

Гістологічне поліпшення у пацієнтів з хронічним гепатитом В, які лікуються біциклолом: реальний досвід

Сяолін Чі , 1 Хуаньмін Сяо , 1 Мейдзе Ши , 1, 2 Гаошу Кай , 1 Юбао Ся , 1 Цзюньмін Цзян , 1 Гуанджунь Тянь , 1 Шудуо Ву , 1 Чаочжень Чжан , 1 Пенгтао Чжао , 1 і Цзечжень Чень 1 кореспондент

2019 июн 13; 19(1): 88. DOI: 10.1186 / s12876-019-1005-1.

Анотації

Біциклол, найбільш часто використовуваний гепатопротекторний препарат для лікування печінки в Китаї, часто вибирають для моніторингу прогресування захворювання у пацієнтів з хронічним гепатитом В, які відмовляються від противірусного лікування. Однак даних про гістологічні зміни після лікування біциклолом у цих пацієнтів мало. Таким чином, дане дослідження було проведено, щоб з'ясувати, чи має біциклол хороші гістологічні переваги у пацієнтів з ВГВ, які відмовляються від противірусних препаратів.

Методи

Демографічні, клінічні та патологічні дані були зібрані від пацієнтів з ВГВ, які отримували біциклол з січня 2010 року по червень 2016 року. Поліпшення запалення або фіброзу печінки визначається як принаймні однорівневе або одномоментне зниження, що вимірюється системою балів Шеуера. Тридцять пацієнтів, які отримували ЕТВ протягом 48 тижнів, були обрані в якості контрольної групи для порівняння гістологічного поліпшення між біциклолом і ентекавіром (ЕТВ) через 48 тижнів Лікування.

Результати

Це дослідження включало 123 пацієнтів з CGV, які отримували біциклол. Парні біопсії печінки провели 70 пацієнтам. Інтервал між біопсіями становив $17,44 \pm 8,90$ місяців (12-60 місяців). Як показують факти, у 41,4% пацієнтів спостерігалось поліпшення запалення печінки, і тільки у 10,0% пацієнтів спостерігалось прогресування запалення печінки після лікування біциклолом. Що стосується фіброзу печінки, то дані показують, що 28,6% пацієнтів досягли поліпшення фіброзу. Що ще важливіше, було встановлено, що частка пацієнтів із запаленням печінки та покращеним фіброзом не була значно нижчою, ніж у групі ЕТВ (53,3% проти 63,3% та 36,7% проти 43,4%). У більшості пацієнтів (82,4%) з підвищеним вихідним рівнем АЛТ нормалізується після лікування біциклолом. Що ще важливіше, як показав багатофакторний аналіз, курс лікування біциклолом був самостійним фактором купірування запаленої печінки. При скоригованому статусі HBeAg, АЛТ і ВГВ-ДНК співвідношення шансів (95% довірчого інтервалу) пацієнтів, які отримували ≥ 48 тижнів, становило 5 756 (1 893 17 500) в порівнянні з пацієнтами, які отримували менше лікування 48 тижнів.

Висновок

Біциклол здатний зменшити запалення печінки і швидкість нормалізації АЛТ у пацієнтів з ХГЧВ, особливо при тривалому курсі лікування. Це підтвердило, що біциклол може контролювати активність гепатиту, що може бути хорошим вибором для пацієнтів з ВГВ, які відмовляються від противірусного лікування.

Ключові слова: біциклол, хронічний гепатит В, гепатопротектор, біопсія печінки.

Передумови:

Хронічний гепатит В (ВГВ) викликається інфекцією вірусу гепатиту В (ВГВ), тоді як у 15–40% пацієнтів з ОЦК може розвинути цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома (ГКК) [1]. Результати дослідницької групи Reveal-HBV [2] показують, що підвищений рівень ДНК ВГВ у сироватці крові є незалежним предиктором ризику цирозу печінки або ГКК. Таким чином, антивірусне лікування інтерфероном (ІФН) або нуклеос (t) іде (CCU) було аналогом, настійно рекомендованим попередніми принципами лікування [3 – 5] для запобігання прогресуванню ВГВ до цирозу, ГСС і навіть смерті. Однак деякі недоліки цих противірусних засобів все ж існують. Наприклад, пацієнти, які отримували ІФН/пегільовану ІФН, можуть страждати від нестерпних побічних ефектів, тоді як тривала терапія НУК може призвести до високих витрат або сильна лікарська стійкість. Тому не всі пацієнти з РГВ, які потребують противірусного лікування, як рекомендовано, можуть приймати противірусне лікування. У Китаї деякі з цих пацієнтів можуть шукати замість них гепатопротекторні препарати або китайська медицина.

Клітини печінки постійно піддаються атаці ВГВ, а стійке запалення печінки, основна патологічна ознака прогресування ВГВ, може викликати фіброз або цироз печінки [6]. Таким чином, ефективний контроль активності гепатиту може покращити довгострокові результати у пацієнтів з ВГВ. Велика кількість досліджень було проведено в Китаї.

