

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИРОДНОГО КОМПЛЕКСА «БЕТУКЛАДИН» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА «В» С ДЕЛЬТА-АГЕНТОМ

**Слепцова С.С.¹, Стручкова Т.Ф.¹, Колосова О.Н.², Шашурин М.М.²,
Заморщикова О.М.¹, Кершенгольц Б.М.²**

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Медицинский институт, Республика Саха (Якутия), Якутск, e-mail: sssleptsova@yandex.ru;

²Институт биологических проблем и криолитозоны – обособленное научное учреждение Федерального научного центра «Якутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Республика Саха (Якутия), Якутск

Цель: изучение и обоснование применения природного комплекса «Бетукладин» в комплексной терапии хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом в условиях клинического исследования. Оценка эффективности комплекса «Бетукладин» проведена путем динамического контроля за уровнем ряда клинико-лабораторных параметров. За период наблюдения у 71,4% пациентов основной группы отмечались улучшение общего самочувствия, увеличение работоспособности и улучшение сна (в контрольной группе у 56,7% наблюдаемых). Уменьшение синдрома цитолиза наблюдалось у 71,4% обследуемых в основной группе и у 40% – в контрольной группе. У 64,3% больных основной группы отмечалось увеличение показателя уровня гемоглобина, в контрольной группе – у 30%. В основной группе у 50% больных до начала приема БАД «Бетукладин» наблюдалась лейкопения; повышение содержания лейкоцитов до значений нормы достигнуто у 71,4% больных (в контрольной группе – у 40%). Отмечается нормализация уровня общего белка и альбумина в основной группе у 78,6% больных (в контрольной группе – у 20%). В функциональном состоянии гепатобилиарной системы у больных с вирусным гепатитом В с дельта-агентом при дополнительном приеме БАД «Бетукладин» отмечается достоверно положительная динамика по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: инфекционные болезни, вирусные гепатиты, лечение гепатита В с дельта-агентом, гепатопротекторы, бетулин, ягель.

EFFICIENCY OF THE BETUCLADINE NATURAL COMPLEX IN COMPLEX THERAPY FOR CHRONIC VIRAL HEPATITIS "B" WITH DELTA-AGENT

**Sleptsova S.S.¹, Struchkova T.F.¹, Kolosova O.N.², Shashurin M.M.², Zamorshchikova O.M.¹,
Kershengolts B.M.²**

¹North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Medical Institute, Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, e-mail: sssleptsova@yandex.ru;

²Institute for Biological Problems and Cryolithozone of the Siberian Branch of the RAS – Division of the Federal Research Center Yakutsk Scientific Center of the Siberian Branch Russian Academy of Sciences, Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk

Purpose: to study and substantiate the use of the natural complex «Betukladin» in the complex therapy of chronic viral hepatitis B with a delta agent in a clinical trial. Evaluation of the effectiveness of «Betukladin» was carried out by dynamic monitoring of the level of a number of clinical and laboratory parameters. During the observation period, 71.4% of patients in the main group showed an improvement in general well-being, an increase in working capacity and an improvement in sleep (56.7% in the control group). Reduction of cytolysis syndrome was observed in 71.4% of the subjects in the main group and in 40% in the control group. In 64.3% of patients in the main group, there was an increase in the hemoglobin level, in the control group - 30%. In the main group, 50% of patients had leukopenia before starting betukladin administration; an increase in the content of leukocytes to normal values was achieved in 71.4% of patients (in the control group in 40%). Normalization of the level of total protein and albumin in the study group was noted in 78.6% of patients (in the control group - in 20%). In the functional state of the hepatobiliary system in patients with viral hepatitis B with a delta-agent with additional intake of «Betukladin», there is a significantly positive trend in comparison with the control group.

Keywords: infectious diseases, viral hepatitis, treatment of hepatitis B with a delta agent, hepatoprotectors, betulin, lichen.

Гепатит В с дельта-агентом – быстро прогрессирующее заболевание печени, приводящее в течение нескольких лет к компенсированному или декомпенсированному

циррозу. Хроническое течение гепатита D отличается агрессивностью и приводит к циррозу печени значительно раньше, чем гепатит В [1–3].

