

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Господарський І.Я., Гаврилюк Н.М., Прокопчук О.В., 2018  
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.281  
DOI 10.11603/1681-2727.2018.1.8667

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

## МОЖЛИВОСТІ ПРОТИФІБРОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ЕЛІМІНАЦІЇ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

**Мета:** дослідження можливостей протифіброзної терапії у хворих на хронічний гепатит (ХГ) С після завершення протівірусного лікування шляхом призначення гепатопротекторного препарату біциклолу протягом 3 місяців.

**Матеріали і методи.** Обстежено в динаміці 27 пацієнтів з ХГС без ознак цирозу та супутньої патології печінки й жовчовивідних шляхів, віком від 20 до 68 років, які завершили курс протівірусної терапії і мали початковий рівень фіброзу F2-F3. Аналіз проводили шляхом визначення показників фіброгенезу (гідроксипролін, колаген IV) і ступеня фіброзу (фібротест, еластографія).

**Результати досліджень.** Проведене вивчення динаміки показників фіброзування у печінці у 27 хворих на ХГС без ознак цирозу після завершення протівірусної терапії. Виявлено суттєве пришвидшення нормалізації показників функції печінки, зниження індексу запалення, а також зниження рівня біохімічних маркерів фіброгенезу у пацієнтів, які отримували біциклол протягом 3 місяців. У випадку застосування біциклолу протягом 3 місяців виявили достовірне зниження рівня колагену IV з  $(367,3 \pm 25,3)$  до  $(151,5 \pm 10,4)$  пг/мл ( $p < 0,05$ , порівняно з показником до лікування) і тенденцію до зниження – гідроксипроліну ( $p > 0,05$ ).

Результатом стало зниження виразності фібротичних змін у печінці, зумовлених HCV, у пацієнтів, які отримували біциклол. Застосування біциклолу у пацієнтів з вираженим фіброзом протягом 3 місяців супроводжувалося, за результатами еластографії та фібротесту, суттєвим зниженням щільності печінкової паренхіми (з  $1,56 \pm 0,05$  до  $1,26 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ) та індексу фіброзу (з  $0,65 \pm 0,03$  до  $0,46 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Встановлено, що після успішного завершення протівірусного лікування у хворих на ХГС з вираженим фіброзом, як правило, не відбувається спонтанного регресу фібротичних явищ у печінці. Більше того, у частини пацієнтів фіброз продовжує прогресувати. В усіх пацієнтів з рівнем фіброзу F2-F3 відзначаються суттєво підвищені показники колагену

IV і гідроксипроліну у сироватці крові, що свідчить про продовження процесу фіброзування навіть після елімінації вірусу.

Застосування біциклолу у таких хворих сприяє достовірному зниженню колагену IV і гідроксипроліну. У тих пацієнтів, які протягом 3 місяців після завершення протівірусного лікування отримували біциклол, виявлено швидше зниження індексу некрозапальної активності та індексу APRI. Застосування біциклолу у пацієнтів з вираженим фіброзом протягом 3 місяців супроводжувалося суттєвим зниженням щільності печінкової паренхіми та індексу фіброзу.

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

За даними ВООЗ, близько 200 млн людей у світі інфіковані вірусом гепатиту С [1, 2]. Враховуючи значну розповсюдженість і часті несприятливі висліді цієї інфекції, проблема її терапії є важливим завданням практичної охорони здоров'я [2, 3].

До недавнього часу основними засобами етіотропної терапії у таких пацієнтів були препарати інтерферону (ІФН) та рибавірин [2]. Застосування усталених схем лікування, основу яких складали препарати пегільованого інтерферону, забезпечувало, як на той час, достатньо високу частоту виліковуваності у пацієнтів з різними генотипами вірусу – від 60 аж до 80-85 % при призначенні потрібної терапії [4]. Але як виявилось згодом, чи не основний позитивний ефект від тривалого застосування препаратів інтерферону полягав у потужному протифіброзному впливі. Доведено, що таке лікування забезпечувало регрес явищ фіброзу у значній частині хворих [5-7], особливо у випадку своєчасної діагностики гепатиту і короткого часового проміжку між формуванням хронічного процесу у печінці і початком терапії інтерферонами.