Гепатопротекторні та противірусні препарати для пошуку деяких корисних препаратів для контролю активності гепатиту у пацієнтів з РГВ. Дослідники усвідомили важливість гепатопротекторних препаратів у лікуванні пацієнтів з ВГВ, особливо у пацієнтів, які відмовляються від противірусного лікування або все ще мають аномальні рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) під час противірусного лікування [7]. Біциклол - гепатопротекторний препарат, широко застосовуваний в Китаї, що демонструє позитивну ефективність у пацієнтів з ВГВ. Як попередні експериментальні, так і клінічні дослідження [8 , 9] показали деякі позитивні ефекти, такі як запобігання пошкодженню печінки , запалення печінки, фіброзу печінки тощо. Г. НВеАг-позитивний ВГВ лікували адефовіром дипівоксилом (АДВ) плюс біциклолом протягом 48 тижнів. Рівні сироваткової амінотрансферази та показники Кноделла в групі комбінованої терапії АДВ + біциклолом знизилися більше , ніж у групі монотерапії АДВ ($P < 0,01$, $P < 0,05$) [10]. Тридцять один хворий на хронічний вірусний гепатит В лікувався біциклолом протягом 36 тижнів, і були значні відмінності в гістологічній активності. Таблетки «Біциклол» ефективні в поліпшенні гістологічні зміни печінки у хворих на хронічний гепатит В [11]. Ретроспективне когортне дослідження за участю пацієнтів з Госпітальної інформаційної системи (ГІС; Створена Китайською академією медичних наук), база даних вірусних гепатитів складається з 18 лікарень третього класу класу А в Китаї, результати показують, що таблетки біциклолу можуть покращувати АЛТ. нормалізація показників у хворих на ХГЧВ при помірному підвищенні АЛТ [12]. Однак більшість попередніх клінічних досліджень були зосереджені на оцінці швидкості нормалізації АЛТ, швидкості сероконверсії е-антигену гепатиту В (НВеАг) або зміни рівня ДНК ВГВ після лікування біциклолом. Клінічні дані щодо значного гістологічного покращення у пацієнтів з РГВ , які отримували біциклол, нечисленні. Таким чином, дане дослідження було проведено для того, щоб з'ясувати, чи має біциклол хороші гістологічні поліпшення ефектів у пацієнтів з ХГВ, які відмовляються від противірусних препаратів.

Досвід:

Відповідні пацієнти були відібрані з пацієнтів CGV , госпіталізованих до провінційної лікарні китайської медицини Гуандун у період з січня 2010 року по червень 2016 року, відповідно до наступних критеріїв включення та виключення.

Критеріями включення є наступні: (1) люди у віці від 18 до 65 років, (2) діагностовані ВГВ відповідно до критеріїв, описаних в Керівних принципах з профілактики та лікування ВГВ (версія 2010 року) [4], (3) при значному запаленні печінки ($G \geq 2$), показаному при першій біопсії печінки або АЛТ $\geq 2 \times$ верхньої межі норми, (4) відмовився від противірусного лікування, а замість цього отримав лікування біциклолом відповідно до з особистим бажанням пацієнтів, (5) письмова інформована згода, отримана від усіх пацієнтів до включення в дослідження. Інтербіопсійний інтервал біопсії печінки повинен становити не менше 1 року у пацієнта, у якого парна біопсія печінки. Прогресування захворювання печінки оцінювалося за результатами другої біопсії печінки. Всі пацієнти, які мали на це право, спостерігалися в поліклінічному відділенні за допомогою електронної пошти та телефону до другої біопсії печінки для пацієнтів, які продовжували лікування біциклолом, або до початку противірусної терапії для пацієнтів, які припинили лікування біциклолом через за скасування або нелікування лікування. .

Критеріями виключення є: (1) супутнє зараження вірусом гепатиту А, вірусом гепатиту С, вірусом гепатиту D, вірусом гепатиту Е або вірусом імунодефіциту людини; (2) супутні захворювання печінки та жовчного міхура, включаючи виражений первинний біліарний цироз печінки, аутоімунний гепатит, декомпенсований цироз печінки, тяжкий гепатит або карциному печінки та надмірне вживання алкоголю (20 г/ добу для жінок і 30 г/ добу для чоловіків); (3) серйозні неконтрольовані захворювання серця, нирок, легенів, ендокринної системи, крові, обміну речовин або шлунково-кишкового тракту або психічні захворювання; і (4) отримання будь-якого іншого гепатопротекторного препарату або противірусного лікування протягом 6 місяців до включення в дослідження.

Для порівняння гістологічного поліпшення між біциклолом та ентекавіром (ЕТВ) після 48 тижнів лікування 30 пацієнтів, які отримували ЕТВ у дослідженні, про яке повідомлялося в 2012 році, були обрані як контрольна група, яка відповідає вимогам групи лікування у співвідношенні 1: 1 вік, стать, статус НВеАг та рівень ДНК ВГВ.

Це дослідження було схвалено Комітетом з етики китайської медичної лікарні провінції Гуандун і проводилося відповідно до Гельсінської декларації. Письмова інформована згода була отримана від усіх пацієнтів під час амбулаторного спостереження або по телефону та в письмовій формі до включення в дослідження.

