

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАРОНА® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В**Е.А. Зайцева, Л.Л. Попова, Д.Ю. Константинов**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Зайцева Е.А., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю. Применение Ингарона® при лечении хронического вирусного гепатита В // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 63–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.63-67>

Поступила: 17.07.2020

Одобрена: 24.08.2020

Принята: 14.09.2020

У пациентов с рецидивом хронического вирусного гепатита В изучалась возможность применения противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия Энтекавир и Ингарон® — в качестве противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Исследование показало целесообразность использования этой схемы лечения, в связи с повышением числа пациентов с устойчивым вирусологическим ответом, хорошую переносимость и отсутствие клинически значимых побочных эффектов.

■ **Ключевые слова:** гепатит В; лечение; иммунитет; Ингарон®.

THE USE OF INGARON® IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B**E.A. Zaytseva, L.L. Popova, D.Yu. Konstantinov**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Zaytseva EA, Popova LL, Konstantinov DYU. The use of Ingaron® in the treatment of chronic viral hepatitis B. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):63–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.63-67>

Received: 17.07.2020

Revised: 24.08.2020

Accepted: 14.09.2020

The possibility of antiviral therapy with the direct antiviral drugs Entecavir and Ingaron®, as an antiviral and immunomodulating therapy, was studied in patients with the recurrent chronic viral hepatitis B. The study showed the applicability of this treatment regimen, due to the increase in the number of patients with SVR, high tolerability and the absence of clinically significant side effects.

■ **Keywords:** hepatitis B; treatment; immunity; Ingaron®.

Введение

Хронический вирусный гепатит В — серьезная медицинская и социальная проблема [1]. В настоящее время ситуация по хроническому гепатиту В (ХГВ) остается неблагоприятной, учитывая высокую инфицированность населения и тяжесть исходов в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2–4, 7]. Несмотря на определенные достигнутые успехи в лечении больных ХГВ [11, 12, 17–19], существует когорта пациентов, лечение которых представляет наибольшую сложность, а именно с рецидивом заболевания [6, 9]. Известно, что применение стандартной противовирусной терапии у данной группы пациентов имеет невысокий процент достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) — 10–15% [2, 5, 10, 13, 20]. При «перелечивании» процент УВО снижается даже при использовании со-

временных препаратов. Иммунная дисфункция у пациентов с рецидивом ХГВ является одной из причин, которая приводит к несостоятельности иммунного ответа, не способного удержать достигнутую ремиссию [8, 14–16]. Таким образом, повышение эффективности УВО у пациентов с рецидивом в лечении при ХГВ является нерешенной и актуальной проблемой.

Цель исследования — оценить возможность использования у больных ХГВ при выявленном иммунном дисбалансе наряду с этиотропной терапией иммунокорригирующего препарата Ингарон®.

Материалы и методы

Среди пациентов Самарского областного гепатологического центра на базе кафедры инфекционных болезней СамГМУ была

обследована группа больных ХГС ($n = 48$) в возрасте от 28 до 56 лет (средний возраст $37,2 \pm 4,3$ года), мужчин — 45,2 %. Длительность заболевания составляла от 3 до 11 лет.

Диагноз был поставлен на основании результатов клинико-эпидемиологического, серологического исследования. Качественно и количественно обнаружение вируса гепатита В проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью набора реагентов «РеалБест ДНК ВГВ» (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск). Уровень АЛТ измеряли на анализаторе Cobas INTEGRA 400 plus (Hoffmann La Roche, Германия).

Состояние клеточного звена иммунитета оценивали по содержанию иммунокомпетентных клеток (ИКК): Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), натуральных киллеров — NK ($CD16^+$), В-лимфоцитов ($CD20^+$), которые определялись методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител (серия ИКО производства «МедБиоСпектр») к $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ -дифференцировочным антигенам лейкоцитов.

Контрольную группу составили 25 здоровых доноров (средний возраст $35,5 \pm 3,4$ года). Статистический анализ данных проводили в среде пакета SPSS 11.5.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов подтвержденного ХГВ в фазе репликации вируса в сыворотке крови, имеющие рецидив после курса противовирусной терапии.

