

## НОВІ РЕАЛІЇ АНТИФІБРОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Ж.Б. Клименко

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», м. Київ, Україна

**Зв'язок з авторами:** Клименко Жанна Борисівна, к.м.н., старший науковий співробітник відділу вірусних гепатитів інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України; тел. 097-551-89-03; e-mail: annazh999@gmail.com.

Оцінена динаміка показників фіброзування у печінці у 98 хворих на хронічний гепатит С після проведеної їм противірусної терапії. В результаті досліджень методами фібротесту та еластографії печінки досягнуто зменшення показників індексу фіброзу після проведеного курсу лікування трициклолом, що дозволяє рекомендувати даний препарат у комплексній терапії лікування ХГС.

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

## НОВЫЕ РЕАЛИИ АНТИФИБРОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Ж.Б. Клименко

ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского АМН Украины», г. Киев, Украина

Оценена динамика показателей фиброза печени у 98 больных хроническим гепатитом С после проведения им противовирусной терапии. В результате исследований методами фибротеста и эластографии печени достигнуто уменьшение показателей индекса фиброза после проведенного курса лечения трициклолом, что позволяет рекомендовать данный препарат в комплексной терапии лечения ХГС.

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

## NEW REALITIES OF ANTIFIBROTIC THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Z. Klymenko

SE «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashewskiy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Dynamics of liver fibrosis indices has been assessed in 98 patients with chronic hepatitis C after antiviral therapy. As a result of research by the methods of fibrotest

and liver elastography, a decrease in liver fibrosis index after a course of treatment with tricyclole has been achieved, which allows recommending this drug in the complex therapy of chronic hepatitis C.

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

**Вступ.** У зв'язку з непохитним ростом частоти вірусних захворювань печінки, які характеризуються прогресуючим перебігом і несприятливим медико-соціальним прогнозом, зростає актуальність питань оптимізації базисної фармакотерапії при хронічному гепатиті С (ХГС). Комбіновані схеми лікування ХГС з включенням препаратів інтерферонового ряду (так званим «золотим стандартом», який застосовувався до недавнього часу) були недостатньо ефективними, мали високу частоту побічних ефектів, численні протипокази до лікування, але поряд з цим вони сприяли регресу фібротичних змін у значної частини хворих [1, 2].

Сучасна стратегія лікування хворих на ХГС, яка базується на застосуванні безінтерферонових схем інгібіторами протеаз і полімераз, безумовно, має переваги: скорочення терміну лікування до 12 тижнів, суттєве зменшення частоти побічних ефектів, високу ефективність (до 95-98%). Здавалося б, проблема лікування ХГС, врешті-решт, вирішена для пацієнтів, які після проведеного курсу протівірусної терапії, досягли стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) і мали нульовий або мінімальний ступінь фіброзу. Це звучить достатньо переконливо. Що стосується хворих з прогресуючими ступенями фіброзу F3-F4 (за шкалою Metavir), то після завершен-

ня курсу лікування протівірусними препаратами і досягненні ними СВВ, на жаль, фіброзні зміни у печінці залишаються й продовжують прогресувати [3, 4].

Таким чином, оцінка ефективності лікування ХГС обов'язково повинна враховувати його вплив на процес фіброзу. Чи можливий зворотний розвиток фіброзу спонтанно чи під впливом антифібротичних агентів? Це питання продовжує бентежити розум сучасних вчених. Адже «ідеальна» антифібротична терапія повинна діяти на різноманітні патогенетичні ланки фіброгенезу, а саме: зменшувати запальний процес в печінці шляхом дії на імунні механізми запалення; забезпечувати антиоксидантний захист мембран клітин печінки; гальмувати активацію зірчатих клітин печінки та зменшувати профіброгенний потенціал вже активованих зірчатих клітин [5].

На даний час продовжуються дослідження, направлені на винахід нових препаратів, здатних ефективно діяти на цитолітичний синдром, а також мати антифібротичні властивості та високий профіль безпеки для хворих на хронічний гепатит С. У цьому напрямі звертає на себе увагу новий комбінований препарат – трициклол, розроблений та виготовлений компанією Heilongjiang Province Wuchang Kuihua Pharmaceutical Industry Co., Ltd

на основі традиційних засобів китайської медицини, до складу якого входять різноманітні частини китайських рослин, а також порошок, отриманий із жовчного міхура свиней.