Республика Саха (Якутия) является неблагоприятной территорией по заболеваемости гемоконтактными гепатитами [4], частота обнаружения антител к которым в разных районах Якутии колеблется от 17,2% до 31,7% у больных гепатитом В [3].

В настоящий момент не существует стандартов терапии гепатита D, в текущих руководствах рекомендуется прием пегилированных интерферонов-альфа в течение как минимум 48 недель [3]. В среднем уровень устойчивого вирусологического ответа низкий, однако это лечение является независимым фактором, ассоциированным с меньшей вероятностью прогрессирования заболевания [5–7].

Для поддержания нормального функционирования печени применяются гепатопротекторы растительного происхождения и на основе аминокислот. В связи с этим к числу ценных источников биоактивных веществ относятся бетулин, выделяемый из коры березы, а также комплекс биоактивных веществ, выделяемых из лишайников рода *Cladonia* [8, 9]. Бетулин – основной компонент экстракта бересты (60–85% состава), в который, кроме него, входят лупеол, лупенон, бетулиновая кислота, олеаноловая кислота, бетулон, бетулоновый альдегид и другие соединения [10]. Противовоспалительная активность бетулина обусловлена его репаративным, антиоксидантным, противомикробным и противовирусным действием [10]. Исследования, проведенные отечественными и зарубежными учеными, показали, что бетулин обладает также антигипоксантной, гиполипидемической, противовирусной и гепатопротекторной активностью [11]. Механизм действия бетулина связан с его вирулицидным, интерферогенным, иммуномодулирующим действием. Бетулин блокирует сайт в молекуле вирусного белка, в результате чего вирус лишается возможности инфицировать другие клетки. Бетулин стабилизирует мембраны митохондрий, запускает естественный процесс апоптоза, не позволяя митохондриальной ДНК выйти из поврежденной клетки [10]. Важным фактором применения бетулина является отсутствие токсичности и побочных эффектов даже при его длительном применении и тяжелом поражении паренхимы печени [10].

Состав ягеля хорошо изучен, содержащиеся в нем вещества разделяют на первичные и вторичные [12]. Первичные лишайниковые вещества представлены в основном прочными β-полисахаридами лихенина и изолихенина. Ко вторичным лишайниковым веществам относится усниновая кислота, в большом количестве продуцирующаяся в наземной части ягеля [8, 13,14].

Биопрепарат «Бетукладин» получают путем совместной механохимической активации бетулина и слоевищ лишайников рода *Cladonia* [10,15]. Образующиеся при такой

биотехнологической переработке лишайниковые β -олигосахариды, создавая с бетулином и усниновой кислотой супрамолекулярные комплексы, повышают их биоусвояемость. Сами лишайниковые β -олигосахариды обладают высокой способностью к детоксикации внутренних сред организма [10, 14].

Таким образом, БАД «Бетукладин» обладает противовирусным, антибактериальным, гепатопротекторным, иммуномодуляторным и детоксикационными свойствами, которые могут оказать лечебное патогенетическое действие при хроническом вирусном гепатите В с дельта-агентом.

Цель исследования: изучение и обоснование применения природного комплекса «Бетукладин» в комплексной терапии хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом в условиях клинического исследования.

Материалы и методы исследования

1. Для этиологической верификации гепатитов использованы серологические и вирусологические методы исследования, в частности ИФА (иммуноферментный анализ) с применением отечественных тест-системы ЗАО «Биосервис» (Москва), ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород), «Вектогеп D - антитела-стрип» и зарубежных диагностикумов «Hoffmann La Roche», «Орженикс» и «Лабсистемс». Для выделения DNA-HBV, RNA HCV и HDV применялся метод ПЦР-диагностики (полимеразная цепная реакция).

2. Оценка эффективности комплекса «Бетукладин» проведена путем динамического контроля за уровнем следующих клинико-лабораторных параметров: гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гематокрита, общего белка и/или альбумина, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), альфа-фетопротеина (АФП), протромбинового времени (ПТВ).

3. Статистическая обработка полученных результатов проводилась путем сравнения гематологических и объективных показателей до, во время и в конце исследования через 1 год после начала приема комплекса «Бетукладин» в обеих группах, оценка полученных результатов осуществлялась с использованием критерия хи-квадрат при помощи онлайн-калькулятора *medstatistic.com*.

