

УДК 616.36-002-036.12-085.322: 612.017.1

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАКСАРА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ****Путилова Е.А., Иванис В.А., Скляр Л.Ф.***ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», Владивосток, e-mail: putik.83@mail.ru*

Проанализированы результаты лечения пациентов с хроническими вирусными гепатитами разной этиологии (В, С, В + С). Мониторинг клинико-иммунологических биомаркеров воспаления при терапии 41 пациента с хроническими вирусными гепатитами препаратом максар зафиксировал положительную динамику показателей цитолиза и холестаза, нормализацию показателей клеточного иммунитета (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и повышение содержания CD56<sup>+</sup> лимфоцитов).

**Ключевые слова:** хронические вирусные гепатиты, гепатопротекция, максар, иммунитет**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTS MAKSAR IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS****Putilova E.A., Ivanis V.A., Skljar L.F.***The Vladivostok state medical university» Ministries of health and social development of the Russian Federation, Vladivostok, e-mail: putik.83@mail.ru*

The results of treatment of patients with chronic viral hepatitis (B, C, B + C). Monitoring of clinical and immunological biomarkers of inflammation in the treatment of 41 patients with chronic viral hepatitis drug Maksar recorded positive dynamics of the cytolysis and cholestasis, normalization of cellular immunity (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> lymphocytes, immunoregulatory index, and elevated levels of CD56<sup>+</sup> lymphocytes).

**Keywords:** chronic viral hepatitis, hepatoprotective therapy, maksar, immunity

В патогенезе, течении и исходах паренхеральных вирусных гепатитов ведущая роль отводится иммунным механизмам. Согласно экспериментальным данным, многие из используемых в настоящее время гепатопротекторов, обладают противовоспалительными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, а также препятствуют прогрессированию фиброза печени [6, 7]. Одним из таких лекарственных средств, обладающих выраженными гепатопротективными свойствами, является препарат «Максар®»<sup>1</sup>. В литературных источниках данные по исследованию аспектов иммуномодулирующего действия максара отсутствуют [1, 2, 3, 4, 5].

Цель работы: сравнительная оценка клинической и иммунологической эффективности терапии препаратом максар и карсил у пациентов с хроническими вирусными гепатитами разной этиологии.

**Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находились 66 пациентов с хроническими вирусными гепатитами средней сте-

пени тяжести, которые в дальнейшем были распределены на 2 группы в зависимости от программы проводимой терапии. Основную группу (I) составили 41 человек (21 женщина и 19 мужчин), в возрасте от 18 до 54 лет, которым на фоне базисной терапии назначали максар в дозе 60 мг 3 раза в день до еды курсом 4 недели. У 16 пациентов (39%) диагностирован хронический вирусный гепатит (ХВГ) В, еще у 16 больных (39%) – ХВГ С и у 9 (22%) – ХВГ В + С. Группу сравнения (II) составили 25 человек, в возрасте от 18 до 57 лет (16 женщин и 9 мужчин). Из них у 9 пациентов (36%) диагностирован ХВГ В, у 9 больных (36%) – ХВГ С и у 7 (28%) – ХВГ В + С. В качестве гепатопротектора им назначали карсил в дозе 0,7 мг 3 раза в день до еды курсом 4 недели. Базисная терапия в обеих группах включала соблюдение режима, диету № 5, введение дезинтоксикационных средств, ферментных препаратов и витаминов. Пациенты обеих групп сопоставимы по полу, возрасту, нозологическим формам и степени тяжести заболевания. Степень активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) в обеих группах не превышала 2–3 норм. По результатам морфологического изучения прижизненных биоптатов печени у 26 пациентов (39,4%) и фиброэластометрии печени у 40 пациентов (60,6%) уровень фиброза в большинстве случаев (80%) находился в пределах F0–F1. Эффективность лечения в группах исследования оценивали по динамике клинических, лабораторных и иммунологических биомаркеров. Клинико-лабораторные показатели в обеих группах оценивали до лечения и после (через 4 недели). В качестве контроля обследованы 14 практически здоровых лиц, в возрасте от 18 до 60 лет (8 женщин и 6 мужчин). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов анализировали с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции (цитометр Epics-

<sup>1</sup> «Максар®» – растительный препарат из дальневосточного растения маакии амурской, содержащий изофлавоны, птерокарпаны, мономерные стильбены, изофлавананы, изофлаваноны, халконы, олигомерные полифенолы и димерные транс-стильбены. Разработан в Тихоокеанском институте биоорганической химии Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН). Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой 60 мг. Регистрационное удостоверение – Р№003294/01.