Проте поява принципово нових безінтерферонових схем лікування в останні роки забезпечила безпрецедентне зростання частоти виліковуваності при різкому зниженні частоти побічних ефектів і скороченні трива-

лості лікування до 8-12 тижнів. 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 набула актуальності.

У випадку досягнення стійкої вірусологічної відповіді та підтвердження елімінації вірусу, пацієнт виходить з поля зору лікаря-інфекціоніста, а фіброзні зміни у печінці залишаються і часто – продовжують прогресувати. У першу чергу це стосується хворих з вираженим фіброзом. На жаль, на сьогодні не існує єдиної стратегії ведення 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 за наявності супутніх захворювань і станів – цукрового діабету, метаболічного синдрому, ожиріння, патології щитоподібної залози тощо [5-7].

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

Рядом попередніх досліджень було продемонстровано протифіброзний ефект біциклолу, зокрема при хронічному гепатиті В. Проте подібних досліджень при HCV-інфекції не проводилося, а механізми протифіброзного впливу препарату залишилися нез'ясованими. З метою дослідження можливостей протифіброзної терапії у хворих на ХГС після завершення протівірусного лікування, ми вивчали результати призначення гепатопротекторного препарату біциклол протягом 3 місяців.

Своєчасна діагностика виразності фіброзу при вірусних ураженнях печінки залишається актуальним питанням практичної охорони здоров'я, оскільки дає можливість контролювати прогресування фіброзу у цироз. Фіброз вважається універсальною, генетично детермінованою регенераторною реакцією, яка розвивається у відповідь на пошкодження і характеризується надмірною кількістю сполучної тканини. Визначальними моментами фіброгенезу є як підсилення утворення, так і сповільнення швидкості її руйнування.

### Пацієнти і методи

Нами було обстежено в динаміці 27 пацієнтів з ХГС без ознак цирозу та супутньої патології печінки й жовчоч-

вивідних шляхів, віком від 20 до 68 років, які завершили курс протівірусної терапії і мали встановлений рівень фіброзу F2-F3. Пацієнти за випадковим принципом були рандомізовані на дві групи. Перша група з 15 чоловік спостерігалася протягом 3 місяців. Пацієнти другої групи (12 осіб) отримували біциклол 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 безінтерферонового протівірусного лікування (протівірусними препаратами прямої дії) з приводу ХГС, за умови відсутності реплікації HCV протягом 6 місяців після завершення лікування;
- рівень фіброзу в межах F2-F3 через 6-12 місяців після завершення протівірусної терапії.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були:

- наявність цирозу печінки (F4);
- наявність супутніх психічних чи декомпенсованих соматичних 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, рівень загального гідроксипроліну визначали за методом Y. Henrotin [15]. Додатково встановлювали концентрацію колагену IV типу методом імуноферментного аналізу.

HCV-RНК визначали методом полімеразної ланцюгової реакції, рівень фіброзу – за допомогою фібротесту і еластографії методом зсувної хвилі (ARFI) з оцінкою щільності 6 печінкових сегментів за допомогою апарата Siemens [12].

### Результати досліджень та їх обговорення

Відомо, що біциклол має виражений гепатопротекторний і мембраностабілізаційний 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, спричинене порушенням функції печінкових мітохондрії, що запобігає некрозу та апоптозу у гепатоцитах. Дослідженнями також доведено, що він затримує апоптоз гепатоцитів, стимульований ФНП та цитотоксичними Т-лімфоцитами. Лише в останні роки розпочалося вивчення впливу цього препарату на процеси фіброзування у печінці, але, на жаль, таких досліджень дуже мало і загалом вони достатньо фрагментарні [16-18].

Застосування біциклолу переносилося добре, побічних ефектів при його прийомі не спостерігалось у

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

жодного з пацієнтів, що загалом відповідає даним літератури [19, 20].

З метою визначення рівня фіброзу нами було паралельно застосовано декілька неінвазивних методик, у першу чергу – один з найбільш розповсюджених у світі

індексів APRI (*AST to Platelet Ratio Index*), який визначається співвідношенням рівнів аспартатамінотрансферази (АсАТ) (а точніше – його кратністю до верхньої межі норми) і тромбоцитів (табл. 1).