Пациенты контрольной группы получали стандартное лечение, основной группы – стандартное лечение и природный комплекс «Бетукладин» по 400 мг в сутки (по 2 капсулы по 100 мг 2 раза в день через 1–1,5 ч после еды, запивая достаточным количеством воды), курсами по 2 месяца с ноября 2019 г. по март 2020 г. На каждого больного по результатам комплексного обследования заполнена разработанная «Индивидуальная карта испытуемого».

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет включительно на момент предоставления письменного информированного согласия на участие в исследовании; наличие HBsAg и анти-HDV в сыворотке в течение минимум 6 последних месяцев; положительный результат ПЦР на HDV РНК в сыворотке на скрининге; пациенты с циррозом печени класса А и В по Чайлд-Пью независимо от предшествующей терапии интерферонами; пациенты без цирроза печени, у которых предшествующая терапия интерферонами была неэффективна или, по мнению врача-исследователя, в настоящий момент противопоказана; уровень АЛТ более 1 ВГН, но менее 10 ВГН; отрицательный тест на беременность по анализу мочи у женщин – участниц исследования детородного возраста.

Критерии исключения: класс печеночной недостаточности С по шкале Чайлд-Пью; наличие психических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований; туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе; тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем; беременность и период лактации.

Результаты исследования и их обсуждение. По данным системы мониторинга больных вирусными гепатитами «Регистр больных вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия)» зарегистрированы 7447 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, в том числе с дельта-агентом – 1158, из них с циррозом печени – 184, с гепатоцеллюлярной карциномой – 7, с ГЦК на фоне цирроза печени HDV-этиологии – 10. В 2019 г. в отделение для лечения больных вирусными гепатитами Якутской республиканской клинической больницы были госпитализированы 692 больных с хроническими вирусными гепатитами, из них 310 (45%) – с хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом, из которых 72% имели установленный диагноз «цирроз печени». Умерли всего за год 34 пациента, из них 29,4% – в исходе осложнений HDV-инфекции.

В целях изучения гепатопротекторных свойств природного комплекса «Бетукладин» организованы две группы. Пациенты наблюдаемых групп были сопоставимы по возрастному-половому и социальному составу. Средний возраст пациентов в основной группе – 42 года, женщин – 2, мужчин – 12; в контрольной группе средний возраст – 45 лет, женщин – 11, мужчин – 19.

Перед началом клинических испытаний БАД «Бетукладин» проведен контроль анализов крови: общий анализ крови (определены уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, СОЭ); биохимический анализ (определены общий белок и альбумин, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, общий и связанный билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза); коагулограммы (исследованы протромбиновое время, МНО); ПЦР на качественное и количественное исследование ДНК-HBV и РНК-HDV.

Далее контроль проводился после первого курса приема БАД «Бетукладин» в течение 1 месяца, через 3 месяца после первого курса приема и после второго курса приема БАД «Бетукладин» в течение 3 месяцев; ПЦР – до и после исследования.

Не были включены в результаты исследования 6 пациентов, прервавших лечение и добровольно отказавшихся от приема БАД «Бетукладин», а также 1 пациент с резким ухудшением состояния, не связанным с приемом БАД «Бетукладин».

Также учитывались субъективные данные: общее самочувствие, улучшение/ухудшение качества сна и засыпания, аппетит, появление слабости и утомляемости.

После второго курса приема «Бетукладина» у большинства пациентов основной группы (71,4%, 10 человек) отмечаются значительные улучшение общего самочувствия, увеличение работоспособности и улучшение качества сна по сравнению с контрольной группой (56,7%; табл.).

Уменьшение синдрома цитолиза в виде снижения уровня АЛТ и АСТ наблюдается у 71,4% пациентов, что значительно выше, чем в контрольной группе (40%), где у большинства пациентов отмечается тенденция к увеличению уровней АЛТ и АСТ. Также в основной группе увеличение показателя уровня гемоглобина отмечено у 64,3% больных, в контрольной группе – у 30%. В основной группе у 7 из 14 пациентов до начала приема БАД «Бетукладин» наблюдалась лейкопения. Прием БАД «Бетукладин» позволил увеличить долю больных в основной группе с нормальным содержанием лейкоцитов до 71,4% случаев (в контрольной группе через 7 месяцев она составила 40%). Отмечается уменьшение гипопроотеинемии в виде увеличения уровня общего белка, альбумина у 78,6% больных основной группы (в контрольной группе – у 20%).