Клініко-лабораторна оцінка:

Демографічні, клінічні та лабораторні дані під час біопсії печінки були зібрані з медичних записів, включаючи вік, стать, рівні АЛТ, аспартатамінотрансферазу (АСТ) та вірусні параметри. Рівні поверхневого антигену гепатиту В у сироватці крові (НВsАг) та НВеАг вимірювали за допомогою електрохімічного імуноферментного аналізу (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Мангейм, Німеччина) та рівня ДНК ВГВ у нижній межі сироватки крові Виявлення 500 МО/мл вимірювали за допомогою ABI 7300 (Applied BiosystemsInc, Нью-Йорк, США). Також були зафіксовані результати УЗД черевної порожнини В або комп'ютерної томографії верхньої частини живота або магнітно-резонансної томографії.

Гістологічна оцінка:

Біопсія печінки була проведена з використанням голки 18G MAXCO (Bard Co., NJ, США). Зразки були зафіксовані в 10% формаліні, залиті парафіном і забарвлені гематоксиліном і еозиноом. Для постановки діагнозу потрібно не менше 15 мм довжини тканин печінки і не менше 10-15 порталних трактів. Патологічні зразки були проаналізовані двома досвідченими гістопатологами нашої лікарні методом подвійного сліпа. Некроінзапальвальна активність і фіброзу печінки оцінювалися за шкалою від 0 до 4 за допомогою системи балів Шойера [13]. Поліпшення або прогресування некроінзапального процесу визначалося принаймні на один ступінь нижче або вище вихідного рівня некроінзапальної активності. Поліпшення або прогресування фіброзу визначалося принаймні на один щабель нижче або вище вихідного фіброзу, в той час як без змін

або менш ніж однорівнева або одноступенева зміна від базової лінії оцінювалася як відсутність прогресії.

Графік лікування:

Усі зареєстровані пацієнти отримували 75 мг (25 мг, тричі на день) біциклолу (Пекінський фармацевтичний завод, Пекін, Китай) щодня протягом щонайменше 12 тижнів. Пацієнти, які приймають інші протівірусні або гепатопротекторні препарати під час терапії, повинні бути виключені.

Статистичний аналіз:

Неперервні змінні виражалися як середнє і стандартне відхилення або медіана і міжквартильна область і порівнювалися за допомогою *t*-критерію Ст'юдента або непараметричного критерію (Wilcoxon), залежно від обставин. Категоріальні змінні були представлені у вигляді величин і відсотків. Категоріальні параметри серед груп порівнювалися за допомогою критерію *χ*-квадрат. Причинні фактори поліпшення запалення печінки визначалися шляхом аналізу одновимірної і багатофакторної логістичної регресії. Всі значення *P* були двосторонніми. Статистично значущим вважалось значення *P* менше 0,05. Всі статистичні аналізи проводилися за допомогою програмного забезпечення SPSS версії 19.0 (SPSS Inc., штат Іллінойс, США).

Отримані результати:

Початкові характеристики пацієнтів

Спочатку це дослідження обстежило 232 пацієнти з ВГВ, які отримували біциклол. Однак 109 пацієнтів з якихось причин були виключені, наприклад, комбінація з іншими протівірусними препаратами або гепатопротекторними препаратами, або неповні дані тощо. Нарешті, в це дослідження було включено 123 пацієнти з ВГВ, які отримували таблетки біциклолу. Середня тривалість терапії біциклолом становила 48 тижнів (12-232 тижні). Середній вік хворих становив 35 років, більшість з них чоловіки (69,1%). Парні біопсії печінки провели 70 пацієнтам. Інтервал між біопсіями становив $17,44 \pm 8,90$ місяців (12-60 місяців). З цих 70 пацієнтів 40 пацієнтів отримували біциклол протягом 48 тижнів, а 30 пацієнтів отримували біциклол протягом 48 тижнів. У таблиці 1 наведена детальна інформація про включених пацієнтів з ВГВ.

Змінні	Всі пацієнти (<i>n</i> = 123)	Звичайний (<i>n</i> =38)	alt	Підвищений АЛТ (<i>n</i> = 85)
демографічні характеристики				
Середній вік, роки (діапазон)	35 (18–65)	39 (23–61)		33 (18–65)
Чоловіки, <i>n</i> (%)	85 (69.1)	25 (65.8)		60 (70.6)
Лабораторні дані				
Медіана АЛТ, U/L (діапазон)	68.0 (5–483)	24.5 (5–50)		98 (51–483)
Медіана АСТ, U/L (діапазон)	44.0 (15–323)	23.0 (15–40)		56 (27–323)
НВеАg (+), <i>n</i> (%)	66 (53.7)	9 (23.7)		57 (67.1)
ДНК ВГВ (середнє значення \pm SD), журнал10МО/мл	5,99 \pm 1,76	4.43 \pm 1.79		6.67 \pm 1.24
Гістологія печінки				
Активність запалення, <i>n</i> (%)				
G2, <i>n</i> (%)	61 (87.1)	20 (80.0)		41 (91.1)
G3, <i>n</i> (%)	9 (12.9)	5 (20.0)		4 (8.9)
Фіброз (%)				
S1, <i>n</i> (%)	22 (31.4)	7 (28.0)		15 (33.3)
S2, <i>n</i> (%)	37 (52.8)	11 (44.0)		26 (57.8)
S3, <i>n</i> (%)	11 (15.8)	7 (28.0)		4 (8.9)

Біохімічне поліпшення, вірусологічні та серологічні реакції у пацієнтів після лікування біциклолом

Як показано в таблиці 2, у багатьох пацієнтів (82,4%) з підвищеним вихідним рівнем АЛТ нормалізується після лікування біциклолом. У 16,7% пацієнтів спостерігалася втрата НВеАg після лікування біциклолом. Було встановлено, що рівні ДНК ВГВ

значно знижувався від вихідного рівня (з 6,67 до 5,76 МО/мл, $P < 0,001$) тільки у пацієнтів з підвищеним вихідним рівнем АЛТ.

