

*Е. Н. Усыченко***К ВОПРОСУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОФИБРОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

Одесский национальный медицинский университет

ORCID 0000-0002-2973-3852

Summary. Usychenko K. M. **ON THE QUESTION OF EFFICIENCY OF ANTI-FIBROTIC THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS OF VIRAL ETIOLOGY.** - *Odessa National Medical University.* The problem of viral hepatitis is one of the urgent problems of modern health care. Special attention should be paid to treatment aimed at reducing the degree of fibrosis and preventing its further progression. The analysis of biochemical parameters of 60 patients with chronic hepatitis C (CHC) was carried out. The control group (30 patients) received traditional hepatoprotectors, the study group (also 30 people) received the drug "Bicyclol" as a means of anti-fibrotic therapy. The aim of the work is to assess the effect of the hepatoprotector Bicyclol on the progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C on the basis of the previously proposed prognostic scale. **Conclusions:** When studying the dynamics of fibrosis, positive changes were revealed - a decrease in the degree of fibrosis - in patients taking Bicyclol; in patients who did not receive anti-fibrotic treatment, there was a tendency for further progression of liver fibrosis.

Key words: chronic hepatitis C, liver fibrosis, prognostic scale, anti-fibrotic treatment, bicyclol.

Реферат. Усыченко Е. Н. **К ВОПРОСУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОФИБРОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С.** Проблема вирусных гепатитов – одна из актуальных проблем современного здравоохранения. Особого внимания заслуживает лечение, направленное на уменьшение степени фиброза и предупреждение его дальнейшего прогрессирования. Проведен анализ биохимических показателей 60 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС). Контрольная группа (30 пациентов) получала традиционные гепатопротекторы, исследуемая группа (также 30 человек) получала препарат «Бициклол» как средство противofiбротической терапии. Цель работы – оценить влияния гепатопротектора «Бициклол» на прогрессирование фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С на основании ранее предложенной прогностической шкалы. **Выводы:** При изучении динамики фиброза выявлены положительные изменения – уменьшение степени фиброза – у пациентов, принимавших «Бициклол»; у пациентов, не получавших противofiбротическое лечение, наблюдалась тенденция к дальнейшему прогрессированию фиброза печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, прогностическая шкала, противofiбротическое лечение, бициклол.

Реферат. Усыченко К. М. **ДО ПИТАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИФІБРОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С.** Проблема вірусних гепатитів – одна з актуальних проблем сучасної охорони здоров'я.

Особливої уваги заслугове лікування, спрямоване на зменшення ступеня фіброзу та попередження його подальшого прогресування. Проведений аналіз біохімічних показників 60 пацієнтів з хронічним гепатитом С (ХГС). Контрольна група (30 пацієнтів) отримувала традиційні гепатопротектори, досліджувана група (також 30 осіб) отримувала препарат «Біциклोल» як засіб протифібротичної терапії. Мета роботи – оцінити вплив гепатопротектора «Біциклोल» на прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з хронічним гепатитом С на підставі раніше запропонованої прогностичної шкали. **Висновки:** При вивченні динаміки фіброзу виявлено позитивні зміни – зменшення ступеня фіброзу – у пацієнтів, які приймали «Біциклोल»; у пацієнтів, які не отримували протифібротичне лікування, спостерігалася тенденція до подальшого прогресування фіброзу печінки.

Ключові слова: хронічний гепатит С, фіброз печінки, прогностична шкала, протифібротичне лікування, Біциклोल.

Вирусные гепатиты остаются наиболее значимой медицинской и социальной проблемой как в мире, так и в Украине вследствие значительной распространенности, высокого риска развития хронических форм заболевания, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

Вследствие общих путей передачи хронический гепатит С (ХГС) нередко ассоциируется с вирусами гепатита В и D, ВИЧ-инфекции, что существенно ухудшает прогноз заболевания и ухудшает результаты лечения. Коинфекция В+С повышает риск развития цирроза печени, печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [2].

