

УДК: 616.36-002.12-036.12-018.22:575.17.  
https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.06

## РЕЗУЛЬТАТИ ПРОТИФІБРОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В+С

К. М. Усиченко

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

### Резюме

**Вступ.** Сучасні схеми протівірусної терапії хворих на хронічні вірусні гепатити забезпечують або тривале пригнічення реплікації збудника (наприклад, аналоги нуклеозидів при хронічному гепатиті В), або повну елімінацію вірусу (як препарати прямої протівірусної дії при хронічному гепатиті С). Але протівірусні засоби не справляють суттєвого впливу на повне відновлення біохімічних процесів та попередження подальшого прогресу морфологічних змін печінки. Все вище зазначене спонукає до продовження пошуку нових терапевтичних стратегій, які пов'язані зі впливом на процеси фіброгенезу.

**Метою** роботи є оцінка можливості впливу препарату «Vicyclol» на фібротичні зміни у хворих на хронічний гепатит В+С з використанням неінвазивної шкали швидкості фіброзоутворення.

**Матеріали і методи.** Проведено обстеження в динаміці 62 хворих на хронічний гепатит В+С (ХГВ+С). Всім хворим була призначена тривала протівірусна терапія (пегільований інтерферон 48 тижнів). В основній групі (І група) хворим на ХГВ+С після завершення протівірусного лікування інтерфероном призначали препарат «Vicyclol», а контрольна група (ІІ група) – дотримувалася принципів правильного харчування та приймала традиційні гепатопротектори. На підставі виявлених кореляційних зв'язків було запропоновано неінвазивну шкалу для оцінки індивідуального ризику швидкості прогресування фіброзу печінки.

**Результати дослідження.** На фоні застосування протівірусної схеми лікування у більшості хворих на ХГВ+С спостерігалась нормалізація показників цитолізу, але у деяких хворих вона була нетривалою. Лікування препаратом «Vicyclol» сприяло подальшому зниженню показників цитолізу, у переважній більшості хворих на ХГВ+С активність АлАТ та АсАТ досягла верхньої границі норми. У хворих на ХГВ+С, які отримували тільки базисне лікування без протифібротичного компонента, спостерігалась тенденція до збереження підвищеного рівня трансаміназ.

**Висновки.** Таким чином, використання гепатопротектора «Vicyclol» протягом 12 місяців забезпечує зниження цитолізу в печінці, супроводжується зменшенням виразності фіброзу, а у деяких пацієнтів – зворотним його розвитком. Застосування запропонованої прогностичної шкали дозволяє оцінити необхідність раннього призначення протифібротичної терапії.

**Ключові слова:** хронічний гепатит В+С, фіброз печінки, прогноз, алельний поліморфізм генів цитокінів TNF (rs1800620), IL-10 (rs1800896), IL-4 (rs2243250), протифібротична терапія, Vicyclol.

### ВСТУП

Серед проблем сучасної охорони здоров'я одне з провідних місць традиційно посідають хронічні захворювання печінки вірусної етіології. Внаслідок саме цих захворювань реєструється приблизно 1 млн. ви-

падків смерті на рік. Відомо, що запалення печінки вірусного генезу призводить до розвитку цирозу та раку печінки [1, 2].

Сучасні схеми протівірусної терапії хворих на хронічні вірусні гепатити забезпечують або три-

вале пригнічення реплікації збудника (наприклад, аналоги нуклеозидів при хронічному гепатиті В), або повну елімінацію вірусу (як препарати прямої противірусної дії при хронічному гепатиті С). Слід підкреслити, що етіотропне лікування не призводить до стабілізації або зворотнього розвитку фібротичних змін у печінковій тканині. Тобто, противірусні засоби не справляють суттєвого впливу на повне відновлення біохімічних процесів та попередження подальшого прогресу морфологічних змін печінки [3, 4].

Все вище зазначене спонукає до продовження пошуку нових терапевтичних стратегій, які пов'язані зі впливом на процеси фіброгенезу. Лікувальна тактика, яка спрямована на ключові патогенетичні ланки, нерідко має вирішальне значення у терапії гепатитів вірусної етіології, особливо розвитку патологічного процесу на пізніх етапах.

Спектр сучасних гепатопротекторів, з одного боку, передбачає можливість індивідуального вибору найбільш відповідного лікарського засобу для конкретного пацієнта, з іншого боку, різноманітність торгових назв не означає такий самий вибір діючої речовини. Більшість таких препаратів впливає на метаболічні процеси, але не істотно впливає на морфологічні порушення в печінковій тканині [5, 6].