Среди наблюдаемых пациентов ($n = 48$) были сформированы две группы, сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии. I группа ($n = 22$) — пациенты, которые в течение 12 мес. получали противовирусную терапию препаратом Энтекавир 1,0 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки. II группа ($n = 26$) — наряду с вышеописанным лечением, больным в качестве терапии сопровождения был введен препарат из группы γ -интерферона (Ингарон®) с 4-й, 16-й, 32-й и 44-й недели лечения в мышцу через день по 500 тыс. МЕ препарата — 5 ампул на каждый курс, под контролем общего анализа крови, функциональных проб печени, иммунограммы, количественного определения ДНК HBV в сыворотке крови.

Результаты

Через 6 мес. наблюдения все пациенты отмечали улучшение состояния. При анализе результатов опроса и объективного осмотра зарегистрировано: уменьшение степени выраженности основных клинических проявлений.

Так, астеновегетативный синдром, который наблюдался у 94 % больных до лечения, через 6 мес. в I группе сохранялся в 71 % случаев, во II — в 34 %, синдром правого подреберья и диспепсический (до лечения — 84 и 43 % соответственно) также стали регистрироваться значительно реже, составляя в I группе 65 и 30 %, а во II — 24 и 16 % соответственно.

Синдром желтухи, в виде субиктеричности склер, в I группе наблюдался у 4 больных, во II группе через 6 мес. таких пациентов не было. Геморрагические проявления (кровоточивость десен, кровянистые корочки в носу) перед началом терапии регистрировались в 11 % случаев. После лечения, несмотря на то что они сохранялись у 10 % больных в I группе и 6 % — во II, но все пациенты отмечали уменьшение их степени выраженности. При объективном обследовании у трети больных наблюдалось сокращение размеров печени, в том числе до нормы в I группе в 15 % случаев, во II — 24 %.

Результаты сравнения функциональных проб печени представлены в табл. 1. До начала лечения значения всех функциональных проб печени, за исключением общего белка и щелочной фосфатазы (ЩФ), достоверно были выше (билирубин, АЛАТ, ГГТП, гамма-глобулины, тимоловая проба) или ниже (холестерин и бета-липопротеиды) значений группы контроля. Через 6 мес. лечения средние значения уровня билирубина, бета-липопротеидов и холестерина перестали значимо отличаться от результатов исследования в группе здоровых лиц. По остальным биохимическим параметрам, несмотря на общую положительную динамику в процессе лечения, при сравнении результатов лечения в I и II группах между собой статистически значимых различий не получено, хотя на уровне тенденции эти показатели во II группе были лучше. При исследовании АЛАТ и ГГТП было отмечено снижение их активности в процессе лечения в обеих группах, но статистическое подтверждение уменьшения цитолиза наблюдалось только для больных II группы, $p < 0,05$.

Результаты, полученные при исследовании параметров клеточного звена иммунитета, представлены в табл. 2. При анализе этих данных мы видим достоверное снижение абсолютного количества лимфоцитов и их субпопуляций ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$) и относительного числа $CD16^+$, $CD20^+$ клеток у всех больных ХГС перед началом лечения.

После завершения лечения улучшение показателей в клеточном звене у пациентов I группы прослеживается на уровне тенденции ($CD3^+$, $CD8^+$), во II группе — по всем