Известно, что основной путь прогрессирования хронических гепатитов – развитие последовательных стадий фиброза печени с формированием в дальнейшем цирроза и рака печени [3].

Развитие фиброза печени сопровождается накоплением и отложением коллагена I, III, IV типов, фибронектина, эластина и других факторов. Также основой фиброза печени является активация звездчатых клеток [4].

Кроме того, фиброз печени связывают с портальными фибробластами, миофибробластами, некоторыми цитокинами, иммунными и генетическими факторами [5]. Цитокины регулируют синтез многих ферментов, определяют течение воспалительного процесса. Результатом выраженного фиброза печени является цирроз, печеночная недостаточность, портальная недостаточность [6].

Цитокин трансформирующий фактор роста (TGF-1 β) является центральным компонентом системы роста гепатоцитов, формированием фиброза и контроля апоптоза. Полифункциональный цитокин фактор некроза опухоли (TNF α) регулирует процессы воспаления, стимулирует фагоцитарную и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и участвует в регуляции апоптоза. В развитии фиброза печени важнейшую роль играет ренин-ангиотензиновая система.

В последние годы получены данные о возможности регрессии фиброза печени, возможно, и цирроза печени. В исследованиях ряда авторов показаны особенности механизмов фиброза, репарации и их регуляции при различных заболеваниях печени [7]. Целью противовирусной терапии ХГС является достижение устойчивого вирусологического ответа, который служит основой профилактики прогрессирования заболевания печени, предупреждения развития цирроза и его осложнений [8].

Современные возможности терапии ХГС с использованием препаратов прямого противовирусного действия позволяют получить устойчивый вирусологический ответ у 73,56% с первым генотипом вируса [9].

При хроническом гепатите В (ХГВ) противовирусные препараты подавляют репликацию вируса, однако, после отмены препаратов отмечается рецидив болезни. Это связано с персистенцией кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса в клетках печени [8]. В связи с этим разрабатываются новые препараты, воздействующие на разные этапы жизненного цикла вируса гепатита В. Необходимо подчеркнуть, что противовирусные препараты для лечения ХГВ не обладают достаточной эффективностью в сравнении с

препаратами прямого противовирусного действия для лечения гепатита С.

Специфические противовирусные средства, применяемые в терапии ХГС и ХГВ, обладают различной эффективностью, но не оказывают антифибротического действия. В качестве противофибротической терапии используют различные схемы с использованием антиоксидантов и гепатопротекторов. Установлено, что у больных ХГС, получавших гепатопротектор «Бициклол» после курса противовирусной терапии, наблюдается нормализация печеночных проб, а также уменьшение фибротических изменений в печени [10].

Целью настоящей работы является оценка влияния гепатопротектора «Бициклол» на прогрессирование фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С на основании ранее предложенной прогностической шкалы.

Материалы и методы. Было обследовано в динамике 60 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в возрасте от 30 до 75 лет. В исследование не включались пациенты с коинфекцией с вирусами В и D, с признаками цирроза печени (F4 по шкале METAVIR), а также лица, употребляющие наркотические вещества и алкоголь. Все пациенты завершили полный курс препаратами прямого противовирусного действия. На момент окончания курса специфической терапии установлена степень фиброза F1- у 20 человек, F2 – у 24 человек, F3 – у 16 человек.

Пациенты методом случайной выборки были рандомизированы на 2 группы. Первая группа пациентов получала традиционные гепатопротекторы, придерживалась принципов правильного питания. Вторая группа пациентов получала препарат «Бициклол» по 1 таблетке 3 раза в сутки на протяжении 3 месяцев.

Регламент проведенного проекта одобрен этическим комитетом по биоэтике Одесского национального медицинского университета (протокол №179 от 19.11.2010 года).

