных острый вирусный гепатит С трансформируется в хронический вирусный гепатит С (ХВГС), причем ежегодно в среднем у 2-10 из 100 больных ХВГС развивается цирроз печени, а у 3-8 из 100 — гепатоцеллюлярная карцинома [4, 5, 12]. Трансформация ХВГС в цирроз печени и/или гепатоцеллюлярную карциному обычно продолжается 20 и более лет — в зависимости от генотипа вируса и пути его попадания в организм, сопутствующей патологии (особенно — поражения печени токсическими агентами, другими гепатотропными вирусами и др.), успешности терапии ХВГС, состояния иммунной системы больного, его пола, возраста, образа жизни и многих других факторов [5, 12]. Особое значение в сохранении

равновесия между организмом и возбудителем играют различные цитокины — необходимые и обязательные участники поддержания не только иммунологического, но часто и тканевого гомеостаза, при нарушении баланса которых происходит нарушение апоптоза и в значительной степени увеличивается риск развития неблагоприятных исходов болезни [1].

Современный стандарт терапии ХВГС предусматривает использование комбинации пегилированных или неpegилированных интерферонов с рибавирином. Однако эффективность таких схем колеблется от 40 до 72% в зависимости от используемого интерферона, генотипа HCV, сопутствующей патологии, пола и возраста больных и других факторов [10, 11]. У остальных больных устойчивого вирусологического ответа не наблюдается (так называемые "неответчики", "нон-респонденты"), а около 10% пациентов, начавших курс противовирусной терапии, вынуждены его досрочно прекращать в связи с развитием тяжелых побочных эффектов. Кроме того, удельный вес неответчиков постоянно

возрастает, что, очевидно, связано с увеличением количества резистентных к этим препаратам штаммов вируса гепатита С [5, 11]. Все это вынуждает фармакологов, клиницистов и научных работников искать новые подходы и пути лечения больных ХВГС.

Одним из препаратов для лечения ХВГС (а также хронического вирусного гепатита В), появившихся на фармацевтическом рынке в последние годы, стал препарат БИЦИКЛОЛ, синтезированный в Институте Материя Медика АМН Китая, действующим веществом которого является Бициклол, синтезированный на основе шизандрина С, полученного из растения Лимонник Китайский. Бициклол способен стимулировать клеточный ответ по Th-1 типу и тормозить Th-2 опосредованный клеточный ответ, индуцировать апоптоз НерG2-клеток (культура клеток гепатоцеллюлярной карциномы), имеет гепатопротекторные, антифибротические, антиапоптотические, иммуностимулирующие и, опосредованно, противовирусные свойства [2, 3, 6-9].

Цель работы. Изучение изменений некоторых иммунологических показателей у больных ХВГС на фоне лечения препаратом Бициклол, что является фрагментом пилотного проекта по изучению эффективности препарата в терапии ХВГС.

Материалы и методы исследования. Критериями отбора пациентов для исследования были: возраст от 19 до 55 лет, наличие ХВГС (RNA HCV+, генотип — любой), отсутствие других вирусных заболеваний печени, ВИЧ-инфекции, онкологической патологии. Дизайн работы был разработан на современном уровне и, кроме общепринятых методов контроля эффективности лечения больных ХВГС, предусматривает проведение иммунологического мониторинга: до начала терапии, по ее завершению (через 7 месяцев) и еще через 6 месяцев после окончания лечения. Бициклол назначался больным в таблетках в суточной дозе 75 мг, разделенной на три приема в 1, 2 и 7 месяцы лечения, и в суточной дозе 150 мг также трижды в день в 3, 4, 5 и 6 месяцы терапии. Во время приема Бициклола и на протяжении 6 месяцев после окончания курса лечения других противовирусных или гепатопротекторных препаратов не назначалось. Все пациенты были ознакомлены с дизай-

ном проекта и дали на него информированное согласие. В исследовании приняло участие 20 больных ХВГС в возрасте от 21 до 52 лет, среди них женщин было 12, мужчин — 8. Генотип HCV 1a был выявлен у 1 больного, 1b — у 12, 3a — у 7 пациентов.

