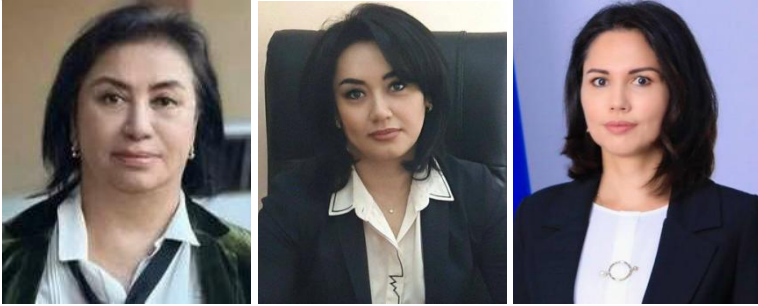


УДК: 616.36 - 002.17: 616.36 - 002.2: 616.36

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ D



Абдукадырова Муаззам Алиевна, Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна,
Миррахимова Наргиза Мирзахидовна

Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Республика Узбекистан, г. Ташкент

СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ D ДА ЖИГАР ФИБРОЗИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ

Абдукадырова Муаззам Алиевна, Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна,
Миррахимова Наргиза Мирзахидовна

Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LIVER FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS D

Abdukadyrova Muazzam Aliевна, Khikmatullaeva Aziza Saidullaевна,
Mirrahimova Nargiza Mirzakhidovna

Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: rivuzb@gmail.com

Резюме. Мақолада сурункали D гепатити билан боғлиқ жигар фиброзини таъхислаш ва даволаш имкониятлари келтирилган. Тадқиқот мақсади: Сурункали D гепатитининг жигар циррозига айланишининг олдини олиш мақсадида жигар фиброз (ЖФ) даражасини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш имкониятларини баҳолаш. Ўтказилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, жигар эластографияси ва клиник кўрсаткичлар билан таққослаганда, гистологик кўрсаткичлар ҳар доим ҳам мос келмаган, айниқса циррозга (ЖЦ) айланиш босқичида. Оксиматрин антифибротик таъсирга эга. Шунингдек, у ҳужайраларнинг тикланиши ва репликациясига ёрдам беради, организмдаги яллиғланиш жараёнларини камайтиради ҳамда ўт пуфагидан ўт оқимини оширишга кўмаклашади.

Калим сўзлар: сурункали D гепатити, жигар циррози, жигар фибрози.

Abstract. The article presents the possibilities of diagnosis and treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis D. **Objective of the study:** To assess the potential for timely diagnosis of liver fibrosis stages and its treatment in order to prevent the progression of CHD to liver cirrhosis (LC). The data from the conducted study showed that histological indicators did not always correspond to liver elastography results and clinical findings, especially during the transformation period into cirrhosis. Oxymatrine has antifibrotic properties. It also promotes cell regeneration and replication, reduces inflammatory processes in the body, and helps increase bile flow from the gallbladder.

Keywords: chronic hepatitis D, liver cirrhosis, liver fibrosis.

Общей чертой характерной для хронических заболеваний печени является формирование и прогрессирование фиброза. Фиброз печени является определяющим фактором прогрессирования заболевания, основных нежелательных явлений, связанных с печенью, и риска гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Для оценки индивидуального риска у пациентов с хроническим заболева-

нием печени (ХЗП) необходимо проводить оценку фиброза печени в повседневной клинической практике, что остается сложной задачей [10]. Исследования показывают, что хроническая HDV инфекция является наиболее тяжелой формы вирусного гепатита и ассоциируется с быстрым прогрессированием до цирроза печени, а также с высокой частотой развития гепатоцеллюлярной кар-

циномы (ГЦК) - первичной злокачественной опухоли печени [3, 7]. Более 90 % случаев ГЦК развиваются на фоне хронических заболеваний печени с ЦП, независимо от их причины [9]

Возможности лечения инфекции HDV остаются ограниченными. Рецидив заболевания может наблюдаться даже после использования интерферона (IFN) α [6]. Варианты лечения HDV инфекции ограничены, и оптимальное лечение неизвестно. Хотя интерферон альфа (IFN альфа) не одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения хронического HDV, он признан полезным в большинстве клинических испытаний [1]. Пегилированная форма IFN альфа рекомендуется в качестве предпочтительного препарата в соответствии с рекомендациями экспертов. Конечные точки лечения включают нормализацию аланинаминотрансферазы и уменьшение воспаления при биопсии печени [11]. Отсутствие возможности профилактической вакцинации, недостаточная эффективность лечения, а также развитие тяжелых осложнений являются причинами, по которым ГД относится к социально значимым заболеваниям. Лечение фиброза сложная задача. Крайне важно блокировать возникновение и прогрессирование фиброза печени [8]. С этой целью использовался оксиматрин (Ливерин). Оксиматрин - это разновидность алкалоида, выделенного из китайского растения *Sophora alopecuroides* L., который, как было доказано, обладает противомембранозным эффектом в печени.

Цель исследования. Оценить возможности своевременной диагностики степени фиброза печени и его лечение с целью предотвращения трансформации ХГД в цирроз печени.