Таблиця 2

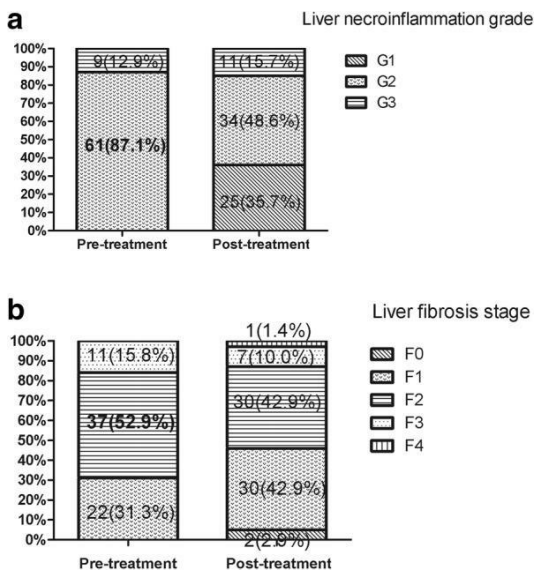
Біохімічна, вірусологічна, серологічна відповідь та зміна АПРІ після лікування біциклолами

Змінної	Всі пацієнти (n = 123)	Звичайний алт (n=38)	Підвищений АЛТ (n = 85)
Alt \leq 1 × верхня межа норми, n(%)	107 (87.0)	37 (97.4)	70 (82.4)
Втрати HBeAg, n(%)	11 (16.7)	2 (22.2)	9 (15.8)
ДНК ВГВ (середнє значення \pm SD), журнал10МО/мл			
попередня обробка	5,99 \pm 1,76	4.43 \pm 1.79	6.67 \pm 1.24
Після лікування	5,20 \pm 1,77*	4.23 \pm 1.66	5,76 \pm 1,59*