Полученные результаты обрабатывали с помощью общепринятых методов вариационной статистики с учетом достоверности разницы по критерию Фишера-Стьюдента с использованием программного обеспечения Microsoft Office 2003.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ результатов исследования показал, что у больных ХВГС имели место значительные нарушения практически всех звеньев иммунной системы — значительно ниже нормы было количество Т-киллеров (СД 16/56), Тх, иммунорегуляторный индекс, превышали нормальные показатели количества Тс, иммуноглобулинов (Ig M, Ig G, Ig E), ЦИК, а также наблюдался выраженный дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов — увеличение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов при одновременном уменьшении противовоспалительных (превалирование Th-2 опосредованного клеточного ответа) (табл. 1, 2).

Уровень ИФН- γ до начала лечения составлял лишь 70,8% от нормального показателя ($67,95 \pm 5,12$ и $96,0 \pm 3,85$ пг/мл соответственно), тогда как после лечения он практически нормализовался, достигнув $93,08 \pm 4,23$ пг/мл ($p < 0,05$), что составляет уже 97,0% от нормы. Постепенное увеличение продукции ИФН- γ для больных ХВГС особенно важно, так как гамма-интерферон не только обеспечивает реализацию противовирусной защиты, завершенность фагоцитоза, но и обладает потенцирующим воздействием относительно иных видов клеточной цитотоксичности для НК-клеток и CD-8+ лимфоцитов. Представляется важным также снижение продукции ФНО- α с $74,21 \pm 5,03$ до $58,36 \pm 3,26$ пг/мл ($p < 0,05$) при нормальном показателе $< 50,0$ пг/мл (среднее значение — $27,10 \pm 3,44$ пг/мл), что свидетельствует об иммуномодулирующем действии препарата Бициклол, т.е. при отсутствии потребности в поддержании высокой активности воспалительной ре-

акции иммуномодулятор перестает оказывать существенное влияние на начальные этапы развития воспалительной реакции.

Также отмечается и статистически достоверное снижение уровня ЦИК с $95,79 \pm 4,18$ до $70,35 \pm 2,84$ ед.экст. (норма — 54 — 70 ед.экст.), что уменьшает вероятность активации ими комплемента с дальнейшим развитием подострого воспалительного процесса в печени и других органах.

За счет повышения уровня Тх (CD-4) и одновременного снижения уровня Тс (CD-8) произошла также нормализация иммунорегуляторного индекса (Тх/Тс) — $1,19 \pm 0,10$ (при норме 1,1 — 2,2), который был существенно снижен у больных ХВГС до начала лечения — $0,79 \pm 0,14$ ($p < 0,05$).

Позитивная динамика наблюдается также в показателях иммуноглобулинов сыворотки крови Ig M, G, A, E (табл. 1).

Необходимо также отметить значительное улучшение соотношения (баланса) провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, причем как за счет увеличения продукции противовоспалительных цитокинов, так и за счет снижения — провоспалительных (табл. 2). Известно, что при развитии гепатоцеллюлярной карциномы наблюдается корреляция между уровнем ИЛ-8 и стадией процесса, что предполагает включение этого интерлейкина (хемокина) в прогрессию этой формы рака, поэтому ИЛ-8 сыворотки крови может быть использован как маркер инвазивности и прогноза [1], а следовательно, полученное в результате лечения Бициклолом снижение уровня ИЛ-8 с $14,80 \pm 1,95$ до $10,41 \pm$

$0,92$ пг/мл ($p < 0,05$) имеет важное положительное значения для оценки течения ХВГС и его прогноза. Установлено также снижение уровней: ИЛ-1 β с $69,43 \pm 3,60$ до $57,87 \pm 2,18$ пг/мл; ИЛ-2 с $19,73 \pm 1,44$ до $13,46 \pm 1,07$ пг/мл, $p < 0,05$ (до начала лечения и по его окончанию соответственно). Содержание в сыворотке крови ИЛ-6 осталось практически на прежнем уровне — составляя $10,69 \pm 1,87$ пг/мл до начала терапии — $11,20 \pm 1,11$ пг/мл через 7 месяцев при норме $8,27 \pm 0,38$ пг/мл. В результате лечения Бициклолом повысились уровни ИЛ-10 — с $66,76 \pm 4,08$ до $80,64 \pm 2,73$ пг/мл ($p < 0,05$), имеющего стимулирующее влияние на функции моноцитов и макрофагов [1], и ИЛ-4 — с $1,78 \pm 0,46$ до $2,38 \pm 0,29$ пг/мл (нормы — $90,0 \pm 4,04$ и $2,50 \pm 0,22$ пг/мл соответственно).