Динамика изменения основных параметров в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=14)		Контрольная группа (n=30)		Критерий Хи-квадрат Пирсона	Уровень значимости df=1
	Абс.	%	Абс.	%		
Улучшение общего самочувствия, увеличение трудоспособности	10	71,4	17	56,7	0,204	$p=0,652$
Уровень трансаминаз (АСТ до 45 ед/л)	10	71,4	12	40,0	3,945	$p=0,053$
Уровень трансаминаз (АЛТ до 32 ед/л)	10	71,4	12	40,0	3,945	$p=0,053$
Повышение уровня гемоглобина	9	64,3	9	30,0	3,721	$p=0,054$
Повышение уровня лейкоцитов на фоне исходной лейкопении	10	71,4	12	40,0	0,116	$p=0,280$
Повышение уровня белковых фракций	11	78,6	6	20,0	13.812	$p<0,001$

Повышение до нормального уровня лейкоцитов отмечается в обеих группах в равной степени. Уровень лимфоцитов был в пределах нормы в обеих группах, снижаясь в контрольной группе с $1,58 \times 10^9/\text{л}$ до $1,32 \times 10^9/\text{л}$ и с $1,68 \times 10^9/\text{л}$ до $1,58 \times 10^9/\text{л}$ в основной группе. У больных основной группы на 15% и 14% увеличивались уровни гемоглобина и тромбоцитов соответственно (в контрольной группе эти показатели снижались на 4% и 13% соответственно). У пациентов основной группы отмечалось снижение уровня СОЭ с 14,2 до 10,2 мм/ч (норма до 10–15 мм/ч). В контрольной группе уровень СОЭ оставался выше нормы, колеблясь в диапазоне 20,6–17,6 мм/ч.

Отмечалась тенденция увеличения уровня АФП (маркера развития гепатоцеллюлярной карциномы) в обеих группах за время наблюдений: в основной – с 83,3 до 93,3; в контрольной – с 151,4 до 162,6 (при норме до 10 МЕ/л), оставаясь в исследуемой основной группе в 1,7–1,8 раза ниже, чем в контрольной.

На гипохолестеринемическое и сахароснижающее действие БАД «Бетукладин» указывает снижение уровня холестерина в основной группе с 4,64 до 4,49 ммоль/л (в контрольной группе – увеличение с 4,7 до 5,0 ммоль/л). Содержание глюкозы в крови больных основной группы оставалось в диапазоне 4,4–4,6 ммоль/л (в контрольной группе повышалось от 4,7 до 5,3 ммоль/л). Снижение общего и прямого билирубина отмечено у больных основной группы, в то время как у больных контрольной группы отмечено их увеличение.

После двух курсов приема БАД «Бетукладин» у 79% больных основной группы повысилась биосинтетическая активность печени, приведшая к увеличению уровня общего белка (в среднем от 74 до 80 г/л), в том числе альбумина (в среднем от 34 до 41 г/л); в контрольной группе – у 20% больных, притом что к концу 2-го месяца эти показатели снижались до 60 и 29 г/л соответственно (рис. 1).

