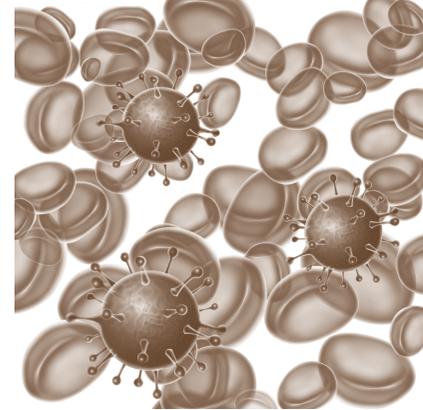


Иммунокоррекция в лечении и профилактике фиброза печени при хроническом гепатите С



Мирхайдаров Р.Ш.¹,
Валишин Д.А.²,
Кильдебекова Р.Н.²

¹ Научно-исследовательский лечебно-оздоровительный центр «Здоровье и долголетие», 450083, г. Уфа, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

Хронический гепатит С (ХГС) представляет одну из актуальных проблем современной медицины. Несмотря на высокую эффективность препаратов прямого противовирусного действия, нарушения, связанные с фиброзом печени, остаются даже при достижении устойчивого вирусологического ответа.

Цель работы – оценка результатов применения фармакопунктуры диспергированным биоматериалом «Аллоплант» (ДБМА) в комплексном лечении пациентов с ХГС с различной степенью фиброза печени.

Материал и методы. Представлены результаты открытого проспективного рандомизированного исследования 98 пациентов с ХГС. Всем пациентам с ХГС проводили противовирусную терапию (ПВТ), согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 2018 г.: комбинация даклатасвир/софосбувир в течение 12 нед. Пациенты группы наблюдения ($n=49$) на фоне ПВТ дополнительно получали фармакопунктуру ДБМА в биологически активные точки по методике, предложенной Р.Ш. Мирхайдаровым. Эффективность предложенной терапии оценивали по динамике иммунного статуса, биохимических показателей фиброза печени и по результатам транзитной фиброэластографии.

Результаты. Курс противовирусной терапии с дополнительным применением фармакопунктуры ДБМА в течение 12 нед у пациентов с ХГС показал восстановление баланса Т-клеточной и цитокиновой регуляции, снижение концентрации прямых и непрямых маркеров фиброза печени в сыворотке крови и уменьшение фиброза печени по данным фиброэластографии.

Заключение. Фармакопунктура ДБМА оказывает иммунокорректирующее, противовоспалительное и регенеративное воздействие на гепатоциты и может быть рекомендована в составе комплексной терапии фиброза печени у пациентов с ХГС.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн – Мирхайдаров Р.Ш., Валишин Д.А.; сбор данных – Мирхайдаров Р.Ш.; статистическая обработка – Мирхайдаров Р.Ш., Кильдебекова Р.Н.; написание текста, дизайн – Мирхайдаров Р.Ш.; редактирование – Валишин Д.А., Кильдебекова Р.Н.

Для цитирования: Мирхайдаров Р.Ш., Валишин Д.А., Кильдебекова Р.Н. Иммунокоррекция в лечении и профилактике фиброза печени при хроническом гепатите С // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 1. С. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-47-53>

Статья поступила в редакцию 17.06.2022. Принята в печать 26.12.2022.

Ключевые слова:
хронический
вирусный
гепатит С;
диспергированный
биоматериал
«Аллоплант»;
иммунология

Immunocorrection in treatment and prevention in liver fibrosis and chronic hepatitis C

Mirkhaidarov R.Sh.¹, Valishin D.A.²,
Kildebekova R.N.²

¹ Research Medical and Health Center “Health and Longevity”, 450083, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 450008, Ufa, Russian Federation

Chronic hepatitis C (HCV) is one of the main problems of modern medicine. Despite the high effectiveness of direct antiviral drugs, disorders associated with liver fibrosis remain even when a stable virological response is achieved.

The aim of the work was to evaluate the results of the use of pharmacopuncture usage with dispersed biomaterial “Alloplant” (DBMA) in the complex treatment of patients with HCV with varying degrees of liver fibrosis.

Material and methods. The results of an open-label, prospective, randomized study of 98 patients with HCV are presented. All patients with HCV were treated with antiviral therapy according to WHO recommendations 2018: a combination of daclatasvir/sofosbuvir for 12 weeks. Patients of the observation group ($n=49$) – against the background of AVT additionally received DBMA pharmacopuncture to biologically active points according to the method proposed by R.Sh. Mirkhaidarov. The effectiveness of the proposed therapy was evaluated by the dynamics of the immune status, biochemical parameters of liver fibrosis and the results of transient fibroelastography.

Results. A course of antiviral therapy with additional use of DBMA pharmacopuncture for 12 weeks in patients with HCV showed a restoration of T-cell balance and cytokine regulation, a decrease in the concentration of direct and indirect markers of liver fibrosis in blood serum and a decrease in liver fibrosis according to fibroelastography.

Conclusion. The pharmacopuncture of DBMA has an immunocorrective, anti-inflammatory and regenerative effect on hepatocytes and can be recommended as part of the complex therapy of liver fibrosis in HCV patients.

Funding. The study had no financial support.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Contribution. Concept and design – Mirkhaidarov R.Sh., Valishin D.A.; data collection – Mirkhaidarov R.Sh.; statistical processing – Mirkhaidarov R.Sh., Kildebekova R.N.; writing, design – Mirkhaidarov R.Sh.; editing – Valishin D.A., Kildebekova R.N.

