

# = НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ =

## ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИФІБРОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ДО І ПІСЛЯ ЗАВЕРШЕННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

І.Я. Господарський, Н.М. Гаврилюк, О.В. Прокопчук

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,  
м. Тернопіль, Україна

Проведене вивчення динаміки показників фіброзування у печінці у 27 хворих на хронічний гепатит С без ознак цирозу після завершення противірусної терапії, а також – у 10 хворих, які не отримували противірусних засобів. Виявлене суттєве пришвидшення нормалізації показників функції печінки, зниження індексу запалення, а також фібротичних змін у печінці, зумовлених вірусом гепатиту С у пацієнтів, які отримували біциклол.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, фіброз печінки, протифіброзна терапія.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОФИБРОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ДО И ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

И.Я. Господарский, Н.М. Гаврилюк, О.В. Прокопчук.

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевського, г. Тернополь, Украина

Проведено изучение динамики показателей фиброзирования в печени у 27 больных хроническим гепатитом С без признаков цирроза после завершения противовирусной терапии, а также у 10 больных, которые не получали противовирусных средств. Выявлено существенное ускорение нормализации показателей функции печени, снижение индекса воспаления, а также фибротических изменений в печени, обусловленных вирусом гепатита С, у пациентов, получавших бициклол.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, фиброз печени, противофиброзная терапия.

## COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF ANTIFIBROTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C BEFORE AND AFTER COMPLETION OF ANTIVIRAL TREATMENT

Ya. Hospodarsky, N.M. Havruliuk, O.VOL. Prokopchuk

Ternopil state medical university named after I.Y.Horbachevsky, Ternopil, Ukraine

The study of fibrotic process dynamics in the liver of 27 patients with chronic hepatitis C without cirrhosis signs after completion of antiviral therapy, as well as in 10 patients without antiviral treatment, has been conducted. A significant acceleration of liver function normalization, reduction of inflammatory index and fibrotic alterations induced by hepatitis C virus have been determined in the patients who had taken bicyclol.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, liver fibrosis, antifibrotic treatment.

**Вступ.** За даними ВООЗ, близько 1 млрд. людей у світі інфіковані вірусами гепатитів В або С [1, 2]. Враховуючи значну розповсюдженість і часті несприятливі наслідки цих інфекцій, проблема їх терапії є важливим завданням практичної охорони здоров'я [2, 3].

До недавнього часу основними засобами етіотропної терапії для таких пацієнтів були препарати інтерферону (ІФН) [2]. При застосуванні ustalених схем лікування, основу яких складали препарати пегільованого інтерферону, забезпечували високу частоту виліковування пацієнтів з різними генотипами вірусу – аж до 85-90% при назначенні потрібної терапії [4]. Але як виявилось сьогодні, чи не основний позитивний ефект від тривалого застосування препаратів інтерферону полягав у потужному протифіброзному впливі. Доведено, що таке лікування забезпечувало регрес явищ фіброзу у значної частини хво-

рих [5, 6, 7], особливо у випадку своєчасної діагностики гепатиту і короткого часового проміжку між формуванням хронічного процесу у печінці та початком інтерферонотерапії.

Поява принципово нових безінтерферонових схем лікування забезпечила безпрецедентне зростання частоти виліковування при різкому зниженні частоти побічних ефектів і скороченні тривалості лікування. Але при цьому виявилось, що новітні етіотропні засоби, зокрема – інгібітори протеаз і полімераз, практично позбавлені протифіброзного впливу. Саме тому проблема моніторингу змін у печінці після завершення протівірусної терапії та можливості корекції таких змін знову набули актуальності.