*У порівнянні з рівнем попередньої обробки, $P < 0,05$

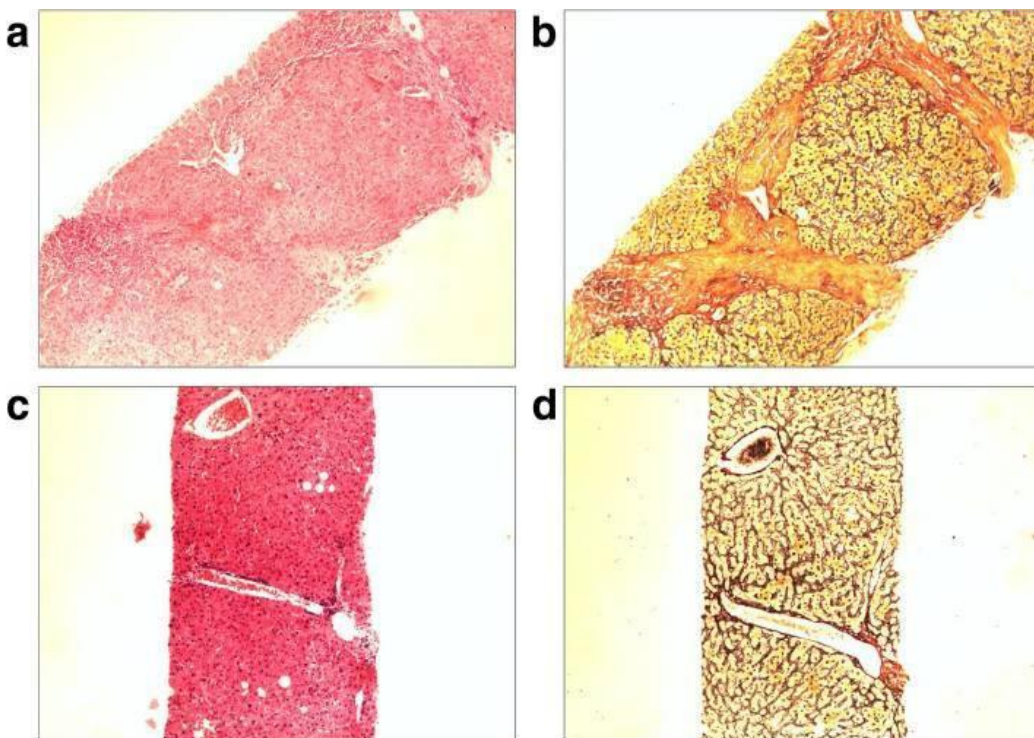
Гістологічне поліпшення

Після лікування біциклолом у 41,4% пацієнтів спостерігалось поліпшення запалення печінки, тоді як лише у 10,0% пацієнтів спостерігалось прогресування запалення печінки після лікування біциклолом. 1а). Що стосується фіброзу печінки, то, як показують дані, у 28,6% хворих спостерігалось поліпшення фіброзу, а у 14,3% хворих відзначалось його прогресування (рис. Взаємодія з іншими людьми). 1б).1б). У жодного з хворих не розвинувся цироз печінки. Що ще важливіше, поліпшення запалення печінки у пацієнтів, які лікувались біциклолом більше 48 тижнів, було значно вище, ніж у пацієнтів, які отримували х-біциклол менше 48 тижнів (69,23% проти 25,00%, $P = 0,001$). На рисунку 2 показані мікрофотографії зразків біопсії, взятих у одного пацієнта, 38-річного чоловіка з початковим запаленням і фіброзом 3 і 3 стадії відповідно. Через 48 тижнів лікування біциклолом ступінь запалення печінки і ступінь фіброзу знизилися до 1 і 1.



Малюнок 1

Зміни запалення і фіброзу печінки після лікування біциклолом. Ступінь запалення печінки і стадії фіброзу знижувалася після лікування біциклолами. Поліпшення здавалося більш значним в ступені запалення печінки. Кількість пацієнтів зі значним запаленням печінки (G2 або G3) зменшилася до 45 (64,3%) з 70 (100%) на початковому етапі. і. У 41, 4% (29/70) хворих спостерігалось зниження запалення печінки. Б. У 28,6% (20/70) пацієнтів досягнуто поліпшення фіброзу.



Малюнок 2

Зміни гістології печінки до і після лікування ($\times 100$). (Чоловік, вік 38 років, курс лікування 48 тижнів) а. Фарбування ПЕ перед лікуванням: точковий і плямистий некроз від помірного до масивного всередині печінкової часточки, помірна інфільтрація лімфоцитів в ворітні тракти і помірне запалення на межі розділу з портальним мостом-некрозом б. Фарбування Вартином-Зоряним перед лікуванням: фіброз некротичних зон ворітних трактів, фіброзний колапс некротичних зон і помірні утворення колючих волокон і фіброзних перегородок, що призводять до лобулярної структурної деформації печінки; типовий вузлик не виявляється. Діагноз: Хронічний гепатит середнього ступеня тяжкості (G3S3). бл. Фарбування ПЕ після лікування: помірний точковий і плямистий некроз всередині печінкової часточки, мала кількість лімфоцитів в ворітних трактах і відсутність запалення на стику д. Про Вартином-Зоряному після лікування: фіброз ворітних шляхів з спорадичними колючими волокнами. Діагноз: ураження легкого ступеня (G1S1).

Більш того, істотних відмінностей в гістологічних змінах між групою біциклолу і групою ЕТВ після 48 тижнів лікування не спостерігалось. Частка пацієнтів, у яких спостерігалось поліпшення запалення печінки в групі біциклолів (53, 3%, 16/30), була трохи нижче, ніж в групі ЕТВ (63, 3%, 19/30, $P = 0,432$). Тим часом у 36,7% (11/30) хворих спостерігалось поліпшення фіброзу печінки, що було не значно нижче (43,4%, 13/30) в контрольній групі ($P = 0,598$). Тільки у 6,7% (2/30) пацієнтів спостерігалось прогресування запалення в групі біциклолів, що також було не значно вище, ніж в групі ЕТВ (3,3%, 1/30, $P = 0,680$).

Більше інформації між двома групами можна побачити в таблиці. 3.

Таблиця 3

Гістологічні зміни між групою біциклолів та групою ЕТВ після 48-тижневого лікування

Змінні	Група біциклолів (n = 30)	Група ЕТВ (n = 30)
Активність запалення, n (%)		
поліпшення запалення	16 (53.3)	19 (63.3)
Без змін	12 (40.0)	10 (33.4)
прогресування запалення	2 (6.7)	1 (3.3)
Фіброз печінки, n (%)		
поліпшення фіброзу	11 (36.7)	13 (43.4)
Без змін	16 (53.3)	16 (53.3)
прогресування фіброзу	3 (10.0)	1 (3.3)

Супутні фактори поліпшення запалення печінки після лікування біциклолом

Як показали результати одновимірної аналізу, курс лікування біциклолом і початковий рівень АЛТ істотно вплинули на зменшення запалення печінки, в той час як інші фактори, такі як вік, стать, статус HBeAg, кількість ВГВ-ДНК, невеликі. позначився на результаті (табл. 4). Що ще важливіше, як показав багатофакторний аналіз, тривалий курс лікування біциклолом (≥ 48 тижнів) був самостійним фактором поліпшення запалення печінки. При скоригованому статусі HBeAg, АЛТ і ДНК ВГВ співвідношення шансів (95% довірчий інтервал) пацієнтів, які отримували ≥ 48 тижнів, становило 5 756 (1 893 17 500) в порівнянні з пацієнтами, які отримували < 48 тижнів (табл. 5).