Все это позволяет говорить не только о положительном иммунологическом влиянии на хронический воспалительный процесс, но и рассчитывать на существенное снижение риска развития неопластических поражений печени как минимум во время лечения Бициклолом.

Снизился также уровень АФП — с $5,99 \pm 0,35$ до $3,83 \pm 0,64$ (при норме до 7,0), причем особенно показательным снижением было у больных с высокими показателями АФП до начала терапии.

Необходимо также подчеркнуть статистически высоко достоверное ($p < 0,01$) и устойчивое на всем протяжении лечения снижение уровней АлАТ и АсАТ в сыворотке крови больных уже через 1 месяц после начала терапии (исследования проводи-

Таблица 1

Влияние терапии Бициклолом на некоторые показатели иммунной системы больных ХВГС ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Норма	До лечения (n=20)	После 7 месяцев лечения Бициклолом (n=20)
Тх (CD-4)	25 - 35%	$22,90 \pm 2,14$	$28,32 \pm 1,88$
Тс (CD-8)	17 - 25%	$27,0 \pm 2,36$	$25,1 \pm 2,12$
иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс)	1,1 - 2,2	$0,79 \pm 0,14$	$1,19 \pm 0,10^*$
В-лимфоциты (CD-22)	17 - 30%	$32,1 \pm 1,86$	$29,73 \pm 2,04$
Т-киллеры (CD-16/56)	15 - 20%	$13,9 \pm 1,53$	$16,31 \pm 1,62$
Ig A	1,25 - 2,5	$1,15 \pm 0,35$	$1,28 \pm 0,30$
Ig M	0,65 - 1,65	$1,76 \pm 0,21$	$1,18 \pm 0,17^*$
Ig G	7,5 - 18,0	$21,17 \pm 1,14$	$19,32 \pm 0,93$
Ig E	$34,55 \pm 3,42$ (<50,0)	$66,29 \pm 3,22$	$51,07 \pm 3,25$
Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)	54 - 70 ед.экст.	$95,79 \pm 4,18$	$70,35 \pm 2,84^*$

Примечание: * — статистически достоверные отличия по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние терапии Бициклолом на некоторые про- и противовоспалительные цитокины у больных ХВГС (M±m)

Исследуемые показатели	Норма	До лечения (n=20)	После 7 месяцев лечения Бициклолом (n=20)
ИФН-γ пг/мл	96,0±3,85	67,95±5,12	93,08±4,23*
ФНО-α пг/мл	27,10±3,44 (<50,0)	74,21±5,03	58,36±3,26*
ИЛ-1β пг/мл	24,30±2,87 (≤ 50,0)	69,43±3,60	57,87±2,18
ИЛ-2 пг/мл	10,50±0,41	19,73±1,44	13,46±1,07*
ИЛ-4 пг/мл	2,50±0,22	1,78±0,46	2,38±0,29
ИЛ-6 пг/мл	8,27±0,38	10,69±1,87	11,20±1,11
ИЛ-8 пг/мл (n = 11)	8,30±0,50	14,80±1,95	10,41±0,92*
ИЛ-10 пг/мл	90,0±4,04	66,76±4,08	80,64±2,73*

Примечание: * – статистически достоверные отличия по сравнению с данными до лечения (p<0,05).

лись после 1, 3 и 7 месяцев приема Бициклола), улучшение других исследуемых лабораторных и инструментальных параметров, а также самочувствия больных. Кроме того, во время лечения Бициклолом не наблюдалось побочных эффектов, требовавших назначения дополнительной терапии, корректировки дозы исследуемого препарата или его отмены.

