

# Бицикллол в лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

**М.В. Маевская**<sup>1</sup>✉,  
e-mail: liver.orc@mail.ru  
**В.Д. Луньков**<sup>1</sup>

**Н.И. Гейвандова**<sup>2</sup>  
**Л.К. Пальгова**<sup>3</sup>  
**И.Ю. Пирогова**<sup>4</sup>

**М.К. Прашнова**<sup>3</sup>  
**Н.В. Марченко**<sup>5</sup>  
**Е.Н. Зиновьева**<sup>6</sup>

**Т.А. Ильчишина**<sup>7</sup>  
**В.Т. Ивашкин**<sup>1</sup>  
**П.В. Корой**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

<sup>4</sup> Медицинский центр «Лотос»; 545080, Россия, Челябинск, ул. Труда, д. 187Б

<sup>5</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

<sup>6</sup> ПолиКлиника «ЭКСПЕРТ»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63

<sup>7</sup> СМ-клиника; 1952796, Россия, Санкт-Петербург, пр. Ударников, д. 19/1

## Резюме

**Введение.** Повышение сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) и персистенция их высоких значений ассоциируются с заболеваемостью и смертностью от болезней печени. Бицикллол обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, что легло в основу данного исследования.

**Материалы и методы.** В исследование включен 51 пациент (MELD < 19); стадия гепатита - 84,4%, цирроза - 15,6%. Лечение: Бицикллол 75 мг/сут в течение 12 нед. Критерии эффективности: динамика АЛТ, АСТ, СРБ; общего самочувствия (шкала D-FIS).

**Результаты.** Через 4 нед. лечения доля пациентов с нормализацией АЛТ составила 50,9% (p < 0,001); с нормализацией АСТ - 62,7% (p < 0,001); через 12 нед. - 79,5% и 89,7% соответственно (p < 0,001). СРБ статистически значимо снижался через 2 и 4 нед. от начала лечения. Опросник D-FIS заполнили 36 пациентов в начале исследования, через 4 нед. - 35 пациентов, через 12 нед. - 32 пациента. Медиана D-FIS через 4 нед. лечения снизилась с 12 (8,2; 32,2) до 8 (5; 29) баллов (p < 0,001), через 12 нед. - до 6,5 (3; 28,5) балла (p < 0,001). СРБ положительно коррелировал со значением D-FIS.

У 10 дополнительных пациентов изучался фиброз («Фибромакс», «Фиброскан»), доза Бицикллола 150/75 мг/сут в течение 6 мес., результат оказался статистически значимым (p < 0,001).

**Заключение.** Применение препарата Бицикллол приводит к уменьшению утомляемости, локального и системного воспаления, фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени вне зависимости от этиологии.

**Ключевые слова:** сывороточные трансаминазы, системное и локальное воспаление, фиброз, Бицикллол, лечение

**Для цитирования:** Маевская М.В., Луньков В.Д., Гейвандова Н.И., Пальгова Л.К., Пирогова И.Ю., Прашнова М.К., Марченко Н.В., Зиновьева Е.Н., Ильчишина Т.А., Ивашкин В.Т. Бицикллол в лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Медицинский совет. 2020;(15):

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases

**Marina V. Maevskaya**<sup>1</sup>✉,  
e-mail: liver.orc@mail.ru  
**Valeriy D. Lunkov**<sup>1</sup>

**Natalia I. Geyvandova**<sup>2</sup>  
**Lyudmila K. Palgova**<sup>3</sup>  
**Irina Yu. Pirogova**<sup>4</sup>

**Mariya K. Prashnova**<sup>3</sup>  
**Natalia V. Marchenko**<sup>5</sup>  
**Evgeniya N. Zinoveva**<sup>6</sup>

**Tatiana A. Ilchishina**<sup>7</sup>  
**Vladimir T. Ivashkin**<sup>1</sup>  
**Pavel V. Koroy**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

<sup>4</sup> Lotus Medical Center; 187B, Truda St., Chelyabinsk, 545080, Russia

<sup>5</sup> Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov; 70, Leningradskaya St., Pesochny village, St Petersburg, 197758, Russia

<sup>6</sup> PolyClinic "EXPERT"; 63 Pionerskaya St., St. Petersburg, 197110, Russia

<sup>7</sup> SM-clinic; 19/1 Udarnikov Prospekt, St. Petersburg, 1952796, Russia

## Abstract

**Keywords:** serum transaminases, systemic and local inflammation, fibrosis, Bicyclol, treatment

**For citation:** Mavevskaya M.V., Lunkov V.D., Geyvandova N.I., Palgova L.K., Pirogova I.Yu., Prashnova M.K., Marchenko N.V., Zinovyeva E.N., Ilchishina T.A., Ivashkin V. Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(15):

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Повышение аланиновой и аспарагиновой сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ соответственно) выше верхней границы нормы (ВГН) часто встречается в клинической практике. Особенно актуальной становится эта проблема у бессимптомных пациентов, когда отклонения в лабораторных тестах выявляются случайно. В таких ситуациях обследование должно проводиться согласно разработанным алгоритмам [1, с. 4–8, 85–86; 2; 3]. АЛТ – более специфичный тест для гепатоцеллюлярного повреждения, чем АСТ, которая помимо печени содержится в сердечной и скелетных мышцах, почках и головном мозге. Именно изолированное повышение АСТ при нормальном значении АЛТ наблюдается при вовлечении в патологический процесс мышечной ткани. В России верхняя граница нормы АЛТ чаще всего составляет 40 ед/л, она может варьировать в различных лабораториях и всегда указывается в комментариях к результату. Однако, согласно различным исследованиям на больших срезах здоровой популяции в США, были выведены более низкие и отличающиеся для мужчин и женщин ВГН для АЛТ: 29 и 22 ед/л соответственно [2, 3]. Необходимо помнить о физиологических причинах повышения сывороточных трансаминаз, например, при интенсивных занятиях в спортивном зале.

Несмотря на то что АЛТ и АСТ, в отличие от билирубина, не входят в индексы прогноза заболеваний печени, именно они служат простым и надежным клиническим ориентиром воспаления, на их снижение ориентируются при оценке эффективности лечения пациентов с любой этиологией повреждения печени.

Важно отметить, что уровень АЛТ линейно повышается с увеличением массы тела. Нередко именно повышение АЛТ при исследовании лабораторных показателей по самым разнообразным причинам у пациентов с избыточным весом (посещение гинеколога, уролога, эндокринолога, кардиолога и т. д.) служит поводом для обращения к врачу-гастроэнтерологу или терапевту и началом изучения степени выраженности и стадии повреждения печени. Повышение сывороточных трансаминаз и персистенция их высоких значений имеют самостоятельное клиническое и прогностическое значение: это ассоциация с заболеваемостью и смертностью от болезней печени. Исследования, подтверждающие данное положение, приведены в *табл. 1* [2].