Степень выраженности структурных изменений печени (стадия фиброза) оценивалась при помощи неинвазивной методики Fibrotest, являющейся альтернативой пункционной биопсии печени [11]. В основе методики – математические формулы, которые являются интеллектуальной собственностью компании-разработчика. Включенные в Fibrotest биохимические показатели определяют те молекулярные соединения, которые участвуют в патофизиологии процесса образования внеклеточного матрикса или являются активаторами фиброгенеза. Оцениваются такие биохимические показатели как альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А-1, общий билирубин, ГГТП, АлАт. Алгоритм включает также данные о весе, росте, возрасте и пол пациента. Результат оценивается как степень фиброза печени по шкале METAVIR. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.1.

Результаты их обсуждение

Препарат «Бициклол» является гепатопротектором, его основное действующее вещество способствует снижению повышенной активности печеночных трансаминаз при гепатитах различной этиологии. Под действием «Бициклола» а восстанавливаются патоморфологические нарушения структуры печеночной ткани. «Бициклол» угнетает продукцию ФНО α активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. «Бициклол» подавляет окислительную активность, вызванную нарушением функции митохондрий, что предупреждает некроз и апоптоз гепатоцитов. «Бициклол» также тормозит апоптоз гепатоцитов, стимулированный ФНО α и цитотоксическими Т-клетками, приводя к восстановлению повреждений ядра и ДНК гепатоцитов.

В исследованиях *in vivo* на модели повреждения печени ацетаминофеном было продемонстрировано, что введение «Бициклола» существенно уменьшает степень повреждения гепатоцитов, что выражается в снижении активности АЛТ и АСТ - маркеров некроза гепатоцитов, уменьшении высвобождения цитохрома С и апоптоз-индуцирующих факторов из митохондрий, а также предупреждении дефрагментации ДНК.

Все пациенты второй группы, которые получали препарат «Бициклол», не отмечали каких-либо существенных признаков изменения самочувствия, то есть случаев появления побочных эффектов не отмечалось.

После завершения полного курса специфической терапии препаратами прямого противовирусного действия у всех пациентов отмечалась нормализация показателей цитолиза. Сравнительный анализ активности цитолитического процесса представлен в таблице 1.

Таблица 1

Биохимические показатели цитолиза пациентов исследуемой и контрольной группы

Показатели	Больные ХГС после завершения курса противовирусного лечения, n=60	Больные ХГС (1 группа) через 6 месяцев	Больные ХГС (2 группа) через 6 месяцев
Общий билирубин, мкмоль/л	12,11 ± 0,91*	13,41 ± 0,4	12,81 ± 0,7
АлАт, ммоль/л	0,47 ± 0,23*	0,53 ± 0,36	0,48 ± 0,38
АсАт, ммоль/л	0,34 ± 0,14*	0,38 ± 0,28	0,33 ± 0,26
Общий белок, г/л	74,25 ± 0,62*	72,33 ± 0,45	73,26 ± 0,58
Альбумины, г/л	43,74 ± 0,66*	42,56 ± 0,52	44,58 ± 0,49
Глобулины, г/л	30,38 ± 0,18*	29,45 ± 0,14	31,29 ± 0,21

* - разница показателей статистически достоверна ($p \leq 0,05$)

Как видно из представленной таблицы, разница показателей до начала лечения и после завершения полного курса противовирусной терапии статистически достоверна ($p \leq 0,05$). На фоне лечения препаратом «Бициклол» показатели цитолиза у всех пациентов оставались в пределах нормы. Статистически достоверной разницы биохимических показателей у пациентов, принимавших противофибротическое лечение, и у пациентов без такового не обнаружено. У отдельных пациентов, которые не принимали препарат «Бициклол», отмечалось кратковременное повышение уровня трансаминаз.

Для оценки динамики фиброза печени у пациентов в исследуемой и контрольной группе, количество пациентов с определенной степенью фиброза было одинаковым - F1 (по 10 человек), F2 и F3 (по 12 и по 8 человек соответственно).