У випадку досягнення стійкої вірусологічної відповіді дуже часто пацієнт виходить з поля зору лікаря-інфекціоніста, а фіброзні зміни у печінці залишаються і продовжують прогресувати. У першу чергу це стосу-

ється хворих з вираженим фіброзом. Нажаль, на сьогодні не існує єдиної стратегії лікування таких пацієнтів. Одним із розповсюджених варіантів є тактика вичікування. Проте такий підхід не забезпечує позитивного клінічного і лабораторного ефекту, у той же час має суттєві недоліки, особливо при наявності супутніх захворювань і станів – цукрового діабету, метаболічного синдрому, ожиріння, патології щитоподібної залози тощо [5, 6, 7].

Саме тому у більшості таких випадків призначають найрізноманітніші схеми лікування на основі гепатопротекторів. У деяких з них (біофлавоноїдні препарати) є доведений вплив на цитоліз, у інших – ще й виражений вплив на фібротичні процеси і баланс цитокінів (амінокислотні гепатопротектори, урсодезоксихолева кислота). Натомість є дані про те, що застосування деяких гепатопротекторів метаболічного ряду жодним чином не впливає на фібротичні процеси у печінці або навіть можуть їх пришвидшити [8-14].

З метою дослідження протифіброзного впливу гепатопротекторів у хворих на хронічний гепатит С до і після завершення противірусного лікування ми вивчали результати призначення гепатопротекторного препарату біцикллол.

#### **Матеріали і методи.**

Нами було обстежено в динаміці 27 пацієнтів (віком від 21 до 68 років) з хронічним гепатитом С без ознак цирозу та супутньої патології печінки та жовчовивідних шляхів, які завершили курс противірусної терапії і мали

встановлений рівень фіброзу F2-F3. Пацієнти за випадковим принципом були рандомізовані на дві групи. Перша група (15 чоловік) спостерігалася протягом 3 місяців. Пацієнти другої групи (12 осіб) отримували біцикллол по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 3 місяців перорально.

Критеріями включення пацієнтів у 1-у і 2-у групи дослідження були:

- Завершення повного курсу противірусного лікування з приводу хронічного гепатиту С, за умови відсутності реплікації вірусу С протягом 6 місяців після завершення лікування;
- рівень фіброзу F2-F3 на час завершення противірусної терапії;
- наявність цитолітичного синдрому (АлАТ не нижче 40 Од).

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були:

- наявність цирозу печінки;
- наявність тяжких супутніх соматичних чи психічних захворювань;
- використання наркотичних засобів або зловживання алкоголем;
- коінфекція HBV або HVI.

Окрім того, 10 пацієнтів з хронічним гепатитом С та аналогічним рівнем фіброзу (3-я група), які з немедичних причин не отримували противірусного лікування, теж отримували біцикллол протягом 3 місяців за вказаною вище схемою.

Критеріями включення пацієнтів у 3-ю груп дослідження були:

- відсутність в анамнезі противірусного лікування інтерферонами чи безінтерфероновими противірусними засобами;

- рівень фіброзу F2-F3 на час обстеження;
- наявність цитолітичного синдрому (АлАТ не нижче 40 Од).

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були:

- наявність цирозу печінки;
- наявність тяжких супутніх соматичних чи психічних захворювань;
- використання наркотичних засобів або зловживання алкоголем;
- коінфекція HBV або ВІЛ.

Пацієнтам проводили комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження на початку лікування і через 3 місяці. Біохімічні показники функції печінки визначали загальноприйнятими методами, HCV-RНК – методом полімеразної ланцюгової реакції, рівень фіброзу – за допомогою фібротесту та еластографії методом зсувної хвилі (ARFI) з оцінкою щільності 7 печінкових сегментів за допомогою апарата Siemens [12].

### Результати та обговорення

Відомо, що біциклол має виражений гепатопротекторний і мембраностабілізуючий вплив, здебільшого – за рахунок блокування продукції прозапальних цитокінів. Він пригнічує продукцію фактора некрозу пухлини (ФНП) активними нейтрофілами, купферовими клітинами та макрофагами, а також виводить із клітин вільні радикали. Таким чином, біциклол пригнічує окислювальне напруження, викликане порушенням функції печінкових мітохондрій, що попереджує некроз та апоптоз у гепатоцитах. Дослідженнями також доведено, що він затримує апоптоз гепатоцитів, стиму-

льований фактором некрозу пухлини та цитотоксичними Т-лімфоцитами. Лише в останні роки розпочалося вивчення впливу цього препарату на процеси фіброзування у печінці, але нажаль таких досліджень дуже мало і загалом вони достатньо фрагментарні [14-17].