Первое исследование на эту тему было опубликовано в 1998 г. V. Arndt et al. [4], которые изучали когорту из 8 043 мужчин-строителей в возрасте 25–64 лет, прошедших обследование при приеме на работу в 6 центрах на юге Германии с 1986 по 1988 г. и продолживших меди-

● **Таблица 1.** Перечень исследований, свидетельствующих в пользу самостоятельного значения повышенных сывороточных трансаминаз как независимого фактора риска летального исхода от заболеваний печени

● **Table 1.** The list of researches testifying in favor of the independent value of increased serum transaminases as an independent risk factor of fatality from liver diseases

Автор/год	Предполагаемое пограничное значение АЛТ и АСТ	Уровень АЛТ и АСТ, вызывающий повышение смертности	Комментарии
Arndt et al. [4]	АСТ: 18 ед/л	АСТ: >18 ед/л	Трехкратное повышение смертности от всех причин
Kim et al. [5]	АЛТ: <20 ед/л	АЛТ: 30–39 ед/л	Относительный риск смертности от заболеваний печени 2,9 (2,4–3,5) и 9,5 (7,9–11,5) у мужчин, 3,8 (1,9–7,7) и 6,6 (1,5–25,6) у женщин
Lee et al. [6]	АЛТ: ВЛН – 45 ед/л для мужчин, 29 ед/л для женщин	АЛТ: 45–90 ед/л для мужчин, 29–58 ед/л для женщин	Стандартизованный коэффициент смертности 1,32 для 1–2-кратного превышения ВЛН АЛТ 1,78 для > 2-кратного превышения нормы АЛТ
Ruhl, Everhart [7]	АЛТ: 30 ед/л для мужчин, 19 ед/л для женщин	АЛТ: > 30 ед/л для мужчин, > 19 ед/л для женщин	Увеличение смертности от заболеваний печени

● **Таблица 2.** Связь между уровнем сывороточных трансаминаз и смертностью от заболеваний печени у мужчин в течение периода наблюдения 8 лет (относительный риск, 95% доверительный интервал) [5]

● **Table 2.** Correlation between serum transaminase levels and liver disease mortality in men during the observation period of 8 years (relative risk, 95% confidence interval) [5]

	1993–1996 гг.	1997–2000 гг.
<b>Уровень АСТ в сыворотке крови (ед/л)</b>		
<20	1,0 (0,6–1,7)	1,0 (0,6–1,8)
20–29	1,8 (1,3–2,4)	3,3 (2,6–4,3)
30–39	6,4 (4,8–8,7)	10,0 (7,6–13,0)
40–49	17,2 (11,8–25,2)	36,3 (26,9–49,1)
50–99	46,8 (36,5–59,9)	89,4 (71,9–111,2)
≥100	61,6 (38,9–97,6)	178,8 (115,5–254,9)
<b>Уровень АЛТ в сыворотке крови (ед/л)</b>		
<20	1,0 (0,6–1,6)	1,0 (0,7–1,5)
20–29	3,1 (2,4–4,2)	2,7 (2,1–3,4)
30–39	12,5 (9,7–16,3)	7,6 (5,8–9,9)
40–49	21,4 (15,2–30,2)	17,8 (13,1–24,2)
50–99	27,5 (20,4–36,9)	31,6 (25,0–40,0)
≥100	30,0 (16,0–55,9)	82,8 (58,4–117,5)

Примечание. Скорректировано по возрасту, индексу массы тела, курению, потреблению алкоголя, уровню глюкозы в плазме, уровню общего холестерина в сыворотке крови, артериальному давлению и семейному анамнезу заболевания печени.

цинское наблюдение до 1994 г. Оказалось, что при первичном обследовании употребление алкоголя, сахарный диабет и артериальная гипертензия наиболее сильно ассоциировались с повышенными значениями АЛТ и АСТ. Повышение значения АСТ коррелировало с досрочной нетрудоспособностью и смертностью от любых причин. Мужчины с уровнем АСТ, превышающим 18 ед/л, имели 2-кратный риск ранней нетрудоспособности и 3-кратный риск смертности от всех причин в сравнении с теми, кто имел более низкий уровень АСТ.

В 2004 г. в «Британском медицинском журнале» было опубликовано исследование, выполненное на корейской популяции с периодом наблюдения 8 лет. Критерий изучения – летальный исход. В исследование было включено 94 533 мужчины и 47 522 женщины в возрасте от 35 до 59 лет, которые состояли в базе данных страховой компании и проходили регулярные медицинские обследования. За период наблюдения умерло 3392 мужчины и 394 женщины, количество летальных исходов от заболеваний печени составило 690. Смертность от заболеваний печени имела положительную ассоциацию с возрастом, уровнем сывороточных трансаминаз и цифрами АД на начало периода наблюдения. В связи с тем, что количество летальных исходов у мужчин было намного выше в сравнении с женщинами, данные с поправкой на пол выглядят очень убеждающими. В *табл. 2* продемонстрировано, как

повышается риск смерти от заболеваний печени в зависимости от уровня сывороточных трансаминаз. Более того, была выявлена положительная корреляция между уровнем сывороточных трансаминаз и смертностью от заболеваний пищеварительной системы (из них 89% – болезни печени), онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании, сравнивающим стандартизованные коэффициенты смертности у пациентов из округа Олмстед (США), где более высокие уровни АЛТ коррелировали с более высокой смертностью, при этом стандартизованный коэффициент смертности составлял 0,95 для нормального значения АЛТ (ВЛН – 45 ед/л для мужчин и 29 ед/л для женщин), 1,32 – для повышенного значения АЛТ в диапазоне 1–2 ВЛН и 1,78 для значения АЛТ в диапазоне > 2 ВЛН. Аналогичная зависимость обнаружена для АСТ [7].

Таким образом, существуют убедительные доказательства независимого влияния уровней АЛТ и АСТ на смертность от заболеваний печени. Особенно важно, что этот показатель не теряет своей силы после коррекции на возраст, пол, индекс массы тела, курение и употребление алкоголя. Важно отметить, что чем выше уровни персистирующих сывороточных трансаминаз, тем выше риск летального исхода. Этот факт вполне логичен, поскольку сывороточные трансаминазы, в большей степени АЛТ, – это маркер воспаления, которое приводит к постепенной прогрессии заболевания с развитием фиброза и тенденцией к нарушению функции печени. Актуальность нормализации значений АЛТ и АСТ параллельно с выяснением и устранением причины их повышения очевидна.

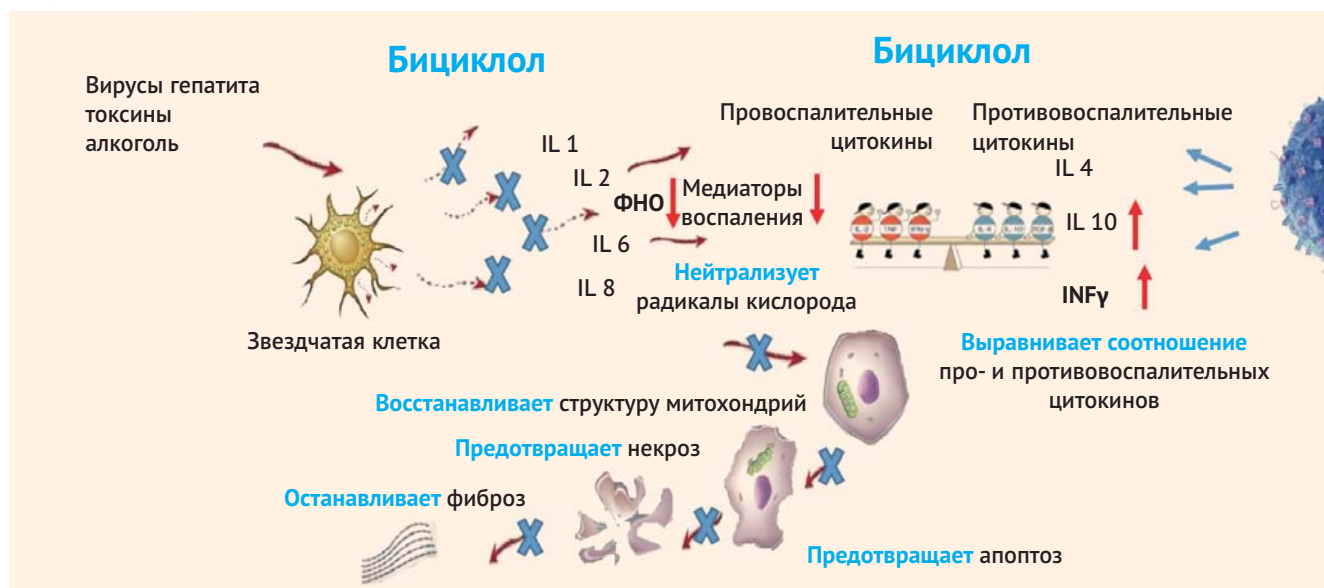
Одним из инструментов для снижения сывороточных трансаминаз, что предполагает уменьшение воспалительной активности в печени, служат препараты, обладающие противовоспалительным и антиоксидантным действием. Их представителем служит Бицикллол, который по своей структуре относится к лигнанам.