Таблица 2

Динамика фибротических изменений печени у пациентов с ХГС

Количество больных с различной степенью фиброза	Пациенты, не получавшие противофибротическую терапию		Пациенты, получавшие «Бициклол»	
	После окончания противовирусной терапии	Через 6 месяцев	После окончания противовирусной терапии	Через 6 месяцев
F0	-		-	8
F1	10	5	10	9
F2	12	17	12	8
F3	8	8	8	5

В наших предыдущих работах была предложена шкала для прогностической оценки скорости прогрессирования фиброза печени (22). У пациентов были выявлены определенные генотипы IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A), TNF α (G308A), которые ассоциировались с определенной степенью фиброза печени. На основании выявленных корреляционных связей была предложена прогностическая шкала для оценки индивидуального риска скорости прогрессирования фиброза печени. Были выделены «протективные» генотипы, которые были обнаружены преимущественно у больных со степенью фиброза F0-F1, а также «профибротические» генотипы которые были обнаружены преимущественно у больных со степенью фиброза F3. Каждый «протективный» генотип был закодирован как +1 балл, каждый «профибротический» - как -1 балл. Производилось суммирование всех баллов, чем больше была сумма всех баллов, тем выше индивидуальный риск высокой скорости прогрессирования фиброза печени.

У пациентов 1 группы, которые не принимали противофибротической терапии,

степень фиброза печени была без изменений. Среди них только у 5 человек риск быстрого прогрессирования фиброза печени был оценен как «-2», то есть низкий по предложенной прогностической шкале. У отдельных пациентов (5 человек со степенью фиброза F1) отмечалась отрицательная динамика результатов Fibrotest. У этих пациентов риск быстрого прогрессирования фиброза печени был оценен как «+3», то есть высокий по предложенной прогностической шкале.

У пациентов, которые получали препарат «Бициклол» в качестве противofiбротического средства, наблюдалась положительная динамика результатов Fibrotest. У 8 пациентов с минимальной степенью фиброза после 3 месяцев терапии диагностирована степень фиброза F0, у 6 человек риск быстрого прогрессирования фиброза печени был оценен как «-2» или «-3», то есть низкий по предложенной прогностической шкале. У 7 пациентов со средней степенью фиброза (F2) также отмечалось обратное развитие морфологических изменений – стадия фиброза F1, из них у 5 человек риск быстрого прогрессирования фиброза печени был оценен как «-2» или «-1», то есть низкий по предложенной прогностической шкале. У пациентов с выраженной степенью фиброза отмечался медленный регресс морфологических изменений – только у 3 пациентов отмечалось уменьшение степени фиброза с F3 до F2, среди них у 2 человек риск быстрого прогрессирования фиброза печени был оценен как «+2», то есть высокий по предложенной прогностической шкале.

Таким образом, использование гепатопротектора «Бициклол» на протяжении 3 месяцев обеспечивает снижение цитолиза в печени, сопровождается уменьшением выраженности фиброза, а у некоторых пациентов – обратным его развитием. Применение предложенной прогностической шкалы позволяет оценить необходимость раннего назначения противofiбротической терапии.

Выводы

1. После успешного завершения противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом с выраженным фиброзом печени (стадия F3), как правило, не отмечается спонтанного регресса фибротических изменений в печени, кроме того, у некоторых пациентов отмечается прогрессирование фиброза после прекращения репликации вируса.

2. При изучении динамики фиброза выявлены следующие изменения – уменьшение степени фиброза – у пациентов, принимавших «Бициклол».

3. У пациентов, не получавших противofiбротическое лечение, наблюдалось дальнейшее прогрессирование фиброза печени.

4. Использование индивидуальной прогностической шкалы на основании генетических маркеров позволяет оценить индивидуальный риск быстрого прогрессирования фиброза печени и своевременно начать противofiбротическую терапию.

Литература

1. Актуальные вопросы организации оказания медицинской помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами / Никитин И.Г., Чуланов В.П., Андреева К.В. и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016. №1. С.4-14.

2. Федорченко С. В. Коинфекция HCV/HBV: монография. Киев: ВСИ «Медицина»; 2018. – 120 с.