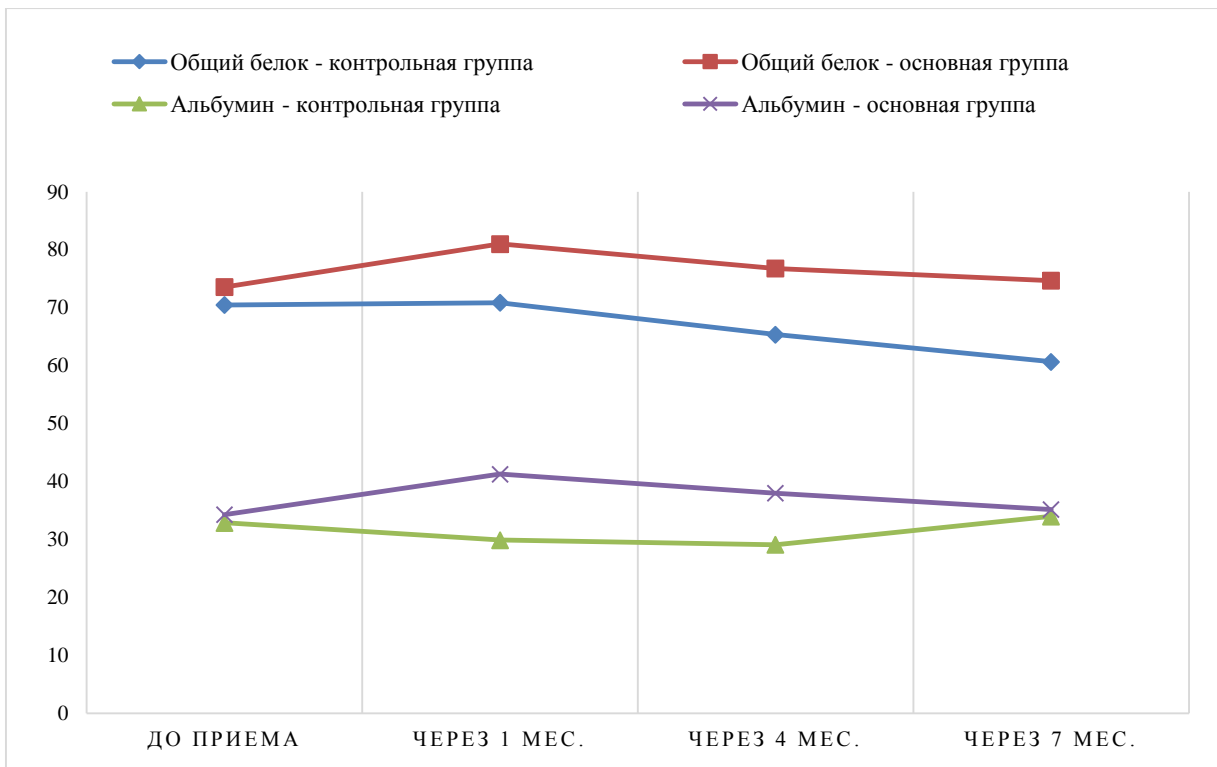


Рис. 1. Средние показатели общего белка и альбумина в исследуемых группах в динамике