Таблиця 4**Монофакторний аналіз на поліпшення запалення печінки**

Чинник	Я покращив n (%)	Не покращено n (%)	P	Необґрунтований OR (95%CI)
Курс лікування біциклолом (тижні)			0.001	6.750 (2.300, 19.811)
≥ 48	21 (70.00)	9 (30.00)		
< 48	10 (25.00)	30 (75.00)		
Вік (років)			0.211	2.639 (0.577, 12.064)
≥ 50	5 (62.50)	3 (37.50)		
< 50	24 (38.71)	38 (61.29)		
Стать			0.176	2.816 (0.705, 6.777)
Жіночий	9 (56.25)	7 (43.75)		
Чоловічий	20 (37.04)	34 (62.96)		
Alt (U/L)			0.024	0.301 (0.107, 0.851)
≥ 40	15 (31.91)	32 (68.09)		
< 40	14 (60.87)	9 (39.13)		
HBeAg			0.184	1.923 (0.733, 5.043)
Негативний резус-фактор	16 (50.00)	16 (50.00)		
Позитивний резус-фактор	13 (34.21)	25 (65.79)		
ВГВ-ДНК			0.341	0.532 (0.146, 1.948)
≥ 10 ⁵ МО/мл	23 (38.98)	36 (61.02)		
< 10 ⁵ МО/мл	6 (54.55)	5 (45.45)		

Таблиця 5**Багатофакторний аналіз поліпшення запалення печінки**

Чинник	Вальд квадрат	Xi-р	Скоригований АБО (95% ДІ)
Курс лікування біциклолом (≥48 тижнів або < 48 тижнів)	9.517	0.002	5.756 (1.893,17.500)
Alt (≥40 U/L або < 40 U/L)	1.779	0.182	0.395 (0.101,1.546)
HBeAg (негативний або позитивний)	0.480	0.489	1.519 (0.465,4.957)
ВГВ-ДНК (≥10 ⁵ МО/мл або < 10 ⁵ МО/мл)	0.311	0.577	1.652 (0.283,9.648)

Безпека лікування

Виходячи з даних про безпеку, зібраних в ході дослідження, ніяких серйозних побічних ефектів під час процесу не виникало. Тільки у семи пацієнтів з підвищеним рівнем АЛТ після нерегулярної відміни біциклолу під час терапії було виявлено порушення АЛТ.

Обговорення

Біциклол, найбільш часто використовуваний гепатопротекторний препарат для печінки в Китаї, вибирається для спостереження за прогресуванням захворювання у пацієнтів з хронічним гепатитом В, які відмовляються від противірусного лікування. Однак дані про гістологічні зміни після монотерапії біциклолом у таких пацієнтів мізерні. Тому ми провели це дослідження, щоб з'ясувати, чи позитивно впливає біциклол на пацієнтів з ВГВ, наприклад, гістологічне або біохімічне поліпшення, вірусологічна відповідь тощо. Г.

Що стосується гістологічних змін після лікування біциклолом, то вони показали, що у жодного пацієнта не розвинувся цироз або рак печінки на другій біопсії печінки. Більше того, у 41,4% (29/70) пацієнтів досягнуто покращення запалення, тоді як у 10,0% (7/70) пацієнтів спостерігалось прогресування запаленого запалення. При цьому зміни в АЛТ аналогічні результатам попередніх досліджень [14, 15]. У більшості пацієнтів (82,4%) з підвищеним вихідним рівнем АЛТ нормалізується після лікування біциклолом. Однак лише 28,6% (20/70) пацієнтів досягли поліпшення фіброзу. Ці результати підтвердили протизапальну дію біциклолу проти печінки, але показали відносно обмежений антифібротичний ефект. Це може бути пов'язано з обмеженою кількістю пацієнтів, які приймають тривале лікування біциклолом, і багатьма пацієнтами, які не приймають біциклол протягом більш тривалого періоду під час інтервалу біопсії печінки. Тому для більш точного вивчення ефективності біциклолу гістологічне поліпшення порівнювали між групою біциколів і групою ЕТВ після 48 тижнів лікування. Було встановлено, що пропорції пацієнтів із запаленням печінки та поліпшенням фіброзу були дещо нижчими, ніж у групі ЕТВ (53,3% проти 63,3 та 36,7% проти 43,4%).16], що показало, що після річної терапії НУК при ВГВ запалення печінки знижувалося у 50-70% хворих, при цьому фіброз часто залишався незмінним. Це підтвердило, що біциклол добре впливає на зменшення запалення печінки, що може бути хорошим вибором для пацієнтів з ХГЧ, які відмовляються від противірусного лікування. З точки зору серології та вірусології, втрата HBeAg сталася у 16,7% пацієнтів після лікування біциклолом. Зниження ДНК ВГВ було статистично значущим. Це вказує на те, що біциклол може відігравати значну роль у противірусному захисті у протистоянні запаленню та захисті печінки [10, 17].

Що стосується супутніх факторів поліпшення запалення печінки, то багатофакторний аналіз показав, що курс лікування біциклолом був самостійним фактором поліпшення запалення печінки. Чим довше курс лікування, тим значно зменшується запалення печінки. При скоригованому статусі HBeAg, АЛТ і ВГВ-ДНК співвідношення шансів (95% довірчого інтервалу) пацієнтів, які отримували ≥ 48 тижнів, становило 5 756 (1 893 17 500) в порівнянні з пацієнтами, які отримували < 48 тижнів. Тому деякі відомі фахівці [18] рекомендували клініцистам продовжити курс лікування біциклолом як перспективний підхід для досягнення бажаного протизапального ефекту.