For citation: Mirkhaidarov R.Sh., Valishin D.A., Kildebekova R.N. Immunocorrection in treatment and prevention in liver fibrosis and chronic hepatitis C. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (1): 47–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-47-53>

Received 17.06.2022. **Accepted** 26.12.2022.

Keywords: chronic viral hepatitis C; dispersed biomaterial “Alloplant”; immunology

Хронический гепатит С (ХГС) представляет актуальную проблему современного здравоохранения в связи с высокой распространенностью во всем мире. ХГС характеризует вялотекущее течение с последующим формированием в ряде случаев цирроза печени, а также развитие внепеченочных проявлений, определяющих трудности диагностики и лечения [1].

Исследование иммунного статуса у пациентов с ХГС показало, что даже после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) у ряда пациентов сохраняется прогрессирование фиброза печени на фоне авиремии [2, 3]. По данным российских и зарубежных авторов, установлено, что у пациентов с ХГС, не ответивших на интерферонотерапию, значительно чаще наблюдали прогрессирование фиброза печени, чем при естественном течении заболевания [4–6]. Таким образом, разработка методов профилактики и лечения фиброза печени у пациентов с ХГС является актуальной. Одним из таких направлений является использование криопреципитатов и аллоплантов [7–11].

Диспергированный биоматериал серии «Аллоплант» (регистрационное удостоверение № 901 от 22.07.1987) изготавливают из определенных кадаверных тканей, с предварительным очищением от генетического материала и дозированной экстракцией гликозаминогликанов [6, 7]. Рядом исследователей было доказано регенеративное влияние диспергированного биоматериала «Аллоплант» (ДБМА) на пораженную фиброзом и циррозом печень при непосредственном введении – интраоперационно или чрескожно под контролем ультразвукового исследования [9–11]. Фармако-

пунктура (введение в биологически активные точки) ДБМА впервые была предложена одним из авторов данного исследования в 2003 г. и доказала свою эффективность в лечении разных заболеваний [12–15]. Фармакопунктурное введение ДБМА воздействует на организм комплексно, сочетая механизмы рефлексотерапии путем активации локальных сосудистых и клеточных реакций, а также непосредственное влияние компонентов биоматериала «Аллоплант» на стимуляцию клеточной дифференциации локально, что проявляется в элиминации моноцитов из кровеносного русла с последующей концентрацией в органе-мишени и созреванием в функционально полноценные макрофаги [16].

Цель исследования – оценка результатов применения фармакопунктуры диспергированным биоматериалом «Аллоплант» (ДБМА) в комплексном лечении пациентов с ХГС с различной степенью фиброза печени.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование 98 пациентов с ХГС, из них 63 (64,3%) мужчины, средний возраст $40,9 \pm 3,3$ года, и 35 (35,7%) женщины, средний возраст $50,2 \pm 3,4$ года. В контрольную группу вошли 34 практически здоровых донора в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $28,3 \pm 5,6$ года).

Формулировку диагноза ХГС проводили в соответствии с МКБ-10: хронический гепатит С (В17.1). Выявление антител IgG класса к белкам вируса гепатита С в сыворотке крови человека проводили методом иммуноферментного анализа

(с использованием тест-систем производства компании «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ); определение РНК вируса гепатита С – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), набор реагентов АмплиСенс® HCV-FL; определение генотипа вируса гепатита С методом ПЦР, АмплиСенс® HCV-1/2/3-FL, на приборе iCycler фирмы Rio-Rad (США).

Критерии включения в исследование: больные в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом ХГС.

Критерии исключения: патология печени вирусной (по маркерам вирусных гепатитов В, А, D и ВИЧ), аутоиммунной, лекарственной этиологии, алкогольная или наркотическая зависимость, наличие эндогенных психических и соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Всем больным ХГС проводили противовирусную терапию (ПВТ) согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 2018 г.: комбинация даклатасвир/софосбувир в течение 12 нед [17].

Для определения клинической эффективности лечения методом простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были выделены следующие группы: 1-я группа сравнения ($n=47$) – больные ХГС, получавшие ПВТ; 2-я группа основная ($n=51$) – больные, которым на фоне ПВТ дополнительно применяли фармакопунктуру ДБМА в биологически активные точки (БАТ) по методике, предложенной Р.Ш. Мирхайдаровым: 50 мг ДБМА разводили в 10 мл физиологического раствора, вводили по 0,5–1,0 мл в биологически активные точки по схеме: BL18 Гань Шу, BL19 Дянь Шу, BL47 Хунь Мэнь, BL48 Ян Ган; BL 49 И Шэ, GV8 Цзин Со, GV9 Чжи Ян, LR13 Чжан Мэнь, LR14 Ци Мэнь, GB24 Жи Юе, GB25 Цзин Мэнь, RP 19 Фу Ай, CV5 Ши Мэнь, CV12 Чжун Вань, CV14 Тан Чжу – 2 раза в неделю, в течение 12 нед (всего 24 процедуры) [16].

Эффективность предложенной терапии оценивали по частоте достижения УВО, динамике иммунного статуса, биохимических показателей фиброза печени и по результатам транзитной фиброэластографии.

Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител фирмы Beckman Coulter (США). Определяли кластеры дифференцировки CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты), CD16 (естественные киллерные клетки), CD25 (активированные Т- и В-клетки), CD95 (клетки с маркерами апоптоза).

Содержание цитокинов [интерлейкинов (ИЛ) 2, 4, 10, 12; интерферона (ИФН) α , γ ; фактора некроза опухоли (ФНО) α] в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических наборов (R&D Diagnostics Inc., США).