Протективный эффект Бициклола был доказан в работах *in vitro* и *in vivo*, моделирующих различные формы повреждения печени четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, D-галактозамином и конкавалином А. Бицикллол угнетает продукцию фактора некроза опухоли активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности свободнорадикального повреждения (*рис. 1*) [8–18].

Клинические исследования демонстрируют способность Бициклола снижать активность сывороточных трансаминаз у пациентов с вирусными гепатитами, лекарственными поражениями печени и т. д. Доза, которая используется в клинической практике, – 75 мг/сут, иногда – по усмотрению врача – 150 мг/сут перорально, разделенная на три приема; продолжительность курса лечения от 12 нед., переносимость хорошая, профиль безопасности высокий [8–11].

Все эти данные послужили для нас основанием изучить опыт применения препарата Бицикллол как противовоспалительного средства у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии с

● **Рисунок 1.** Механизм действия Бициклола  
 ● **Figure 1.** The mechanism of action of Bicycloal

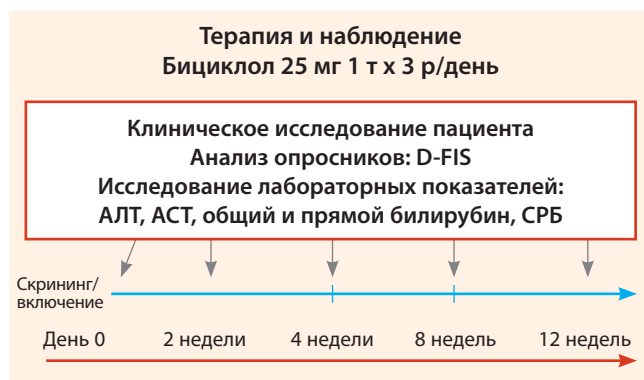


персистирующим повышением сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) в обычной клинической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое несравнительное наблюдательное исследование опыта применения препарата Бициклол (активное вещество – бициклол, структура – лигнан) в качестве противовоспалительного средства в практике врача стационарного и амбулаторного звеньев у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии и повышенным уровнем сывороточных трансаминаз (далее – Программа) при условии компенсации функции печени (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Дизайн наблюдательного исследования опыта применения препарата Бициклол у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (компенсированная функция) любой этиологии и повышенным уровнем сывороточных трансаминаз  
 ● **Figure 2.** Design of an observational study of the experience of using Bicycloal in patients with chronic diffuse liver disease (compensated function) of any etiology and elevated serum transaminases



### Критерии включения пациентов в Программу:

- Женщины и мужчины в возрасте от 18 до 75 лет с повышенным уровнем АЛТ относительно верхнего лимита нормы, указанного лабораторией, где выполнялось исследование.
- Установленный диагноз хронического диффузного заболевания печени любой этиологии, включая стадию цирроза без выраженных нарушений функции печени (MELD < 19, количество баллов по шкале Чайлда – Пью < 8).
- Пациенты, принимающие препарат Бициклол, или пациенты, которым лечащий врач назначил препарат Бициклол вне зависимости от фактора включения пациента в Программу.
- Желание и способность пациента принять участие в Программе и выполнять предписания врача.
- Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в Программе.

### Критерии невключения пациентов в Программу.

- Пациент не может быть включен в Программу, если он будет соответствовать хотя бы одному из нижеперечисленных критериев:
- Возраст младше 18 и старше 75 лет.
  - Нормальный уровень АЛТ.
  - Отказ от участия в Программе и/или в подписании формы информированного согласия.
  - Существующая в анамнезе непереносимость назначенного лекарственного средства или любого из его компонентов.
  - Заболевание печени с признаками декомпенсации ее функции (MELD > 19, количество баллов по шкале Чайлда – Пью > 8).
  - Известная беременность и/или период кормления грудью.
  - Прием других препаратов, обладающих гепатотропным действием (урсодезоксихолевая кислота, сукцинат-содержащие препараты, на основе силимарина/сilibинина, содержащие эссенциальные фосфолипиды,

глицирризиновую кислоту, адеметионин, на основе куркумы и другие лекарственные средства/биологически активные добавки/нутрицевтические продукты с указанием в инструкции на гепатопротективное действие).

■ Онкологические заболевания любой этиологии и локализации, за исключением тех случаев, когда пациент успешно завершил курс лечения онкологического заболевания, снят с учета онкологом и заболевание может быть отнесено к категории перенесенных.

#### Критерии эффективности

*Основные критерии эффективности:* динамика активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) и СРБ на фоне лечения.

*Дополнительные критерии эффективности:* оценка самочувствия пациента по шкале D-FIS (табл. 3).

Длительность терапии Бициклолом 12 нед., суточная доза 75 мг в 3 приема.

### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ проведен с использованием методов описательной статистики. Все включенные в Программу пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата, оценены с точки зрения безопасности. Все включенные в Программу пациенты, которые полностью ее завершили в соответствии с назначением врача, считаются подлежащими мониторингу динамики изучаемых показателей и оценке удовлетворенности лечением. Обработка полученных результатов произведена с использованием статистического пакета программы SPSS-16.

Популяция Программы: анализ эффективности терапии Бициклолом в рамках Программы изучался у 51 пациента из трех исследовательских центров Российской Федерации (Москва, Санкт-Петербург, Ставрополь). Это мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет в произвольной гендерной и демографической пропорции с хроническими диффузными заболеваниями печени

любой этиологии без выраженных нарушений функции печени (MELD < 19, количество баллов по шкале Чайлда – Пью < 8). Характеристика пациентов на момент включения в Программу представлена в табл. 4. Соотношение мужчин и женщин – 1,3:1, средний возраст – 47,7 (±12,4) года. Стадия гепатита наблюдалась у 84,4% пациентов, стадия цирроза – у 15,6%, их медиана по шкале Чайлда – Пью составила 5 (5; 6) баллов, медиана по шкале MELD – 8 (7; 12,5) баллов, что соответствует нетяжелому течению хронического заболевания печени. Медиана продолжительности заболевания печени с момента постановки диагноза составила 6 (3; 11) лет.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) была причиной заболевания более чем у половины пациентов (56,8%), среднее значение ИМТ в изучаемой группе составило 30,4 ± 6 кг/м<sup>2</sup>. На втором месте – сочетанные заболевания печени (17,6%), третье место в этиологической структуре заняли вирусные гепатиты: 9,8% – хронический гепатит С и по 1,9% – хронический гепатит В, В + Д и В + С + Д соответственно. Пациентов с алкогольной болезнью печени, лекарственным поражением печени и гепатитом неуточненной этиологии было по 3,9% соответственно.