3. Фиброз печени / В. Т. Ивашкин, Ч.С. Павлов. М.: - ГЭОТАР Медиа, 2011. - 168 с.

4. Friedman L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: concept to treatment. Journal of Hepatology. 2015;№62:Р. 15-25. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.039.

5. Фиброз печени и маркеры функции эндотелия у пациентов с метаболическим синдромом и ранними нарушениями углеводного обмена / Чеснокова Л.В., Петров И.М., Сидорова Е.А. и др. // РЖГГК. 2014. №6. С.45-50.

6. Физиологическая система соединительной ткани: от физиологии к патологии / Бережная Н.М. Аллергология и иммунология. 2014. Т. 5, №3. С.165-167.

7. Reversibility of liver fibrosis / Pellicoro A., Ramachandran P., Iredale J. Fibrogenesis Tissue Repair. 2012. №6. С. 26. doi:10.1186/1755-1536-5-S1-S26.

8. Гепатит С стал излечим. Гепатит В – следующий? Чуланов В. П., Зуева А. П., Костюшев Д. С. и др.. Терапевтический архив. 2017. №11. С. 4-13

DOI:10.17116/terarkh201789114-13

9. Порівняльна характеристика ефективності різних схем лікування гепатиту С / Мороз Л. В., Алхазов Ю, Абдуллаєва Н. та інші // Гепатологія. 2017. №3. С. 7-11.

10. Усиченко К. М., Усиченко О.М. Модель прогнозування прогресування фіброза печини на основі біохімічних і генетичних критеріїв у больних хронічним гепатитом С / Georgian medical news— 2020. - №11 (308). – С. 63-67.

11. Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени / Архив внутренней медицины. – 2012. - №3(5). – С.

References

1. Topical issues of the organization of medical care for patients with chronic viral hepatitis / Nikitin I.G., Chulanov V.P., Andreeva K.V. et al. // Epidemiology and infectious diseases. - 2016. - No. 1. – P. 4 -14

2. Fedorchenko S.V. HCV / HBV coinfection (monograph).- Kiev: VSI Medicine; 2018 .-- 120 p.

3. Fibrosis of the liver / V.T. Ivashkin, Ch.S. Pavlov.- М .: GEOTAR Media, 2011 .-- 168 p.

4. Friedman L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: concept to treatment // J. Hepatology. -2015. - № 62 - P. 15-25. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.039.

5. Liver fibrosis and markers of endothelial function in patients with metabolic syndrome and early disorders of carbohydrate metabolism / Chesnokova LV, Petrov IM, Sidorova EA. et al. // RZhGGK. -2014.- No. 6. P. 45-50.

6. Physiological system of connective tissue: from physiology to pathology / Berezhnaya N.M. //Allergology and Immunology. - 2014.- Vol. 5, N 3.- P. 165 - 167.

7. Reversibility of liver fibrosis / Pellicoro A., Ramachandran P., Iredale J. Fibrogenesis // Tissue Repair. - 2012. - №6. - P. 26; doi:10.1186/1755-1536-5-S1-S26.

8. Hepatitis C has become curable. Is hepatitis B next? /Chulanov V. P., Zueva A. P., Kostyushev D. S. et al. // Therapeutic archive. - 2017. - N 11.- P. 4 -13 DOI: 10.17116 / terarkh201789114-13

9. Comparative characteristics of the effectiveness of different treatment regimens for hepatitis C / Moroz L. V., Alkhazov Yu, Abdullaeva N. et al. // Hepatology.- 2017.- №3. - P. 7 - 11.

10. Usichenko KM, Usichenko OM Model for predicting the progression of liver fibrosis based on biochemical and genetic criteria in patients with chronic hepatitis C / Georgian medical news— 2020. - №11 (308). - P. 63-67.

11. Vialov S.S. Screening methods for detecting liver fibrosis / Archives of Internal Medicine. - 2012. - №3 (5). – P. 16-21

Робота надійшла в редакцію 01.10.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування