

Біцикллол при лікуванні хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки

М.В. Маевская^{1a},
e-mail: liver_orc@mail.ru
В.Д. Лункова¹

Н.І. Гейвандова²
Л.К. Палгова³
І.Ю. Пирогова⁴

М.К. Прашнова³
Н.В. Марченко⁵
Є.Н. Зінов'єва⁶

Т.А. Ільчишина⁷
В. А. Івашкін¹
П.В. Корой²

Перший Московський державний медичний університет ім. І.М. Сеченова (Сеченівський Університет); 119991, Росія, Москва, вул. Погодинська, буд. 1, корп. 1

2 Ставропольський державний медичний університет; 355017, Росія, Ставрополь, вул. Миру, буд. 310

3 Санкт-Петербурзький державний університет; 199034, Росія, Санкт-Петербург, Університетська наб., д. 7-9

4 Медичний центр "Лотос"; 545080, Росія, Челябінськ, вул. Праці, д. 187Б

5 Російський науковий центр радіології та хірургічних технологій ім. академіка О.М. Гранова; 197758, Росія, Санкт-Петербург, сел. Пісочний, вул. Ленінградська, б. 70

6 Поліклініка «ЕКСПЕРТ»; 197110, Росія, Санкт-Петербург, вул. Піонерська, б. 63

7 СМ-клініка; 1952796, Росія, Санкт-Петербург, пр. Ударників, д. 19/1

Резюме

Вступ. Підвищення сироваткових трансаміназ (АЛТ та АСТ) та персистенція їх високих значень асоціюються із захворюваністю та смертністю від хвороб печінки. Біцикллол має протизапальну та антиоксидантну дію, що лягло в основу даного дослідження.

Матеріали та методи. У дослідження включено 51 пацієнта (MELD < 19); стадія гепатиту – 84,4%, цирозу – 15,6%. Лікування: Біцикллол 75 мг на добу протягом 12 тижнів. Критерії ефективності: динаміка АЛТ, АСТ, СРБ; загального самопочуття (шкала D-FIS). Результати. Через 4 тижні лікування частка пацієнтів з нормалізацією АЛТ становила 50,9% (p<0,001); з нормалізацією АСТ – 62,7% (p<0,001); через 12 тиж. - 79,5% та 89,7%, відповідно (p<0,001). СРБ статистично значно знижувався через 2 і 4 тижні від початку лікування. Опитувальник D-FIS заповнив 36 пацієнтів на початку дослідження, через 4 тижні – 35 пацієнтів, через 12 тижнів. – 32 пацієнти. Медіана D-FIS через 4 тижні лікування знизилася з 12 (8,2; 32,2) до 8 (5; 29) балів (p<0,001), через 12 тижнів. - До 6,5 (3; 28,5) бала (p < 0,001). СРБ позитивно корелював значення D-FIS.

У 10 додаткових пацієнтів вивчався фіброз («Фібромакс», «Фіброскан»), доза Біцикллола 150/75 мг на добу протягом 6 місяців, результат виявився статистично значущим (p < 0,001).

Висновок. Застосування препарату Біцикллол призводить до зменшення стомлюваності, локального та системного запалення, фіброзу при хронічних дифузних захворюваннях печінки незалежно від етіології.

Ключові слова: сироваткові трансамінази, системне та локальне запалення, фіброз, Біцикллол, лікування, лікування

Для цитування: Маевська М.В., Лункова В.Д., Г. Ейвандова Н.І., Палгова Л.К., Пирогова І.Ю., Прашнова М.К., Марченко Н.В., Зінов'єва Є.М., Ільчишина Т. А., Івашкін В.Т. Біцикллол при лікуванні хворих з хронічним дифузним захворюванням печінки. Медичні консультації. 2020;(15):

Конфлікт інтересів: Автори заявляють, що конфлікту інтересів немає.

Біцикллол при лікуванні хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки

Марина В. Мейвська^{1a},
e-mail: liv_er.orc@mail.ru
Валерій Д. Лункова¹

Наталія Іванівна.
Гейвандова²
ЛЮдмила К.
Пальгова³ **Ірина Ю. у.**
Пирогобуде⁴

Марія К. Прашнова³
Наталія Василівна
Марченко⁵ **Євгенія**
Миколаївна
Зінов'єва⁶

Татіана А.
Ільчишина⁷
Володимира Т.
Івашкін¹ **Павель В.**
Корой²

¹ І.М. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, корп. вул.Погодинська, 1, Москва, 119991, Росія

² Ставропольський державний медичний університет; Миру, 310, Ставрополь, 355017, Росія

³ Університет Сент-Пет-Ерсбург ; 7–9, Університет Етмб., Сент-Пет-Ерсбург, 199034, Росія

⁴ Лотос Медичний Center; вул.Руда, 187Б, м.Челябінськ, 545080, Росія

⁵ Російська наукова Center of Радіологія і хірургічна Технологія названа фте е академік А.М. Гранов; вул.Л.Енінградська, 70, селище Пісочний, Сент-Пет-Ерсбург, 197758, Росія

⁶ Поліклініка «ЕКСПЕРТ»; Піонерська, 63, м. Санкт-Пет Ерсбург, 197110, Росія

⁷ СМ-клініка; Ударників Проспекта, 19/1, Санкт-Пет-Ерсбург, 1952796, Росія

Абстракт

Ключові слова: сироваткові трансамінази, сист-емічне і місцеве запалення, фіброз, біциклол, лікування

Для цитування: Маєвська М.В., Л. Уньков В. Г., Гейвандова Н.І., Альгова П.К., Пірого В.І.Ю., Прашнава М.К., Марченко Н.В., Зиновева Є.М., Льчишина Т. А., Івашкін В. Біциклол при лікуванні пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Медіцинського совету = Медікал Сунцил. 2020;(15):

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ВВЕДЕННЯ

Підвищення аланінової та аспарагінової сироваткових трансаміназ (АЛТ та АСТ відповідно) вище за верхню межу норми (ВГН) часто зустрічається в клінічній практиці. Особливо актуально стає ця проблема безсимптомних пацієнтів, коли відхилення в лабораторних тестах виявляються випадково. У таких ситуаціях обстеження має проводитись згідно з розробленими алгоритмами [1, с. 4-8, 85-86; 2; 3]. АЛТ – більш специфічний тест для гепатоцелюлярного пошкодження, ніж АСТ, яка, крім печінки, міститься в серцевому та скелетному м'язах, нирках і головному мозку. Саме ізольоване підвищення АСТ при нормальному значенні АЛТ спостерігається при залученні до патологічного процесу м'язової тканини. У Росії верхня межа норми АЛТ найчастіше становить 40 од/л, вона може варіювати у різних лабораторіях і завжди вказується в коментарях до результату. Однак, згідно з різними дослідженнями на великих зрізах здорової популяції в США, були виведені нижчі та різні для чоловіків і жінок ВГН для АЛТ: 29 та 22 од./л відповідно [2, 3]. Необхідно пам'ятати про фізіологічні причини підвищення сироваткових трансаміназ, наприклад, при інтенсивних заняттях у спортивній залі.

Незважаючи на те, що АЛТ і АСТ, на відміну від білірубину, не входять до індексів прогнозу захворювань печінки, саме вони служать простим і надійним клінічним орієнтиром запалення, на їх зниження орієнтуються при оцінці ефективності лікування пацієнтів з будь-якою етіологією ушкодження печінки.

Важливо, що рівень АЛТ лінійно підвищується зі збільшенням маси тіла. Нерідко саме підвищення АЛТ при дослідженні лабораторних показників з найрізноманітніших причин у пацієнтів з надмірною вагою (відвідування гінеколога, уролога, ендокринолога, кардіолога тощо) є приводом для звернення до лікаря-гастроентеролога або терапевта вивчення ступеня виразності та стадії ушкодження печінки. Підвищення сироваткових трансаміназ та персистенція їх високих значень мають самостійне клінічне та прогностичне значення: це асоціація із захворюваністю та смертністю від хвороб печінки. Дослідження, що підтверджують це положення, наведено. 1 [2].