Медиана АЛТ составила 90 ед/л (64; 129), при ВГН – 40 ед/л. Медиана АСТ – 63,7 ед/л (52; 91) при ВГН – 40 ед/л. Подавляющее большинство пациентов – участников Программы имело уровень АЛТ менее пятикратного превышения ВГН, они составили 88,3%, у них медиана АЛТ 79 ед/л (63,5; 105). Пациентов со значительным превышением АЛТ, т. е. в диапазоне от 5 x ВГН до 10 x ВГН было значительно меньше, а именно 11,7%, у них медиана АЛТ составила 325 ед/л (315,2; 369,7).

Выраженность системного воспаления у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени оценивалась по уровню С-реактивного белка (СРБ). Медиана СРБ составила 4 мг/л (2,7; 7) при ВГН – 5 мг/л. Доля пациентов с уровнем СРБ выше 5 мг/л – 45,2%, у них медиана СРБ составила 7 мг/л (6; 8).

● **Таблица 3.** Шкала оценки утомляемости D-FIS (D-FIS: Daily Fatigue Investigation Scale) [22]

● **Table 3.** D-FIS: Daily Fatigue Investigation Scale [22]

Из-за утомляемости	Не отмечаю (0)	Выражено незначительно (1)	Выражено довольно значительно (2)	Выражено весьма значительно (3)	Для меня это очень большая проблема (4)
Я медленно реагирую на происходящее					
Я вынужден/вынуждена меньше работать					
Я не хочу нагружать себя физически					
Мне трудно поддерживать физическую активность					
Я с трудом принимаю решения					
У меня снижено внимание					
Я медленно соображаю					
Я вынужден/вынуждена ограничивать свою физическую активность					
<b>Общая сумма баллов</b>					



● **Таблица 4.** Характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 51)

● **Table 4.** Characteristics of patients enrolled in the study (n = 51)

Параметр	Значение
Пол, м/ж (%)	29/22 (56,8/43,2)
Возраст, лет, М (СО)	47,7 (±12,4)
Рост, см, М (СО)	170,2 (±9,4)
Вес, кг, М (СО)	88,7 (±20,6)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М (СО)	30,4 (±5,9)
Цирроз/гепатит, n (%)	8/43 (15,6/84,4)
НАЖБП, n (%)	29 (56,8)
Лекарственно-индуцированное поражение печени, n (%)	2 (3,9)
Алкогольная болезнь печени, n (%)	2 (3,9)
Гепатит С, n (%)	5 (9,8)
Гепатит В, n (%)	1 (1,9)
Гепатит В + Д, n (%)	1 (1,9)
Сочетанная этиология, n (%)	9 (17,6)
• ПБХ + АИГ, n (%)	1 (1,9)
• НАЖБП + лекарственный	2 (3,9)
• НАЖБП + лекарственный + алкогольный	1 (1,9)
• НАЖБП + гепатит С	3 (5,8)
• НАЖБП + гемохроматоз	1 (1,9)
• Хронический гепатит В + Д + С	1 (1,9)
Криптогенное заболевание печени	2 (3,9)
MELD, Ме (МКИ)	8 (7; 12,5)
Чайлда – Пью, Ме (мин. – макс.)	5 (5; 6)
Продолжительность заболевания, лет, Ме (МКИ)	6 (3; 11)
D-FIS, баллов, Ме (МКИ)	12 (8,2; 32,2)
АЛТ, Ед/л, Ме (МКИ)	90 (64; 129)
<5 x ВГН, n (%); Ме (МКИ)	45 (88,3); 79 (63,5; 105)
5–10 x ВГН, n (%); Ме (МКИ)	6 (11,7); 325 (315,2; 369,7)
>10 x ВГН, n (%); Ме (МКИ)	0
АСТ, Ед/л, Ме (МКИ)	63,7 (52; 91)
Общий билирубин, ммоль/л Ме (МКИ)	20 (17; 25)
Прямой билирубин, ммоль/л Ме (МКИ)	3,9 (2,8; 6,4)
С-реактивный белок, мг/л, Ме (МКИ)	4 (2,7; 7)
>ВГН, n (%); Ме (МКИ)	19 (45,2); 7 (6; 8)

АИГ – аутоиммунный гепатит; ж. – женщины; ИМТ – индекс массы тела; м. – мужчины; М – среднее; Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ПБХ – первичный билиарный холангит; СО – стандартное отклонение; DFIS – Daily Fatigue Impact Scale (шкала оценки усталости).

● **Таблица 5.** Динамика АЛТ на фоне приема препарата Бициклол 75 мг/сут

● **Table 5.** Dynamics of ALT on the background of Bicyclol 75 mg/day intake

Параметры	До лечения	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	p**
N	51	50	51	48	49	
АЛТ, Ме (МКИ), Ед/л	90 (64; 129)	57 (42; 75)	40 (32; 51)	38 (30; 44)	32 (29; 39)	<0,001
p*	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
АЛТ ≤ 40 Ед/л, n (%)	2 (3,9)	11 (22)	26 (50,9)	30 (62,5)	39 (79,5)	–
p***		0,057	<0,001	<0,001	<0,001	–

\* Критерий Уилкоксона. – \*\* Критерий Фридмана. – \*\*\* Критерий  $\chi^2$ . Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; N – количество пациентов; p – статистическая значимость.

Субъективная оценка качества жизни пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени оценивалась с помощью шкалы оценки утомляемости D-FIS (Daily Fatigue Impact Scale, табл. 3). Медиана по шкале D-FIS составила 12 (8,2; 32,2) баллов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Динамика АЛТ

В табл. 5 представлена динамика АЛТ на фоне приема препарата Бициклол 75 мг/сут на протяжении 12 нед. Через 2 нед. от начала лечения данные об уровне АЛТ были получены у 50 пациентов из 51 (98%). Медиана АЛТ в этой точке составила 57 (42; 75) ед/л,  $p < 0,001$  (критерий Уилкоксона), нормализация АЛТ (≤40 Ед/л) произошла у каждого пятого пациента (22%,  $p = 0,057$ ). Через 4 нед. от начала приема препарата медиана АЛТ стала равной 40 (32; 51) ед/л, что было статистически значимо ниже, чем на 2-й нед. лечения,  $p < 0,001$ . Доля пациентов с нормализацией АЛТ увеличилась до 50,9%, что статистически значимо выше, чем на 2-й нед. лечения ( $p < 0,001$ ). На 8-й нед. лечения медиана АЛТ составила 38 (30; 44) ед/л, что статистически значимо ниже, чем на 4-й нед. ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с нормализацией АЛТ еще более возросла (62,5%,  $p < 0,001$ ). Данные об уровне АЛТ на 8-й нед. были получены у 48 пациентов из 51. На 12-й нед. лечения медиана АЛТ снизилась до 32 (29; 39) ед/л, что статистически значимо ниже, чем на 8-й нед. ( $p < 0,001$ ), а доля пациентов с нормализацией АЛТ увеличилась еще на 17% и составила к концу лечения 79,5% ( $p < 0,001$ ).