Комплексна дія компонентів трициклолу призводить до його здатності знижувати підвищені рівні трансаміназ при ураженні печінки; відновлювати порушені структури печінкової тканини шляхом стимулювання синтезу печінкового глікогену і білка печінки; запобігати клітинному окисленню та сприянню проліферації клітин печінки, що доведено результатами експериментальних і клінічних досліджень, проведених в Китаї з 1998 по 2017 роки [6, 7]. Результати цих досліджень продемонстрували здатність трициклолу захищати тканину печінки від дії токсичних факторів при лікуванні хворих протитуберкульозними препаратами, при враженні печінки внаслідок хіміотерапії після трансплантації нирки, в онкологічних хворих [8,9,10].

Згідно результатів дослідження Chen Naozhu і співавторів (2001 р.), застосування трициклолу у хворих на НАСГ супроводжувалось зниженням рівня АлАТ і АсАТ, ГГТ у сироватці крові, покращенням метаболічного профілю при добрій переносимості та високому комплайенсі пацієнтів.

В сучасних умовах можливості терапевтичної дії на процес фіброгенезу представлено шляхом застосування комплексного препарату трициклол у хворих на ХГС після завершення ними противірусного лікування з метою дослідження його протифіброзного впливу.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 98 хворих на ХГС (у віці від 32 до 65 років, середній вік 43,5  $\pm$  10,9, 54 чоловіки, 44 – жінки), які закінчили курс ПВТ та мали, на цей час, рівень фіброзу F2 – F4. Всі пацієнти були розподілені на 2 групи. До 1-ї (основної) групи увійшли 52 особи (29 чоловіків та 23 жінки, які після проведеного курсу противірусної терапії та отримання ними СВВ, приймали трициклол по 2 табл. тричі на добу протягом 3-6 місяців. До 2-ї (порівняльної) групи увійшло 46 пацієнтів (25 чоловіків і 21 жінка), які після завершення курсу етіотропної терапії обрали варіант очікувальної тактики, тобто не отримували трициклол за приведеною вище схемою.

Всім пацієнтам, які були включені в дослідження, проводили загально-клінічні, імуноферментні, вірусологічні та інструментальні обстеження на початку лікування та в динаміці через 3, 6 місяців прийому трициклолу. Діагноз ХГС встановлювали на основі виявлення антитіл до HCV, неструктурних вірусних білків за допомогою імуноферментного аналізу та РНК-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції при наявності у хворих клінічних та лабораторних ознак хронічного гепатиту на протязі 6 місяців. Обов'язковим було визначення вірусного навантаження та генотипу HCV, відсутність маркерів вірусних гепатитів іншої етіології, а також вірусу імунодефіциту людини. Всім хворим проводився малоінвазивний клініко-біохімічний тест «Acti-Test» та «Fibro-Test», який базується на виявленні активності хронічного гепатиту та фіброзу печінки за системою

МЕТAVIR, у сертифікованих комерційних лабораторіях «Сінево» та Українському лікувально-діагностичному центрі, а також визначали рівень фіброзу за допомогою еластографії методом зсувної хвилі з оцінкою щільності 7 печінкових сегментів.

1-в генотип був виявлений у 60 (61,2 %) хворих на ХГС, 3-а генотип діагностовано у 29 (29,6 %) осіб та 2-й – у 9 (9,2 %) пацієнтів.

У всіх пацієнтів активність аланінамінотрансферази (АлАТ) коливалась у межах від нормальних показників до помірно підвищених (від 18 до 124,7 Од/л). Кількість осіб, у яких були нормальні показники активності АлАТ складала 79 (80,6%), із підвищеною біохімічною активністю було 19 (19,4%) пацієнтів. Активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) знаходилась у межах норми у 72 (73,5%) осіб, підвищеною АсАТ виявилась у 26 (26,5%) пацієнтів.