Таблиця 1

Показники рівнів АсАТ, тромбоцитів і коефіцієнта APRI в обстежуваних пацієнтів до і після лікування (M±m)

Група	АсАТ, Од/л		Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л		Коефіцієнт APRI	
	до лікування	через 3 міс.	до лікування	через 3 міс.	до лікування	через 3 міс.
1-а, n=15	48,6±9,3	52,5±16,2	125,5±7,8	111,1±5,6*	1,21±0,12	1,40±0,09
2-а, n=12	53,3±7,8	23,5±3,5**	117,6±6,3	145,0±9,1**	1,28±0,08	0,48±0,07**

Примітки (тут і далі): + – достовірність різниці з показником до лікування (p<0,05);

\* – достовірність різниці з показником у 1-й групі (p<0,05).

Встановлено, що у пацієнтів з вираженим фіброзом (F2-F3) здебільшого була підвищена активність АсАТ (p<0,05 щодо здорових осіб, проте p>0,05 відносно пацієнтів із F1). У той же час у них відзначали зниження числа тромбоцитів у периферичній крові (p<0,05 відносно нормальних величин). У представників 1-ї та 2-ї груп ці дані до лікування (табл. 1) суттєво між собою не відрізнялися (p>0,05). Як результат – індекс APRI був вищим за 1,0 в обох групах, що свідчило про виражений фіброз. Хоча середні показники (1,21±0,12 і 1,28±0,03) були суттєво нижчими за рівень 2,0, який є характерним для цирозу печінки.

Через 3 місяці у пацієнтів 1-ї групи, які не отримували протягом цього часу жодного лікування, коефіцієнт APRI суттєво не змінився. Хоча відзначалася тенденція до наростання активності АсАТ (p>0,05) і до зниження числа тромбоцитів (p>0,05).

У той же час у хворих, які отримували біциклор, спостерігали зниження активності АсАТ і суттєве збільшення кількості тромбоцитів (p<0,05 для обидвох показників). Як результат – відбулося вірогідне зниження коефіцієнта APRI, порівняно з показником до лікування і з даними 1-ї групи (p<0,05, табл. 1).

Одним з ключових білків, який є основним білковим компонентом сполучної тканини, є колаген. Йому належить провідна роль у процесах склерозування [4, 8, 17]. Слід відмітити, що процеси колагеноутворення у печінці залежать від активності ферментів протоколаген-

пролін-гідроксилази та колаген-пролін-гідроксилази, які забезпечують синтез колагену у фібробластах; збільшення виходу з пошкоджених гепатоцитів особливих колагенстимуляційних факторів [9, 11, 13].

Можна передбачити, що динамічна рівновага між біосинтезом і катаболізмом колагену матиме суттєві зрушення при хронічних гепатитах [1, 14]. Встановлено, що продукти деградації колагену, потрапляючи з ділянок дезорганізації сполучної тканини в кров та сечу у вигляді пептидних фрагментів, містять гідроксипролін – специфічний біохімічний маркер колагену. Саме тому концентрація колагену та гідроксипроліну може бути важливим маркером процесів фіброзування у таких пацієнтів. Окрім того, визначення рівнів цих показників у динаміці лікування може прояснити механізми проти-фіброзного впливу біциклору.

З цією метою ми визначили рівні колагену IV типу і гідроксипроліну у сироватці крові до і після лікування (табл. 2). При початковому обстеженні було виявлено високі показники колагену IV типу і гідроксипроліну в обстежуваних обидвох груп, які відрізнялися від нормальних величин (p<0,05). У пацієнтів 1-ї групи протягом трьох місяців дослідження спостерігали тенденцію до наростання показників обидвох сполук, що свідчило про високу інтенсивність синтезу колагену і активний процес фіброгенезу (p>0,05). Не виключено, що при більш тривалому спостереженні ці зміни були б достовірними.

Таблиця 2

Показники рівня колагену IV типу і гідроксипроліну в обстежуваних пацієнтів до і після лікування (M±m)

Група	Колаген IV типу, пг/мл		Вільний гідроксипролін, мкмоль/л	
	до лікування	через 3 міс.	до лікування	через 3 міс.
1-а, n=15	385,6±22,2	420,5±16,2	52,5±5,6	59,2±5,8
2-а, n=12	367,3±25,3	151,5±10,4**	55,6±7,4	40,1±6,2*

У випадку застосування біциклолу протягом 3 місяців виявили зниження рівня колагену IV ( $p < 0,05$ , порівняно з показником до лікування) і тенденцію до зниження – гідроксипроліну ( $p > 0,05$ , порівняно з показником до лікування).