Перше дослідження з цієї теми було опубліковано 1998 р. V. Arndt et al. [4], які вивчали когорту з 8 043 чоловіків-будівельників віком 25–64 років, які пройшли обстеження при прийомі на роботу в 6 центрах на півдні Німеччини з 1986 по 1988 р. та продовжили

● **Таблиця 1.** Список issledovanii, див Ізвашого V Izu samostoyatelengpro значення підвищених сироватокінтрамуральних трансаміназ як самостійного факту ризику летальностіпро результат т захворювання **печінки**

● **Таблиця 1.** Перелік досліджень , що свідчать на користь of незалежного значення of підвищених трансаміназ сироватки як незалежного фактора **ризикy** o f летального результату від хвороб лів ер

Автор/рік	Розрахункове граничне значення АЛТ і АСТ	Рівень АЛТ і АСТ, що викликає підвищення смертності	Коментарі
Ардт та ін. [4]	АСТ: 18 в/л	Змінний струм: >18 ред/л	Тповторне збільшення мірівсіх причин
Кім та ін. [5]	Alt : <20 ed / l	LT: 30–39 дорівню од/л	Ризик захворювань печінки становить 2,9 (2,4-3,5) і 9,5 (7,9-11,5) у чоловіків, 3,8 (1,9–7,7) і 6,6 (1,5–25,6) у жінок
Lee та ін. [6]	Alt: ВЛН – 45 ед/л для чоловіків, 29 д/л для жінок	Alt: 45-90 ел для чоловіків, 29-58 фл для жінок	Стандартизований коефіцієнтвимірювання 1,32 при 1-2-кратному перевищенні LN ALT 1,78 для > 2-кратного перевищення норми ALT
Руль, Еверхарт [7]	Alt: 30 ф/л для чоловіків, 19 ел для жінок	Alt: > 30 ед/л для чоловіків, > 19 ж/л для жінок	Увелич смертіпро хвороби печінки

● **Таблиця 2.** Чекаю на рівень трансамі в сироватці крові та смерть від захворювання печінки у чоловіків протягом 8 років (поточний ризик, 95% довірчий інтервал) [5]

● **Ctin 2.** Кореляція між рівнями сироваткових трансаміназ і смертність від захворювань печінки у чоловіків за період спостереження 8 років (відносний ризик, 95% довірчий інтервал) [5]

	1993–1996 pp.	1997–2000 pp.
Сироватковий рівень АСТ (од/л)		
<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)
Сироватковий рівень ALT (U/l)		
<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)

Примітка. Скоригується віком, показником маси тіла, курінням, споживанням ал-к огола, рівнем збою в плазмі, рівнем total holesterin в сироватці крові tk е кров, артеріорний тиск і сімейний анамнез ураження печінки.

медичне спостереження до 1994 р. Виявилось, що при первинному обстеженні вживання алкоголю, цукровий діабет та артеріальна гіпертензія найбільше асоціювалися з підвищеними значеннями АЛТ та АСТ. Підвищення значення АСТ корелювало з достроковою непрацездатністю та смертністю від будь-яких причин. Чоловіки з рівнем АСТ, що перевищує 18 од/л, мали 2-кратний ризик ранньої непрацездатності та 3-кратний ризик смертності від усіх причин порівняно з тими, хто мав нижчий рівень АСТ.

У 2004 р. в Британському медичному журналі було опубліковано дослідження, виконане на корейській популяції з періодом спостереження 8 років. Критерій вивчення – летальний кінець. До дослідження було включено 94 533 чоловіки та 47 522 жінки віком від 35 до 59 років, які перебували в базі даних страхової компанії та проходили регулярні медичні обстеження. За період спостереження померло 3392 чоловіки та 394 жінки, кількість смертей від захворювань печінки склала 690. Смертність від захворювань печінки мала позитивну асоціацію з віком, рівнем сироваткових трансаміназ та цифрами АТ на початок періоду спостереження. У зв'язку з тим, що кількість смертей у чоловіків була набагато вищою в порівнянні з жінками, дані з поправкою на підлогу виглядають дуже переконливими. У табл. 2 продемонстровано, як

підвищується ризик смерті від захворювань печінки залежно від рівня сироваткових трансаміназ. Більше того, було виявлено позитивну кореляцію між рівнем сироваткових трансаміназ та смертністю від захворювань травної системи (з них 89% – хвороби печінки), онкологічних та серцево-судинних захворювань [5].

Аналогічні результати були продемонстровані в дослідженні, що порівнює стандартизовані коефіцієнти смертності у пацієнтів з округу Олмстед (США), де вищі рівні АЛТ корелювали з більш високою смертністю, при цьому стандартизований коефіцієнт смертності становив 0,95 для нормального значення АЛТ (ВЛН – 4 од/л для чоловіків і 29 од/л для жінок), 1,32 – для підвищеного значення АЛТ у діапазоні 1–2 ВЛН та 1,78 для значення АЛТ у діапазоні > 2 ВЛН. Аналогічна залежність виявлено АСТ [7].

Таким чином, є переконливі докази незалежного впливу рівнів АЛТ та АСТ на смертність від захворювань печінки. Особливо важливо, що цей показник не втрачає своєї сили після корекції на вік, стать, індекс маси тіла, куріння та вживання алкоголю. Важливо відзначити, що чим вище рівні персистуючих сироваткових трансаміназ, тим вищий ризик смерті. Цей факт є цілком логічним, оскільки сироваткові трансамінази, переважно АЛТ, – це маркер запалення, що призводить до поступової прогресії захворювання з розвитком фіброзу та тенденцією до порушення функції печінки. Актуальність нормалізації значень АЛТ та АСТ паралельно з з'ясуванням та усуненням причини їх підвищення очевидна.

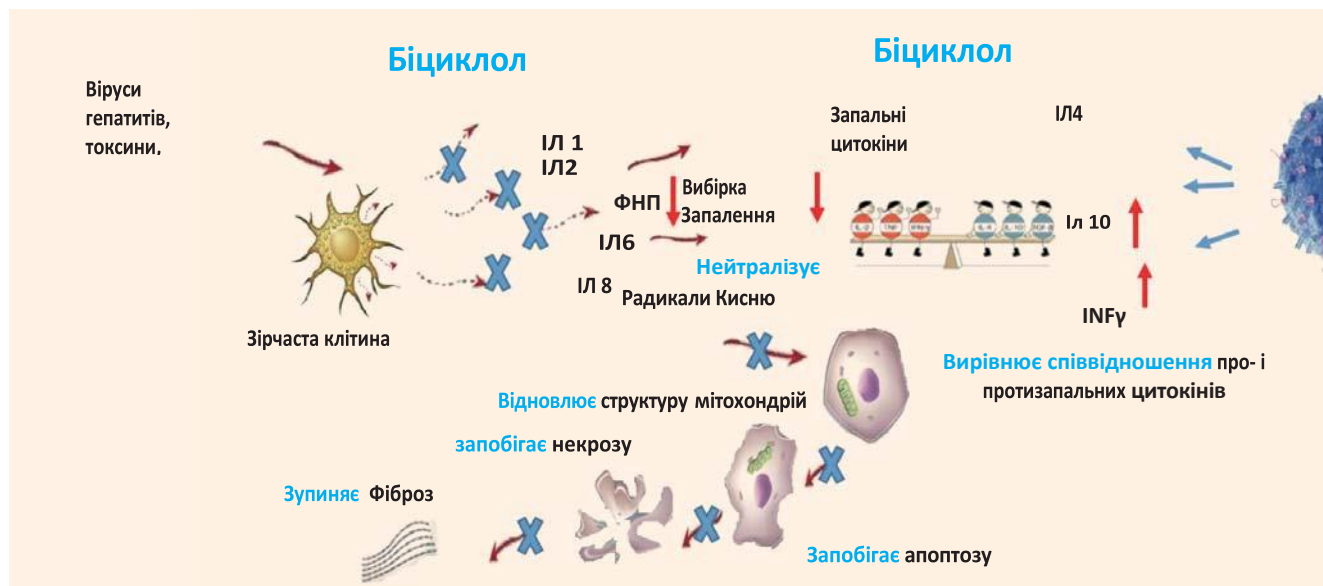
Одним із інструментів для зниження сироваткових трансаміназ, що передбачає зменшення запальної активності в печінці, є препарати, що мають протизапальну та антиоксидантну дію. Їхнім представником служить Біцикллол, який за своєю структурою відноситься до лігнанів.

Протективний ефект Біцикллолу був доведений у роботах *in vitro* та *in vivo*, що моделюють різні форми ушкодження печінки чотирихлористим вуглецем, ацетамінофеном, D-галактозаміном і конкаваліном А. Біцикллол пригнічує продукцію фактора некрозу пухлини активними нейтрофілами макрофагами, а також сприяє зменшенню інтенсивності вільнорадикального ушкодження (рис. 1) [8–18].

Клінічні дослідження демонструють здатність Біцикллолу знижувати активність сироваткових трансаміназ у пацієнтів з вірусними гепатитами, лікувальними ураженнями печінки тощо. мг/добу перорально, розділена на три прийоми; тривалість курсу лікування від 12 тиж., переносимість хороша, профіль безпеки високий [8–11].

Всі ці дані послужили для нас підставою вивчити досвід застосування препарату Біцикллол як протизапального засобу у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки будь-якої етіології з

- **Малюнок 1.** Механізм дії біциклолу
- **Малюнок 1.** Механізм дії of Bicycloal



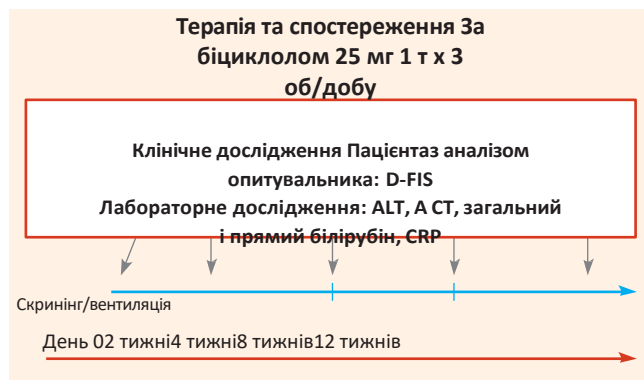
персистуючим підвищенням сироваткових трансаминаз (АЛТ та АСТ) у звичайній клінічній практиці.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дизайн дослідження: відкрите незрівнянне спостережне дослідження досвіду застосування препарату Біциклол (активна речовина – біциклол, структура – лігнан) як протизапальний засіб у практиці лікаря стаціонарної та амбулаторної ланок у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями, підвищеним рівнем сироваткових трансаминаз (далі – Програма) за умови компенсації функції печінки (рис. 2).

Рисунок 2. Дизайн спостережного дослідження досвіду застосування препарату Біциклол у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки (компенсована функція) будь-якої етіології та підвищеним рівнем сироваткових трансаминаз

Рисунок 2. Дизайн обсерваційного дослідження досвіду застосування Біциклолу у пацієнтів з хронічним дифузним захворюванням печінки (компенсована функція) будь-якої етіології та підвищеним рівнем трансаминаз сироватки крові



Критерії включення пацієнтів до Програми:

- Жінки та чоловіки віком від 18 до 75 років з підвищеним рівнем АЛТ щодо верхнього ліміту норми, зазначеної лабораторією, де виконувалось дослідження.
- Установлений діагноз хронічного дифузного захворювання печінки будь-якої етіології, включаючи стадію цирозу без виражених порушень функції печінки (MELD)
- < 19, кількість балів за шкалою Чайлда - П'ю < 8).
- Пацієнти, які приймають препарат Біциклол, або пацієнти, яким лікар призначив препарат Біциклол незалежно від фактора включення пацієнта до Програми.
- Бажання та здатність пацієнта взяти участь у Програмі та виконувати приписи лікаря.
- Наявність підписаної форми поінформованої згоди на участь у Програмі.

Критерії невиключення пацієнтів до Програми.

- Пацієнт не може бути включений до Програми, якщо він відповідатиме хоча б одному з нижченаведених критеріїв:
 - Вік молодший 18 та старше 75 років.
 - Нормальний рівень АЛТ.
 - Відмова від участі у Програмі та/або у підписанні форми поінформованої згоди.
 - Існуюча в анамнезі непереносимість призначеного лікарського засобу або будь-якого з його компонентів.
 - Захворювання печінки з ознаками декомпенсації її функції (MELD > 19, кількість балів за шкалою Чайлда – П'ю > 8).
 - Відома вагітність та/або період годування груддю.
 - Прийом інших препаратів, які мають гепатотропну дію (урсодезоксихолева кислота, сукцинат-вмісні препарати, на основі силімарину/силибініну, що містять есенціальні фосфоліпіди,

гліциризинову кислоту, адеметіонін, на основі куркуми та інші лікарські засоби/біологічно активні добавки/нутрицевитичні продукти із зазначенням в інструкції на гепатопротективну дію).

■ Онкологічні захворювання будь-якої етіології та локалізації, за винятком тих випадків, коли пацієнт успішно завершив курс лікування онкологічного захворювання, знятий з обліку онкологом і захворювання може бути віднесено до категорії перенесених.

Критерії ефективності

Основні критерії ефективності: динаміка активності сироваткових трансаміназ (АЛТ та АСТ) та СРБ на фоні лікування.

Додаткові критерії ефективності: оцінка здоров'я пацієнта за шкалою D-FIS (табл. 3).

Тривалість терапії Біциклолом 12 тиж., Добова доза 75 мг на 3 прийоми.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Статистичний аналіз проведено з використанням методів описової статистики. Усі включені до Програми пацієнти, які отримали хоча б одну дозу препарату, оцінені з погляду безпеки. Усі включені до Програми пацієнти, які повністю її завершили відповідно до призначення лікаря, вважаються такими, що підлягають моніторингу динаміки показників, що вивчаються, і оцінці задоволеності лікуванням. Обробку отриманих результатів зроблено з використанням статистичного пакету програми SPSS-16.

Населення Програми: аналіз ефективності терапії Біциклолом в рамках Програми вивчався у 51 пацієнта з трьох дослідницьких центрів Російської Федерації (Москва, Санкт-Петербург, Ставрополь). Це чоловіки та жінки віком від 18 до 75 років у довільній гендерній та демографічній пропорції з хронічними дифузними захворюваннями печінки.

будь-якої етіології без виражених порушень функції печінки (MELD <19, кількість балів за шкалою Чайлда - П'ю <8). Характеристика пацієнтів на момент включення до Програми подано у табл. 4. Співвідношення чоловіків та жінок – 1,3:1, середній вік – 47,7 (±12,4) року. Стадія гепатиту спостерігалася у 84,4% пацієнтів, стадія цирозу - у 15,6%, їх медіана за шкалою Чайлда - П'ю склала 5 (5; 6) балів, медіана за шкалою MELD - 8 (7; 12,5) балів що відповідає легкому перебігу хронічного захворювання печінки. Медіана тривалості захворювання печінки з моменту постановки діагнозу становила 6 (3; 11) років.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖБП) була причиною захворювання більш ніж у половини пацієнтів (56,8%), середнє значення ІМТ у групі, що вивчається, становило 30,4 ± 6 кг/м². На другому місці – поєднані захворювання печінки (17,6%), третє місце в етіологічній структурі посіли вірусні гепатити: 9,8% – хронічний гепатит С та по 1,9% – хронічний гепатит В, В+Д та В+ С + Д відповідно. Пацієнтів з алкогольною хворобою печінки, лікарським ураженням печінки та гепатитом неуточної етіології було по 3,9% відповідно.

Медіана АЛТ склала 90 од/л (64; 129), при ВГН -

40 од./л. Медіана АСТ – 63,7 од/л (52; 91) при ВГН – 40 од/л. Переважна більшість пацієнтів-учасниць Програми мала рівень АЛТ менше п'ятикратного перевищення ВГН, вони склали 88,3%, у них медіана АЛТ 79 од./л (63,5; 105). Пацієнтів із значним перевищенням АЛТ, тобто в діапазоні від 5 x ВГН до 10 x ВГН було значно менше, а саме 11,7%, у них медіана АЛТ склала 325 од/л (315,2; 369). ,7).

Виразність системного запалення у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки оцінювалася за рівнем С-реактивного білка (СРБ). Медіана СРБ становила 4 мг/л (2,7; 7) при ВГН – 5 мг/л. Частка пацієнтів із рівнем СРБ вище 5 мг/л – 45,2%, у них медіана СРБ становила 7 мг/л (6; 8).

● **Таблиця 3.** Шкала оцінка втомленості D-FIS (D-FIS: Daily Fatigue Investigation Scale) [22]

● **Таблиця 3.** D-FIS: Шкала щоденного дослідження втоми [22]

Від втомленості	Я не оцінюю (0)	Злегка виражені (1)	Досить виражені (2)	Дуже виражені (3)	Це дуже велика проблема для мене (4)
Я повільно реагую на оточення.					
Мені доводиться менше працювати					
Я не можу завантажити себе фізично.					
Я добре підтримую активну фізичну активність.					
Я людина, яка приймає рішення.					
У мене зниження уваги					
Я вимушен обмежити свою фізичну активність.					
Я повинен обмежити свою фізичну активність					
Загальна кількість балів					

Таблиця 4. Характеристика пацієнтів, включених у дослідження (n=51)

Таблиця 4. Характеристики пацієнтів, що рухаються в студії (n = 51)

Параметр	Значення
Пол, м/ж (%)	29/22 (56,8/43,2)
ВІК, нехай, М (СО)	47,7 (±12,4)
Rost, cm, М (СО)	170,2 (±9,4)
Be c, кг, М (СО)	88,7 (±20,6)
ІМТ, кг/м ² , М (СО)	30,4 (±5,9)
Цироз/гепатит, n (%)	8/43 (15,6/84,4)
НАЖХП, n (%)	29 (56,8)
Медикаментозне ураження печінки, n (%)	2 (3,9)
Алкогольна хвороба печінки, n (%)	2 (3,9)
Гепатит С, n (%)	5 (9,8)
Гепатит В, n (%)	1 (1,9)
Гепатиту В + D, n (%)	1 (1,9)
Сочетанная етіологія, n (%)	9 (17,6)
• ПБХ + АІГ, n (%)	1 (1,9)
• НАЖХП + лікарський	2 (3,9)
• НАЖХП + лікарський + алкогольний	1 (1,9)
• NAFLD + гепатит С	3 (5,8)
• NAFLD + гемохроматоз	1 (1,9)
• Хронічні гепатити В + D + С	1 (1,9)
Криптогенні захворювання печінки	2 (3,9)
MELD, Me (МКІ)	8 (7; 12,5)
Чайлда — П'ю, Я (мін. — мак с.)	5 (5; 6)
Тривалість захворювання, років, Me (МКІ)	6 (3; 11)
D-FIS, балів, Me (МКІ)	12 (8,2; 32,2)
LT, Ed/L, Me (МКІ)	90 (64; 129)
<5 x ВГН, n (%); Me (МКІ)	45 (88,3); 79 (63,5; 105)
5–10 x ULN, n (%); Me (МКІ)	6 (11,7); 325 (315,2; 369,7)
>10 x ВГН, n (%); Me (МКІ)	0
AST, Одиниця/л, Я (МСІ)	63,7 (52; 91 рік)
Білірубін загальний, ммоль/л Me (МКІ)	20 (17; 25)
Прямий білірубін, ммоль/л Me (МКІ)	3,9 (2,8; 6,4)
С-реактивний білок, мг/л, Me (МКІ)	4 (2,7; 7)
>ВГН, n (%); Me (МКІ)	19 (45,2); 7 (6; 8)

АІГ - аутоімунний гепатит; ж. – жінки; ІМТ - індекс маси тіла; м. – чоловіки; М – середній; Я – ядана; МКІ – межквартильний інтервал; НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки; ПБХ – первинний біліарний холангіт; СО – стандарт проситуацію; DFIS – шкала впливу добової втоми.

● **Таблиця 5.** Динаміка Т АЛ на тлі прийому препарату Біцикллол 75 мг / добу

● **Таблиця 5.** Динаміка АЛТ на фоні прийому біцикллолу 75 мг/добу

Параметри	перед лікуванням	2 тижні	4 тижні	8 тижнів	12 тижнів	p**
N	51	50	51	48	49	
А LT, Me (МКІ), Ed/L	90 (64; 129)	57 (42; 75 років)	40 (32; 51)	38 (30; 44 роки)	32 (29; 39 років)	<0,001
p*	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
ALT ≤ 40 Ed/l, n (%)	2 (3,9)	11 (22)	26 (50,9)	30 (62,5)	39 (79,5)	–
p***		0,057	<0,001	<0,001	<0,001	–

Суб'єктивна оцінка якості життя пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки оцінювалася за допомогою Шкали добового впливу втоми (D-FIS). 3). Медіана за шкалою D-FIS *sostawila* 12 (8,2; 32,2) балів.

РЕЗУЛЬТАТИ

Динаміка АЛТ

У табл. 5 представлена динаміка АЛТ на фоні прийому препарату Біцикллол 75 мг на добу протягом 12 тижнів. Через 2 тижні. від початку лікування дані про рівень АЛТ були отримані у 50 пацієнтів із 51 (98%). Медіана АЛТ у цій точці склала 57 (42; 75) од/л, $p < 0,001$ (критерій Вілкоксона), нормалізація АЛТ (≤40 Од/л) відбулася у кожного п'ятого пацієнта (22%, $p = 0,057$). Через 4 тижні. від початку прийому препарату медіана АЛТ дорівнювала 40 (32; 51) од/л, що було статистично значимо нижче, ніж на 2-й тиж. лікування, $p < 0,001$. Частка пацієнтів з нормалізацією АЛТ збільшилася до 50,9%, що статистично значно вище, ніж на 2-й тиж. лікування ($p < 0,001$). На 8-й тиж. лікування медіана АЛТ склала 38 (30; 44) од/л, що статистично значимо нижче, ніж на 4-й тиж. ($p < 0,001$). Частка пацієнтів із нормалізацією АЛТ ще більше зросла (62,5%, $p < 0,001$). Дані про рівень АЛТ на 8-й тиж. були отримані у 48 пацієнтів із 51. На 12-й тиж. лікування медіана АЛТ знизилася до 32 (29; 39) од/л, що статистично значно нижче, ніж на 8-й тиж. ($p < 0,001$), а частка пацієнтів з нормалізацією АЛТ збільшилася ще на 17% і склала до кінця лікування 79,5% ($p < 0,001$).

Загалом зниження АЛТ протягом усього періоду лікування було статистично значущим ($p < 0,001$, критерій Фрідмана), а частка пацієнтів з нормалізацією АЛТ на фоні лікування збільшувалася від однієї контрольної точки до іншої.

Особливий інтерес становили 6 (11,7%) пацієнтів із вихідно високим значенням АЛТ (5–10 x ВГН). Через 2 тижні. від початку прийому Біцикллолу в одного з них відбулася нормалізація АЛТ, а три пацієнти перейшли до підгрупи нижчого рівня даного показника: <5 x ВГН. Через 4 тижні. у всіх 6 пацієнтів відбулося зниження АЛТ: 4 пацієнти перейшли до підгрупи < 5 x ВГН, а у 2 АЛТ нормалізувалося. На 8-й тиж. лікування АЛТ повністю нормалізувалося у 3 пацієнтів, 2 пацієнти залишилися в підгрупі < 5 x ВГН та 1 пацієнт не здав аналіз крові. На 12-й тиж. лікування з 6 пацієнтів кров здали 5: у 2 з них рівень крові

АЛТ не нормалізувався, але був значно нижче початкового (<5 x ULN), а у 3 хворих АЛТ набував нормальне значення (табл. 5 x ULN). 6).

● **Таблиця 6.** Динаміка АЛТ у підгрупі пацієнтів 5–10 x ULN

● **Таблиця 6.** Динаміка АЛТ в підгрупі пацієнтів 5-10 x ULN

Параметр	перед лікуванням	2 тижні	4 тижні	8 тижнів	12 тижнів
n, %	6 (11,7)	2 (4)	0	0	0
АЛТ < 5 x ВГН	–	3 (50)	4 (66,6)	2 (40)	2 (40)
АЛТ ≤ 40, n (%)	–	1 (16,6)	2 (33,4)	3 (60)	3 (60)

n – абсолютне число.

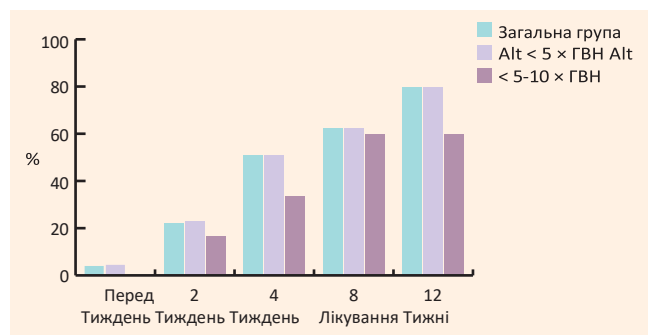
Таким чином, ми спостерігали подібну тенденцію в порівнянні в загальній групі: АЛТ знижувався з нижньої частини часу програми до іншого і у половини пацієнтів повністю нормалізувався до 12-го нед.

Процес нормалізації АЛТ, при звичайних точках обмеження часу програми, проілюстрований на рис.

3. За результатами кореляції на аналізі не виявлено відтатистично значущих доорраціональних положень вихідних параметрів і нормалізації АЛТ в період абляції Денія (табл. 7).

● **Малюнок 3.** Для хворих з нормалізацією Т АЛ на тлі лікування в загальній групі та субгрупах приріст показника

● **Цифра 3.** Ділити of Пацієнтів з Нормалізація of ALT на грн. тло of Лікування в грн. Загальнегрупа і Підгрупи відповідно до тогрн. градус of збільшення of грн. індекс



● **Таблиця 8.** Динаміка АСТ на тлі прийому препарату Біциклон 75 мг / добу

Параметри	перед лікуванням	2 тижні	4 тижні	8 тижнів	12 тижнів	p**
N	51	50	51	48	49	
AST, Me (MKI),	61 (49; 88 років)	47 (35; 60 років)	37 (32; 46 років)	34 (26; 37,8)	30 (26; 34 роки)	<0,001
p*	-	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	–
AST ≤ 40 Ed/l, n (%)	4 (7,8)	21 (42)	32 (62,7)	39 (82,2)	44 (89,7)	–
p***		0,01	0,001	<0,001	<0,001	–

* Критерій Уїлкохона. ** Критерій Фрідмана. *** Критерій Фішера. Я – ядіана; МКІ – межквартильний інтервал; N – доособистості пацієнтів; p – зтатистичним значенням. r – коефіцієнт додозволу; p – зтатистичним значенням.