За ступенем фіброзу пацієнтів розподілили наступним чином: фіброз F2 був виявлений у 35 (35,7%) осіб, високий ступінь фіброзу F3 мали 33 (33,7%) та F4 - 30 (30,6%) пацієнтів. В групах згідно вираженості фібротичних змін у печінці за шкалою Metavir хворі розпо-

ділилися наступним чином: 1-а група: F2 – 14 (26,9%), F3 – 16 (30,8%), F4 – 22 (42,3%); 2-а група: F2 – 21 (45,7%), F3 – 17 (36,9%), F4 – 8 (17,4%).

Всі пацієнти на час призначення трициклолу мали негативну RNA – HCV, так як пройшли курс ПБТ і мали СБВ.

**Результати та обговорення.** При порівнянні біохімічних показників функції печінки у хворих до лікування і після, можна відмітити відсутність достовірної різниці по відповідних біохімічних показниках ( $P > 0,05$ ). Як зазначалось вище, пацієнти досліджуваних груп закінчили 12-тижневий курс ПБТ та отримали СБВ. Так, концентрація білірубину суттєво не змінювалась в обох групах обстежених. Стосовно активності сироваткових трансаміназ АлАТ, АсАТ, то спостерігалось зниження цих показників у пацієнтів основної групи, у яких мало місце помірне їх підвищення до початку призначення трициклолу. У хворих 2-ї групи (група очікування) активність АлАТ, АсАТ теж зменшувалась, але не суттєво. Отже, після терапії трициклолом показники активності амінотрансфераз були дещо нижчими, ніж у хворих, які не отримували відповідної терапії.

Таблиця 1.

### Динаміка біохімічних показників у хворих на ХГС до і після лікування

Група	Білірубін, мкмоль/л		АлАТ		АсАТ	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1-а n=52	20,4±3,2	21,1±2,6	48,7±4,2	26,8±2,7*	59,8±3,6	34,6±2,8*
2-а n=46	20,8±2,9	19,8±1,7	51,2±4,7	46,8±3,2	54,6±4,2	50,4±4,6

\* - достовірність різниці з показником до лікування ( $P < 0,05$ )

Спостерігаючи за хворими на ХГС з підвищеним рівнем АлАТ, АсАТ після проведеного курсу ПВТ, можна відмітити тенденцію до зниження печінкових амінотрансфераз у сироватці крові протягом 6 - 12 місяців, відповідно активність цитолітичного синдрому знижувалась поступово.

Регрес фібротичних явищ у печінці після проведеного противірусного лікування можливий лише при мінімальних ступенях фіброзу F0-1, F1 (за шкалою Metavir). Таких пацієнтів ми не вважали доцільним брати в дослідження. При виражених фібротичних змінах в печінці F2-3, F3-4, як показує практика спостереження за пацієнтами, процес фіброзування в печінці триває, і навіть може прогресувати залежно від цілого ряду етіопатогенетичних чинників.

У хворих на ХГС, які отримували трициклол (1-а група дослідження) суттєво зменшувався індекс фіброзу з  $0,72 \pm 0,02$  до  $0,32 \pm 0,04$  ( $P < 0,05$ ); у 2-й групі достовірних величин отримано не було, навіть спостерігалась тенденція до зростання фібротичних явищ у печінці, що відображено у таблиці №2 за даними індексу фіброзу (фібротест) та щільності печінкової паренхіми (еластометрія).

Узагальнені результати наших досліджень відображені у таблиці 3, де в кількісному та відсотковому відношеннях, згідно шкали Metavir, показаний регрес фібротичних змін у печінці пацієнтів, які отримували трициклол на етапі після завершення ними противірусної терапії (1-а група) та пацієнтів, які не приймали даний препарат, очікуючи самовідновлення печін-

Таблиця 2.