Таблица 1 / Table 1

Показатели функциональных проб печени у больных хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) в динамике ($M \pm m$)
The findings of functional tests in patients with chronic hepatitis type B in dynamics ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Биохимические показатели				Результат статистического анализа
	здоровых лиц $n = 25$	больных ХГВ до лечения $n = 48$	больных ХГВ после лечения		
			I группа $n = 22$	II группа $n = 26$	
(К)	(0)	(1)	(2)		
Билирубин, мкмоль/л	13,81 ± 1,41	25,38 ± 2,42	18,15 ± 2,21	12,25 ± 1,72	$P_{K,0}$
Аланинаминотрансфераза, ед/л	19,32 ± 0,72	92,51 ± 2,32	78,35 ± 3,41	57,86 ± 1,23	$P_{K,0}^*, P_{K,1}^*, P_{K,2}^*, P_{0,2}$
Гамма-глутамилтранспептидаза, ед/л	20,83 ± 1,13	84,24 ± 2,23	58,81 ± 3,46	33,71 ± 1,38	$P_{K,0}^*, P_{K,2}^*, P_{K,1}^*, P_{0,2}$
Щелочная фосфатаза, ед/л	138,10 ± 2,45	182,05 ± 4,85	147,21 ± 3,23	128,12 ± 3,85	–
β-липопротеиды	4,73 ± 2,41	3,82 ± 0,32	4,12 ± 0,71	4,86 ± 1,23	$P_{K,0}, P_{0,2}$
Холестерин, г/л	4,12 ± 0,53	3,24 ± 0,67	3,20 ± 0,42	3,81 ± 0,76	$P_{K,0}, P_{K,1}$
Тимоловая проба, ед.	3,14 ± 0,05	5,38 ± 0,07	4,73 ± 0,02	4,50 ± 0,17	$P_{K,0}^*, P_{K,1}, P_{K,2}$
Общий белок, г/л	72,50 ± 1,23	68,24 ± 1,22	72,45 ± 1,31	71,42 ± 1,53	–
Гамма-глобулин, %	14,20 ± 0,32	25,06 ± 0,45	22,21 ± 0,61	23,33 ± 0,52	$P_{K,0}^*, P_{K,1}, P_{K,2}$
Альбумин, %	65,51 ± 0,64	54,11 ± 1,24	58,02 ± 0,72	61,44 ± 1,15	$P_{K,0}$

Таблица 2 / Table 2

Изменения показателей иммунного статуса у больных хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) в динамике ($M \pm m$)
Change of indicators of the immune status in patients with chronic viral hepatitis type B in dynamics ($M \pm m$)

Показатели	Показатели клеточного звена иммунитета				Результат статистического анализа
	здоровых лиц $n = 25$	больных ХГВ до лечения $n = 48$	больных ХГВ после лечения		
			I группа $n = 22$	II группа $n = 26$	
(К)	(0)	(1)	(2)		
Лейкоциты, кл. · 10 ⁹ /л	6,59 ± 0,15	5,25 ± 0,37	5,11 ± 0,20	4,99 ± 0,20	–
Лимфоциты, кл. · 10 ⁹ /л	2,16 ± 0,11	1,57 ± 0,12	1,82 ± 0,08	1,96 ± 0,14	$P_{K,0}^*, P_{K,1}^*, P_{K,2}^*$
CD3 ⁺ , кл. · 10 ⁹ /л	1,54 ± 0,07	1,06 ± 0,10	1,25 ± 0,06	1,35 ± 0,11	$P_{K,0}^*, P_{K,1}$
CD4 ⁺ , кл. · 10 ⁹ /л	1,08 ± 0,07	0,60 ± 0,05	0,74 ± 0,04	0,93 ± 0,09	$P_{K,0}, P_{K,2}$
CD8 ⁺ , кл. · 10 ⁹ /л	0,62 ± 0,04	0,52 ± 0,05	0,54 ± 0,02	0,57 ± 0,04	$P_{K,0}$
CD16 ⁺ , кл. · 10 ⁹ /л	0,39 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,36 ± 0,02	$P_{K,0}^*, P_{K,1}, P_{K,2}$
CD20 ⁺ , кл. · 10 ⁹ /л	0,34 ± 0,02	0,22 ± 0,04	0,24 ± 0,02	0,28 ± 0,03	$P_{K,0}^*, P_{K,1}^*, P_{K,2}, P_{0,2}$
Лимфоциты, %	32,45 ± 1,11	41,63 ± 2,73	37,40 ± 1,57	36,73 ± 2,32	$P_{K,0}^*, P_{K,1}, P_{K,2}$
CD3 ⁺ лимфоциты, %	71,72 ± 0,81	67,49 ± 2,51	69,02 ± 1,31	67,18 ± 2,46	–
CD4 ⁺ лимфоциты, %	44,96 ± 0,65	38,46 ± 2,00	41,13 ± 1,18	43,82 ± 1,98	–
CD8 ⁺ лимфоциты, %	26,08 ± 0,54	25,86 ± 1,65	24,68 ± 1,05	25,36 ± 2,13	–
CD16 ⁺ лимфоциты, %	17,96 ± 0,37	9,32 ± 1,11	10,58 ± 0,83	14,36 ± 0,91	$P_{K,0}^*, P_{K,1}^*, P_{K,2}, P_{0,2}$
CD20 ⁺ лимфоциты, %	10,16 ± 0,28	14,15 ± 1,90	14,11 ± 0,99	13,27 ± 1,31	$P_{K,0}, P_{K,1}, P_{K,2}$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , иммунорегуляторный индекс	1,75 ± 0,04	1,61 ± 0,13	1,82 ± 0,11	1,52 ± 0,22	–