В целом снижение АЛТ на протяжении всего периода лечения было статистически значимым ( $p < 0,001$ , критерий Фридмана), а доля пациентов с нормализацией АЛТ на фоне лечения увеличивалась от одной контрольной точки к другой.

Особый интерес представляли 6 (11,7%) пациентов с исходно высоким значением АЛТ (5–10 x ВГН). Через 2 нед. от начала приема Бициклола у одного из них произошла нормализация АЛТ, а три пациента перешли в подгруппу более низкого уровня данного показателя: <5 x ВГН. Через 4 нед. у всех 6 пациентов произошло снижение АЛТ: 4 пациента перешли в подгруппу < 5 x ВГН, а у 2 АЛТ нормализовалось. На 8-й нед. лечения АЛТ полностью нормализовалось у 3 пациентов, 2 пациента остались в подгруппе < 5 x ВГН и 1 пациент не сдал анализ крови. На 12-й нед. лечения из 6 пациентов кровь сдали 5: у 2 из них уровень

АЛТ не нормализовался, но был значительно ниже исходного (<5 x ВГН), а у 3 пациентов АЛТ приобрела нормальное значение (табл. 6).

● **Таблица 6.** Динамика АЛТ в подгруппе пациентов 5–10 x ВГН  
● **Table 6.** ALT dynamics in a subgroup of patients 5-10 x ULN

Параметр	До лечения	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.
п, %	6 (11,7)	2 (4)	0	0	0
АЛТ < 5 x ВГН	-	3 (50)	4 (66,6)	2 (40)	2 (40)
АЛТ ≤ 40, п (%)	-	1 (16,6)	2 (33,4)	3 (60)	3 (60)

п – абсолютное число.

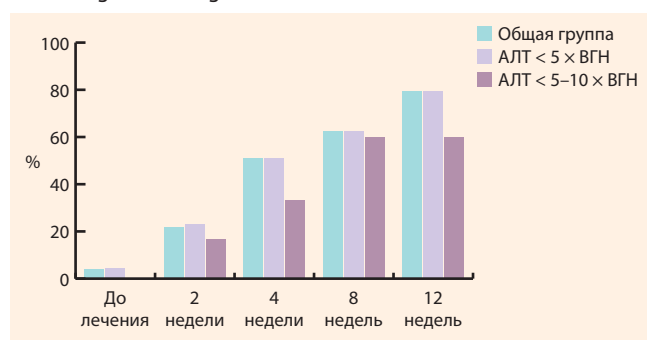
Таким образом, мы наблюдали аналогичную тенденцию в сравнении в общей группой: АЛТ последовательно снижалась от одной временной точки Программы к другой и у половины пациентов полностью нормализовалась к концу 12-й нед.

Процесс нормализации АЛТ, согласно временным контрольным точкам программы, проиллюстрирован на рис. 3.

По результатам корреляционного анализа не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между исходными параметрами и нормализацией АЛТ на протяжении всего периода наблюдения (табл. 7).

● **Рисунок 3.** Доля пациентов с нормализацией АЛТ на фоне лечения в общей группе и подгруппах согласно степени увеличения показателя

● **Figure 3.** Share of patients with normalization of ALT on the background of treatment in the general group and subgroups according to the degree of increase of the index



● **Таблица 8.** Динамика АСТ на фоне приема препарата Бициклол 75 мг/сут

● **Table 8.** Dynamics of AST level on the background of Bicyclol 75 mg/day intake

Параметры	До лечения	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	p**
N	51	50	51	48	49	
АСТ, Ме (МКИ), Ед/л	61 (49; 88)	47 (35; 60)	37 (32; 46)	34 (26; 37,8)	30 (26; 34)	<0,001
p*	-	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	-
АСТ ≤ 40 Ед/л, п (%)	4 (7,8)	21 (42)	32 (62,7)	39 (82,2)	44 (89,7)	-
p***		0,01	0,001	<0,001	<0,001	-

\* Критерий Уилкоксона. \*\* Критерий Фридмана. \*\*\* Критерий  $\chi^2$ . Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; N – количество пациентов; p – статистическая значимость. r – коэффициент корреляции; p – статистическая значимость.

● **Таблица 7.** Корреляционный анализ параметров, ассоциированных с нормализацией АЛТ

● **Table 7.** Correlation analysis of parameters associated with ALT normalization

Параметры	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.
Пол, r (p)	-0,03 (0,79)	-0,14 (0,32)	0,01 (0,93)	-0,08 (0,58)
Возраст, r (p)	0,01 (0,89)	0,7 (0,6)	0,09 (0,51)	-0,04 (0,78)
Рост, r (p)	-0,16 (0,24)	-0,21 (0,12)	-0,11 (0,43)	-0,12 (0,38)
Вес, r (p)	-0,05 (0,71)	-0,27 (0,5)	-0,19 (0,2)	-0,18 (0,2)
ИМТ, r (p)	-0,02 (0,84)	-0,23 (0,9)	0,13 (0,38)	-0,18 (0,2)
MELD, r (p)	-0,56 (0,11)	-0,21 (0,58)	0 (1)	-0,21 (0,64)
Чайлда – Пью, r (p)	0,35 (0,43)	0,25 (0,57)	0,25 (0,57)	0,16 (0,72)
D-FIS, r (p)	0,12 (0,48)	-0,11 (0,5)	0,18 (0,59)	0,28 (0,1)

r – коэффициент корреляции; p – статистическая значимость.

### Динамика АСТ

В табл. 8 представлена динамика АСТ на фоне приема Бициклола 75 мг/сут.

Через 2 нед. от начала лечения данные об уровне АСТ были получены у 50 пациентов из 51, медиана АСТ статистически значимо снизилась: с 61 (49; 88) ед/л исходно до 47 (35; 60) ед/л ( $p < 0,001$ ; критерий Уилкоксона).

Через 4 нед. от начала лечения медиана АСТ составила 37 (32; 46) ед/л, что статистически значимо ниже уровня АСТ на 2-й нед. ( $p < 0,001$ ; критерий Уилкоксона). Доля пациентов с нормальным уровнем АСТ составила 62,7%.

На 8-й нед. лечения медиана АСТ нормализовалась и составила 34 (26; 37,8) ед/л ( $p < 0,001$ ; критерий Уилкоксона), а доля пациентов с нормальным уровнем АСТ достигла 82,2% ( $p < 0,001$ ; критерий  $\chi^2$ ). К 12-й нед. медиана АСТ составила 30 (26; 34) ед/л ( $p = 0,004$ ; критерий Уилкоксона), а доля пациентов с нормальной АСТ – 89,7%.

У четырех пациентов исходный уровень АСТ был высоким, т. е. в интервале от 5 до 10 x ВГН. Все они имели нормальное значение АСТ к завершению Программы, т. е. через 12 нед. лечения Бициклолом.

По результатам корреляционного анализа ни один исходный параметр не коррелировал с нормализацией АСТ на протяжении всего периода лечения (табл. 9).