**Динаміка рівня фіброзу у хворих на ХГС до і після лікування**

Група	Індекс фіброзу, F (FibroTest)		Щільність печінкової паренхіми (еластографія печінки)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1-а n=52	0,72±0,02	0,32±0,04* **	1,68±0,03	1,05±0,03* **
2-а n=46	0,58±0,03	0,62±0,03	1,58±0,03	1,60±0,03

\* - достовірність різниці з показником до лікування ( $P < 0,05$ )

\*\* - достовірність різниці з показником у другій групі ( $P < 0,05$ )

Таблиця 3.

**Показники рівня фіброзу згідно шкали Metavir у хворих на ХГС до і після лікування трициклолом**

Індекс фіброзу	1-а група n=52				2-а група n=46			
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування	
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
F1	-	-	14	26,9	-	-	4	8,7
F2	14	26,9	16	30,8	21	45,7	15	32,6
F3	16	30,8	12	23,1	17	36,9	18	39,1
F4	22	42,3	10	19,2	8	17,4	9	19,6

кових клітин. Привертають увагу хворі на ХГС з прогресуючою стадією фіброзу F4, де чітко прослідковується зменшення їх відсотка після проведеного курсу лікування трициклолом, та перехід їх у стадію F3 і навіть F2, що говорить про наявність антифібротичних властивостей даного препарату.

Трициклол переноситься добре, побічних ефектів при його прийомі не спостерігалось у жодному випадку.

Отже, зміни в печінці, виявлені методом фібротесту та еластографії зсувної хвилі демонструють суттєве зниження індексу фіброзу та щільності печінкової паренхіми, що дозволяє рекомендувати даний препарат у складі комплексної терапії лікування

ХГС для відновлення печінкового матриксу пошкодженого вірусом.

#### **Висновки:**

1. Застосування трициклолу у хворих на ХГС, які завершили курс ПВТ і мали підвищену активність амінотрансфераз, сприяло зниженню їх активності, а отже зменшенню лабораторних проявів цитолітичного синдрому.
2. Зменшення показників індексу фіброзу печінки, зафіксоване методом фібротесту та еластографії зсувної хвилі після прийому трициклолу, відображає його здатність пригнічувати фіброгенез та сприяти відновленню клітин печінки пошкоджених вірусом.

### **Література**

1. Телегін Д.Є., Козько В.М., Дубінська Г.М. Прогнозування ефективності противірусної терапії хронічного гепатиту С за даними багатоваріаційного аналізу // Сучасна гастроентерологія. – 2013.№4(72).-С44-50.
2. Телегін Д.Є., Козько В.М., Бондар О.Є., Дубінська Г.М., Минак Є.Н., Мунтеану М. Інтерферон – опосередкована регресія фіброзу під час противірусної терапії хронічного гепатиту С при різних варіантах поліморфізму гена IL28B // Актуальна інфектологія. -2014.-№1(2).- С14-18.
3. Господарський І.Я., Гаврилюк Н.М., Прокопчук О.В. Порівняльна ефективність проти фіброзної терапії у хворих на хронічний гепатит С до і після завершення противірусної терапії //Гепатологія. – 2017.-№1(35).- С53-60.
4. Господарський І.Я., Гаврилюк Н.М., Прокопчук О.В. Можливості проти фіброзної терапії після елімінації вірусу гепатиту С // Інфекційні хвороби. – 2018.-№1(91).- С3-9.
5. 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.
6. Wei Shijun, Zhang Jie, Han Lianfeng. The thin layer light density method measurement of the schisandrin in TRICIKLOL [J]. Heilongjiang Medicine, 1998, 11(6):338-339.
7. Chen Haozhu, Ding Xunjie, Liao Futan, et al.; Practical Internal Medicin. 11<sup>th</sup> Edition.Beijing: People's Medical Publishing House,2001:1866.
8. Zhu Xinxin, Wan Chaomin. Research progress on drug-induced liver damage [J]. China Practical Paediatrics, 2011(11):865-867.
9. Zhu Lijie. The study on the protective effect of triterpene and lignin on alcoholic liver injury and its mechanism [D]. Shenyang Agricultural University, 2013.
10. Gao He, Jin Wenjie, Xia Wei, et al. Meta-analysis of clinical efficacy of TRICIKLOL in treating fatty liver disease [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2015(6): 164-166.