Примечание. p — достоверность различий исследуемых групп (0, 1, 2) по сравнению с показателями здоровых лиц (К) и между собой ($p < 0,05$; * $p < 0,01$).

Note. p — significance of differences of the studied groups (0, 1, 2) in comparison with the findings in healthy people (K) and with one another ($p < 0,05$; * $p < 0,01$).

основным показателям зарегистрирована положительная динамика, для абсолютных значений CD3⁺, CD16⁺ и CD20⁺, статистически значимая.

Величина вирусной нагрузки через 6 мес. только этиотропной терапии у 17 больных (86 %) была без изменения или даже отмечалось ее нарастание (47 %), только у 2 пациентов наблюдалось небольшое снижение концентрации вируса (менее 2 lg). Во II группе отрицательная динамика по концентрации вируса в сыворотке крови наблюдалась в 2 случаях (17 %), вирусная нагрузка сохранялась на прежнем уровне у 2 пациентов (17 %), положительная динамика — снижение вируса на 2 lg регистрировалась в остальных случаях.

Выводы

1. Полученные результаты подтверждают наличие дисбаланса иммунорегуляторных клеток и угнетение клеточного звена иммунитета у пациентов с ХГВ в фазе реактивации вируса в сыворотке крови.
2. Использование у пациентов с рецидивом ХГВ наряду с этиотропной терапией по «стандарту» энтекавиром, с иммуномодулирующей целью препарата Ингарон[®], улучшает функциональное состояние печени и иммунной системы.
3. Прием препарата Ингарон[®] хорошо переносится, побочных действий не зарегистрировано.

Литература

1. Global hepatitis report 2017. WHO. Geneva, 2017. 83 p.
2. Бакулин И.Г. Хайменова Т.Ю., Сидорова И.О. Лечение больных циррозом печени HBV-этиологии: успехи, нерешенные вопросы // Терапевтический архив. – 2013. – Т.85. – № 12. – С. 114–118. [Bakulin G, Khaïmenova TI, Sidorova IO. Treatment of patients with HBV cirrhosis: Successes, unsolved problems *Therapeutic archive*. 2013;85(12):114–118. (In Russ.)]
3. Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю. и др. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов) // Оргздрав: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – № 2(12). – С. 20–29. [Mikhaylov MI, Yushchuk ND, Malinnikova EYu, et al. Viral hepatitis as public health problem in the russian federation (a design program for the control and elimination of viral hepatitis). *Healthcare management: news. views. education. bulletin of VSHOUZ*. 2018;2(12):20–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2018-12002>.
4. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. – СПб.: Фолиант, 2011. [Zhda-

nov KV, Lobzin YuV, Gusev DA, Kozlov KV. *Virusnye gepatity*. Saint Petersburg: Foliant; 2011. (In Russ.)]