Биохимические показатели сыворотки крови оценивали по уровню концентрации аланин- (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-4000 (США). Прямые показатели фиброза печени – гиалуроновую кислоту (ГК) и коллаген IV (KIV) определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Chemwell (Awareness Technology Inc) при помощи коммерческих наборов: ГК – Corgenix (США), KIV – Argutus Medicol, Co (Япония) [18].

Транзитную фиброэластографию проводили на аппарате Fibroscan (Echosens, Франция), степень фиброза оценивали по таблице соответствия модуля упругости шкале Metavir [19–21].

Ни один пациент с ХГС не выбыл из исследования в результате развития нежелательных явлений, имеющих обоснованную причинно-следственную связь с фармакопунктурой ДБМА. От всех обследованных с ХГС было получено добровольное информированное согласие, исследование проводили в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2000).

Статистическую обработку данных проводили по программе Statistica for Windows версии 10.0. На предварительном этапе полученные данные проверяли на нормальность распределения методом Шапиро–Уилка, оценку достоверности проводили по параметрическим и непараметрическим критериям. Искажение достоверности различий предупреждали поправкой Бонферони. Вычисляли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической (m), среднеквадратичное отклонение (σ). Для анализа переменных первоначально проводили анализ на нормальность распределения. Использовали критерий достоверности Стьюдента (t) и непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Принятие или отвержение статистических гипотез осуществляли на уровне $p < 0,05$.

Этическое утверждение. Исследование проводили после получения информированного согласия пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, протокол № 39 от 03.09.2015.

Результаты и обсуждение

У всех 98 пациентов с ХГС методом ПЦР была выявлена репликативная фаза вирусного гепатита (HCV РНК). При генотипировании РНК HCV генотип 1b был выявлен у 67 (68,4%) пациентов, генотип 1a – у 2 (2,0%), 2a – у 1 (1,0%) и 3a – у 28 (28,6%), что характерно для российской популяции.

По итогам противовирусной терапии отрицательный тест на РНК ВГС через 4 нед от начала лечения – быстрый вирусологический ответ (БВО) был выявлен у 8 (16,3%) пациентов 1-й группы и у 11 (22,4%) – 2-й группы. УВО через 12 нед от начала терапии был установлен у 100% пациентов обеих групп, при этом быстрый вирусологический ответ наблюдался в 1,4 раза чаще у пациентов, получавших фармакопунктуру ДБМА.

При обследовании у всех пациентов с ХГС были выявлены астеновегетативный и диспептический синдромы, у 56 (57,1%) отмечена слабовыраженная боль в правом подреберье, у 52 (53,1%) – гепатомегалия и у 31 (31,6%) – спленомегалия.

В результате лечения у пациентов с ХГС обеих групп наблюдалась положительная динамика: снизилось количество жалоб на астеновегетативные проявления, болевой и диспептический синдром. Тем не менее следует учитывать, что в результате лечения препаратов прямого противовирусного действия у пациентов наблюдались побочные нежелательные симптомы, которые отражались на общем само-

Таблица 1. Показатели иммунограммы у пациентов с хроническим гепатитом С до и после лечения (Ме, межквартильный интервал Q25; Q75)