Таким образом применение препарата БИЦИКЛОЛ в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С обеспечило позитивную динамику показателей иммунной системы, являющихся ведущими в противовирусной защите. Коррекция имеющегося у пациентов с ХВГС дисбаланса иммунной системы и нормализация биохимических показателей печени в сочетании с хорошей переносимостью препарата и относительно недорогой его стоимостью делают его одним из перспективных препаратов для лечения больных с этой патологией.

Выводы

1. Препарат БИЦИКЛОЛ, применяемый для лечения больных с ХВГС, не ответивших на стандартную ПВТ или имеющих противопоказания к ней, оказывает выраженное иммунокорректирующее действие, способствуя нормализации основных показателей иммунной системы пациентов, в том числе восстанавливая баланс про- и противовоспалительных цитокинов.

2. Лечение БИЦИКЛОЛОМ улучшает качество жизни больных ХВГС, не вызывая побочных эффектов, требующих назначения дополнительной терапии, корректировки дозы препарата или его отмены.

3. Необходимы дальнейшие исследования, которые могут позволить уточнить отдаленный результат лечения этим препаратом, а также целесообразность более длительных курсов терапии, эффективность повторного назначения БИЦИКЛОЛА и возможность его сочетания с другими препаратами, применяемыми для лечения больных ХВГС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. – К.: Наукова думка, 2005. – 792 с.
2. Боброва Г.А., Матяш В.Л., Шевчук В.В. Бициклол – "нестандартна терапія" хронічних вірусних гепатитів // Хвороби печінки в практиці клініциста/ Мат. науково-практ. конф. з міжнародною участю (1-2 березня 2007 року). – Харків, 2007. – С. 58-59.
3. Вовк Л.М., Сухов Ю.А. Использование бициклола в лечении хронических вирусных заболеваний печени (обзор литературы) / Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 72-78.
4. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 4-9.
5. Дегтярьова І., Осьоддо Г., Скришник І. Оптимізація лікування в гепатології / Ліки України. – 2005. – №6. – С. 57.
6. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 41-50.
7. Поо Хорге Луис Тройная комбинированная терапия больных HCV, не ответивших на проведенную стандартную терапию / Мат.

42-го щорічного засідання Європейської асоціації по дослідженню захворювань печенки, (11 – 15 квітня 2007 г.). – Барселона, Іспанія. – С. 8-10.

8. Albrecht J. Clinical Initiatives with Tailored Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin. Oral pres. for 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver.

9. Ascione A., Tartaglione T., Di Costanzo Giuseppe G. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. // Dig Liver Dis. – 2007. – Sep.; 39, Vol. 1. – P. 4-7.

10. Geng-Tao Liu, Yan Li, Huai Ling Wei et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: A preclinical study // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11 (5). – P. 665-671.

11. Min Li, Geng Li Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-included liver in mice by Bicyclol // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10 (4). – P. 1775-1779.

12. Yao G.B., Xu D.Z., Lan P. Efficacy and safety of Bicyclol in treatment of 2200 chronic viral hepatitis // Clin. J. New Drug Clin. Rem. – 2005. – Vol. 24. – P. 421-425.

УДК: 616.36.-002-036.12-022:578.891:612.017.1:57.04
Ю.О.Сухов, В.Г.Півень

**СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С
ПІСЛЯ КУРСУ ЛІКУВАННЯ
БІЦИКЛОЛОМ**

У роботі представлені результати фрагменту пілотної програми з вивчення ефективності препарату Біциклол у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Проаналізовані результати змін деяких імунологічних показників у хворих на хронічний вірусний гепатит С на тлі лікування Біциклолом.

UDC: 616.36.-002-036.12-022:578.891:612.017.1:57.04
Yu.A. Sukhov, V.I. Piven

**CONDITION OF IMMUNE SYSTEM AT SICK
THE CHRONIC VIRUS HEPATITIS C
THE AMBASSADOR OF COURSE
OF TREATMENT BICYCLOL'S**

In work presents results of a fragment of the pilot program on studying of efficiency of a preparation of Bicyclol at sick the chronic virus hepatitis C. The chronic virus hepatitis results of changes of some immunological indicators at sick of a chronic virus hepatitis C treatment by Bicyclol.