5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С / под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющук. – М.: Гэотар–Медиа, 2015. [Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu vzroslyh bol'nyh gepatitami V i S. Ed. by V.T. Ivashkin, N.D. Yushchuk. Moscow: Geotar–Media; 2015. (In Russ.)]
6. Мамонова Н.А., Сухарева Г.В., Чуланов В.П. и др. Эффективность энтекавира у ламивудинрефрактерных больных хроническим гепатитом В при раннем переключении с ламивудина на энтекавир: предварительный анализ результатов трехлетнего исследования // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12. – № 1. – С. 81–86. [Mamonova NA, Sukhareva GV, Chulanov VP, et al. Effektivnost' entekavira u lamivudinrefrakternyh bol'nyh hronicheskim gepatitom V pri rannem pereklyuchenii s lamivudina na entekavir: predvaritel'nyj analiz rezul'tatov trekhletnego issledovaniya. *Infectious diseases*. 2014;12(1):81–86. (In Russ.)]
7. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, et al. AASLD Commission recommendations for the treatment of chronic hepatitis. *Hepatology*. 2016;63(1):261–283. <https://doi.org/10.1002/hep.28156>.
8. Isorce N, Testoni B, Locatelli M, et al. Antiviral activity of various interferons and pro-inflammatory cytokines in non-transformed cultured hepatocytes infected with hepatitis B virus. *Antiviral Res*. 2016;130:36–45. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.03.008>.
9. Deng L, Tang H. Hepatitis B virus drug resistance to current nucleos(t)ide analogs: Mechanisms and mutation sites. *Hepatology Res*. 2011;41(11):1017–1024. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2011.00873.x>.
10. Qi Y, Gao Z, Xu G, et al. DNA polymerase kappa is a key cellular factor for the formation of covalently closed circular DNA of hepatitis B virus. *PLoS Pathog*. 2016;12(10):e1005893. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005893>.
11. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
12. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012;143(3):619–628. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.037>.
13. Li L, Liu M, Cheng L-W, et al. HBcAg-specific IL-21-producing CD4⁺ T cells are associated with relative viral control in patients with chronic hepatitis B. *Scand J Immunol*. 2013;78(5):439–446. <https://doi.org/10.1111/sji.12099>.
14. Chen G-y, He J-q, Lv G-c, et al. Involvement of TRAIL up-regulation of CD4⁺, CD8⁺ T cells in liver injury in chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2004;12(5):284–286. (In Chinese)

15. Iwamura K. Laparoscopic and histologic abnormalities of the liver in chronic asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Tokai J Exp Clin Med.* 1981;6(4):385–391.
16. Lang PA, Lang KS, Xu HC, et al. Natural killer cell activation enhances immune pathology and promotes chronic infection by limiting CD8⁺ T-cell immunity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(4):1210–1215. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118834109>.
17. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology.* 2013;58(6):1888–1896. <https://doi.org/10.1002/hep.26549>.
18. Rivkin A. Entecavir: A new nucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B. *Drugs Today (Barc).* 2007;43(4):201–220. <https://doi.org/10.1358/dot.2007.43.4.1037479>.
19. Shimizu Y. T cell immunopathogenesis and immunotherapeutic strategies for chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2012;18(20):2443–2451. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i20.2443>.
20. Tseng TC, Liu CJ, Su TH, et al. Young chronic hepatitis B patients with nucleos(t)ide analogue-induced hepatitis B e antigen seroconversion have a higher risk of HBV reactivation. *J Infect Dis.* 2012;206(10):1521–1531. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis569>.

▪ Информация об авторах

Екатерина Александровна Зайцева — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист Клиник СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: ekasokova@mail.ru.

Лариса Леонидовна Попова — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: l.l.popova@samsmu.ru.

Дмитрий Юрьевич Константинов — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: d.yu.konstantinov@samsmu.ru.

▪ Information about the authors

Ekaterina A. Zaytseva — Candidate of medical Sciences, infectious diseases doctor of the Clinics of SamSMU. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: ekasokova@mail.ru.

Larisa L. Popova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: l.l.popova@samsmu.ru.

Dmitry Yu. Konstantinov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: d.yu.konstantinov@samsmu.ru.