Показатель	Контрольная группа (n=34)	1-я группа (n=49)		2-я группа (n=49)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,3 (4,4; 7,2)	5,2 (4,1; 5,9)	5,4 (5,0; 6,1)	5,2 (4,1; 5,9)	5,8 (4,7; 6,4)
Нейтрофилы, %	56,0 (52,6; 68,4)	53,4 (50,7; 60,3)	54,7 (52,7; 60,5)	53,4 (50,7; 59,3)	54,9 (52,6; 60,1)
Моноциты, %	5,8 (4,2; 6,4)	3,8 (2,2; 4,1)*	4,6 (3,9; 4,8)	3,8 (2,2; 4,1)*	8,6 (7,4; 9,3)** ■
Лимфоциты, %	30,7 (26,8; 32,5)	34,9 (32,4; 36,2)*	32,4 (30,6; 35,8)	34,7 (32,4; 36,2)*	30,4 (25,1; 33,3)
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	68,1 (65,2; 72,4)	67,8 (65,8; 69,9)	67,3 (65,2; 68,8)	67,3 (65,6; 69,2)	67,4 (64,2; 68,7)
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	13,9 (11,6; 15,1)	15,2 (12,2; 17,3)	14,3 (13,6; 15,4)	15,1 (12,4; 17,5)	13,9 (11,8; 15,2)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	41,3 (38,4; 45,2)	35,2 (32,3; 39,4)*	36,1 (34,1; 38,5)	35,2 (32,3; 39,4)*	38,3 (34,4; 42,6)** ■
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,6 (24,5; 31,4)	25,8 (23,4; 28,6)	26,2 (24,5; 27,9)	25,8 (23,4; 28,6)	25,3 (22,6; 29,3)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , %	10,8 (8,2; 12,5)	12,3 (9,7; 14,1)	14,1 (10,3; 17,3)	12,3 (9,8; 14,2)	15,2 (11,3; 19,5)
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	6,5 (5,7; 7,1)	4,6 (4,2; 5,1)*	5,6 (5,2; 6,3)	4,6 (2,2; 3,2)*	6,4 (5,3; 6,9)** ■
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	11,7 (9,4; 13,6)	18,7(16,2; 20,1)*	14,6 (12,6; 19,9)	18,9 (17,0; 21,1)*	21,3 (15,2; 23,8)** ■
ИРИ	1,49	1,36	1,37	1,36	1,52
ЦИК, мг/мл	1,26 (1,12; 1,64)	3,82 (3,12; 4,03)*	3,43 (3,1; 3,7)	3,82 (3,12; 4,03)*	2,65 (3,22; 3,98) ■
IgA, г/л	2,1 (1,9; 2,3)	2,0 (1,6; 2,1)	2,2 (1,9; 2,4)	2,0 (1,6; 2,1)	2,4 (2,1; 2,7)
IgM, г/л	1,5 (1,1; 1,8)	2,1 (1,8; 2,4)	2,0 (1,8; 2,3)	2,1 (1,8; 2,4)	1,6 (1,3; 1,8) ■
IgG, г/л	10,5 (8,4; 11,3)	15,7 (13,2; 17,8)	12,7 (12,1; 13,2)	15,6 (13,0; 18,5)	12,9 (10,5; 14,4)
ИФН- α , пг/мл	13,4 (10,8; 15,6)	11,3 (8,7; 14,9)	12,7 (9,1; 16,4)**	11,3 (8,6; 14,5)*	13,8 (9,5; 18,4)** ■
ИФН- γ , пг/мл	25,8 (7,4; 8,0)	19,4 (16,8; 22,6)*	21,3 (17,1; 24,9)	19,4 (16,8; 22,6)*	23,8 (17,1; 26,9)**
ИЛ-2, пг/мл	21,8 (19,4; 24,7)	28,8 (25,2; 29,6)	29,3 (26,7; 32,1)	28,8 (23,7; 29,7)	21,4 (22,6; 26,2)** ■
ИЛ-4, пг/мл	7,1(6,5; 7,9)	29,3 (24,6; 32,8)*	22,5 (21,9; 25,6)**	29,4 (25,6; 32,3)*	18,2(16,9; 23,6)**
ИЛ-10, пг/мл	14,8 (11,2; 17,0)	9,4 (7,8; 10,7)*	10,4 (8,2; 12,9)	9,3 (7,8; 10,6)*	14,1(10,7; 16,8)** ■
ИЛ-12, пг/мл	6,3 (5,3; 7,9)	10,1 (8,4; 13,9)*	8,7 (6,3; 10,9)	10,2 (8,4; 13,8)*	6,8(4,7; 8,1)**
ФНО α , пг/мл	6,8 (4,3; 8,2)	33,4 (30,2; 35,6)*	25,4 (22,7; 28,1)**	33,4 (31,2; 35,4)*	18,1(17,7; 23,4)** ■

Примечание. Здесь и табл. 2: * – при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** – при $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; ■ – при $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой. ИРИ – иммунорегуляторный индекс. Расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте.

чувствии: головная боль у 26 (53,1%) пациентов 1-й группы и у 9 (18,4%) 2-й группы, мышечная боль – у 22 (44,9%) и у 7 (14,3%), аритмия – у 6 (12,2%) и у 3 (6,1%) соответственно. Более низкая частота побочных явлений у пациентов 2-й группы, вероятно, обусловлена общерегуляторным воздействием фармакопунктуры ДБМА на все системы организма.

Проведенное иммунологическое исследование выявило наличие у пациентов с ХГС дисфункции, проявляющейся во всех звеньях иммунной системы (табл. 1).

У всех пациентов наблюдались незначительная лейкопения и нейтропения, а также снижение относительного количества моноцитов на 34,5% по сравнению с контрольной группой.

Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с ХГС выявило снижение числа активированных CD3⁺CD25⁺-лимфоцитов в 1,2 раза и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов на 6,5%, что указывало на недостаточность Т-цитотоксического ответа для элиминации HCV. Снижение доли CD3⁺CD4⁺ свидетельствовало о слабом Т-клеточном ответе на HCV-антигены.

Результаты исследования В-клеточного звена иммунитета показали, что средние значения CD3⁺CD19⁺-клеток у пациентов с ХГС только на 9,0% превышали показатели у пациентов из группы контроля, при этом содержание иммуноглобулина класса М (IgM) в 1,4 раза и IgG в 1,5 раза превышало значения контрольной группы. У обследуемых пациентов

было выявлено значимое повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в 3,0 раза, что свидетельствует о тенденции к развитию иммунопатологических реакций [22].

Также у пациентов с ХГС отмечалось значимое ($p < 0,01$) увеличение числа лимфоцитов крови, экспрессирующих CD3⁺CD95⁺, в 1,5 раза в сравнении с контрольной группой и отражало повышенную готовность клеток организма к апоптозу.

Анализ уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов с ХГС показал повышение уровня ИЛ-4 в 4,1 раза и уровня ИЛ-12 в 1,6 раза по сравнению с группой контроля, что указывало на преобладание Th2-пути дифференциации с запуском гуморального иммунного ответа, малоэффективного при HCV-инфекции.

Значимое (в 5,5 раза) повышение уровня ФНО α у пациентов с ХГС, по-видимому, связано с активацией ФНО-зависимого апоптоза и служило неблагоприятным прогностическим фактором в прогрессировании структурных нарушений печени.