● **Таблица 9.** Корреляционный анализ параметров, ассоциированных с нормализацией АСТ

● **Table 9.** Correlation analysis of parameters associated with AST normalization

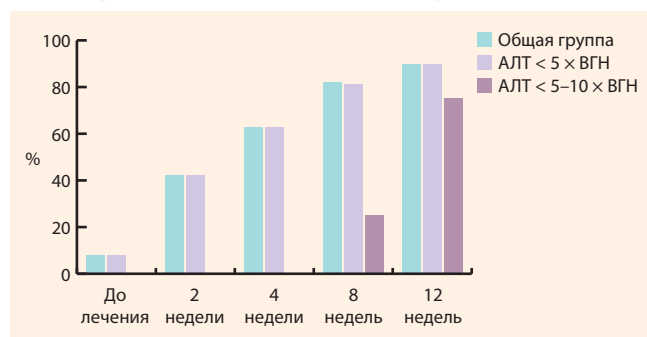
Параметры	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.
Пол, г (p)	-0,04 (0,77)	-0,01 (0,91)	0,02 (0,85)	-0,01 (0,89)
Возраст, г (p)	-0,03 (0,82)	0,04 (0,77)	0,01 (0,91)	0,03 (0,79)
Рост, г (p)	0,14 (0,29)	0,1 (0,94)	0,21 (0,13)	0,11 (0,45)
Вес, г (p)	-0,06 (0,65)	-0,04 (0,77)	-0,08 (0,54)	-0,09 (0,5)
ИМТ, г (p)	-0,07 (0,58)	-0,01 (0,93)	-0,16 (0,27)	-0,1 (0,49)
MELD, г (p)	0,05 (0,89)	0,42 (0,26)	0,32 (0,47)	0,32 (0,47)
Чайлда – Пью, г (p)	0,64 (0,11)	0,47 (0,28)	0,25 (0,57)	0,25 (0,57)
D-FIS, г (p)	0,17 (0,31)	0,17 (0,31)	0,15 (0,37)	0,05 (0,76)

г – коэффициент корреляции; р – статистическая значимость.

Таким образом, на фоне приема Бициклола 75 мг/сут в динамике АСТ отмечалась аналогичная для динамики АЛТ тенденция к быстрому снижению показателя: через 2 нед. от начала лечения и далее от одной временной точки к другой, до финальной – 12 нед. ( $p < 0,001$ ; критерий Фридмана; рис. 4).

● **Рисунок 4.** Доля пациентов с нормализацией АСТ на фоне лечения в разных группах

● **Figure 4.** Percentage of patients with AST normalization on the background of treatment in different groups



### С-реактивный белок

Согласно исходной характеристике выборки (табл. 4), доля пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) > 5 мг/л (т. е. уровень СРБ > 1 × ВГН) составила 45,2%, их медиана показателя – 7 (6; 8) мг/л. На фоне лечения Бициклолом в каждой временной точке Программы доля пациентов с уровнем СРБ более верхней границы нормы

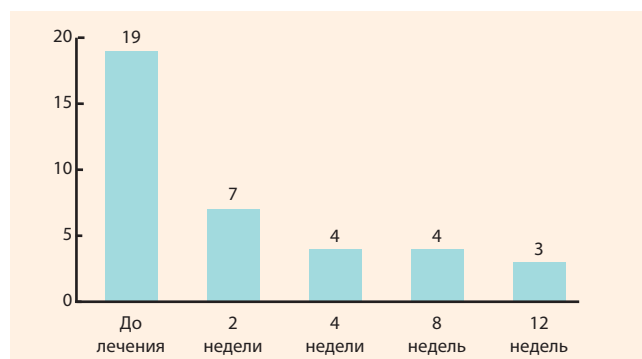
● **Таблица 10.** Эффект применения Бициклола на уровень СРБ

● **Table 10.** Effect of Bicyclol use on the CRP level

Параметр	До начала лечения	2 нед.	4 нед.	8 нед.	12 нед.	p*
СРБ Ме (МКИ), мг/л	7 (6; 8)	4,8 (3; 8,3)	3,8 (1,7; 6,2)	4,3 (1,5; 5,7)	2,5 (1,7; 5)	<0,001
p**	-	0,004	0,003	0,888	0,373	-

● **Рисунок 5.** Эффект применения бициклола на уровень СРБ, выраженный в количестве пациентов с нормализацией данного показателя в динамике согласно дизайну Программы

● **Figure 5.**



уменьшалась (табл. 10, рис. 5), статистически значимый результат проявился через 2 и 4 нед. от начала лечения.

Таким образом, лечение Бициклолом приводило к снижению уровня СРБ, что говорит о способности препарата уменьшать признаки системного воспаления, которое всегда имеет место при хронических диффузных заболеваниях печени.

### Оценка общего самочувствия пациентов по опроснику D-FIS

Для оценки общего самочувствия пациентов использовался опросник D-FIS, который заполнили 36 пациентов – участников Программы. Через 4 нед. лечения Бициклолом повторно данный опросник заполнило 35 пациентов, через 12 нед. – 32 пациента. Результаты отражены в табл. 11.

Медиана D-FIS через 4 нед. от начала лечения снизилась с 12 (8,2; 32,2) до 8 (5; 29) баллов ( $p < 0,001$ ), через 12 нед. – до 6,5 (3; 28,5) балла ( $<0,001$ ).

С целью определения факторов, которые могут влиять на степень утомляемости по шкале D-FIS, проведен корреляционный анализ с исходными параметрами, анализируемыми в данном исследовании (табл. 12).

По результатам проведенного корреляционного анализа обнаружено, что единственным показателем, положительно коррелирующим с D-FIS, был уровень СРБ, что подчеркивает роль системного воспаления в происхождении одного из наиболее распространенных общих симптомов при хронических заболеваниях печени – утомляемости.



● **Таблица 11.** Оценка общего самочувствия пациентов по опроснику D-FIS

● **Table 11.** Assessment of the overall well-being of patients according to the D-FIS questionnaire

Параметр	До начала лечения	Через 4 нед.	Через 12 нед.	p**
D-FIS, Me (МКИ)	12 (8,2; 32,2)	8 (5; 29)	6,5 (3; 28,5)	<0,001
p*	-	<0,001	<0,001	-

\* Критерий Уилкоксона. – \*\* Критерий Фридмана. D-FIS – daily fatigue impact scale.

● **Таблица 12.** Корреляционный анализ параметров, ассоциированных с D-FIS

● **Table 12.** Correlation analysis of parameters associated with D-FIS

Параметры	Коэффициент корреляции	p
Пол	-0,14	0,4
Возраст	0,08	0,63
Рост	-0,23	0,16
Вес	-0,18	0,23
ИМТ	-0,08	0,6
Цирроз печени	0,01	0,92
Продолжительность заболевания	-0,02	0,89
MELD	-0,2	0,65
Чайлда – Пью	-	-
ВАШ	-0,13	0,43
АЛТ	-0,12	0,45
АСТ	-0,16	0,34
О. билирубин	0,21	0,2
СРБ	0,39	0,02

r – коэффициент корреляции; p – статистическая значимость.

### Фиброз (дополнительные ретроспективные данные)

Динамика фиброза была дополнительно изучена у 10 пациентов, которые получали Бициклол в дозе 150/75 мг/сут в течение 6 мес. Анализ сделан на основании ретроспективных данных. Все пациенты имели хронические диффузные заболевания печени (1 – криптогенный гепатит, 5 – стеатогепатит, 3 – хронический гепатит С, 1 – хронический гепатит В). У 9 пациентов оценка степени выраженности фиброза проводилась с использованием неинвазивного патентованного теста «Фибромакс», у 1 пациента – на аппарате «Фиброскан». Исследования выполнены дважды: на момент начала терапии и через 24 нед. после ее окончания. Сопутствующая терапия: один из трех пациентов с хроническим гепатитом С и фиброзом 3-й степени на момент начала лечения, помимо Бициклола, получил 12-недельный курс противовирусной терапии комбинированным препаратом Викайра-пак. Результаты изучения динамики фиброза отражены в *табл. 13*.

