

Роль иммуноопосредованной терапии при рецидиве HBeAg-негативного гепатита В

Е.А. Константинова, Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Несмотря на ощутимый прогресс в изучении и терапии хронического гепатита В (ХГВ), одной из актуальных остаётся проблема возникновения рецидивов. Используемые в настоящее время аналоги нуклеозидов обладают высокой противовирусной активностью и эффективно подавляют репликацию вируса гепатита В. Однако после прекращения лечения частота развития рецидивов ХГВ достигает почти 50%.

Причинами рецидивов ХГВ, с одной стороны, считают неэффективность противовирусных препаратов и их неспособность обеспечить клиренс вирусной ДНК в гепатоцитах, а с другой – развитие иммунных дисфункций. Взаимодействие HBV (вирус гепатита В) с макроорганизмом происходит иммуноопосредованно, в результате чего больных ХГВ целесообразно рассматривать как иммунокомпрометированных лиц. Элиминация HBV, в этом случае, становится возможной лишь при индукции эффективного иммунного ответа. В связи с этим является актуальным изучение факторов, способствующих развитию рецидива у больных ХГВ, и разработка тактики ведения и лечения данной категории больных.

В проведённом исследовании участвовало 320 пациентов. Из них: 110 больных (1 группа) – пациенты с рецидивом заболевания хронического HBeAg-негативного гепатита В (HBeAg- ХГВ) – ДНК+ (повторное обнаружение сывороточной HBV ДНК через год после прекращения лечения); 60 больных (2 группа) – пациенты со стойким ответом (HBeAg- ХГВ СО) – ДНК– (негативация ПЦР сывороточной HBV ДНК через год после прекращения лечения); 150 больных – «наивные» (не получавшие противовирусную терапию) пациенты HBeAg– ХГВ – ДНК+. Контрольную группу (n=50) составили здоровые лица (доноры).

Клиническое наблюдение за пациентами 1-й и 2-й групп показало, что рецидив HBeAg- негативного ХГВ характеризовался повышенной частотой клинических синдромов заболевания (таблица 1). Также рецидив заболевания в 62,7% случаев был отмечен среди больных, у которых на старте ПВТ регистрировались выраженные цитолитический и мезенхимально-воспалительный синдромы.

Известно, что наличие вируса гепатита В при хроническом процессе сопровождается нарастающей недостаточностью (количественной и функциональной) клеточного звена иммунитета, что проявляется уменьшением практически всех Т-клеточных субпопуляций. Исследование пациентов разных групп до начала тера-

Таблица 1. Патогенетическая характеристика больных HBeAg-негативным ХГВ

№	ПОКАЗАТЕЛЬ	Встречаемость синдромов (% больных)		P
		Больные с рецидивом ХГВ	Больные со стойким ответом	
1	Астено-вегетативный синдром	98,0	28,3	p<0,05
2	Диспепсический синдром	90,9	30,0	p<0,05
3	Синдром правого подреберья	97,3	15,0	p<0,05
4	Гепатомегалия	81,0	38,3	p<0,05

пии не выявило статистически достоверных различий по снижению показателей клеточного звена иммунитета: в 1-й группе – 91,8% случаев, во 2-й группе – 93,3%.

В период лечения ламивудином происходит снижение вирусной нагрузки, что проявляется уменьшением воздействия вируса на Т-клеточное звено иммунитета и соответствующей динамикой иммунологических параметров. После проведенной противовирусной терапии (ПВТ) ламивудином в группе больных с рецидивом заболевания иммунологическая дисфункция регистрировалась в 82,7% случаев, при этом по характеру снижения уровня различных субпопуляций Т-лимфоцитов до и после ПВТ достоверных отличий не выявлено. У пациентов со стабильным ответом была зарегистрирована дисфункция лишь в 15% случаев (p<0,001) (таблица 2). Полученные факты указывают, что степень выраженности иммунной дисфункции влияет на формирование рецидива у больных HBeAg-негативным ХГВ.

С учетом связи изменений в клеточном звене иммунной системы с развитием рецидива была проведена оценка клинической и иммунологической эффективности применения Ронколейкина® – рекомбинантного интерферона-2 – у пациентов с рецидивом HBeAg-негативного ХГВ на фоне терапии ламивудином (в течение 12 мес.) Пациенты контрольной группы с рецидивом заболевания повторно получали лечение только ламивудином.