При исследовании интерферонового статуса у 67 (68,4%) пациентов было выявлено достоверное снижение индуцированной продукции важнейшего противовоспалительного цитокина ИФН- α – маркера активированных Т-клеток Th1-типа, что также свидетельствовало о нарушении субпопуляционного соотношения Th1- и Th2-типа Т-лимфоцитов в пользу последних. При этом, как было отмечено

Таблица 2. Биохимические показатели пациентов с хроническим гепатитом С до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=34)	1-я группа (n=49)		2-я группа (n=49)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АЛТ, МЕ/л	34,3±2,7	96,4±4,2*	45,3±2,6 **	96,3±4,5*	38,7±1,6** *
АСТ, МЕ/л	33,2±3,1	51,4±2,8*	42,3±2,4	51,2±3,3*	38,3±2,1** *
ГГТП, МЕ/л	43,5±1,7	71,5±3,2*	65,6±2,8**	71,3±3,4*	48,4±2,6** *
ГК, нг/мл	51,2±1,4	191,2±11,3*	153,2±9,1	191,4±10,2*	92,3±3,2** *
KIV, мкг/мл	87,4±3,6	157,4±7,2*	125,6±5,3**	156,9±6,7*	92,5±4,8** *

выше, значимого повышения количества В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺) в сыворотке крови не определено, что могло косвенно свидетельствовать об иммунопатологических сдвигах, определяющих развитие клеточной анергии.

По результатам проведенного лечения пациентов с ХГС через 12 нед было выявлено увеличение числа моноцитов в 1-й группе в 1,2 раза и во 2-й группе в 2,3 раза по сравнению с исходным уровнем, что отражало восстановление моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, более выраженное на фоне дополнительного применения фармакопунктуры ДБМА.

В группе с применением фармакопунктуры ДБМА на фоне ПВТ наблюдалось увеличение числа активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3⁺CD25⁺, на 28,1% по сравнению с показателями до лечения и на 12,5% по сравнению с группой, получавшей только ПВТ. Уровень CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов повысился на 8,8% по сравнению с исходными данными, что привело к небольшому повышению иммунорегуляторного индекса на 11,7%. Снижение уровня CD3⁺CD19⁺-клеток сопровождалось у пациентов 1-й группы уменьшением продукции IgM на 16,3% и IgG на 15,6%, у пациентов 2-й группы – на 25,4 и 25,9% соответственно. Также наблюдалось снижение ЦИК в 1-й группе в 1,43 раза и во 2-й группе в 1,86 раза, что свидетельствовало об уменьшении иммунопатологических влияний в результате лечения. Повышение числа CD3⁺CD16⁺ на 14,6% у пациентов 1-й группы и на 23,5% 2-й группы отражало восстановление популяции естественных киллерных клеток, более выраженное у пациентов, получавших фармакопунктуру ДБМА.

Число лимфоцитов, экспрессирующих CD3⁺CD95⁺, у пациентов с ХГС имело тенденцию к снижению, но оставалось повышенным по сравнению с контролем, что свидетельствовало о сохранении состояния активации апоптоза [23].

Через 12 нед после начала лечения у пациентов с ХГС обеих групп уровень ИЛ-2 оставался высоким, отражая проявление иммунных реакций по клеточному типу. Уровень ИЛ-4 снизился у пациентов 1-й группы в 1,3 раза,

2-й группы – в 1,46 раза, что указывало на уменьшение влияния В-клеточного звена иммунной системы. Наблюдалось уменьшение уровня ФНО α у пациентов 1-й группы на 33,2% и 2-й группы на 51,7% по сравнению с исходным, что указывало на регресс воспалительных изменений в печени, более выраженный под влиянием фармакопунктуры ДБМА.

На фоне лечения у пациентов 1-й группы было отмечено повышение уровня ИФН- α на 12,3%, а у 2-й группы на 18,2% по сравнению с исходным. Повышение выработки ИФН- α способствует возрастанию чувствительности гепатоцитов, инфицированных HCV, к цитотоксическому действию Т-лимфоцитов, а также активации макрофагов и NK-клеток.

Наблюдалось также повышение уровня ИФН- γ – важного фактора дифференцировки Т-хелперов – у пациентов 1-й группы на 9,8%, 2-й группы – на 22,7% по сравнению с исходным уровнем.

При изучении биохимических показателей сыворотки крови у обследованных пациентов было выявлено повышение исходного уровня ферментов печени в сыворотке крови – АЛТ в 2,8 раза, ГГТП – в 1,6 раза против контрольной группы, а также маркеров фиброза – ГК в 3,7 раз, KIV в 1,4 раза соответственно, что свидетельствовало об умеренной активности процесса цитолиза (табл. 2).

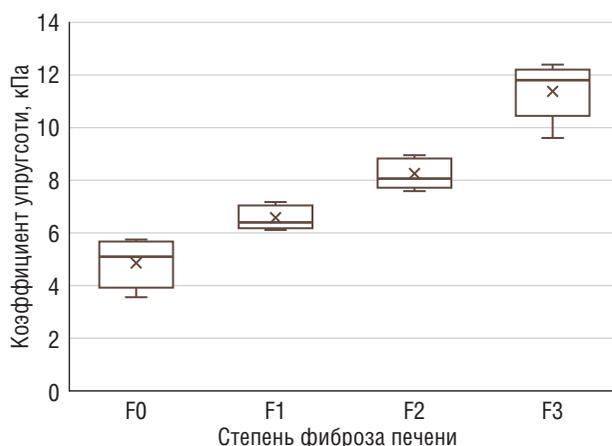
После окончания курса терапии снижение активности АЛТ до референсных значений было зарегистрировано у 37 (75,5%) пациентов 1-й группы и у 41 (83,7%) 2-й группы, снижение активности ГГТП – у 36 (73,5%) и у 40 (81,6%) пациентов соответственно. Снижение уровня прямых показателей фиброза печени было более выражено у пациентов 2-й группы – ГК в 2,1 раза и KIV в 1,7 раза, тогда как в 1-й группе в 1,2 и 1,3 раза соответственно, что отражает противовоспалительный и регенераторный эффект терапии с применением фармакопунктуры ДБМА.