В данной выборке пропорция пациентов с уменьшением степени выраженности фиброза на единицу после

24 нед. лечения Бициклолом оказалась статистически значимой. Однако небольшая и разнородная выборка служит основанием для дальнейших исследований этого эффекта с тщательно спланированным дизайном исследования.

### Безопасность

На фоне приема Бициклола в дозировке 75/150 мг/сут на протяжении 12/24 нед. не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В повседневной клинической практике врач постоянно встречает пациентов с высокими сывороточными трансаминазами (аланиновой и/или аспарагиновой). АЛТ относят к высокодостоверным маркерам повреждения гепатитов. Во всех клинических случаях врач должен провести дифференциальный диагноз, выявить этиологический фактор, попытаться его устранить и выбрать оптимальную лечебную тактику. Нередко бывает так, что параллельно с этим процессом пациенту необходимо назначить терапию с целью уменьшения воспалительного компонента заболевания и степени субъективного страдания. В таких ситуациях оптимальны препараты с противовоспалительным/антиоксидантным потенциалом, которые могут оказать быстрый и клинически значимый эффект. К таким лекарственным соединениям относится Бициклол (Beijing Union Pharmaceutical Factory) – препарат с выраженной противовоспалительной активностью, по своей структуре являющийся лигнаном.

Протективный эффект Бициклола был доказан в моделях *in vitro* и *in vivo*, моделирующих различные формы повреждения печени четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, D-галактозамином и конкавалином А. Бициклол угнетает продукцию фактора некроза опухоли активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности свободнорадикального повреждения. Клинические исследования демонстрируют способность Бициклола снижать активность сывороточных трансаминаз у пациентов с вирусными гепатитами, лекарственными поражениями печени и т.д. Доза, которая используется в клинической практике, – 75 мг/сут, иногда – 150 мг/сут

● **Таблица 13.** Изменение пропорции пациентов с разной степенью выраженности фиброза на фоне лечения Бициклолом

● **Table 13.** Changes in the proportion of patients with different degrees of fibrosis in the background of Bicyclol treatment

Степень фиброза	До лечения	После лечения	p (критерий МакНемара)
F3, n (%)	8 (80,0)	0	<0,0001
F2, n (%)	2 (20,0)	10 (100)	0,001
F1, n (%)	0	0	
F0, n (%)	0	0	

перорально, разделенная на три приема; продолжительность курса лечения от 12 нед., переносимость хорошая, профиль безопасности высокий.

На основании этих данных было выполнено несравнительное наблюдательное исследование изучения опыта применения препарата Бициклом в качестве противовоспалительного средства в практике врача стационарного и амбулаторного звеньев у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени любой этиологии, ее компенсированной функцией и повышенным уровнем сывороточных трансаминаз, а именно АЛТ, на старте с включением 51 пациента. Все пациенты получали лечение Бицикломом в суточной дозе 75 мг перорально в течение 12 нед. Согласно полученным результатам уровень АЛТ и АСТ у пациентов статистически значимо снизился уже через 2 нед. лечения с сохранением этой тенденции во всех временных точках (2, 4, 8, 12 нед.) По окончании лечения (через 12 нед.) число пациентов с нормальным значением АЛТ и АСТ составило 79,5 и 89,7% соответственно ( $p < 0,001$ ). Эта закономерность наблюдалась у всех пациентов независимо от исходного уровня показателей и кратности превышения верхней границы нормы, а именно менее или более 5 раз.

Полученные результаты согласуются с литературными данными, согласно которым Бициклом снижает активность сывороточных трансаминаз у пациентов с заболеванием печени любой этиологии [8–11].

Важно, что по результатам нашего исследования снижение АЛТ и АСТ не коррелировало с какими-либо исходными данными пациентов: причиной повреждения печени и стадией заболевания, полом, возрастом пациента, его ИМТ, а было исключительно обосновано проводимым лечением. Этот факт свидетельствует в пользу противовоспалительного действия Бициклола, что подтверждается также статистически значимым снижением основного маркера системного воспаления – СРБ ( $p < 0,001$ ) и его клинического эквивалента – утомляемости ( $p < 0,001$ ). Утомляемость (усталость, слабость) – это симптом, который наиболее часто наблюдается у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Концепция системного воспаления – патофизиологическая основа утомляемости при хронических заболеваниях печени – представляется универсальной, поскольку печень содержит очень большое количество резидентных макрофагов (клеток Купфера). Они наряду с другими клетками (гепатоцитами, stellatными клетками и т. д.) продуцируют цитокины, поступающие в системную циркуляцию. При

хронических диффузных заболеваниях печени уровни провоспалительных цитокинов повышены [19], при этом связь между концентрацией циркулирующих провоспалительных цитокинов и неспецифическими симптомами: утомляемостью (слабостью), нарушениями сна, болью, депрессивным настроением – доказана [20, 21]. В нашей работе для оценки усталости применялась простая и информативная шкала D-FIS (Daily Fatigue Scale) [22].

Антифибротическое действие Бициклола оценивалось ретроспективно на другой группе пациентов, которые получали препарат в течение 24 нед. Согласно применению патентованных методов неинвазивной диагностики фиброза («Фибромакс» и «Фиброскан»), фиброз у всех пациентов уменьшился на 1 балл. Однако малая и разнородная выборка дает основания для взвешенного отношения к результату и требует дальнейших исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в клинической практике АЛТ служит основным маркером воспаления печеночной ткани. Персистирующее повышение АЛТ – независимый фактор риска летального исхода при заболеваниях печени.

Применение препарата Бициклом приводит к уменьшению локального и системного воспаления при хронических диффузных заболеваниях печени вне зависимости от их этиологии: уровень АЛТ статистически значимо снижается от исходного уже через 2 нед. лечения, так же как и уровень СРБ.

Применение препарата Бициклом приводит к улучшению общего состояния пациентов посредством уменьшения утомляемости согласно шкале D-FIS

Субъективное состояние пациентов зависит от системного воспаления: выявлена корреляционная связь между ощущением утомляемости согласно шкале D-FIS и системным воспалением согласно значению СРБ.

Вместе с тем 24 нед. лечения Бицикломом демонстрируют антифибротический эффект.

Бициклом может с успехом применяться в различных клинических ситуациях параллельно с обследованием пациента, направленным на правильный диагноз и прогноз, и выступать в качестве самостоятельной или адъювантной терапии.



Поступила / Received: 24.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 07.08.2020

Принята в печать / Accepted: 10.08.2020

## Список литературы / References

- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Fedosyina E.A., Pavlov Ch.S. *Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 176 с. Режим доступа: <https://www.rsls.ru/files/news/Present2208.pdf>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Fedosina E.A., Pavlov Ch.S. Algorithms of diagnostics and treatment in hepatology. Moscow: MEDpress-Inform; 2016. 176 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rsls.ru/files/news/Present2208.pdf>.
- Kwo P.U., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18–35. doi: 10.1038/ajg.2016.517.
- Ruhl C.E., Everhart J.E. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology*. 2012;55(2):447–454. doi: 10.1002/hep.24725.
- Arndt V., Brenner H., Rothenbacher D., Zschenderlein B., Fraisse E., Fliedner T.M. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998;71:405–412. doi: 10.1007/s004200050299.
- Chang Kim Hyeon, Mo Nam Chung, Ha Jee Sun, Hyub Han Kwang, Dae Kyu Oh, Il Suh. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328:983. doi: 10.1136/bmj.38050.593634.63.