XL) с использованием моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD56, CD19 с подсчетом иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+). У большинства больных в исследуемых группах до лечения отмечены жалобы на чувство

тяжести и тупые боли в правом подреберье в 70% случаев в I и в 56% во II группах, снижение аппетита в 80 и в 78% случаев соответственно, слабость в обеих исследуемых группах встречалась в 90% случаев (табл. 1).

**Таблица 1**

Динамика клинических проявлений у больных хроническими вирусными гепатитами на фоне коррекции цитолитического синдрома разными способами

Клинические проявления	Основная группа (терапия максаром) (n = 41)		Группа сравнения (терапия карсиллом) (n = 25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
боли в правом подреберье:	70% (n = 29)	5% (n = 2)*	56% (n = 14)	24% (n = 6)*
Слабость, утомляемость	90% (n = 37)	10% (n = 4)*	90% (n = 22)	40% (n = 10)*
Снижение аппетита	80% (n = 33)	10% (n = 4)*	78% (n = 19)	33% (n = 8)*
Гепатомегалия	45% (n = 19)	25% (n = 10)*	40% (n = 10)	33% (n = 8)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с показателями до лечения.

Диспептический синдром сочетался с вегетативными расстройствами: слабость, утомляемость, неустойчивый сон, раздражительность в 89% случаев (n = 59). Гепатомегалия выявлялась как в I группе, так и во II группе у 40% больных, спленомегалия – в 15% (n = 10). Результаты исследований рассчитывали, используя оценку среднего значения, его ошибки, достоверность статистических показателей (p), коэффициент корреляции (r), критерий Крускала-Уоллиса (кKW). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

Через 4 недели от начала терапии как в основной группе больных, так и в группе сравнения, достоверно отмечалось исчезновение слабости, тяжести в верхней половине живота, исчезновение тошноты, улучшение аппетита ( $p < 0,05$ ). При этом в группе пациентов, получавших максар, после окончания терапии аппетит нормализо-

вался в 70% случаев, в то время как в группе больных, леченных карсиллом, аппетит сохранялся сниженным практически у половины больных. У 20% пациентов (n = 8) наблюдалось уменьшение размеров печени на фоне лечения максаром в отличие от пациентов, получавших карсил, у которых стойко сохранялась гепатомегалия в большинстве случаев.

При исследовании биохимических показателей в обеих группах у большинства пациентов с ХВГ исходно выявлялись повышение активности АЛАТ и тимоловой пробы, проявления синдрома внутривисцерального холестаза (гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ)). У больных основной группы через месяц от начала терапии отмечена нормализация билирубина, тимоловой пробы, ГГТП, холестерина (табл. 2).

**Таблица 2**

Динамика биохимических показателей у больных хроническими вирусными гепатитами на фоне их коррекции разными способами

Показатели биохимии крови	Группа контроля (n = 14)	Основная группа (терапия максаром) (n = 41)		Группа сравнения (терапия карсиллом) (n = 25)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
билирубин (мкмоль/л)	15,8 ± 4,2	33,3 ± 3,9 <sup>#</sup>	18,5 ± 1,8*	28,6 ± 3,6 <sup>#</sup>	25,8 ± 2,2 <sup>#</sup>
АЛАТ (Е/л)	33,2 ± 10,5	68,3 ± 6,2 <sup>#</sup>	32,2 ± 12,4*	82,4 ± 12,4 <sup>#</sup>	59,2 ± 6,2 <sup>#</sup>
Тимоловая проба (ед)	4,0 ± 1,0	5,9 ± 1,0 <sup>#</sup>	3,9 ± 0,5*	6,1 ± 0,1 <sup>#</sup>	5,5 ± 1,0
ГГТП (Е/л)	64,5 ± 10,5	71,2 ± 5,5	35,2 ± 9,5*	68,8 ± 9,5	59,8 ± 4,1
Щелочная фосфатаза (Ед)	43,3 ± 6,2	86,2 ± 6,3 <sup>#</sup>	45,7 ± 4,5*	71,9 ± 2,3 <sup>#</sup>	69,0 ± 2,5 <sup>#</sup>
Холестерин (моль/л)	5,0 ± 0,4	6,4 ± 0,1 <sup>#</sup>	4,8 ± 0,3*	6,5 ± 0,3 <sup>#</sup>	5,9 ± 0,4

Примечания:

\* –  $p < 0,05$  – степень достоверности отличий по сравнению с показателями до коррекции;

# –  $p < 0,05$  – степень достоверности отличий по сравнению с группой контроля.

Уровень АлАТ снижался в обеих группах, но в основной группе, где использовали максар, через 4 недели происходила нормализация исследуемого показателя, по сравнению с контрольной группой, где нормализации его не происходило. При изучении динамики уровня АлАТ в зависимости от этиологии ХВГ было установлено, что ее активность по сравнению с исходными значениями снижалась в 2–3 раза в отличие от

больных, не получавших максар независимо от возбудителя.

При изучении популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с ХВГВ до лечения в иммунном статусе зафиксирована Т-лимфоцитопения, снижение абсолютного и относительного содержания CD4<sup>+</sup>, снижение уровня Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), снижение коэффициента CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, уменьшение NK (табл. 3).

Таблица 3

Иммунологические показатели у больных хроническими вирусными гепатитами до и после лечения максаром (M ± m)

Показатели	Этиология	Лимфоциты 10 <sup>9</sup> /л	Лейкоциты 10 <sup>9</sup> /л	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD56 <sup>+</sup> (%)	CD19 <sup>+</sup> (%)	ИРИ
				CD3 <sup>+</sup> 10 <sup>9</sup> /л	CD4 <sup>+</sup> 10 <sup>9</sup> /л	CD8 <sup>+</sup> 10 <sup>9</sup> /л	CD56 <sup>+</sup> 10 <sup>9</sup> /л	CD19 <sup>+</sup> 10 <sup>9</sup> /л	ИРИ
ХВГ С (n = 16)	До лечения	2,49 ± 0,1	5,45 ± 0,1	54,4 ± 1,5#	26,5 ± 2,1#	23,5 ± 1,5#	12,4 ± 1,5#	16,5 ± 2,1#	1,0 ± 0,1#
	После лечения	2,5 ± 0,2	5,7 ± 0,1*	1,27 ± 0,12#	0,62 ± 0,2#	0,56 ± 0,07	0,3 ± 0,06	0,36 ± 0,01	
ХВГ В (n = 16)	До лечения	2,1 ± 0,3	5,44 ± 0,4	58,7 ± 3,2*	26,5 ± 2,1	29,2 ± 1,8*	13,5 ± 1,2	14,9 ± 1,9	1,1 ± 0,1
	После лечения	2,2 ± 0,2	5,53 ± 0,5	1,4 ± 0,05*	0,71 ± 0,2	0,7 ± 0,02*	0,3 ± 0,03	0,33 ± 0,02	
ХВГ В + С (n = 9)	До лечения	2,0 ± 0,1#	4,43 ± 0,5#	55,3 ± 1,9#	29,1 ± 2,7#	26,6 ± 1,8#	10,8 ± 1,8#	20,4 ± 1,5#	1,0 ± 0,1
	После лечения	2,2 ± 0,2	5,1 ± 0,3	1,3 ± 0,5	0,67 ± 0,1#	0,63 ± 0,02	0,28 ± 0,09	0,43 ± 0,07	
Группа контроля (n = 14)	2,3 ± 0,1	5,9 ± 0,3	64,2 ± 0,7	1,3 ± 1,3	0,82 ± 0,1*	0,67 ± 0,1*	0,37 ± 0,5*	0,4 ± 0,04	
				0,89 ± 0,09	0,69 ± 0,15	0,38 ± 0,3	0,31 ± 0,03		

#### Примечания:

\* – статистическая достоверность различий между показателями до и после лечения ( $p < 0,05-0,01$ ); # – статистическая достоверность различий с группой контроля ( $p < 0,05-0,01$ ).

В иммунном статусе после окончания лечения у пациентов нормализовалось соотношение числа CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и достоверно повышалось содержание естественных киллеров (CD56<sup>+</sup>). У больных сравнительной группы в соответствующие сроки наблюдения сохранялись признаки активного хронического гепатита с характерными клинико-биохимическими проявлениями.

В иммунограммах при ХВГС отмечали снижение относительного содержания активных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>). После окончания лечения максаром у всех больных ХВГС наступила полная биохимическая ремиссия с нормализацией уровня билирубина, активности цитолитических ферментов, ГГТП и ЩФ. У больных контрольной группы в указанные сроки наблюдения клинико-биохимические и иммунные показатели изменялись мало.

В иммунном статусе больных ХВГ (В + С) под влиянием максара отмечена нормализация соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>

и числа естественных киллеров (CD 56<sup>+</sup>). Во всех случаях переносимость препарата максар оказалась хорошей, лечение было эффективным, побочных эффектов при его применении не отмечено.

Несмотря на этиопатогенетическую разнородность HBV- и HCV-инфекции, максар оказывал одинаковое (по эффекту) воздействие на иммунные и функциональные механизмы клеточной защиты организма и положительно влиял на течение ХВГВ, ХВГС и ХВГ (В+С). Динамика клинических показателей характеризовалась уменьшением проявления астенического и диспепсического синдромов, болей в правом подреберье, нормализацией биохимических показателей функциональных проб печени. У максара обнаружены иммуномодулирующие свойства. Независимо от этиологии вирусного гепатита максар улучшал функции Т- и В-клеток, способствуя восстановлению Т-клеточного звена иммунитета (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и CD56<sup>+</sup> лимфоцитов).

**Список литературы**

1. Сравнительная оценка антиоксидантных свойств полифенолов из ядровой древесины и клеточной культуры маакии амурской / О.В. Азарова, В.М. Брюханов, В.П. Булгаков и др. // Бюл. сиб. медицины. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 17–20.
2. Венгеровский А.И., Огородова Л.М., Перевозчикова Т.В. Гепатопротектор максар – эффективный корректор иммунодепрессивного действия преднизолона при экспериментальном токсическом гепатите // Бюл. сиб. медицины. – 2003. – № 3. – С. 25–30.
3. Патент РФ № 2175237, МПК 7 А 61К 35/78, А 61 Р 1/16. Способ лечения хронических гепатитов / Гайсаев Р.О., Белобородова Э.И., Саратиков А.С. / опубл. 27.10.2001. Бюл. № 30. – 10 с.
4. Антитромбогенная и антитромбоцитарная активность экстракта из древесины маакии амурской / А.М. Плотникова, З.Т. Шульгау, Т.М. Плотникова и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 2. – С. 164–167.
5. Препарат максар из дальневосточного растения маакии амурской / С.А. Федорев, Н.И. Кулеш, Л.И. Глеб-

ко и др. // Хим.-фармацевт. журн. – 2004. – Т. 38, № 11. – С. 22–26.

6. Saller R., Meier R., Bringnoli R. The use of Silimarin in the Treatment of liver Diseases // *Drugs*. – 2001. – Vol. 61, №14. – P. 2035–2063.

7. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease / L.B. Seeff, K.L. Lindsay, B.R. Bacon et al. // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 596–603.

**Рецензенты:**

Маркелова Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», г. Владивосток;

Просекова Е.В., д.м.н., профессор, руководитель Дальневосточного филиала ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.