Застосування біциклолу переносилося добре, побічних ефектів при його прийомі не спостерігалось у жодного з пацієнтів, що загалом відповідає даним літератури [18, 19].

При порівнянні лабораторних показників функції печінки у хворих до лікування (табл. 1) можна відзначити відсутність достовірної різниці по всіх досліджуваних показниках ( $P > 0,05$ ). Протягом усього часу спостереження концентрація білірубіну суттєво не змінювалася в усіх групах обстежених. Що стосується активності сироваткових трансаміназ, то спостерігалось суттєве зниження цих показників у більшості хворих усіх трьох груп. У хворих 1-ї групи виявлене вираження активності АлАТ ( $P < 0,05$ ) і АсАТ ( $P < 0,05$ ). У 2-й групі (застосування біциклолу) ці показники теж зменшувалися. Проте після терапії біциклолом показники активності АлАТ ( $P < 0,05$ ) і АсАТ ( $P > 0,05$ ) були нижчими, ніж у пацієнтів, які не отримували лікування.

У той же час, зниження активності цитолізу у пацієнтів, які не отримували противірусної терапії, під впливом біциклолу достовірно зменшилося, хоча і не досягло нормальних показників, зважаючи на продовження активної реплікації HCV ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 1.

## Динаміка лабораторних показників функції печінки до і після лікування

Група	Білірубін, мкмоль/л		АлАТ		АсАТ	
	до лікування	через 3 міс.	до лікування	через 3 міс.	до лікування	через 3 міс.
1-а, n=15	19,4± 2,1	18,2± 1,1	54,3± 6,2	42,3± 2,1 <sup>+</sup>	47,8± 7,8	29,3± 2,2 <sup>+</sup>
2-а, n=12	20,2± 4,4	21,0± 1,7	58,5± 7,9	30,4± 2,1 <sup>**</sup>	51,7± 6,8	23,4± 3,3 <sup>+</sup>
3-я, n=10	21,9± 3,3	19,2± 1,1	88,9± 6,7* **	66,7± 3,3 <sup>+ **</sup>	75,8± 5,6* **	55,6± 2,0 <sup>+ **</sup>

Примітки:

1. <sup>+</sup> – достовірність різниці з показником до лікування ( $P < 0,05$ );
2. <sup>\*</sup> – достовірність різниці з показником у 1-й групі ( $P < 0,05$ );
3. <sup>\*\*</sup> – достовірність різниці з показником у 2-й групі ( $P < 0,05$ ).

Після проведеного курсу протівірусного лікування у пацієнтів активність цитолітичного процесу, а відповідно – індекс активності – продовжував достовірно знижуватися протягом 3-місячного періоду спостереження ( $P < 0,05$ ). Але індекс фіброзу при цьому суттєво не змінювався ( $P > 0,05$ ). Більше того, у 5 пацієнтів (33,3% популяції) спостерігалось наростання фібротичних явищ, що підтверджується спостереженнями інших дослідників [20]. На відміну від інтерферонів, безінтерферонова протівірусна терапія не забезпечує регресу фіброзу. Якщо при мінімальних проявах фібротичних явищ у печінці (F1) часто спостерігають їх регрес, то у випадку виражених змін (F2-3, F3) процес їх прогресування триває навіть після елімінації вірусу, хоча і з меншою швидкістю.