Але після завершення тримісячного періоду рівні обидвох сполук у пацієнтів 2-ї групи були нижчими, ніж у хворих 1-ї групи ( $p < 0,05$ ).

Паралельно ми вивчали процеси фіброзування у печінці методом фібротесту і еластометрії (табл. 3).

Таблиця 3

Показники рівня фіброзу і активності запального процесу у печінці в обстежуваних пацієнтів до і після лікування ( $M \pm m$ )

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*
2-а, n=12	0,65±0,03	0,46±0,04**	0,31±0,06	0,10±0,02**

У пацієнтів, які не отримували протифіброзного лікування, індекс фіброзу суттєво не змінювався, незважаючи на те, що HCV був успішно елімінований ( $p > 0,05$ ). Більше того, у 5 пацієнтів (33,3 %) спостерігалось наростання фібротичних явищ, що підтверджується спостереженнями інших дослідників [20]. На відміну від інтерферонів, безінтерферонна 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 швидше,

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

Зміни і тенденції щодо фіброзування, виявлені методом фібротесту, були підтверджені методом еластографії зсувної хвилі (табл. 4). Визначення щільності зсувної хвилі продемонструвало 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 за відсутності прийому протифіброзних засобів спостерігалася тенденція до зменшення індексу фіброзу, навіть за умови успішної елімінації HCV ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4

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

Група	Щільність печінкової паренхіми, м/с ( $M \pm m$ )		Індекс фіброзу, F	
	до лікування	через 3 міс.	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**	F3	F1-2

Таким чином, застосування гепатопротекторного препарату біциклол протягом трьох місяців забезпечує суттєве зниження інтенсивності цитолізу в печінці і супроводжується зменшенням індексів активності і фіброзу в більшості пацієнтів, які завершили курс протівірусного лікування. У пацієнтів з активним інфекційним процесом протифіброзний ефект біциклолу суттєво менший.

### Висновки

1. Після успішного завершення протівірусного лікування у хворих на ХГС з вираженим фіброзом, як правило, не відбувається спонтанного регресу фібротичних явищ у печінці. Більше того, у частини пацієнтів фіброз продовжує прогресувати.

2. В усіх пацієнтів з рівнем фіброзу F2-F3 відзначаються суттєво підвищені показники колагену IV і гідроксипроліну у сироватці крові, що свідчить про продовження процесу фіброзування навіть після елімінації вірусу. Застосування біциклолу у таких хворих сприяє зниженню колагену IV і гідроксипроліну.

3. У пацієнтів, які протягом 3 місяців після завершення протівірусного лікування отримували біциклол, виявлено швидше зниження індексу некрозапальної активності та індексу APRI.

4. Застосування біциклолу у пацієнтів з вираженим фіброзом протягом 3 місяців супроводжувалося суттєвим зниженням щільності печінкової паренхіми та індексу фіброзу за результатами еластографії та фібротесту.



## Література

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus / D. Lavanchy // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17, N 2. – P. 107-115.
2. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002 / G.L. Armstrong, A. Wasley, E.P. Simard [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144. – P. 705-714.
3. Mangia A. Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection / A. Mangia, R. Santoro, M. Copetti // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59, N 2. – P. 21-28.
4. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients / Y. C. Hsu, J. T. Lin, H. J. Ho [et al.] // *Hepatology.* – 2013. – Oct 12. doi: 10.1002.
5. Hepatic and extra-hepatic sequelae, and prevalence of viral hepatitis C infection estimated from routine data in at-risk groups / A. Faustini, P. Colais, E. Fabrizi [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 97.
6. Господарский И.Я. Особенности лечения больных гепатитом В и С при сопутствующей криоглобулинемии / И.Я. Господарский, К.В. Вольнец, В.В. Грушко // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2013. – № 12. – С. 34-37.
7. Ivanov A.V. HCV and oxidative stress in the liver / A. V. Ivanov, B. Bartosch, O. A. Smirnova // *Viruses.* – 2013. – Vol. 5, N 2. – P. 439-469.
8. Hawke R.L. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C / R. L. Hawke, S. J. Schrieber, T. A. Soule // *J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 50, N 4. – P. 434-449.
9. Reddy K. R. Rationale, challenges, and participants in a Phase II trial of a botanical product for chronic hepatitis C / K. R. Reddy, S. H. Belle // *Clin. Trials.* – 2012. – Vol. 9, N 1. – P. 102-112.
10. Колесникова Е.В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? / Е.В. Колесникова // *Сучасна гастроентерологія.* – 2014. – № 2 (76). – С. 85-94.
11. Paris A. J. A polymorphism that delays fibrosis in hepatitis C promotes alternative splicing of *AZIN1*, reducing fibrogenesis /