Аналіз безпеки показав, що під час лікування не виникало серйозних побічних ефектів, що вказує на хороший профіль безпеки біциклолу. Однак варто згадати, що у семи пацієнтів з підвищеним рівнем АЛТ після нерегулярної відміни біциклолу під час терапії спостерігалось порушення АЛТ. Тому відмінити біциклол слід поступово. Також дуже важливо підвищити відповідність пацієнта.

Однак, потенційне обмеження цього дослідження полягає в тому, що це було одноцентрове дослідження, і кількість пацієнтів, які брали участь у ньому, була досить обмеженою, хоча це було просто для доказу реального досвіду. Тому для підтвердження гістологічного поліпшення після лікування біциклолом слід проводити подальші великі і перспективні дослідження з тривалим спостереженням.

Висновки:

Таким чином, біциклол здатний зменшити запалення печінки і швидкість нормалізації АЛТ у пацієнтів з ВГВ, особливо при тривалому курсі лікування. Це підтвердило, що біциклол може контролювати активність гепатиту, що може бути хорошим вибором для пацієнтів з ВГВ, які відмовляються від противірусного лікування. Також радимо випадково не переривати лікування. У зв'язку з обмеженою кількістю пацієнтів необхідні додаткові клінічні випробування для підтвердження гістологічного поліпшення роботи біциклолу у пацієнтів з ХГВ, які відмовляються від противірусного лікування.

Вдячність

Автори висловлюють подяку всім зарахованим пацієнтам за їхній внесок.

Словник

ALT	Аланинаминотрансфераза
AST	Аспартатаминотрансфераза
CHB	Хронический гепатит В
ETV	Энтекавир
HBeAg	Е антиген гепатиту В
HBsAg	Вірус гепатиту В поверхневий антиген HBV
антитіло HBV	Вірус гепатиту В
HCC	Гепатоцеллюлярная карцинома
IFN	Интерферон

NUC Аналоговий

нуклеоз (t) ids АБО ОДНАКОВЕ

співвідношення шансів перейти

до:

Внески

XC задумав і спроектував дослідження. XC, HX, GC, YX, JJ, GT, SW, CZ, PZ і JC, XC провели дослідження. HX і MS проаналізували дані. XC і MS написали статтю. Всі автори прочитали і затвердили остаточний рукопис.

Підтримка

Ця робота була підтримана Національними великими науково-технічними проектами Китаю (No 2013ZX10005002–002) та Національними великими науково-технічними проектами Китаю (No 2012ZX10005004–001). Фінансовий орган не відіграє ніякої ролі в розробці та зборі, аналізі та інтерпретації даних або в написанні рукопису.

Матеріали

Набори даних, що підтверджують результати поточного дослідження, доступні в провінційній лікарні китайської медицини Гуандун, яку можна отримати у відповідного автора за обґрунтованим запитом.

Затвердження цих норм та згода на участь

Це дослідження було схвалено Комітетом з етики китайської медичної лікарні провінції Гуандун, і всі зараховані пацієнти отримали письмову інформовану згоду.

Видавництво

Springer Nature залишається нейтральною щодо юрисдикційних претензій щодо опублікованих карт та інституційних приналежностей.

Інформація для авторів

Сяолин Чи, телефон: + 86-020-39 318398, електронна пошта: moc.361@hqgniloaixihc .

Хуаньмин Сяо, електронна пошта: moc.361@gnimnauhoaix .

Мейдзі Ши, електронна пошта: moc.361@1048_ydnic. Гаошу

Кай, електронна пошта: moc.361@2002uhsoagiас. Юбао Ся,

електронна пошта: moc.621@eixuоab.

Цзюньмін Цзян, електронна пошта: moc.621@90731einna.

Гуанкун Тянь, електронна пошта: moc.621@naitnugnauг.

Шудуо Ву, електронна пошта: moc.621@eparguw.

Чаочжень Чжан, електронна пошта: moc.nc12@5002nehzoahc.

Пенгтао Чжао, електронна пошта: moc.qq@886gnepoahz .

Jiezhen Chen, електронна пошта: moc.621@666zjnehc .

Посилання:

1. Сюй Юй, Чжан Ю., Ван Х., Ци Ву., Цинь С.Ю., Лю Чж, Цзяо Дж., Ван Цюю. Б.. Довгострокова протівірусна ефективність ентекавіру та покращення гістології печінки у китайських пацієнтів з цирозом печінки, пов'язаним з вірусом гепатиту В. *Світ J Gastroenterol.* 2015; 21 (25): 7869–7876. DOI: 10.3748 / wjg.v21.i25.7869.

2. Чень Ч.Ж., Ян Х. І., Су Дж., Джен К. Л., Ю.С. Л., Лу С. Н., Хуан Г. Т., Ілоедже У. Х., група Р-ГС. Ризик гепатоцелюлярної карциноми через біологічний градієнт сироваткового рівня ДНК вірусу гепатиту В. *Джама-Дж Ам Мед Доц.* 2006 р.; 295 (1): 65–73. DOI: 10.1001 / jama.295.1.65.