По данным фиброэластографии 98 пациентов с ХГС в начале исследования было выявлено, что коэффициент упругости соответствовал степени фиброза F0 по шкале

Таблица 3. Динамика показателей фиброэластографии печени у пациентов с хроническим гепатитом С, n (%)

Показатель	1-я группа (n=49)		2-я группа (n=49)		p*
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
F0 ($\leq 5,8$ кПа)	20 (40,8)	26 (53,0)	19 (38,7)	31 (63,3)	0,024
F1 (5,9–7,2 кПа)	9 (18,4)	5 (10,2)	10 (20,4)	6 (12,2)	0,048
F2 (7,3–9,5 кПа)	11 (22,4)	9 (18,4)	12 (24,6)	7 (14,3)	0,034
F3 (9,6–12,5 кПа)	9 (18,4)	9 (18,4)	8 (16,3)	5 (10,2)	0,036

* – p – статистически значимая достоверность различий в группах после лечения.



Показатели фиброэластографии у пациентов с хроническим гепатитом С

Metavir у 39 (39,8%) пациентов с ХГС, F1 – у 20 (20,4%); F2 – у 22 (22,4%) и F3 – у 17 (17,3%). На рисунке приведены показатели фиброэластографии у пациентов с ХГС.

Анализ изменений фиброэластограмм по гендерному признаку выявил, что у женщин более выраженная степень фиброза наблюдалась чаще, чем у мужчин, F2 – в 26,3% случаев против 17,6% и F3 – в 20,4% случаев против 11,7%.

В результате лечения у пациентов с ХГС наблюдались изменения по результатам фиброэластографии печени (табл. 3).

Из данных табл. 3 следует, что в результате лечения у пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика: в 1-й группе, получавшей курс ПВТ, к окончанию лечения количество пациентов со стадией фиброза F0 увеличилось на 12,2% за счет уменьшения пациентов со стадиями F1 и F2, количество пациентов со стадией F3 осталось неизменным. Во 2-й группе, на фоне ПВТ с дополнительным применением фармакопунктуры ДБМА, количество пациентов со стадией фиброза F0 возросло на 24,6%, при этом снизилось число пациентов со стадиями F1–F3. Полученные результаты

свидетельствуют, что применение фармакопунктуры ДБМА способствует более выраженному регрессу фиброзных изменений печени.

Заключение

Проведенное исследование показало наличие у пациентов с ХГС фиброза печени от F0 до F3 стадии по результатам транзитной фиброэластографии, при этом у женщин чаще наблюдался фиброз печени F2–F3 стадии. Иммунологические нарушения у пациентов с ХГС характеризовались снижением практически всех популяций иммунных клеток – уменьшением NK-клеток (CD3⁺16⁺) и активированных T-лимфоцитов (CD3⁺CD25⁺). При этом наблюдалось увеличение концентрации CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов, отражающее активацию процессов апоптоза, что характерно для HCV-инфекции. Дисбаланс цитокинов (со снижением продукции ИФН-α, гиперпродукцией ФНОα и ИЛ-10) свидетельствовал о нарушении субпопуляционного соотношения Th1- и Th2-лимфоцитов. В сыворотке крови отмечалось повышенное содержание маркеров активного процесса фиброза печени: косвенных – АЛТ и ГГТП, прямых – ГК и KIV, что подтверждалось данными фиброэластографии.

Результаты лечения пациентов с ХГС показали, что УВО через 12 нед терапии был достигнут в обеих группах, при этом во 2-й группе на фоне дополнительного применения ДБМА в 1,4 раза чаще наблюдался быстрый вирусологический ответ. У пациентов, получавших фармакопунктуру, реже отмечались побочные явления противовирусной терапии. Было выявлено, что фармакопунктура ДБМА способствует восстановлению баланса иммунорегуляторных клеток и цитокиновой регуляции. В результате противовирусной терапии с дополнительным применением фармакопунктуры ДБМА было отмечено значимое снижение концентрации как прямых, так и непрямых маркеров фиброза печени в сыворотке крови, а также более выраженный регресс фиброзных изменений печени по данным фиброэластографии. Необходимы дальнейшие исследования клинической эффективности фармакопунктуры ДБМА для оптимизации режима и длительности лечения пациентов с ХГС.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирхайдаров Равиль Шамилович (Ravil Sh. Mirkhaidarov) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ООО «НИЛОЦ “Здоровье и долголетие”», Уфа, Российская Федерация

E-mail: mira_2002@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1628-1017>

Валишин Дамир Асхатович (Damir A. Valishin) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

E-mail: damirval@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

Кильдебекова Раушания Насгутдиновна (Raushania N. Kildebekova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

E-mail: kaf.mpz-mk@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3292-2144>