## References

1. Lavanchy, D. (2011). Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin. Microbiol. Infect.*, 17 (2), 107-115.
2. Armstrong G.L.<sup>1</sup>, Wasley A., Simard E.P., McQuillan G.M., Kuhnert W.L., & Alter M.J. (2006). The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann. Intern. Med.*, 144, 705-714.
3. Mangia, A., Santoro, R., Copetti, M. (2013). Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection. *J. Hepatol.*, 59 (2), 21-80.
4. Hsu, Y.C., Lin, J.T., Ho, H.J., Kao, Y.H., & Huang, Y.T. (2014). Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*, 59(4), 1293-1302.
5. Faustini, A., Colais, P., Fabrizi, E., Bargagli, A.M., Davoli, M., & Di Lallo, D. (2010). Hepatic and extra-hepatic sequelae, and prevalence of viral hepatitis C infection estimated from routine data in at-risk groups. *BMC Infect. Dis.*, 10, 97.
6. Gospodarskiy, I.Ya., Volinets, K.V., & Grushko, V.V. (2013). Osobennosti lecheniya bolnykh gepatitom B i C pri soputstvuyushchey krioglobulinemii [Features of treatment of patients with hepatitis B and C with concomitant cryoglobulinemia]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya*

- A.J. Paris, Z. Snapir, C.D. Christopherson // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54, N 6. – P. 2198-2207.
12. Eshraghian A. (2017). Current and emerging pharmacological therapy for non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, N 42. – P. 7495-7504.
13. S-Adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro / F. H. Duong, V. Christen, M. Filipowicz, M. H. Heim // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, N 4. – P. 796-806.
14. Лиознов Д.А. Оценка эффективности оригинального гепатопротекторного препарата Бициклол у больных хроническим вирусным гепатитом С / Д.А. Лиознов, Н.И. Гейвандова, В.Г. Морозов // *Український медичний часопис.* – 2014. – № 6 (104). – С. 14-17.
15. Biochemical biomarkers of oxidative collagen damage / Y. Henrotin, M. Deberg, M. Mathy Hartert [et al.] // *Advances in Clinical Chemistry.* – 2009. – N 49. – P. 31-55.
16. Yao G. B. A randomized doubleblind controlled trial of bicyclol treatment of hepatitis B / G. B. Yao, Y. Y. Ji, Q. H. Wang // *Chin. J. New Drug Clin. Rem.* – 2002. – Vol. 21. – P. 457-462.
17. Min Li. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- $\alpha$  release in concanavalin A-induced liver in mice by bicyclol / Min Li, Geng Liu // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1775-1779.
18. Yao G. B. Efficacy and safety of Bicyclol in treatment of 2200 chronic viral hepatitis / G. B. Yao, D. Z. Xu, P. Lan // *Chin. J. New Drug Clin. Rem.* – 2005. – Vol. 24. – P. 421-425.
19. Yi J. Противофибротический эффект препарата Бициклол у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В / J. Yi, W. Li, Y. Xiong // Бициклол – оригинальный препарат для лечения хронических гепатитов. – Киев, 2007.
20. 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 / X. Hu, L. Qiu, D. Liu, L. Qian // *Med. Ultrason.* – 2017. – Vol. 31, N 19 (1). – P. 23-31.

*farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology*, 12, 34-37 [in Russian].