Курс иммуноориентированной терапии Ронколейкином® включал в себя внутривенные инфузии по 0,5 мг

Таблица 2. Влияние ПВТ на клеточное звено иммунитета больных HBeAg-негативным ХГВ

№	ПОКАЗАТЕЛЬ	СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ МАРКЁРОВ (% больных)			
		Больные с рецидивом ХГВ		Больные со стойким ответом	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	CD3 ⁺	76,4	64,5	71,7	8,3
2	CD4 ⁺	78,2	66,4	76,7	10,0
3	CD8 ⁺	82,7	74,5	81,7	11,7
4	CD16 ⁺	75,5	62,7	73,3	6,7

2 раза в неделю в течение 1 месяца с последующим переходом на подкожное введение по 0,5 мг 2 раза в неделю в течение 2-х месяцев. Заключительный курс иммунотерапии проводили после 8-месячного перерыва на 12-м месяце лечения по той же схеме – по 0,5 мг 2 раза в неделю в течение 1 месяца.

Все пациенты удовлетворительно переносили комплексную терапию. Нежелательных реакций на введение Ронколейкина® у больных, включенных в исследование, не было.

Результаты исследования оценивались по изменению клинических симптомов заболевания, динамике биохимических, иммунологических показателей и вирусологическому ответу (ВО).

В группе лиц, получавших Ронколейкин®, достоверно сократилась длительность основных клинических синдромов ХГВ (таблица 3). Указанные позитивные сдвиги в клинической картине у больных с рецидивом HBeAg- ХГВ под действием комбинированной терапии в качестве своей структурной основы имели изменения биохимических, клеточных механизмов иммунного ответа, направленных на элиминацию вируса из организма.

Таблица 3. Влияние Ронколейкина® на длительность клинических синдромов у больных с рецидивом HBeAg-негативного ХГВ

№	ПОКАЗАТЕЛЬ	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СИНДРОМОВ (сутки)		P
		Ронколейкин + ламивудин (n=53)	Ламивудин (n=57)	
1	Астено-вегетативный синдром	25,7±1,1	40,3±2,1	p<0,05
2	Диспепсический синдром	35,8±1,2	48,8±1,3	p<0,05
3	Синдром правого подреберья	31,6±1,9	44,2±2,1	p<0,05
4	Нормализация размеров печени	27,8±1,8	38,2±2,2	p<0,05

У больных, получавших ламивудин в комбинации с Ронколейкином®, тенденция к улучшению метаболических процессов в печени была зарегистрирована уже через месяц сочетанной терапии и сохранялась на всех контрольных точках исследования – 3, 12 мес. Межгрупповые достоверные различия (p<0,05) зарегистрированы для таких показателей как: γ -глобулин (%), альбумин (%), тимоловая проба (Ед), щелочная фосфатаза (Ед/л), аланинаминотрансфераза (Ед/л).

Под действием комплексной терапии с применением Ронколейкина® была выявлена нормализация показателей клеточного звена иммунной системы. Динамика клеточных показателей иммунограммы до, на фоне и после проведенной терапии подтвердила модулирующий механизм действия Ронколейкина®, который не только оказывал стимулирующий эффект, увеличивая уровни популяций лимфоцитов, но и нормализовал соотношения иммунокомпетентных клеток (таблица 4).

Таблица 4. Динамика показателей клеточного звена иммунитета у больных с рецидивом HBeAg-негативного ХГВ в зависимости от вида лечения

№	ПОКАЗАТЕЛЬ	ОТНОСИТЕЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОЦИТОВ (%)		P
		Ронколейкин + ламивудин (n=53)	Ламивудин (n=57)	
1	CD3 ⁺	62,28	54,64	p<0,05
2	CD4 ⁺	41,07	36,64	p<0,05
3	CD8 ⁺	28,32	24,31	p<0,05
4	CD16 ⁺	17,04	12,46	p<0,05

Эффективность лечения больных с рецидивом HBeAg-негативного ХГВ оценивалась как на фоне терапии, так и после её прекращения. При комбинированной терапии (ламивудин + Ронколейкин®) первичный ВО был получен у 88,7% больных, непосредственный ВО – у 90,6% пациентов, что указывает на высокий фармакотерапевтический эффект предлагаемой схемы лечения.