Натомість у пацієнтів, які отримували біциклол (2-а група), індекс активності знижувався суттєво швид-

ше, ніж у пацієнтів 1-ї групи ( $P < 0,05$ ). Причому у цих хворих ще й достовірно зменшився індекс фіброзу – з  $0,65 \pm 0,03$  до  $0,46 \pm 0,04$  ( $P < 0,05$ ). Із 12 обстежуваних пацієнтів зниження індексу фіброзу спостерігали у 9 хворих, у 3 він залишився практично незмінним.

У хворих 3-ї групи біциклол гальмував процес прогресування явищ фіброзування у печінці, незважаючи на продовження реплікації вірусу в організмі (табл. 2).

Зміни і тенденції щодо фіброзування, виявлені методом фібротесту, були підтвержені методом еластографії зсувної хвилі (табл. 3). Визначення щільності зсувної хвилі продемонструвало достовірне зниження індексу фіброзу у пацієнтів 2-ї групи, які приймали протягом 3 місяців біциклол після успішного завершення протівірусної терапії ( $P < 0,05$ ).

У той же час, відсутність прийому протифіброзних засобів супроводжу-

Таблиця 2.

**Показники рівня фіброзу і активності запального процесу у печінці в обстежуваних пацієнтів до і після лікування**

Група	Індекс фіброзу, F		Індекс активності, A	
	до лікування	через 3 міс.	до лікування	через 3 міс.
1-а, n=15	0,61±0,05	0,67±0,03	0,35±0,04	0,21±0,02 <sup>+</sup>
2-а, n=12	0,65±0,03	0,46±0,04 <sup>**</sup>	0,31±0,06	0,10±0,02 <sup>**</sup>
3-я, n=10	0,65±0,03	0,58±0,04 <sup>**</sup>	0,71±0,06 <sup>**</sup>	0,40±0,05 <sup>**</sup>

Примітки:

1. <sup>+</sup> – достовірність різниці з показником до лікування (P < 0,05);
2. <sup>\*</sup> – достовірність різниці з показником у 1-й групі (P < 0,05);
3. <sup>\*\*</sup> – достовірність різниці з показником у 2-й групі (P < 0,05).

валася тенденцією до поглиблення індексу фіброзу, навіть за умови успішної елімінації вірусу гепатиту С (P > 0,05).

Таким чином, застосування гепатопротекторного препарату біциклол протягом трьох місяців забезпечує суттєве зниження інтенсивності цитолізу в печінці і супроводжується зменшенням індексів активності та фіброзу у більшості пацієнтів, які за-

вершили курс противірусного лікування. У пацієнтів з активним інфекційним процесом протифіброзний ефект біциклолу суттєво менший.

**Висновки**

1. Після успішного завершення противірусного лікування у хворих на гепатит С з вираженим фіброзом, як правило, не відбувається спонтанного регресу фібротичних явищ у печінці. Більше того, у час-

Таблиця 3.

**Показники рівня фіброзу і активності запального процесу у печінці в обстежуваних пацієнтів до і після лікування**

Група	Щільність печінкової паренхіми, м/с		Індекс фіброзу, F	
	до лікування	до лікування	до лікування	через 3 міс.
1-а, n=15	1,52±0,05	1,66±0,05	F3	F3
2-а, n=12	1,56±0,05	1,26±0,05 <sup>**</sup>	F3	F1-2
3-я, n=10	1,60±0,05	1,54±0,05 <sup>**</sup>	F3	F2-3

Примітки:

1. <sup>+</sup> – достовірність різниці з показником до лікування (P < 0,05);
2. <sup>\*</sup> – достовірність різниці з показником у 1-й групі (P < 0,05);
3. <sup>\*\*</sup> – достовірність різниці з показником у 2-й групі (P < 0,05).