7. Ivanov, A.V., Bartosch, B., & Smirnova, O.A. (2013). HCV and oxidative stress in the liver. *Viruses*, 5 (2), 439-469.
8. Hawke, R.L., Schrieber, S.J., & Soule, T.A. (2010). Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J. Clin. Pharmacol.*, 50 (4), 434-449.
9. Reddy, K.R., Belle, S.H. (2012). Rationale, challenges, and participants in a Phase II trial of a botanical product for chronic hepatitis C. *Clin. Trials.*, 9 (1), 102-112.
10. Kolesnikova, E.V. (2014). Sovremennyy patsient s zabo-levaniyem pecheni i patologiyey serdechno-sosudistoy sistemy: kakoy vybor sdelat? [A modern patient with liver disease and cardiovascular pathology: what choice should I make?]. *Suchasna gastroenterologiya*, 2 (76) , 85-94 [ in Russian].
11. Paris, A.J., Snapir, Z., & Christopherson, C.D. (2011). A polymorphism that delays fibrosis in hepatitis C promotes alternative splicing of *AZIN1*, reducing fibrogenesis. *Hepatology*, 54 (6), 2198-2207.
12. Eshraghian A. (2017). Current and emerging pharmacological therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 14; 23(42), 7495-7504.

13. Duong, F.H., Christen, V., Filipowicz, M., & Heim, M.H. (2006). S-Adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro. *Hepatology*, 43 (4), 796-806.
14. Lioznov, D.A., Geivandova, N.I., & Morozov, V.G. (2014). Otsenka effektivnosti originalnogo gepatoprotekornogo preparata Bitsiklol u bolnykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Evaluation of the effectiveness of the original hepatoprotective drug Bicyclol in patients with chronic viral hepatitis C]. *Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal*, 6 (104), 14-17 [in Russian].
15. Henrotin, Y., Deberg, M., Mathy Hartert, M., & Deby-Dupont G. (2009). Biochemical biomarkers of oxidative collagen damage. *Advances in Clinical Chemistry*, 49, 31-55.
16. Yao, G.B., Ji, Y.Y., Wang, Q.H. (2002). A randomized doubleblind controlled trial of bicyclol treatment of hepatitis B. *Chin. J. New Drug Clin. Rem.*, 21, 457-462.
17. Min Li, Geng Liu. (2004). Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- $\alpha$  release in concanavalin A-induced liver in mice by bicyclol. *World J. Gastroenterol.*, 10, 1775-1779.
18. Yao, G.B., Xu, D.Z., & Lan, P. (2005). Efficacy and safety of Bicyclol in treatment of 2200 chronic viral hepatitis. *Chin. J. New Drug Clin. Rem.*, 24, 421-425.
19. Yi, J., Li, W., Xiong, Y. (2007). Protivofibroticheskiy effekt preparata Bitsiklol u patsientov s khronicheskim virusnym gepatitom B [Antifibrotic effect of Bicyclol in patients with chronic viral hepatitis B]. *Bitsyklol – originalnyy preparat dlya lecheniya khronicheskikh gepatitov Bicyclol is an Original Drug for the Treatment of Chronic Hepatitis* [in Russian].
20. Hu, X., Qiu, L., Liu, D., Qian, L. (2017). 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.* 31, 19 (1), 23-31.

## POSSIBILITY OF ANTIFIBROTIC TREATMENT AFTER ELIMINATION OF HEPATITIS C VIRUS

I.Ya. Hospodarskyi, N.M. Havryliuk, O.V. Prokopchuk  
I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

**SUMMARY. Aim.** The study of the possibilities of antifibrotic treatment in patients with chronic hepatitis C after the antiviral therapy completion by appointment hepatoprotective drug bicyclol for 3 months.

**Materials and methods.** The 27 patients with chronic hepatitis C without signs of cirrhosis and concomitant liver and bile duct pathology, aged 20-68 years, who completed the course of antiviral therapy and had a F2-F3 fibrosis rate in the dynamic were enrolled into the study. Analysis was performed by determination of the fibrogenesis indexes (hydroxyproline, collagen type IV) and the degree of fibrosis (fibrotest and elastography).