3. Європейська асоціація з вивчення печінки. Клінічні настанови EASL: Лікування хронічної вірусної інфекції гепатиту В. *J Гепатол.* 2012; 57 (1): 167–185. DOI: 10.1016 / j.jhep.2012.02.010.

4. Китайське товариство гепатології та Китайське товариство інфекційних захворювань С, М Hand Association Mastery for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (версія 2010) *Chin J Hepatol.* 2011; 19 (1): 13–24.

5. Terrault NA, Vazowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. Рекомендації AASLD по ліченню хронического гепатита В. *Гепатология.* 2016 р.; 63 (1): 261–283. DOI: 10.1002 / hep.28156.

6. Парк Б.К., Парк І.Н., Ань С., Лі К.С., Чунг Сі, Мун Ю.М., Парк С., Хан К.Х. Довгостроковий результат хронічного гепатиту В на основі гістологічного ступеня і стадії. *J Гастроентерол Гепатол.* 2007; 22 (3): 383–388. DOI: 10.1111 / j.1440-1746.2007.04857.x.
7. Чжан Ю.В., Го YS, Бао XQ, Сун Х, Чжан Д. Бицикллол стимулирует toll-подобный рецептор 2, рекрутируя инозин-5-монофосфатдегидрогеназу II для оказания своего противовоспалительного эффекта. *J Азіатський Нат Прод Рес.* 2016 р.; 18 (5): 475–485. DOI: 10.1080 / 10286020.2015.1131678.
8. Лі КТ, Чжан С.С., Лі Дж.Л., Хо Х.П., Сун Д.Ф. Діагностична точність зсувно-хвильової еластографії в реальному часі для визначення стадії фіброзу печінки: мета-аналіз. *Med Sci Monit.* 2016; 22 : 1349–1359. DOI: 10.12659 / MSM.895662.
9. Декан Д. П., Лі Х. Б., Лю П., Чень Л. Л., Кан Дж., Чжан Ю. Х., Ма Д. К., Чен Ю., Ло Дж., Мен З. Дж.Едвардс-молодший ФіброСкан, співвідношення аспартатамінотрансферази і аланінамінотрансферази (ААР), індекс співвідношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів (APRI), індекс фіброзу на основі фактора 4 (FIB-4) і їх комбінації при оцінці фіброзу печінки при оцінці фіброзу печінки в пацієнтів з патитом В. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (11): 20876–20882.
10. Xie W, Shi GF, Zhang HF, Zhao GM, Yu ZJ, Lang ZW, Zhao H, Yan J, Cheng J. Рандомизированное многоцентровое контролируемое исследование пациентов с хроническим гепатитом В, положительным по антигену гепатита В е. лечится адефовир дипивоксилом или адефовир дипивоксилом плюс бицикллол. *Гепатол Інт.* 2012; 6 (2): 441–448. DOI: 10.1007 / s12072-011-9294-7.
11. Чжен Р.Д., Ян З., Сюй Р.К. Гістологічне дослідження печінки хворих на хронічний гепатит В, які отримували біцикллол. *Китаєць J Exp Clin Virol.* 2005; 19 (3): 293–294.
12. Гепатит В. Пацієнти з помірним підвищенням аланінамінотрансферази: порівняльний аналіз лікування таблетками «Біцикллол» та без них. Чжан Іннь, Ся Яньмін, Чжан Іннь, Лю Янь, Чжуан Янь. *Біомедичний представник* 2016; 5 (5): 595–600. DOI: 10.3892 / br.2016.765.
13. Шойер П.Я. Классификация хронических вирусных гепатитов: необходимость переоценки. *J Гепатол.* 1991; 13 (3): 372–374. DOI: 10.1016 / 0168-8278 (91) 90084-0.
14. Яо ГБЖ, Цзі Ю.Й., Ван Ц.Х., Чжоу Х.Х., Сюй Д.З., Чень Х.У., Чжан Ч.В. Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження біцикллолу при лікуванні хронічного гепатиту В. *Chin J Нові наркотики Клін Рем.* 2002 р.; 21 (8): 457–461.
15. Яо ГБХ, Д.З., Лан П., Сюй СВ, Ван С., Ло Дж., Шен Ю.М., Лі К. Ефективність і безпека застосування біцикллолу при лікуванні 2200 хронічних вірусних гепатитів. *Chin J Нові наркотики Клін Рем.* 2005 р.; 24 (6): 421–425.
16. Лок Анна -Фонг. Длительная терапия хронического гепатита В обращает цирроз печени. *Nature Reviews Гастроэнтерология и гепатология.* 2013 р.; 10 (4): 199–200. DOI: 10.1038 / nrgastro.2013.13.
17. Ван Х. Ф., Лі К, Лан П. Застосування біцикллолу при лікуванні хронічної вірусної інфекції гепатиту В: систематичний огляд. Чжунхуа Ши Ян Хе Лінь Чуанг Бін Ду Сюе За Чжі. 2007 р.; 21 (2): 165–167.
18. Експертний комітет з клінічного застосування таблеток біцикллолу: поради експертів щодо клінічного застосування таблеток біцикллолу. *Chin J Exp Clin Infect Dis (електронне видання)* 2014; 8 (6): 875–879.