● **Таблиця 7.** Кореляційний аналіз параметрів, пов'язаних з нормалізацією АЛТ

● **Таблиця 7.** Кореляційний аналіз параметрів f, пов'язаних з нормалізацією АЛТ

Параметри	2 тижні	4 тижні	8 тижнів	12 тижнів
Стать r (p)	-0,03 (0,79)	-0,14 (0,32)	0,01 (0,93)	-0,08 (0,58)
Вік r (p)	0,01 (0,89)	0,7 (0,6)	0,09 (0,51)	-0,04 (0,78)
Зріст, r (p)	-0,16 (0,24)	-0,21 (0,12)	-0,11 (0,43)	-0,12 (0,38)
Вага r (p)	-0,05 (0,71)	-0,27 (0,5)	-0,19 (0,2)	-0,18 (0,2)
ІМТ, r (p)	-0,02 (0,84)	-0,23 (0,9)	0,13 (0,38)	-0,18 (0,2)
МЕЛД, 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 – коефіцієнт додозволу; p – зтатистичним значенням.

Динаміка АКТ

У табл. 8 представлена динаміка АСТ на фоні прийому Біциклолу 75 мг на добу.

Через 2 тижні, від початку лікування дані про рівень АСТ були отримані у 50 пацієнтів з 51, медіана АСТ статистично значно знизилася: з 61 (49; 88) од/л вихідно

до 47 (35; 60) од/л (p < 0,001; критерій Вілкохсона).

Через 4 тижні, від початку лікування медіана АСТ становила 37 (32; 46) од/л, що статистично значимо нижче за рівень АСТ на 2-й тиж. (P < 0,001; критерій Вілкохсона). Частка пацієнтів із нормальним рівнем АСТ склала 62,7%.

На 8-й тиж. лікування медіана АСТ нормалізувалася і становила 34 (26; 37,8) од/л (p < 0,001; критерій Вілкохсона), а частка пацієнтів з нормальним рівнем АСТ досягла 82,2% (p < 0,001; критерій c2). До 12-го тиж. медіана АСТ склала 30 (26; 34) од/л (p = 0,004; критерій Вілкохсона), а частка пацієнтів із нормальною АСТ – 89,7%.

У чотирьох пацієнтів вихідний рівень АСТ був високим, тобто в інтервалі від 5 до 10 x ВГН. Усі вони мали нормальне значення АСТ до завершення Програми, тобто через 12 тижнів. лікування Біциклолом.

За результатами кореляційного аналізу жоден вихідний параметр не корелював з нормалізацією АСТ протягом усього періоду лікування (табл. 9).

● **Таблиця 9.** Кореляційний аналіз параметрів, пов'язаних з нормалізацією АСТ

● **Таблиця 9.** Кореляційний аналіз параметрів f, пов'язаних з нормалізацією АСТ

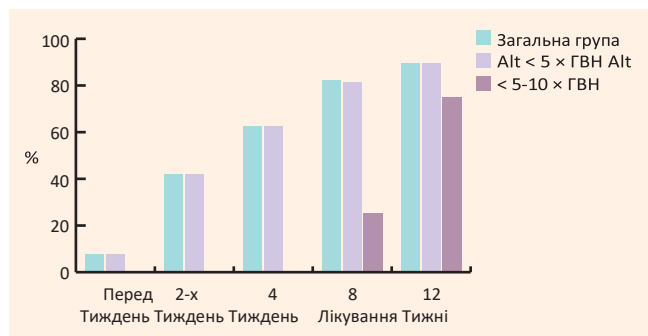
Параметри	2 тижні	4 тижні	8 тижнів	12 тижнів
Стать (p)	-0,04 (0,77)	-0,01 (0,91)	0,02 (0,85)	-0,01 (0,89)
Вік (p)	-0,03 (0,82)	0,04 (0,77)	0,01 (0,91)	0,03 (0,79)
Зріст (p)	0,14 (0,29)	0,1 (0,94)	0,21 (0,13)	0,11 (0,45)
Вага (p)	-0,06 (0,65)	-0,04 (0,77)	-0,08 (0,54)	-0,09 (0,5)
ІМТ, p (p)	-0,07 (0,58)	-0,01 (0,93)	-0,16 (0,27)	-0,1 (0,49)
МЕЛД, p (p)	0,05 (0,89)	0,42 (0,26)	0,32 (0,47)	0,32 (0,47)
Чайлда –Пью r (p)	0,64 (0,11)	0,47 (0,28)	0,25 (0,57)	0,25 (0,57)
D-FIS, p (p)	0,17 (0,31)	0,17 (0,31)	0,15 (0,37)	0,05 (0,76)

r – Коefіцієнт корреляції гарна ідея; p – статистична значимість.

Таким чином, на тлі прийому Біциклолу 75 мг / добу в динаміці АСТ, аналогічний за динамікою АЛТ тенденції до швидкого зниження показника: через 2 тижні. вказує на другий, до фіналу - 12 нед. (p < 0,001; критерії Фрідмана; 4).

● **Малюнок 4.** Доля пацієнтів з нормалізацією АСТ на тлі лікування в різних групах

● **Малюнок 4.** Percentage of пацієнти з нормалізацією АСТ на фоні лікування в диферентних групах



С-реактивний білок

Відповідно до вихідної характеристики вибірки (табл. 4), частка пацієнтів з рівнем С-реактивного білка (СРБ) > 5 мг/л (тобто рівень СРБ > 1 x ВГН) склала 45,2%, їх медіана показника – 7 (6; 8) мг/л. На фоні лікування Біциклолом у кожній тимчасовій точці Програми частка пацієнтів із рівнем СРБ більшою за верхню межу норми

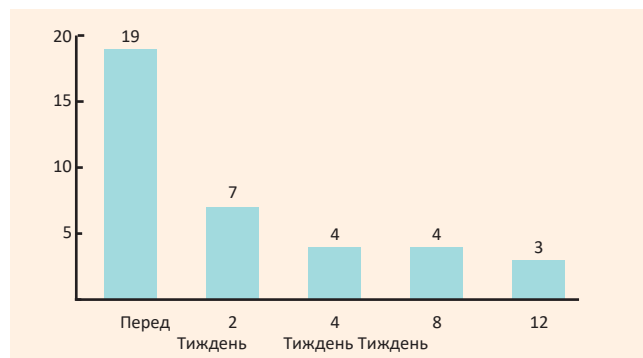
● **Таблиця 10.** Вплив Біциклолу на рівень СРБ

● **Таблиця 10.** Вплив використання клола Бісі на СРБ левел

Параметр	перед лікуванням	2 тижні	4 тижні	8 тижнів	12 тижнів	p*
РБМ Ме (МКЛ), 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	–

● **Малюнок 5.** Вплив біциклолу на рівень СРБ, виражений у кількості хворих з нормалізацією цього прояву В динаміці з оформленням Програми

● **Малюнок 5.**



зменшувалася (табл. 10, рис. 5), статистичний значущий результат проявився через 2 та 4 тижні. від початку лікування.

Таким чином, лікування Біциклолом призводило до зниження рівня СРБ, що говорить про здатність препарату зменшувати ознаки системного запалення, яке завжди має місце при хронічних дифузних захворюваннях печінки.

Оцінка загального самопочуття пацієнтів за опитувальником D-FIS

Для оцінки загального самопочуття пацієнтів використовувався опитувальник D-FIS, який заповнили 36 пацієнтів – учасників Програми. Через 4 тижні. лікування Біциклолом повторно опитувальник заповнило 35 пацієнтів, через 12 тижнів. – 32 пацієнти. Результати відображені у табл. 11.

Медіана D-FIS через 4 тижні. від початку лікування знизилася з 12 (8,2; 32,2) до 8 (5; 29) балів (p < 0,001), через

12 тиж. - До 6,5 (3; 28,5) бала (<0,001).

З метою визначення факторів, які можуть впливати на ступінь стомлюваності за шкалою D-FIS, проведено кореляційний аналіз із вихідними параметрами, що аналізуються у цьому дослідженні (табл. 12).

За результатами проведеного кореляційного аналізу виявлено, що єдиним показником, що позитивно корелює з D-FIS, був рівень СРБ, що підкреслює роль системного запалення у походженні одного з найбільш поширених загальних симптомів при хронічних захворюваннях печінки – стомлюваності.

● **Таблиця 11.** Оцінка загального стану здоров'я пацієнтів за опитувальником D-FIS

● **Таблиця 11.** Оцінка загального самопочуття пацієнтів за опитувальником D-FIS

Параметр	перед лікуванням	Через 4 тижні	Через 12 тижнів	p**
D-FIS, Ме (МКИ)	12 (8,2; 32,2)	8 (5; 29)	6,5 (3; 28,5)	<0,001
p*	-	<0,001	<0,001	-

*Критерій Уїлкс-Вілсона є – **Критерій Фрідман. D-FIS – щоденний вплив розмір.

● **Таблиця 12.** Кореляційний аналіз параметрів, пов'язаних з D-FIS

● **Таблиця 12.** Кореляційний аналіз параметрів f, пов'язаних з D-FIS

Параметри	Коефіцієнт кореляції	p
Підлога	-0,14	0,4
Вік	0,08	0,63
Зростання	-0,23	0,16
Вага	-0,18	0,23
Імт	-0,08	0,6
Цироз печінки	0,01	0,92
тривалість захворювання	-0,02	0,89
ЗРЕЄСТРУВАТИСЯ	-0,2	0,65
Чайлда – Пью	-	-
Ваш	-0,13	0,43
Alt	-0,12	0,45
АСТ	-0,16	0,34
А. білірубін	0,21	0,2
СБО	0,39	0,02

f - коефіцієнт дозволу; p – статистичним значенням.

Фіброз (додаткові ретроспективні дані)

Динаміка фіброзу була додатково вивчена у 10 пацієнтів, які отримували Біциклोल у дозі 150/75 мг/добу протягом 6 міс. Аналіз зроблено на підставі ретроспективних даних. Усі пацієнти мали хронічні дифузні захворювання печінки (1 – криптогенний гепатит, 5 – стеатогепатит, 3 – хронічний гепатит С, 1 – хронічний гепатит В). У 9 пацієнтів оцінка ступеня виразності фіброзу проводилася з використанням неінвазивного патентованого тесту «Фібромакс», у 1 пацієнта – на апараті «Фіброскан». Дослідження виконали двічі: на момент початку терапії та через 24 тижні після її закінчення. Супутня терапія: один із трьох пацієнтів із хронічним гепатитом С та фіброзом 3-го ступеня на момент початку лікування, крім Біциклола, отримав 12-тижневий курс протівірусної терапії комбінованим препаратом Вікейра-пак. Результати вивчення динаміки фіброзу відображені у табл. 13.

У даній вибірці пропорція пацієнтів із зменшенням ступеня виразності фіброзу на одиницю після

24 тиж. лікування Біциклолом виявилася статистично значущою. Однак невелика та різномірною вибірка є підставою для подальших досліджень цього ефекту з ретельно спланованим дизайном дослідження.

Безпека

На тлі прийому Біциклолу в дозуванні 75/150 мг / добу на довжині 12/24 нег. не було зареєстровано жодного небажаного явища.

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

У повсякденній клінічній практиці лікар постійно зустрічає пацієнтів з високими сироватковими трансаміазами (аланіновою та/або аспарагіновою). АЛТ відносять до високодостовірних маркерів ушкодження гепатитів. У всіх клінічних випадках лікар повинен провести диференціальний діагноз, з'ясувати етіологічний фактор, спробувати його усунути та вибрати оптимальну лікувальну тактику. Нерідко буває так, що паралельно з цим процесом пацієнту необхідно призначити терапію з метою зменшення запального компонента захворювання та ступеня суб'єктивного страждання. У таких ситуаціях оптимальні препарати з протизапальним/антиоксидантним потенціалом, які можуть мати швидкий та клінічно значущий ефект. До таких лікарських сполук відноситься Біциклोल (Beijing Union Pharmaceutical Factory) – препарат з вираженою протизапальною активністю, що за своєю структурою є ліганом.

Протективний ефект Біциклолу був доведений у моделях *in vitro* та *in vivo*, що моделюють різні форми пошкодження печінки чотирихлористим вуглецем, ацетамінофеном, D-галактозаміном і конкаваліном А. Біциклोल пригнічує продукцію фактора некрозу пухлини активними нейтрофілами, сприяє зменшенню інтенсивності вільнорадикального ушкодження. Клінічні дослідження демонструють здатність Біциклолу знижувати активність сироваткових трансаміаз у пацієнтів з вірусними гепатитами, лікарськими ураженнями печінки і т. д. Доза, яка використовується в клінічній практиці, – 75 мг на добу, іноді – 150 мг на добу.

● **Таблиця 13.** Зміна пропорції пацієнтів з різним ступенем вираженості фіброзу на фоні лікування Біциклолом

● **ТАБЛ 13 Зміни частки пацієнтів з різним ступенем фіброзу на тлі лікування Біциклолом**

Фіброз стадії	Перед лікуванням	після лікування	p (критерій 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, поділена на три прийоми; тривалість курсу лікування від 12 тижнів, хороша переносимість, профіль безпеки високий.

На підставі цих даних було виконано незрівнянне спостережне дослідження вивчення досвіду застосування препарату Біцикллол як протизапальний засіб у практиці лікаря стаціонарної та амбулаторної ланки у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки будь-якої етіології та її компенсованою функцією. рівнем сироваткових трансаміназ, а саме АЛТ, на старті із включенням 51 пацієнта. Всі пацієнти отримували лікування Біцикллолом у добовій дозі 75 мг перорально протягом 12 тижнів. Згідно з отриманими результатами рівень АЛТ та АСТ у пацієнтів статистично значуще знизився вже через 2 тижні. лікування із збереженням цієї тенденції у всіх тимчасових точках (2, 4, 8, 12 тиж.) Після закінчення лікування (через 12 тиж.) число пацієнтів з нормальним значенням АЛТ та АСТ склало 79,5 та 89,7% відповідно ($p < 0,001$). Ця закономірність спостерігалася у всіх пацієнтів незалежно від вихідного рівня показників та кратності перевищення верхньої межі норми, а саме, менше або більше 5 разів.

Отримані результати узгоджуються з літературними даними, згідно з якими Біцикллол знижує активність сироваткових трансаміназ у пацієнтів із захворюванням печінки будь-якої етіології [8–11]. Важливо, що за результатами нашого дослідження зниження АЛТ та АСТ не корелювало з будь-якими вихідними даними пацієнтів: причиною ушкодження печінки та стадією захворювання, статтю, віком пацієнта, його ІМТ, а було виключно обґрунтовано проведеним лікуванням. Цей факт свідчить на користь протизапальної дії Біцикллолу, що підтверджується також статистично значущим зниженням основного маркера системного запалення – СРБ ($p < 0,001$) та його клінічного еквівалента – стомлюваності ($p < 0,001$). Стомлюваність (втома, слабкість) — це симптом, який найчастіше спостерігається у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки. Концепція системного запалення – патофізіологічна основа стомлюваності при хронічних захворюваннях печінки – є універсальною, оскільки печінка містить дуже велику кількість резидентних макрофагів (клітин Купфера). Вони поряд з іншими клітинами (гепатоцитами, стеллатними клітинами тощо) продукують цитокіни, що надходять до системної циркуляції. При

хронічні дифузні захворювання печінки рівні прозапальних цитокінів підвищені [19], при цьому зв'язок між концентрацією циркулюючих прозапальних цитокінів і неспецифічними симптомами: стомлюваністю (слабкістю), порушеннями сну, болем, депресивним настроєм – доведено [20, 2]. У нашій роботі з метою оцінки втоми застосовувалася проста й інформативна шкала D-FIS (Daily Fatigue Scale) [22].

Антифібротична дія Біцикллола ретроспективно оцінювалася на іншій групі пацієнтів, які отримували препарат протягом 24 тижнів. Відповідно до застосування патентованих методів неінвазивної діагностики фіброзу («Фібромаск» та «Фіброскан»), фіброз у всіх пацієнтів зменшився на 1 бал. Однак мала та різномірною вибірка дає підстави для виваженого ставлення до результату та потребує подальших досліджень.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Таким чином, у клінічній практиці АЛТ є основним маркером запалення печінкової тканини. Персистуюче підвищення АЛТ – незалежний чинник ризику летального результату при захворюваннях печінки.

Застосування препарату Біцикллол призводить до зменшення локального та системного запалення при хронічних дифузних захворюваннях печінки незалежно від їхньої етіології: рівень АЛТ статистично значно знижується від вихідного вже через 2 тижні. лікування, як і рівень СРБ.

Застосування препарату Біцикллол призводить до покращення загального стану пацієнтів за допомогою зменшення стомлюваності згідно з шкалою D-FIS

Суб'єктивний стан пацієнтів залежить від системного запалення: виявлено кореляційний зв'язок між відчуттям стомлюваності згідно з шкалою D-FIS та системним запаленням відповідно до значення СРБ.

Водночас 24 тиж. лікування Біцикллолом демонструють антифібротичний ефект.

Біцикллол може з успіхом застосовуватися в різних клінічних ситуаціях паралельно з обстеженням пацієнта, спрямованим на правильний діагноз і прогноз, і виступати як самостійна або ад'ювантна терапія.

Поступила / Отримано: 24.07.2020 Поступила
після рецензування / Переглянуто: 07.08.2020 Прийнята в печать /
Прийнято: 10.08.2020

Посилання

1. Івашкін В.Т., Маєвська М.В., Жаркова М.С., Тихонов І.М., Федосіна Є.А., Павлов Ч.С. Алгоритми діагностики та лікування в гепатології. М.: МЕДПРЕСС-інформ; 2016. 176 с. Режим "Додаток": новини <https://www.rsls.ru/files/Сьогодення2208.pdf>. Івашкін В.В. Т., Маєвська М.В., Жаркова М.С., Тихонов І.М., Федосіна Є.А., Павлов Ч.С. Алгоритми діагностики та лікування в гепатології.

- Moscow: MEDpress-Inform; 2016. 176 стор. (На Русь.) Доступно за адресою: <https://www.rsls.ru/files/news/Present2208.pdf>.
2. Kwo P.U., Cohen S.M., Lim J.K. Клінічна настанова ACG: оцінка аномальної хімії печінки. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):18–35. doi: 10.1038/ajg.2016.517.

3. Руль К.Е., Еверхарт Дж.Е. Верхні межі норми для аланін-амінотранс-ферирають активність в популяції united States. *Гепатологія*. 2012;55(2):447–454. doi: 10.1002/hep.24725.
4. Арндт В., Бреннер Х., Ротенбахер Д., Зшендерлейн Б., Фрейсс Е., Фліднер Т.М. Активність печінкового ферменту Еле в будівництві w orkers: поширеність і вплив на ранній вихід на пенсію і смертність з будь-яких причин. *Int Arch Occup Environ Здоров'я*. 1998;71:405–412. doi: 10.1007/s004200050299.
5. Чанг Кім Хьон, Мо Нам Чунг, Ха ДжеЕ Сун, Хьюб Хань Кван, Де Кю О, Іл Сух. Нормальна концентрація амінотрансфу в сироватці крові та ризик смертності від захворювань печінки: проспективне когортне дослідження. *BMJ*. 2004;328:983. doi: 10.1136/bmj.38050.593634.63.

6. Лі Т.Х., Кім В.Р., Бенсон Дж.Т., Терно Т.М., Мелтон III Л.Дж. Активність амінонотрансферази В сироватці крові та ризик смертності в співваристів United States. *Гепатологія*. 2008;47(3):880–887. doi: 10.1002/hep.22090.
7. Руль К.Е., Еверхарт Дж.Е. Elevated сироватковий аланін амінонотрансферази і стерта гам-ма-глутамілтрансф і смертність у **Населення** Сполучених Штатів. *Гастроентерологія*. 2009;136(2):477–485. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.052.
8. Шан В., Фен Ю., Лі Дж., Ван Х., Ся Х., Фен Г. Ефект таблеток біциклолу на медикаментозних індукованих травмах печінки після трансплантації нирки. *Відкрита медицина*. 2017;12(1):62–69. doi: 10.1515/med-2017-0012.
9. Naqiong W., Lian Shen W., Jiang Ting H., Yuan Lin G., Cheng Gang Z. In G. і др. А Мультикходити і Рандомізованих Controlled Пробна версія з Біциклол В грн. Лікувати- рятувати з Статин-Індукі Печінка Травми. *Наукова література Оперативне*. 2017;23:5760–5766. Два: 10.12659/мсм.904090.
10. Чжан Ю., Хіе У., Чжан Ю., Лю Ю., Чжан Ю. Пацієнти з гепатитом В exhibiting легкий аланінамінонотрансферазу елевації: Порівняльний аналіз **лікування** з **таблетками** Біциклолу та без них. *Біомед Респ.* 2016;5(5):595–600. doi: 10.3892/br.2016.765.
11. Ксі В., Ши Г., Чжан Х., Чжао Г., Юу З., Ланг З. та ін. Рандомізований, багаточентровий, сонтралізоване дослідження пацієнтів з гепатитом В е антиген-позитивним хронічним гепатитом В, які лікуються аdefovір дипівоксилум або аdefovір дипівоксіл плюс біциклол. *Гепатол Інт.* 2012;6(2):441–448. doi: 10.1007/s12072-011-9294-7.
12. Ван Ю., Ні Х., Чжао Х., Цинь Ю., Гонг Х. Біциклол індукує зупинку циклу cell та аутофагію в ГепГ2 гепаток-елюлярна карцинома людини cells через шляхи РІЗК/АКТ та Ras/Raf/MEK/ERK. *БМК Рак*. 2016;16:742. doi: 10.1186/s12885-016-2767-2.
13. Лі М., Лю Г.-Т. Інгібування експресії мРНК Fas/FasL та вивільнення TNF- α при конканаваліні А-індукованому ураженні печінки у мишей бик-іклолом. *WJG*. 2004;10(12):1775–1779. doi: 10.3748/wjg.v10.i12.1775.
14. Лю Г.-Т., Лі Ю., Вей Х.-Л., Лу Х., Чжан Х., Гао Ю.-Г. та ін. Токсичність препарату безвел проти гепатиту bicyclo: Доклінічне дослідження. *WJG*. 2005;11(5):665–671. doi: 10.3748/wjg.v11.i5.665.
15. Бао Сюй-ци, Лю Чинг-дао. Біциклол захищає HepG2 cells від D-галакто-самін-індукованого апоптозу шляхом індукування теплового шоку protein 27 та асоційованого шляху мітохондрій. *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 та ін. Зниження оксидативного стресу опосередковує кардіопротну **Дію** біциклолу проти ішемії-реперфузійної травми у щурів. *Журнал науки Чжецзянського університету В*. 2013;14(6):487–495. doi: 10.1631/jzus. B1200263.
17. Грін Р.М., Флам С. АGA technical review про оцінку **хімії печінки t** ests. *Гастроентерологія*. 2002;123(4):1367–1384. doi: 10.1053/gast.2002.36061.
18. Малакуні М., Катарія А., Алі С.К., Шенкер С. Elevated Liver Enzymes у безсимптомних пацієнтів – що робити? *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):394–403. doi: 10.14218/JCTH.2017.00027.
19. Свейн М.Г. Втома при захворюваннях печінки: патофізіологія **Та** клінічне лікування. *Може J Гастроентерол*. 2006;20(3):181–188. doi: 10.1155/2006/624832.
20. Кіколт-Глейзер Дж.К., Макгуайр Л., Роблес Т.Ф., Глейзер Р. Психонейроімунологія та психосоматична медицина: Назад у майбутнє. *Психосом Мед*. 2002;64(1):15–28. doi: 10.1097/00006842-200201000-00004.
21. Лпідпал С.Дж., Данн А.Дж. Поведінкові ефекти цитокінів. *Мозок Бевах імунний*. 2001;15(4):371–387. doi: 10.1006/brbi.2001.0643.
22. Фіск Ж.Д., Добле С.Е. Побудова та валідація шкали впливу втоми для щоденного введення (D-FIS). *Qual Life Res*. 2002;11(3):263–272. doi: 10.1023/a:1015295106602.