- тини пацієнтів фіброз продовжує прогресувати.
2. Застосування біциклолу у хворих на гепатит С, які завершили курс противірусного лікування, сприяє нормалізації показників печінкових ферментів, зникненню лабораторних проявів цитолітичного синдрому.
  3. При вивченні показників фібротесту виявлено достовірно швидше зниження індексу запалення та індексу фіброзу у тих пацієнтів, які протягом 3 місяців після завершення противірусного лікування, отримували біциклол.
  4. Застосування біциклолу у пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією, які не пройшли курс противірусної терапії, значно менш ефективно, ніж після елімінації вірусу. Проте воно може бути використане, як варіант стримування прогресування фібротичних процесів за умов, коли застосування противірусних препаратів з різних причин неможливе.

## Література

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus // *Clin. Microbiol. Infec.* – 2011. – Vol. 17 (2)., P. 107–115.
2. Armstrong G.L., Wasley A., Simard E.P. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002 // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144. – P. 705–714.
3. Mangia A., Santoro R., Copetti M. Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59 (2). – P. 21-8.
4. Hsu Y.C., Lin J.T., Ho H.J. et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients // *Hepatology.* – 2013. – Oct 12. doi: 10.1002.
5. Faustini A., Colais P., Fabrizi E. et al. Hepatic and extra-hepatic sequelae, and prevalence of viral hepatitis C infection estimated from routine data in at-risk groups // *BMC Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 97.
6. Господарский И.Я., Вольнец К.В., Грушко В.В. Особенности лечения больных гепатитом В и С при сопутствующей криоглобулинемии // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2013. - № 12. – С. 34-37.
7. Ivanov A.V., Bartosch B., Smirnova O.A. HCV and Oxidative Stress in the Liver // *Viruses.* – 2013. – Vol. 5 (2). – P. 439–469.
8. Hawke R.L., Schrieber S.J., Soule T.A. Silymarin Ascending Multiple Oral Dosing Phase I Study in Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C // *J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 50 (4): – P. 434–449.
9. Reddy K.R., Belle S.H. Rationale, challenges, and participants in a Phase II trial of a botanical product for chronic hepatitis C // *Clin. Trials.* – 2012. – Vol. 9 (1). – P. 102–112.
10. Колесникова Е. В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? // *Сучасна гастроентерологія.* - 2014. - № 2 (76) – С. 85-94.
11. Paris A.J., Snapir Z., Christopherson C.D. A Polymorphism that Delays Fibrosis in Hepatitis C Promotes Alternative Splicing of AZIN1, Reducing Fibrogenesis // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54(6). – P. 2198–2207.

12. Pharmacological therapy of non-alcoholic steatohepatitis / Ratzin et al. // *Clin.Liver Dis.* - 2009. - Vol. 13 (4). - P. 667-688.
13. Duong FH, Christen V, Filipowicz M, Heim MH. S-Adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro // *Hepatology.* - 2006. - Vol. 43 (4). - P. 796-806.
14. Лиознов Д.А., Гейвандова Н.И., Морозов В.Г. Оценка эффективности оригинального гепатопротекторного препарата Бициклोल у больных хроническим вирусным гепатитом С // *Український медичний часопис.* - 2014. - № 6 (104) . - С. 14-17.
15. Yao G.B., Ji Y.Y., Wang Q.H. A randomized doubleblind controlled trial of bicyclol treatment of hepatitis B // *Chin. J. New Drug Clin. Rem.* — 2002. — Vol. 21. — P. 457-462.
16. Min Li, Geng Liu. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- $\alpha$  release in concanavalin A-induced liver in mice by bicyclol // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10. — P. 1775-1779.
17. Yao G.B., Xu D.Z., Lan P. Efficacy and safety of Bicyclol in treatment of 2200 chronic viral hepatitis // *Chin. J. New Drug Clin. Rem.* — 2005. — Vol. 24. — P. 421-425.
18. Yi J., Li W., Xiong Y. Противофибротический эффект препарата Бициклोल у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В // *Бициклोल – оригинальный препарат для лечения хронических гепатитов.* — Киев, 2007.
19. Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. – *Med. Ultrason.* – 2017. – Vol. 31; N. 19 (1). – P. 23-31.