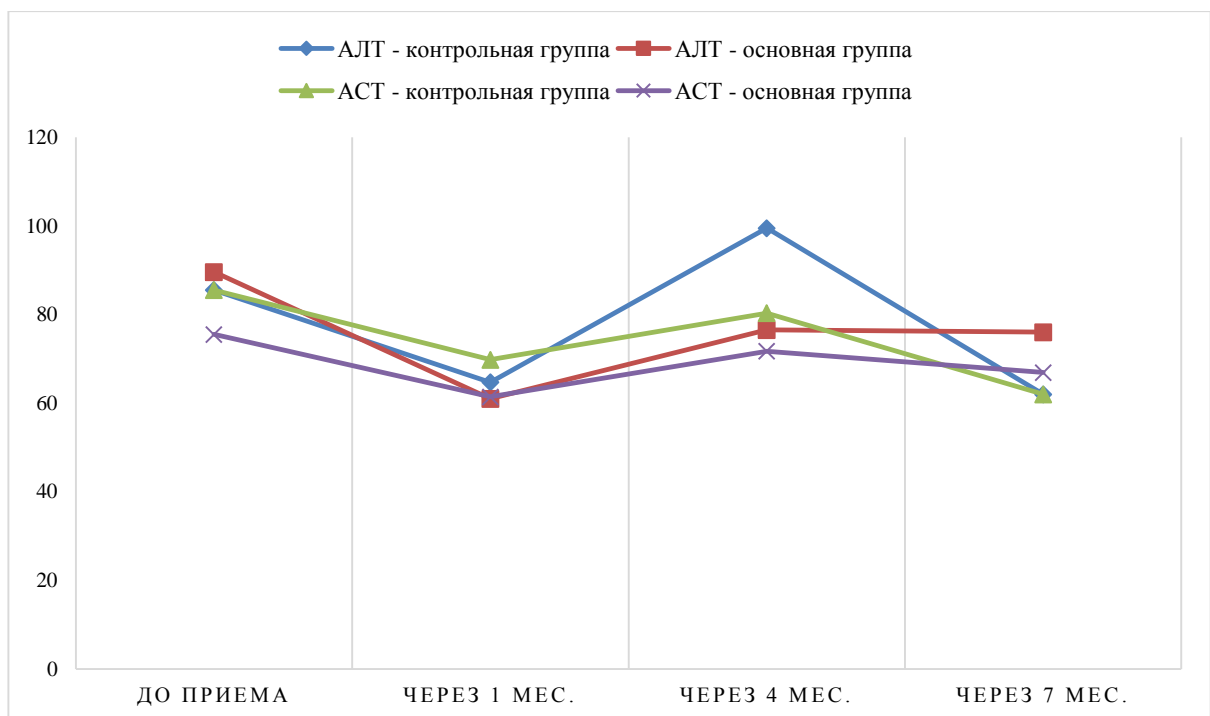


Рис. 2. Средние показатели АЛТ и АСТ в исследуемых группах в динамике

У больных основной группы показатели АЛТ и АСТ в крови снизились по сравнению с исходными данными. В контрольной группе эти показатели в период наблюдений колебались с большой амплитудой, но в конечном итоге достоверно не изменялись (АЛТ – с

98,4 до 92,2 ед/л, АСТ – с 85,5 до 84,8 ед/л), превышая у большинства пациентов нормальные значения (рис. 2).

Заключение

Таким образом, в функциональном состоянии гепатобилиарной системы у больных с вирусным гепатитом В с дельта-агентом по основным показателям клинико-лабораторных показателей крови при дополнительном приеме БАД «Бетукладин» отмечается достоверная положительная динамика по сравнению с контрольной группой.

Применение БАД «Бетукладин» повышает эффективность комплексного лечения больных вирусным гепатитом В с дельта-агентом, что проявляется в снижении синдромов цитолиза (АЛТ, АСТ), цитопении (увеличение уровня лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина), в уменьшении гипопроteinемии (увеличение уровня общего белка и альбумина), а также в улучшении общего самочувствия, увеличении трудоспособности, улучшении качества сна.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 10.
2. Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. № 7 (2). С.52-58.
3. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 160.
4. Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н. Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в Республике Саха (Якутия) // Журнал инфектологии. 2019. № 11(4). С. 79-84. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84.
5. Gilman C., Heller T., Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. World J. Gastroenterol. 2019. Vol. 25 (4567). P. 795.
6. Heidrich B., Yurdaydin C. HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. Hepatology. 2014. Vol. 60. P. 87-97.
7. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364 (322). P. 31.
8. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А. Основные группы биологически активных соединений пищевых растений. М.: ФНКЭЦГМДЛ Росздрава, 2007. С. 69-77.
9. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 384.

10. Кершенгольц Б.М. Лишайники: биотехнологии переработки, биопрепараты на их основе // LAP LAMBERT Academic Publishing. 2017. С. 100.
11. Переславцева А.В., Галайко Н.В. Бетулин как перспективный источник для получения противовирусных препаратов // Вестник Пермского научного центра. 2013. №3. С. 34-41.
12. Аньшакова В.В. Биотехнологическая механохимическая переработка лишайников рода *Cladonia*. М.: Академия естествознания, 2013. С. 115.
13. Прокопьев И.А., Порядина Л.Н., Филиппова Г.В. Содержание вторичных метаболитов в лишайниках сосновых лесов Центральной Якутии // Химия растительного сырья. 2016. № 3. С. 73-78.
14. Винокурова М.К., Евдокимова Н.Е., Павлов Н.Г. Способ применения «Ягель-Детокс» в качестве средства для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Патент РФ №2673555 от 28.11.2018.
15. Шашурин М.М., Кершенгольц Б.М. Композиция на основе бетулина и слоевищ лишайников, обладающая антибактериальным, противовирусным и детоксикационным действием // Патент РФ №2710236 от 25.12.2019.