Одним із перспективних препаратів з групи гепатопротекторів, є діюча речовина *Vicysclol*, що здатна пригнічувати синтез  $TNF\alpha$  купферівськими клітинами, нейтрофілами та макрофагами, а також зменшує інтенсивність вільнорадикальних процесів. Сучасні дослідження підкреслюють важливість впливу на синтез  $TNF\alpha$  як на один з механізмів фіброзоутворення. У клініці протизапальна активність цього лікарського засобу проявляється нормалізацією рівня печінкових ферментів (АлАТ та АсАТ), що теоретично має супроводжуватися антифібротичним ефектом [7].

Доклінічні дослідження показали, що *Vicysclol* має значний протективний ефект при експериментально створеному пошкодженні печінкової тканини різними токсичними речовинами. Також представлені відомості щодо здатності біциклола регулювати експресію PPAR $\alpha$  на mRNA у миші на фоні харчування з високим вмістом жирів. Доведено, що біциклол захищає печінкову тканину від пошкодження, нейтралізує вільні радикали та гальмує процеси ліпідної пероксидації [8].

В дослідженнях ряду авторів показана ефективність лікарського засобу «*Vicysclol*» на формування фібротичних змін у печінковій тканині у хворих на хронічний гепатит С [9, 10]. Тому вважається доцільним вивчення можливої протифібротичної дії препарату у хворих на вірусний гепатит іншої етіології.

**Метою** роботи є оцінка можливості впливу препарату «*Vicysclol*» на фібротичні зміни у хворих на хро-

нічний гепатит В+С з використанням запропонованої ненвазивної шкали швидкості фіброзоутворення.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено обстеження в динаміці (при зверненні за медичною допомогою, через 6 місяців після завершення противірусного лікування та після 12 місяців від завершення противірусного лікування) 62 хворих на хронічний гепатит В+С (ХГВ+С). З дослідження були виключені пацієнти з ВІЛ-позитивним статусом, з ознаками цирозу печінки (F4 за шкалою METAVIR), а також особи, що вживають алкоголь та наркотичні речовини.

Методом випадкової вибірки всі пацієнти були розподілені на 2 групи. Всім хворим була призначена тривала противірусна терапія (пегільований інтерферон 48 тижнів). В основній групі (І група) хворим на ХГВ+С після завершення противірусного лікування інтерфероном призначали препарат «*Vicysclol*», а хворі контрольної групи (ІІ група) – дотримувалися принципів правильного харчування та приймали традиційні гепатопротектори на основі сілімаріну. Препарат «*Vicysclol*» призначався за рекомендованою схемою 25 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 6 місяців.

Виразність фібротичних змін печінки (стадія фіброзу) оцінювалася за допомогою неінвазивної методики FibroScan, що є альтернативою пункційної біопсії печінки. В групі хворих на ХГВ+С розподіл хворих за ступенем фіброзу по результатам FibroScan був наступним: мінімальний ступінь фіброзу (F0-F1) печінки був виявлений у 25 хворих (40,3 %), помірний ступінь (F2) – у 11 пацієнтів (17,8 %) та просунутий фіброз (F3) – у 26 хворих (41,9 %).

Нами було запропоновано неінвазивну шкалу для прогностичної оцінки швидкості прогресування фіброзу печінки [11]. З метою ідентифікації поліморфних алелів генів цитокінів *IL-4* (*rs2243250*), *IL-10* (*rs1800896*) та *TNF $\alpha$*  (*rs1800620*) застосовували полімеразну ланцюгову реакцію. Ідентифікацію проводили на базі лабораторного комплексу «Німецький діагностичний центр Святого Павла» (Одеса, Україна). В результаті дослідження пацієнтів з хронічним гепатитом В+С було висловлено припущення, що гомозиготні алелі *CC IL-4* (*rs2243250*) та *GG TNF $\alpha$*  (*rs1800620*) мають протективний вплив на перебіг хронічного гепатиту В+С, так як ці варіанти аельного поліморфізму генів цитокінів виявлено переважно у пацієнтів з ХГВ+С зі ступенем фіброзу F0-F1. Гетерозиготні генотипи *CT IL-4* (*rs2243250*), *GA IL-10* (*rs1800896*) і *GA TNF $\alpha$*  (*rs1800620*) мають профібротичний вплив на перебіг ХГВ+С, так як вони виявлені переважно у пацієнтів з ХГВ+С зі ступенем фіброзу F3.