**Results and discussions.** The study of fibrotic process has been performed by dynamics in 27 patients with chronic hepatitis C without cirrhosis after the completion of antiviral therapy. A significant acceleration of normalization of liver function indicators, reduction of the inflammation index, decrease in the biochemical markers of fibrogenesis in patients who received bicyclol for 3 months were detected. In case of bicyclol use within 3 months, there was a significant decrease in the level of collagen IV ( $367.3 \pm 25.3$ ) to ( $151.5 \pm 10.4$ )  $\mu\text{g/mL}$  ( $p < 0.05$ , compared to the indicator before treatment) and the tendency to decrease – hydroxyproline ( $p > 0.05$ ). The result was a reduction of the severity of fibrotic changes in the liver due to hepatitis C virus in patients receiving bicyclol. The use of bicyclol in patients with

marked fibrosis during 3 months was accompanied by a significant decrease in the density of liver parenchyma and the index of fibrosis by the results of elastography (the decrease in the density of liver parenchyma from  $(1.56 \pm 0.05)$  to  $(1.26 \pm 0.05)$ ,  $p < 0.05$ ) and fibrotest from  $(0.65 \pm 0.03)$  to  $(0.46 \pm 0.04)$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** It has been established that after successful completion of antiviral treatment in patients with hepatitis C with severe fibrosis there is no spontaneous regression of fibrotic events in the liver. Moreover, in some patients fibrosis continues to progress. In all patients with the level of fibrosis F2-F3, markedly elevated values of collagen IV and hydroxyproline in serum are observed, indicating that fibrosis is continued even after elimination of virus.

The use of bicyclol in such patients contributes to a significant decrease in collagen IV and hydroxyproline. In those patients who received bicyclol within 3 months after completing the antiviral treatment, a significant decrease in the inflammation index and the APRI index was found. The use of bicyclol in patients with marked fibrosis during 3 months was accompanied by a significant decrease in the density of liver parenchyma and the index of fibrosis.

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

### Відомості про авторів:

Господарський Ігор Ярославович – д. мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»; [gospodar.igor@gmail.com](mailto:gospodar.igor@gmail.com)

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гаврилюк Надія Михайлівна – асистент кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»; gavyriuk17@gmail.com

Прокопчук Оксана Володимирівна – асистент кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»; oksana.soliljak@gmail.com

### Information about authors:

Hospodarskyi I. – MDS, Professor, head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and General Patients' Care, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University; gospodar.igor@gmail.com

Havyriuk N. – Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and General Patients' Care, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University; gavyriuk17@gmail.com

Prokopchuk O. – Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and General Patients' Care, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University; oksana.soliljak@gmail.com

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 6.12.2017 р.

Шановні колеги!

**Запрошуємо Вас взяти участь у МІЖНАРОДНІЙ НАУКОВІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ «СУЧАСНІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ВИКЛИКИ В КОНЦЕПЦІЇ «ЄДИНЕ ЗДОРОВ'Я», яка відбудеться 11-15 червня 2018 р. у м. Тернопіль** (адміністративний корпус Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України)

### Основні напрями роботи:

- Лептоспіроз: моніторинг, діагностика та профілактика;
- Епідеміологія, профілактика і контроль сказу;
- Антимікробна резистентність: глобальна проблема та план дій;
- Моніторинг і сучасні проблеми мікотоксикології;
- Африканська чума свиней: епізоотологія, діагностика, контроль і шляхи вирішення;
- Особливо небезпечні хвороби: сучасний стан і перспективи;
- Актуальні питання ветеринарної та медичної паразитології.

### Вимоги до оформлення тез

Текст – шрифт Times New Roman 12 pt, інтервал 1:

- Назва тез (великими літерами, по центру);
- ПІБ автора(-ів) із зазначеними ступенями та званнями, якщо є;
- Контактний e-mail;
- Назва установи.

Тіло тез не повинно перевищувати **2500 знаків**. Підзаголовки – **напівжирні, вирівнювання зліва**, містять наступні розділи: **Вступ, Мета, Методи, Результати та Висновки**.

**Тези необхідно надіслати не пізніше 16 березня 2018 року на e-mail: [epidchallenges@ukr.net](mailto:epidchallenges@ukr.net)**

### КОНТАКТИ ОРГКОМІТЕТУ КОНФЕРЕНЦІЇ

**Інститут ветеринарної медицини НААН:**

Гудзь Наталія Вікторівна (тел.: (050) 618-20-37) Уховська Тетяна Миколаївна (тел.: (097) 313-30-66)  
e-mail: [epidchallenges@ukr.net](mailto:epidchallenges@ukr.net)

**Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України:**

Івахів Олег Любомирович – тел.: (050) 377-59-85 Вишнеvsька Наталія Юрївна – тел.: (067) 970-43-17  
e-mail: [infecdis@ukr.net](mailto:infecdis@ukr.net)