6. Lee T.H., Kim W.R., Benson J.T., Therneau T.M., Melton III L.J. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology*. 2008;47(3):880–887. doi: 10.1002/hep.22090.
7. Ruhl C.E., Everhart J.E. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology*. 2009;136(2):477–485. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.052.
8. Shang W., Feng Y., Li J., Wang X., Xie H., Feng G. Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation. *Open Medicine*. 2017;12(1):62–69. doi: 10.1515/med-2017-0012.
9. Naqiong W., Liansheng W., Zhanying H., Yuanlin G., Chenggang Z., Ying G. et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit*. 2017;23:5760–5766. doi: 10.12659/msm.904090.
10. Zhang Y., Xie Y., Zhang Y., Liu Y., Zhuang Y. Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without Bicyclol tablets. *Biomed Rep*. 2016;5(5):595–600. doi: 10.3892/br.2016.765.
11. Xie W., Shi G., Zhang H., Zhao G., Yu Z., Lang Z. et al. A randomized, multi-center, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol. *Hepatol Int*. 2012;6(2):441–448. doi: 10.1007/s12072-011-9294-7.
12. Wang Y., Nie H., Zhao X., Qin Y., Gong X. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *BMC Cancer*. 2016;16:742. doi: 10.1186/s12885-016-2767-2.
13. Li M., Liu G.-T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- $\alpha$  release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *WJG*. 2004;10(12):1775–1779. doi: 10.3748/wjg.v10.i12.1775.
14. Liu G.-T., Li Y., Wei H.-L., Lu H., Zhang H., Gao Y.-G. et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: A preclinical study. *WJG*. 2005;11(5):665–671. doi: 10.3748/wjg.v11.i5.665.
15. Bao Xiu-qi, Liu Geng-tao. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010;31(2):219–226. doi: 10.1038/aps.2009.194.
16. Cui J., Li Z., Qian L., Gao Q., Xue M., Lou Xiao-e et al. Reducing the oxidative stress mediates the cardioprotection of bicyclol against ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2013;14(6):487–495. doi: 10.1631/jzus.B1200263.
17. Green R.M., Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1367–1384. doi: 10.1053/gast.2002.36061.
18. Malakouti M., Kataria A., Ali S.K., Schenker S. Elevated Liver Enzymes in Asymptomatic Patients – What Should I Do? *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):394–403. doi: 10.14218/JCTH.2017.00027.
19. Swain M.G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):181–188. doi: 10.1155/2006/624832.
20. Kiecolt-Glaser J.K., McGuire L., Robles T.F., Glaser R. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: Back to the future. *Psychosom Med*. 2002;64(1):15–28. doi: 10.1097/00006842-200201000-00004.
21. Larson S.J., Dunn A.J. Behavioral effects of cytokines. *Brain Behav Immun*. 2001;15(4):371–387. doi: 10.1006/brbi.2001.0643.
22. Fisk J.D., Doble S.E. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res*. 2002;11(3):263–272. doi: 10.1023/a:1015295106602.

#### Информация об авторах:

**Маевская Марина Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; ORCID: 0000-0001-8913-140X; e-mail: liver.orc@mail.ru

**Луньков Валерий Дмитриевич**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; ORCID: 0000-0002-9562-796X; e-mail: vdlunkov@gmail.com

**Гейвандова Наталья Иогановна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-5920-5703; e-mail: ngeyvandova@yandex.ru

**Пальгова Людмила Константиновна**, д.м.н., профессор Центра гастроэнтерологии и гепатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0002-1104-7096; e-mail: L\_Palgova@mail.ru

**Пирогова Ирина Юрьевна**, д.м.н., профессор, руководитель Центра гастроэнтерологии, гепатологии, нутрициологии, общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Лотос»; 545080, Россия, Челябинск, ул. Труда, д. 187Б; ORCID: 0000-0003-1278-3746; e-mail: irina\_pirogova@inbox.ru

**Прашнова Мария Константиновна**, к.м.н., ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0002-5402-8266; e-mail: prashnova@mail.ru

**Марченко Наталья Валерьевна**, к.м.н., врач-гастроэнтеролог амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID: 0000-0002-6738-6417; e-mail: Dr.marchenko@gmail.com

**Зиновьева Евгения Николаевна**, к.м.н., доцент, главный врач, общество с ограниченной ответственностью «ПолиКлиника «ЭКСПЕРТ»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63; ORCID: 0000-0001-7859-7124; e-mail: Enzinovyeva@mail.ru

**Ильчишина Татьяна Алексеевна**, к.м.н., ведущий гастроэнтеролог, многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника»; 1952796, Россия, Санкт-Петербург, пр. Ударников, д. 19/1; ORCID: 0000-0002-2327-5248; e-mail: Ita17@mail.ru

**Ивашкин Владимир Трофимович**, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; ORCID: 0000-0002-6815-6015; e-mail: ivashkin.v.t@gmail.com

**Корой Павел Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: paule75@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Marina V. Maevskaya**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-8913-140X; e-mail: liver.orc@mail.ru

**Valeriy D. Lunkov**, Postgraduate of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named N.V. Sklifosovsky, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-9562-796X; e-mail: vdlunkov@gmail.com

**Natalia I. Geyvandova**, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-5920-5703; e-mail: ngeyvandova@yandex.ru

**Lyudmila K. Palgova**, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Center for Gastroenterology and Hepatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St Petersburg University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7-9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-1104-7096; e-mail: L\_Palgova@mail.ru

**Irina Yu. Pirogova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Gastroenterology, Hepatology, Nutritiology, Lotus Medical Center LLC; 187B, Truda St., Chelyabinsk, 545080, Russia; ORCID: 0000-0003-1278-3746; e-mail: irina\_pirogova@inbox.ru

**Mariya K. Prashnova**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Scientific, Clinical and Educational Centre for Gastroenterology and Hepatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St Petersburg University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7-9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-5402-8266; e-mail: prashnova@mail.ru

**Natalia V. Marchenko**, Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist of the Outpatient Center for Transplantation, Hepatology and Nephrology, Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 70, Leningradskaya Street, Pesochny village, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-6738-6417; e-mail: Dr.marchenko@gmail.com

**Evgeniya N. Zinoveva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Medical Officer, Polyclinic EXPERT LLC; 63 Pionerskaya St., St. Petersburg, 197110, Russia; ORCID: 0000-0001-7859-7124; e-mail: Enzinovyeva@mail.ru

**Tatiana A. Ilchishina**, Cand. of Sci. (Med.), leading gastroenterologist, multidisciplinary medical holding "SM Clinic"; 19/1 Udarnikov prospekt, St. Petersburg, 1952796, Russia; ORCID: 0000-0002-2327-5248; e-mail: Ita17@mail.ru

**Vladimir T. Ivashkin**, academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-6815-6015; e-mail: ivashkin.vt@gmail.com

**Pavel V. Koroy**, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: paule75@yandex.ru