На підставі виявлених кореляційних зв'язків було запропоновано прогностичну шкалу для оцінки індивідуального ризику швидкості прогресування фіброзу печінки. Для спрощення прогностичної оцінки швидкості прогресування фіброзу печінки було проведено кодування генотипів. Кожному профібротичному генотипу відповідає бал «+1», а кожному протективному генотипу – бал «-1», далі були підсумовані разом всі варіанти генотипів.

Таким чином, високий результат відповідає низькому ступеню фібротичних змін в печінці, й навпаки – низький результат зі ступенем фіброзу F3. Чим більше сума отриманих балів, тим менша швидкість прогресування фібротичних змін печінки. Менша ймовірність розвитку фіброзу печінки F3 передбачається у пацієнтів з більшою сумою балів. Констатують високу швидкість прогресування фіброзу печінки, а при значенні суми балів «-3» прогнозують низьку швидкість прогресування.

Регламент проведеного проекту схвалено етичним комітетом з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 179 від 19.11.2010), дослідження проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права люди-

ни (ЮНЕСКО)». Всі пацієнти підписували інформовану згоду на участь у дослідженні. Всі прилади, що використані для обстеження пацієнтів, були метрологічно атестовані.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програми PSPP та відкритого програмного забезпечення LibreOffice.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи, що біохімічні, імунологічні та показники цитокінового профілю у хворих основної та контрольної групи до початку лікування достовірно не відрізнялися, ми вважаємо за можливе, для зручності викладу, об'єднати дані показники двох груп в одну групу та представити їх разом.

До початку специфічного протівірусного лікування у хворих на ХГВ+С діагностовано значне підвищення рівню АлАТ та АсАТ – у порівнянні з верхньою межею норми у 6 та 7 разів відповідно, а також погіршення певних показників білкового обміну. На фоні застосування протівірусної схеми лікування у більшості хворих на ХГВ+С спостерігалась нормалізація показників цитолізу, але у деяких хворих вона була нетривалою. Порівняльний аналіз біохімічних показників представлений в таблиці 1.

Таблиця 1

### Динаміка біохімічних показників у хворих на (ХГВ+С), M±m

показники	хворі на ХГВ+С		
	до початку лікування, (n=62)	через 12 місяців після завершення протівірусного лікування	
		I група (n=31)	II група (n=31)
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,3±1,3	16,93 ± 0,42	18,73 ± 0,52
АлАТ, ммоль /л/год	4,29 ± 0,9	0,82 ± 0,12*	2,68 ± 0,15*
АсАТ, ммоль /л/год	3,27 ± 0,7	0,67 ± 0,34*	2,51 ± 0,17*
Загальний білок, г/л	64,09 ± 0,68	70,02 ± 0,58	63,27 ± 0,54
Альбуміни, г/л	35,45 ± 0,55	38,49 ± 0,39*	35,38 ± 0,29
Глобуліни γ, г/л	7,29 ± 0,17	8,37 ± 0,21*	7,31 ± 0,17

\* – різниця показників статистично достовірна (p ≤ 0,05)

У всіх пацієнтів основної групи, які отримували гепатопротектор «Вісуслол», не спостерігалось будь-яких суттєвих змін самопочуття, тобто випадків появи побічних ефектів не відзначалося.

Як видно з таблиці 1, через 6 місяців після завершення курсу специфічної терапії у більшості пацієнтів спостерігалась тенденція до зниження активності АлАТ та АсАТ, але повна нормалізація показників цитолізу відмічалась у окремих хворих та була нетривалою. Як видно з наведеної таблиці, активність АлАТ зменшилася в 1,7 разів та АсАТ – в 1,5 рази. Тенденція до відновлення показників цитолізу свідчить про

значні функціональні зміни печінкової тканини. Показники білкового обміну мали незначну тенденцію до поліпшення. Збереження значних змін показників білкового обміну також підкреслює наявність порушень функціональних можливостей печінкової тканини.

Лікування препаратом «Вісуслол» сприяло подальшому зниженню показників цитолізу, у переважній більшості хворих на ХГВ+С (активність АлАТ та АсАТ досягла верхньої границі норми. У порівнянні з результатами первинного обстеження, рівень АлАТ зменшився в 5 разів та АсАТ – в 4,8 рази

(16 осіб, 51,6 %). Такі позитивні зміни свідчать про зменшення запального процесу печінкової тканини та можливість відновлення її функціональних можливостей.