Відомості про авторів:

Маєвська Марина Вікторівна, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, гастроентерології та гепатології Інституту клінічної медицини ім. Н.В. Скліфосовський, Федеральний державний навчальний заклад вищої освіти «Перший Московський державний освітній університет» **Перший Московський державний освітній** університет імені І.М. Сеченова" Міністерства здоров'я Російської федерації (Сеченовський університет та ін); 119991, Росія, Москва, вул. Погодінська, д. 1, корп. 1; АБОСІD: 0000-0001-8913-140X; e-mail: liver.orc@mail.ru

Луньков Валерій Дмитрович, аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, гастроентерології та гепатології Інституту клінічної медицини ім. Н.В. Скліфосовського, Федеральний державний навчальний заклад вищої освіти «Перший Московський державний університет **державного університету** імені І.М. Сеченова" Міністерства охорони здоров'я РФ (університет імені С. Сеченовського); 119991, Росія, Москва, вул. Погодінська, д. 1, корп. 1; АБОСІD: 0000-0002-9562-796X; e-mail: vdlunkov@gmail.com

Гейвандова Наталія Іоганівна, доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної терапії, Федеральне державний бюджетний навчальний заклад вищої освіти "Ставропольський медичний університет" Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації; 355017, Росія, Ставрополь, вул. Міра та ін. 310; АБОСІD: 0000-0001-5920-5703; e-mail: ngeyvandova@yandex.ru **Палгова Людмила Костянтинівна**, д.мед.н., професор кафедри гастроентерології та гепатології, фінансовий інститут **державного** бюджетного навчального закладу Педагогічний коледж «St. Pet Erb Urg RgU DarsTvon university»; 199034, Росія, Санкт-Петербург ург, Університетская наб., д. 7–9; АБОСІD: 0000-0002-1104-7096; e-mail: L_Palgova@mail.ru

Пирогова Ірина Юріївна, доктор медичних наук, професор, керівник Центру гастроентерології, Гепатології, харчування, Товариство з обмеженим **фондом** «Lotus Medical Center»; 545080, Росія, Челябінськ, вул. Труда, д. 187Б; АБОСІD: 0000-0003-1278-3746; e-mail: irina_pirogova@inbox.ru

Прашнова Марія Костянтинівна, к.т.н., асистент Науково-клінічного та навчального центру гастроентерології та Гепатології, Федеральний державний навчальний заклад Вища освіта «Святий Вихованець Ерб Ург Рг У Дарствений університеті»; 199034, Росія, Sankt-Peterburg, Universitetskaya nab., d. 7–9; АБОСІD: 0000-0002-5402-8266; e-mail: prashnova@mail.ru **Марченко Наталія Валеріївна**, к.т.н., лікар-гастроентеролог амбулаторно про центр трансплантації прологію, гепатології і нефрологію, Федеральний про держбюджет Установа "Російський науковий центр радіології та хірургічних технологій імені академіка А.М. Гранова" Міністерства охорони здоров'я РФ; 197758, Росія, Санкт-Петербург, поз. Песой, вул. Ленінградська, д. 70; АБОСІD: 0000-0002-6738-6417; e-mail: Dr.marchenko@gmail.com

Зінов'єва Євгенія Миколаївна, к.т.н., доцент, головний лікар Товариства обмежених знань «Поліклініка «ЕКСПЕРТ»; 197110, Росія, Санкт-Петербург, ул. Піонерська, д. 63; АБОСІD: 0000-0001-7859-7124; e-mail: Enzinoviva@mail.ru

Ільчишина Тетяна Олексіївна, к.т.н., провідний гастроентеролог, мультидисциплінарний МЕДИЦИНСЬКИЙ відділ «СМ-клініка»; 1952796, Росія, Санкт-Петербург та ін. Барабанщиков, д. 19/1; АБОСІD: 0000-0002-2327-5248; e-mail: Ita17@mail.ru

Івашкін Володимир Трохимович, доктор медичних наук, професор, академік РАН, завідувач відділу пропедевтики внутрішніх хвороб, гастроентерології та гепатології Інституту клінічної медицини ім. Н.В. Скліфосовський, Федеральний державний навчальний **заклад** вищої освіти «Перший Московський державний **освітній** університет» І.М. Сеченова" Міністерства охорони здоров'я **Російської Федерації (Університет Сеченовського)**; 119991, Росія, Москва, вул. Погодінська, д. 1, корп. 1; АБОСІD: 0000-0002-6815-6015; e-mail: ivashkin.v.t@gmail.com

Корой Павло Володимирович, доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної терапії, Федеральний державний навчальний **заклад** вищої освіти «ЗТзаурополг Осударс» Медичний університет" Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації; 355017, Росія, Ставрополь, вул. Міра та ін. 310; e-mail: paule75@yandex.ru

Відомості про авторів:

Марина В. Маєвська, д-р наук. (мед.), Професор кафедри фабо внутрішніх хвороб Пканатдектики, гастроентерології та гепатології Н.В. Клінічний медичний інститут імені Скліфосовського, Федеральний державний автономний навчальний заклад вищої освіти «І.М. Перший Московський державний медичний університет імені Сеченова» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації (Університет Сеченова); 1, корп. вул.Погодинська, 1, м.Москва, 119991, Росія; АБОСІД: 0000-0001-8913-140X; e-mail: liver.orc@mail.ru

Валерій Д. Луцькова, П.В. кафедри Пропаедетики внутрішніх хвороб, гастроентерології та гепатології Інституту клінічної медицини ім. Sklifosovsky, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov Перший Московський державний медичний університет" Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації (Університет Сеченова); 1, корп. вул.Погодинська, 1, Московська, 119991, Росія; АБОСІД: 0000-0002-9562-796X; e-mail: vdunkov@gmail.com

Наталія Іванівна. Гейвандова, д-р наук. (мед.), проректор кафедри госпітальної терапії Федерального державного бюджетного навчального закладу вищої освіти «Ставропольський державний медичний університет» Міністерства Охорона здоров'я Російської Федерації; вул.Миру, 310, м. Ставрополь, 355017, Росія; АБОСІД: 0000-0001-5920-5703; e-mail: ngeyvandova@yandex.ru

Людмила К. Пальгова, Доктор. з Наук. (З.), д-р розробка з грн. Центр фабо Гастроентерології і Гепатологія, Федеральний Стан Бюджетних Навчальний Установа з Вище Освіта "Св. РЕтерсбург Університет" з грн. Міністерство з Здоров'я з грн. Російська Федерація; 7-9, Університетська Емб., Санкт-Петм. Ерсбург, 199034, Росія; АБОСІД: 0000-0002-1104-7096; Електронна пошта: L_Рщосьва@mail.ru

Ірина Ю. В. Пирогова, д-р наук. (Мед.), Прессора, керівника Центру фабо гастроентерології, гепатології, нутритіології, медичного центру Lotus LLC; вул.Руда, 187Б, м.Челябінськ, 545080, Росія; АБОСІД: 0000-0003-1278-3746; e-mail: irina_pirogova@inbox.ru

Марія К. Прашнова, канд. наук. (мед.), асистент наукового, клінічного та навчального центру гастроентерології та гепатології Федерального державного бюджетного навчального закладу вищої освіти «Сент-П Етерсбург» Університет» Міністерства охорони здоров'я РФ; 7-9, УніверситетЕтмб., Сент-Пет-Ерсбург, 199034, Росія; АБОСІД: 0000-0002-5402-8266; e-mail: prashnova@mail.ru

Наталія Василівна Марченко, канд. наук. (Мед.), лікар-гастроентеролог Амбулаторного центру фабо Трансплантації, гепатології та нефрології Федеральної державної бюджетної установи «Російський науковий центр радіології та хірургічної Т ехнології імені академіка А.М. Гранов» Міністерства охорони здоров'я РФ; **ВУЛИЦЯ** Ленінградська, 70, селище Песочний, Сент-Пет Ерсбург, 197758, Росія; АБОСІД: 0000-0002- 6738-6417; e-mail: Dr.marchenko@gmail.com

Євгенія Н. Зінов'єва, канд. наук. (мед.), асоціат Прессора, головний медичний офікер, поліклініка EXPERT LLC; Піонерська, 63, вул.П.П., Етерсбург, 197110, Росія; АБОСІД: 0000-0001-7859-7124; e-mail: Ензіновева@mail.ru

Тетяна Анатоліївна Ільчишина, канд. наук. (Мед.), провідний гастроентеролог, багатопрофільний медичний холдинг «СМ Клініка»; **проспект** Ударникова, 19/1, Санкт-Петербург, 1952796, Росія; АБОСІД: 0000-0002-2327-5248; e-mail: Ita17@mail.ru

Володимир Т. Івашкін, академік РАН, д.т.н. (Мед.), Прессор, завідувач відділу Пропаедетики внутрішніх хвороб, гастроентерології та гепатології Інституту клінічної медицини ім. Скліфосовського, Федеральний державний автономний навчальний заклад вищої освіти «І.М. Сеченова Перший Московський державний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації (Sechenov University); 1, корп. вул.Погодинська, 1, **Москва**, 119991, Росія; АБОСІД: 0000-0002-6815-6015; e-mail: ivashkin.v.t@gmail.com

Павло Васильович Корой, д-р наук. (мед.), проректор кафедри госпітальної терапії Федерального державного бюджетного навчального закладу вищої освіти «Ставропольський державний медичний університет» Міністерства Охорона здоров'я Російської Федерації; вул.Миру, 310, Ставрополь, 355017, Росія; e-mail: paule75@yandex.ru