ЛИТЕРАТУРА

1. Лиознов Д.А., Дунаева Н.В., Чунг Н.Х., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Хронический гепатит С: современное состояние проблемы // Нефрология. 2019. Т. 23, № 4. С. 36–46. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46>
2. Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Стербкова Е.А., Попова Л.Л., Суздальцев А. А. Индивидуализация противовирусного лечения хронического гепатита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 6. С. 29–34. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/individualizatsiya-protivovirusnogo-lecheniya-hronicheskogo-gepatita>
3. Патусов Е.П., Понезева Ж.Б., Маннанова И.В. Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С // РМЖ. 2019. № 10. С. 7–11. URL: http://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_metabolicheskikh_i_immunologicheskikh_narusheniy_v_progressirovanii_hronicheskogo_gepatita_S/#ixzz71CNmw219
4. Tamaki N., Kurosaki M., Higuchi M. et al. Genetic polymorphisms of IL28B and PNL3A3 are predictive for HCV related rapid fibrosis progression and identify patients who require urgent antiviral treatment with new regimens // PLoS One. 2015. Vol. 10, N 9. Article ID e0137351. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2021.1492>
5. Baran B., Gulluoglu M., Soyer O.M. et al. Treatment failure may lead to accelerated fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // J. Viral Hepat. 2014. Vol. 21, N 2. P. 111–120. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.12127>
6. Moon C., Jung K.S., Kim D.Y., Baatarkhuu O., Park J.Y., Kim B.K. et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin // Dig. Dis. Sci. 2015. Vol. 60, N 2. P. 573–581. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3361-6>
7. Мулдашев Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов «Аллоплант» для пластической хирургии лица. Санкт-Петербург, 1995. 136 с.
8. Муслимов С.А. Морфологические основы применения алогенных биоматериалов в регенеративной хирургии. Уфа, 2001. 237 с.
9. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. Регенерация печеночной ткани под воздействием криопреципитата и аллопланта // Хирургия. 2015. № 7. С. 27–33. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015727-33>
10. Галимов О.В., Тимербулатов М.В., Гарифуллин Б.М. Способ лечения токсического гепатита и цирроза печени. Патент РФ 2205647. Бюл. № 16 от 10.06.2003.
11. Нартайлаков М.А., Мингазов Р.С., Мустафин А.Х., Мущаралов Д.Р., Соколов В.П., Галимов И.И. Применение алогенных биоматериалов в хирургии диффузных и кистозных заболеваний печени // Медицинский вестник Башкортостана. 2007. № 3–4. С. 25–35.
12. Апрелев А.Е. Клинико-экспериментальное обоснование и разработка метода фармакопунктуры в системе комплексной коррекции близорукости : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 23 с.
13. Кайбышев В.Т., Кильдебекова Р.Н., Садыков Ф.А. и др. Эффективность диспергированного биоматериала Аллоплант в комплексной терапии язвенной бо-

- лезни двенадцатиперстной кишки // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. № 6 (66). С. 15–18. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-dispergirovanogo-biomateriala-alloplant-v-kompleksnoy-terapii-yazvennoy-bolezni-dvenadtsatiperstnoy-kishki>
14. Мирхайдарова З.М., Грушина Т.И. Клиническая эффективность классической акупунктуры и фармакопунктуры биоматериалом «Аллоплант» при консервативном лечении эксудативного среднего отита // Физиотерапевт. 2016. № 4. С. 4–10. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=26630956>
15. Мирхайдаров Р.Ш., Кильдебекова Р.Н., Уразбахтин Р.К. Медико-экономическая эффективность применения диспергированного биоматериала «Аллоплант» при лечении дорсопатий // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2013. № 1–2. С. 33–35.
16. Мирхайдаров Р.Ш. Способ лечения вирусных гепатитов или циррозов печени биоматериалом «Аллоплант». Патент РФ № 2609252 от 11.11.2015.
17. Руководство по оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2019.
18. Винницкая Е.В., Дроздов В.Н., Юнусова Ю.М. и др. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических болезнях печени // Терапевтический архив. 2013. Т. 85, № 2. С. 27–31. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-znachimost-syvorotochnyh-markero-fibroza-pri-hronicheskikh-zabolevaniyah-pecheni>
19. Calvaruso V., Dhillon A.P., Tsochatzis E. et al. Liver collagen proportionate area predicts decompensation in patients with recurrent hepatitis C virus cirrhosis after liver transplantation // J. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 27. P. 1227–1232. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07136>
20. Навроцкий А.Н. Диагностические возможности методов оценки фиброза печени при хронических вирусных гепатитах // Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 11. С. 149–155. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881149-155>
21. Gomez-Dominguez E., Mendoza J. et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 27. P. 441–447.
22. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения // Терапевтический архив. 2013. Т. 85, № 4. С. 106–110. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mnogoobrazie-vnepеченочnyh-proyavleniy-hronicheskikh-virusnyh-gepatitov-v-i-s-obschie-printsipy-lecheniya>
23. Гунякова В.К. Механизмы апоптоза, его значение в патогенезе вирусных гепатитов, возможности коррекции // Сибирский медицинский журнал. 2005. № 2. С. 5–13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-apoptoza-ego-znachenie-v-patogeneze-virusnyh-gepatitov-vozmozhnosti-korreksii-1>