На наш погляд, у хворих на ХГВ+С, які отримували тільки базисне лікування без протифібротичного компонента, спостерігалась тенденція до збереження підвищеного рівня трансаміназ. У 5 пацієнтів (16 %) зі ступенем фіброзу F3 рівень показників цитолізу майже відповідав відповідним при первинному обстеженні. В середньому у хворих з ХГВ+С, які отримували тільки базисну терапію, у порівнянні з показниками після завершення противірусного лікування, активність АЛАТ та АсАТ, з урахуванням індивідуальних коливань, залишилась практично не змінною. Також практично без суттєвих змін залишились показники білкового обміну. Такі зміни свідчать про продовження патологічних реакцій печінкової тканини та можливість подальшого прогресування фіброзу.

Динаміка фібротичних змін печінкової тканини у хворих основної та контрольної групи представлена у таблиці 2.

Динаміка фібротичних змін печінкової тканини у хворих основної та контрольної групи представлена у таблиці 2.

Таблиця 2

### Динаміка фібротичних змін печінки у хворих на ХГВ+С

Ступінь фіброзу	I група (n = 31)				II група (n = 31)			
	до початку противірусної терапії		через 12 місяців після завершення противірусної терапії		до початку противірусної терапії		через 12 місяців після завершення противірусної терапії	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
F0-F1	13	41,9	11	35,5	12	38,8	8	25,8
F2	5	16,2	6	19,3	6	19,3	9	29
F3	13	41,9	14	45,2	13	41,9	12	38,8
F4	-		-		-		2	6,4

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів I групи, які отримували препарат «Вісуслол» як протифібротичний засіб, за результатами Fibrosan не спостерігалось швидкого прогресування процесу фіброзоутворення в печінці. У 11 пацієнтів з мінімальним ступенем фіброзу після 6 місяців терапії ступінь фіброзу залишився F0-F1, у 4 осіб з середнім ступенем фіброзу – ступінь фіброзу залишився F2, у 10 осіб з високим ступенем фіброзу – ступінь фіброзу залишився F3. У 2 осіб з мінімальним ступенем фіброзу ступінь фіброзу прогресував з F0-F1 до F2, у 1 особи з помірним ступенем фіброзу ступінь фіброзу прогресував з F2 до F3. У всіх хворих на ХГВ+С з прогресуючими морфологічними змінами печінки був виявлений високий ризик швидкого прогресування фіброзу печінки за запропонованою неінвазивною шкалою.

У хворих на ХГВ+С в II групі (див. табл. 2), які не отримували протифібротичну терапію, спостерігалась негативна динаміка ступеню фіброзу печінки. У 8 осіб ступінь фіброзу залишився на рівні F0-F1 та у 4 осіб – залишився на рівні F2 та у 10 осіб залишився на рівні F3. У всіх цих пацієнтів був виявлений низький ризик швидкого прогресування фіброзу печінки був за запропонованою прогностичною шкалою («-3»),. У більшості хворих спостерігалась негативна динаміка фібротичних змін у печінці – у 5 осіб спостерігався перехід фіброзу F0-1 в F-2 й також у 2 осіб F2 в F3. У 2 хворих зі ступенем фіброзу F3 був діагностований цироз печінки. У цих пацієнтів ризик швидкого прогресування фіброзу печінки був оцінений як високий за запропонованою прогностичною шкалою, тобто переважили носії генотипів *CT IL-4 (rs2243250)*, *GA IL-10 (rs1800896)* і *GA TNFα (rs1800620)*.

Таким чином, використання гепатопротектора «Вісуслол» протягом 12 місяців забезпечує зниження цитолізу в печінці, супроводжується зменшенням виразності фіброзу, а у деяких пацієнтів – зворотним його розвитком. Застосування запропонованої прогностичної шкали дозволяє оцінити необхідність раннього призначення протифібротичної терапії.

### ВИСНОВКИ

1. Після закінчення противірусної терапії у хворих на ХГВ+С з просунутим фіброзом печінки (стадія F3) не спостерігається регрес процесу фіброзоутворення.

2. У групі пацієнтів, яким призначали «Вісуслол», встановлене зменшення ступеню фіброзу через 12 місяців лікування.

3. Використання індивідуальної прогностичної шкали на підставі генетичних маркерів дозволяє оцінити індивідуальний ризик швидкого прогресування фіброзу печінки і своєчасно обґрунтувати необхідність раннього призначення протифібротичної терапії, навіть у пацієнтів з низьким ступенем фіброзу (стадія F0-F1).



**КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**

Відсутній

**ФІНАНСУВАННЯ**

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб «Патогенетичне значення порушень у системі ПОЛ/АОС і цитокіновій мережі у хворих на вірусні інфекції та їх корекція. Вибір методів оцінки патогенетичних порушень у хворих на вірусні інфекції різної етіології» УДК 616-022:578.7-08 № держреєстрації 0118U007316.

**ВНЕСОК АВТОРІВ**

Усиченко К. М. – концепція і дизайн дослідження, збір, обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту, оформлення таблиць.

**ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ**

Регламент проведеного дослідження схвалено етичним комітетом з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 179 від 19.11.2010 року).

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Звіт за результатами лікування вірусних гепатитів в 2020 році [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/A4\\_zvit\\_gepatit1021\\_online\\_zamina.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/A4_zvit_gepatit1021_online_zamina.pdf) (Дата звернення: 24.01.2021)
2. European association for study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatology*. 2017. Vol. 67. P. 370-398.
3. Федорченко С. В. Коинфекция HCV/HBV: монографія. Київ: ВСИ «Медицина»; 2018. 120с.
4. Герасун Б.А., Герасун О. Б., Крижановська М. А. Патогенетичні механізми тривалої персистенції вірусу гепатиту В. *Гепатологія*. 2011. № 1. С. 14-25.
5. Голубовская О.А., Меркулова Ю. В., Носальская Т. Н. Бицикллол. Механизмы реализации клинического эффекта. *Фармакодинамика. Клиническая фармакология. Обзор многоцентровых клинических исследований Фармакодинамика. Клиническая фармакология. Обзор многоцентровых клинических исследований*. Киев, 2015. 61с.
6. Господарський І.Я., Гаврилюк Н. М., Прокопчук О. В. Порівняльна ефективність протифіброзної терапії у хворих на хронічний гепатит С до і після завершення протівірусної терапії. *Гепатологія*. 2017. № 1. С. 53-60.
7. Minwan Hu, Yang Li, Feng You [et all] Comparison and identification of metabolic profiling of bicyclol in rats, dogs and humans in vitro and in vivo. *Eur. J. Pharm. Sci*. 2020. № 154. P.105518. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105518.
8. Лиознов Д.А., Гейвайдова Н. И., Морозов В. Г. Оценка эффективности оригинального гепатопротекторного препарата Бицикллол у больных хроническим гепатитом С. *Український медичний часопис*. 2014. № 6. С. 14-17.
9. Zhang Y., Xie Y., Zhang Y. et al. Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without Bicyclol tablets. *Biomed Rep*. 2016. № 5(5). P. 595-600. doi: 10.3892/br.2016.765.
10. Naqiong W., Liansheng W., Zhanying H. et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit*. 2017. № 23. P. 5760-5766. doi: 10.12659/msm.904090
11. Усиченко К. М., Усиченко О. М. Модель прогнозування прогрессирования фиброза печени на основании биохимических и генетических критериев у больных хроническим гепатитом С / *Georgian medical news*. 2020. № 1 (308). С. 63-67.

**REFERENCES**

1. Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. Zvit za rezultatamy likuvannia virusnykh hepatytiv v 2020 rotsi [Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Report on the results of viral hepatitis treatment in 2020] [in Ukrainian]. [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/A4\\_zvit\\_gepatit1021\\_online\\_zamina.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/A4_zvit_gepatit1021_online_zamina.pdf) (Date of application: 24.01.2021)
2. European association for study of the liver. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatology*, (67), 370-398.
3. Fedorchenko S.V. (2018). Koynfektsyia HCV/HBV: monohrafiya. [HCV/HBV co-infection: monograph.] Kyiv: VSY «Medicine»; 120. [in Ukrainian].
4. Gerasun B.A., Gerasun O. B., Kryzhanovska M. A. (2011). Patohenetychni mekhanizmy tryvaloi persystentsii virusu hepatytu B. [Pathogenetic mechanisms of long-term persistence of hepatitis B virus]. *Hepatology*, (1), 14-25. [in Ukrainian].
5. Golubovskaya O.A., Merkulova Yu.V., Nosalskaya T. N. (2015) Bytskyklool. Mekhanyzmy realizatsyy