Терапия Ронколейкином® имела пролонгированный терапевтический эффект: в течение года наблюдалась положительная динамика по двум важнейшим критериям эффективности терапии: нормализация биохимических показателей и негативация ПЦР. Через 6 месяцев после окончания лечения вирусологический и биохимический ответы были зарегистрированы у 79,2% пациентов (против 55,5% при стандартном лечении), а через год – у 68,8% (против 44,5% при ПВТ) (рис. 1).

Таким образом, нормализация показателей клеточного звена иммунитета является одной из приоритетных задач лечения рецидивов HBeAg-негативного хронического гепатита В. Включение отечественного лекарственного препарата Ронколейкин® в комбинированную терапию больных с рецидивом HBeAg- ХГВ

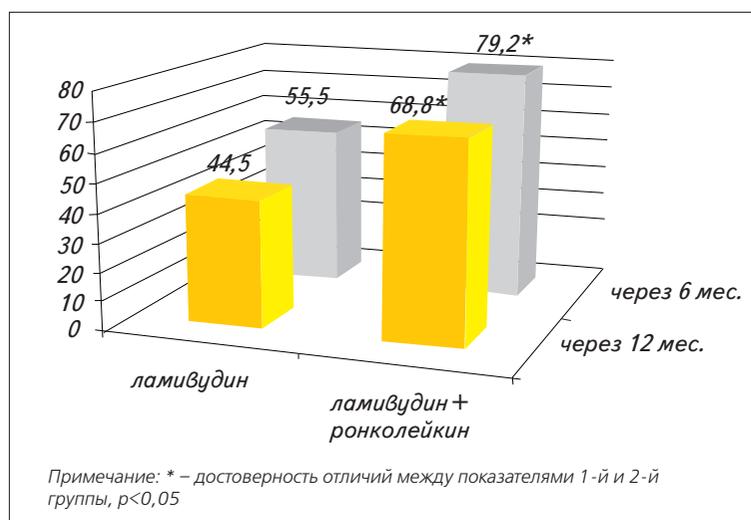


Рис. 1. Эффективность терапии (вирусологический ответ) у больных с рецидивом HBeAg-негативного ХГВ при разных схемах лечения

способствует более быстрому купированию основных клинических синдромов заболевания, нормализации биохимических показателей, оказывает корректирующее воздействие на клеточное звено иммунитета, повышает эффективность лечения (достижение стойкого ответа) на 24,3%. Выраженный клинический эффект предлагаемого комплексного лечения указывает на целесообразность сочетанного применения Ронколейкина® с аналогами нуклеозидов, вследствие чего необходимо рассматривать иммуноопосредованную терапию Ронколейкином® в качестве одного из неотъемлемых звеньев патогенетического воздействия при рецидиве HBeAg-ХГВ.

Литература

1. Константинова Е.А. Отдаленные результаты комплексного лечения рецидива хронического HBeAg-негативного варианта гепатита В [Текст] / Е.А. Константинова, А.А. Суздальцев, Д.Ю. Константинов и др. // Инфекционные болезни – М., 2011. – Т. 9. – С. 180.
2. Константинова Е.А. Прогнозирование развития и лечение рецидива хронического HBeAg-негативного гепатита В. / Е.А. Константинова // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2011. – 18 с.
3. Мельникова Е.А. Результаты исследования клеточного звена иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами «В» и «С» [Текст] / Е.А. Мельникова, Л.Л. Попова, Н.Г. Юрченко и др. // VI съезд аллергологов и иммунологов СНГ Рос. национальный конгр. аллергологов и иммунологов. – М., 2006. – Т. 7, № 3. – С. 400.
4. Мельникова Е.А. Различные подходы к лечению хронической HBV-инфекции [Текст] / Е.А. Мельникова, А.А. Н.Г. Юрченко, Д.Ю. Константинов и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатологии, колопроктологии. – М., 2009. – Т. 19, № 1. – С. 54