REFERENCES

1. Liozn D.A., Dunaeva N.V., Chung N.H., Gorchakova O.V., Antonova T.V. Chronic hepatitis C: the current state of the problem. Nefrologiya [Nephrology]. 2019; 23 (4): 36–46. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46> (in Russian)
2. Konstantinov D.Yu., Konstantinova E.A., Sterbkova E.A., Popova L.L., Suzdal'tsev A.A. Individualization of antiviral treatment of chronic hepatitis. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2013; (6): 29–34. URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/individualizatsiya-protivovirusnogo-lecheniya-hronicheskogo-gepatita_\(in_Russian\)](https://cyberleninka.ru/article/n/individualizatsiya-protivovirusnogo-lecheniya-hronicheskogo-gepatita_(in_Russian))
3. Patlusev E.P., Ponezheva Zh.B., Mannanova I.V. The role of metabolic and immunological disorders in the progression of chronic hepatitis C. RMZh [Russian Medical Journal]. 2019; (10): 7–11. URL: http://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_metabolicheskikh_i_immunologicheskikh_narusheniy_v_progressirovanii_hronicheskogo_gepatita_S/#ixzz71CNmw219 (in Russian)
4. Tamaki N., Kurosaki M., Higuchi M., et al. Genetic polymorphisms of IL28B and PNL3A3 are predictive for HCV related rapid fibrosis progression and identify patients who require urgent antiviral treatment with new regimens. PLoS One. 2015; 10 (9): e0137351. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2021.1492>
5. Baran B., Gulluoglu M., Soyer O.M., et al. Treatment failure may lead to accelerated fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2014; 21 (2): 111–20. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.12127>
6. Moon C., Jung K.S., Kim D.Y., Baatarkhuu O., Park J.Y., Kim B.K., et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. Dig Dis Sci. 2015; 60 (2): 573–81. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3361-6>
7. Muldashev E.R. Theoretical and applied aspects of the creation of allografts «Alloplant» for facial plastic surgery. Saint Petersburg, 1995: 136 p. (in Russian)
8. Muslimov S.A. Morphological foundations of the use of allogeneic biomaterials in regenerative surgery. Ufa, 2001: 237 p. (in Russian)
9. Chernousov A.F., Khorobrykh T.V., Karpova R.V. Regeneration of liver tissue under the influence of cryoprecipitate and alloplant. Khirurgiya [Surgery]. 2015; (7): 27–33. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015727-33> (in Russian)
10. Galimov O.V., Timerbulatov M.V., Garifulin B.M. Method of treatment of toxic hepatitis and cirrhosis of the liver. Patent of the Russian Federation No. 2205647. Byul. No. 16 dated 10.06.2003. (in Russian)
11. Nartaylakov M.A., Mingazov R.S., Mustafin A.H., Mущаралов D.R., Sokolov V.P., Galimov I.I. Application of allogeneic biomaterials in surgery of diffuse and cystic liver diseases. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2007; 3–4: 25–35. (in Russian)
12. Aprelev A.E. Clinical and experimental substantiation and development of the pharmacopuncture method in the system of complex correction of myopia: abstract: Diss. Moscow, 2011: 23 p. (in Russian)

13. Kaybyshev V.T., Kil'debekova R.N., Sadykov F.A., et al. The effectiveness of dispersed biomaterial Alloplant in the complex therapy of duodenal ulcer. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2016; 6 (66): 15–8. URL: [http://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-dispergirovanogo-biomateriala-alloplant-v-kompleksnoy-terapii-yazvennoy-bolezni-dvenadtsatiperstnoy-kishki_\(in_Russian\)](http://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-dispergirovanogo-biomateriala-alloplant-v-kompleksnoy-terapii-yazvennoy-bolezni-dvenadtsatiperstnoy-kishki_(in_Russian))
14. Mirkhaydarova Z.M., Grushina T.I. Clinical efficacy of classical acupuncture and pharmacopuncture with biomaterial «Alloplant» in the conservative treatment of exudative otitis media. Fizioterapeft [Physiotherapist]. 2016; (4): 4–10. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=26630956> (in Russian)
15. Mirkhaydarov R.Sh., Kil'debekova R.N., Urazbakhtin R.K. Medico-economic efficiency of the use of dispersed biomaterial «Alloplant» in the treatment of dorsoopathies. Problemy standartizatsii v zdoravookhraneni [Problems of Standardization in Health Care]. 2013; (1–2): 33–5. (in Russian)
16. Mirkhaydarov R.S. Method of treatment of viral hepatitis or cirrhosis of the liver with biomaterial «Alloplant». Patent of the Russian Federation No. 2609252 dated 11.11.2015. (in Russian)
17. Guidelines for the care and treatment of chronic infection caused by hepatitis C virus. Geneva: World Health Organization, 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (in Russian)
18. Vinnitskaya E.V., Drozdov V.N., Yunusova Yu.M., et al. Diagnostic significance of serum markers of fibrosis in chronic liver diseases. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]. 2013; 85 (2): 27–31. URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-znachimost-syvorotochnyh-markero-fibroza-pri-hronicheskikh-zabolevaniyah-pecheni_\(in_Russian\)](https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-znachimost-syvorotochnyh-markero-fibroza-pri-hronicheskikh-zabolevaniyah-pecheni_(in_Russian))
19. Calvaruso V., Dhillon A.P., Tsochatzis E., et al. Liver collagen proportionate area predicts decompensation in patients with recurrent hepatitis C virus cirrhosis after liver transplantation. J Gastroenterol Hepatol. 2012; 27: 1227–32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07136>
20. Navrotsky A.N. Diagnostic capabilities of methods for assessing liver fibrosis in chronic viral hepatitis. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]. 2016; 88 (11): 149–55. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881149-155> (in Russian)
21. Gomez-Dominguez E., Mendoza J., et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 441–7.
22. Baykova T.A., Lopatkina T.N. Diversity of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C, general principles of treatment. Therapeutic Archive. 2013; 85 (4): 106–10. URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/mnogoobrazie-vnepеченочnyh-proyavleniy-hronicheskikh-virusnyh-gepatitov-v-i-s-obschie-printsipy-lecheniya_\(in_Russian\)](https://cyberleninka.ru/article/n/mnogoobrazie-vnepеченочnyh-proyavleniy-hronicheskikh-virusnyh-gepatitov-v-i-s-obschie-printsipy-lecheniya_(in_Russian))
23. Gunyakova V.K. Mechanisms of apoptosis, its significance in the pathogenesis of viral hepatitis, possibilities of correction. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Medical Journal]. 2005; (2): 5–13. (in Russian)