- klynicheskoho efekta. Farmakodynamyka. Klynicheskaiia farmakolohyia. Obzor mnohotsentrovnykh klynicheskyykh yssledovanyi Farmakodynamyka. Klynicheskaiia farmakolohyia. Obzor mnohotsentrovnykh klynicheskyykh yssledovanyi. [Bicyclol. Mechanisms of realization of the clinical effect. Pharmacodynamics. Clinical pharmacology. Overview of multicenter clinical studies Pharmacodynamics. Clinical pharmacology. Overview of multicenter clinical studies]. 61 P. [in Ukrainian].
6. Gospodarskyi I. Ya., Gavrylyuk N. M., Prokopchuk O. V. (2017). Porivnialna efektyvnist protyfibroznoi terapii u khvorykh na khronichnyi hepatyt S do i pislia zavershennia protyvirusnoi terapii. [Comparative effectiveness of antifibrotic therapy in patients with chronic hepatitis C before and after completion of antiviral therapy]. *Hepatology*. (1), 53-60. [in Ukrainian].
  7. Minwan Hu, Yang Li, Feng You [et all] (2020). Comparison and identification of metabolic profiling of bicyclol in rats, dogs and humans in vitro and in vivo. *Eur. J. Pharm. Sci*, (154), 105518. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105518.
  8. Lioznov D.A., Geyvaidova N. Y., Morozov V. G. (2014). Otsinka efektyvnosti oryhinalnoho hepatoprotekturnoho preparatu Bitsyklol u khvorykh na khronichnyi hepatyt S. [Evaluation of the effectiveness of the original hepatoprotective drug Bicyclol in patients with chronic hepatitis C.]. *Ukrainian medical journal*, (6), 14-17. [in Ukrainian].
  9. Zhang Y., Xie Y., Zhang Y. [et all] (2016). Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without Bicyclol tablets. *Biomed Rep*, 5(5), 595-600. doi: 10.3892/br.2016.765.
  10. Naqiong W., Liansheng W., Zhanying H. [et all] (2017). A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit*, (23), 5760-5766. doi: 10.12659/msm.904090
  11. Usychenko K. M., Usychenko O. M. (2020). Model prognozirovaniya progressirovaniya fibroza pecheni na osnovanii biohimicheskikh i geneticheskikh kriteriev u bolnyih hronicheskim gepatitom S. [Model of prediction of liver fibrosis progression based on biochemical and genetic criteria in patients with chronic hepatitis C]. *Georgian medical news*, 1 (308), 63-67. [in Russian]

## Summary

### RESULTS OF ANTIFIBROTIC THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B+C

K. M. Usychenko

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

**Introduction.** Modern antiviral therapy regimens for patients with chronic viral hepatitis aim to achieve either long-term suppression of pathogen replication (e.g., nucleoside analogs in chronic hepatitis B) or complete elimination of the virus (such as direct-acting antiviral drugs in chronic hepatitis C). However, antiviral agents do not have a significant impact on the complete restoration of biochemical processes or the prevention of further progression of morphological changes in the liver. These limitations emphasize the ongoing need for new therapeutic strategies that target the processes of fibrogenesis.

**The aim** of the work is to assess the possibility of the effect of the drug «Bicyclol» on fibrotic changes in patients with chronic hepatitis B+C using a non-invasive scale of the rate of fibrosis.

**Materials and methods.** An analysis of the dynamics of 62 patients with chronic hepatitis B and C (HCV+C) was conducted. All patients received long-term antiviral therapy consisting of pegylated interferon for 48 weeks. In the main group (Group I), patients with chronic hepatitis B and C were prescribed the drug «Bicyclol» after completing antiviral treatment with interferon. The control group (Group II) followed the principles of proper nutrition and took traditional hepatoprotectors. Based on the identified correlations, a non-invasive scale was proposed to assess the individual risk of liver fibrosis progression.

**Research results.** Against the background of the use of an antiviral treatment regimen, the normalization of cytolysis indicators was observed in most patients with CHB+C, but in some patients it was short-lived. Treatment with the drug «Bicyclol» contributed to a further decrease in cytolysis indicators, in the vast majority of patients with CHB+C, the activity of ALT and AST reached the upper limit of the norm. In patients with CHB+C who received only basic treatment without an antifibrotic component, a tendency to maintain an elevated level of transaminases was observed.

**Conclusions.** Thus, the use of the hepatoprotector «Bicyclol» for 12 months ensures a decrease in cytolysis in the liver, is accompanied by a decrease in the severity of fibrosis, and in some patients – its reverse development. The use of the proposed prognostic scale makes it possible to assess the need for early appointment of antifibrotic therapy.

**Key words:** chronic hepatitis B+C, liver fibrosis, prognosis, allelic polymorphism of cytokine genes TNF (rs1800620), IL-10 (rs1800896), IL-4 (rs2243250), antifibrotic therapy, bicyclol.