Материал и методы исследования. Объектом исследования служили 70 больных ЦП, 37 человек из них с ЦП HDV и 33 человека с ЦП HBV этиологии. Средний возраст составил $48,7 \pm 5,6$ и $36,2 \pm 2,8$ лет соответственно. Распределение больных по тяжести патологического процесса было следующим: при ЦП HBV этиологии – к классу А отнесены 18 (54,5%) больных, классу В – 14 (42,4%), классу С – 1 (3,0%) больной. При HDV ЦП к классу А отнесены 15 (40,5%), классу В 19 (51,3%), классу С 3 (8,1%) пациентов. Всем больным при поступлении, затем каждые 3 месяца проводились *биохимические методы исследования* - активность АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, билирубин, сывороточный альбумин, глобулины, свертываемость крови, креатинин, показатели белкового обмена. Биохимические показатели выражались в международной системе единиц СИ.

Этиологический диагноз устанавливали на основании результатов иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве тест-систем использова-

лись диагностические наборы (Нижний Новгород) для выявления HBsAg, антител к HDV и HCV в сыворотке крови.

Для оценки выраженности фиброза и прогноза исходов ХГД использовалась иммунопреципитация M2BP из образцов сыворотки крови. Использована автоматизированная система очистки белков (Япония).

Молекулярно-биологические методы включали ПЦР крови для определения ДНК HBV, РНК HDV с вирусной нагрузкой. Использовали тест-системы «АмплиСенс». *Инструментальные методы:* Ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и селезенки проводилось с помощью аппарата Haiying производства Китай и эластография печени с помощью FibroScan 402, 502 (Echosens, Франция).

Статистическая обработка результатов с оценкой значимости различий между сопоставимыми величинами, рассчитывалась, используя критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования. В клинической практике часто возникают ошибки в определении степени фиброза печени при ХВГ в начальных стадиях ЦП. Начальные признаки ЦП весьма вариabельны. За основу оценки выраженности фиброза печени мы брали показатели пункционной биопсии печени. При ХГВ с переходом в ЦП гистологические показатели не совпадали с данными эластографии у 27,2% больных, с клиническими диагнозами в 45,4% случаев. При ЦП несовпадение во всех случаях было у 16,7%. При ХГВ показатели M2BP во всех случаях совпадали, в переходном периоде от ХГВ в ЦП они не совпадали в 18,2% случаев, в переходном периоде от ХГВ в ЦП несовпадение оценки ФП было у 13,3% больных. Высокие показатели M2BP всегда соответствовали выраженной степени развития фиброза и перехода в ЦП и совпадали с гистологической картиной.

На сегодняшний день не вызывает сомнений значимость своевременной и объективной оценки степени фиброза печени (ФП), поскольку она играет ключевую роль в прогнозировании течения заболевания и выборе оптимальной лечебной тактики. Продолжается поиск лекарственных средств, влияющих на фиброз печени. Одним из них является Ливерин. Было определено, что Ливерин подавляет активацию и репликацию звездчатых клеток, тем самым снижает синтез коллагена; подавляет экспрессию пролиферации, роста и факторов роста фибробластов бегта; стимулирует ингибиторы матриксных металлопротеаз тканей, подавляют факторы, которые способствуют развитию внеклеточной матрицы; уменьшают воспалительные процессы в печени [5].

Таблице 1. Показатели эластографии печени до и после лечения Ливерином ($M \pm m$)

Название	Лечебная группа		P	Контрольная группа		P
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ХГВ	24,6±2,7	12,8±1,6	<0,01	26,4±2,4	18,5±6,7	>0,05
ХГД	26,3±4,3	21,2±3,3	>0,05	25,0±8,2	23,9±4,6	>0,05
ХГС	17,2±1,6	10,5±0,8	<0,01	18,1±7,6	16,8±4,1	>0,05

Примечание: P - достоверность различий показателей фиброза до и после лечения

В таблице 1 представлены средние показатели эластографии печени у пациентов с ХГВ, ХГД и для сравнения с ХГС до и после лечения Ливерином.

Из данных таблицы видно, что показатели фиброза достоверно уменьшились после лечения в основной группе при хронических гепатитах В и С. При хроническом гепатите D наблюдалась тенденция к уменьшению фиброза после лечения Ливерином, хотя разница не была достоверна. В контрольной группе показатели после лечения не имели значимых различий при всех хронических гепатитах не зависимо от этиологии.

Обсуждение. Хронические заболевания печени сопровождаются формированием и прогрессированием фиброза, который является ключевым фактором в развитии осложнений, таких как цирроз и ГЦК [2]. Наше исследование подтверждает важность своевременной и точной оценки степени фиброза печени (ФП) у пациентов с хроническими гепатитами В и D для определения прогноза и оптимизации терапии, что также отмечают Brol Maximilian J. и соавт. [5]. Особое внимание следует уделить хроническому гепатиту D (ХГД), который характеризуется наиболее тяжелым течением и быстрым прогрессированием в ЦП, а также высокой частотой развития ГЦК [4]. В нашей выборке пациенты с ХГД имели более выраженные признаки фиброза и прогрессирования цирроза по сравнению с пациентами с хроническим гепатитом В (ХГВ), что соответствует литературным данным о высокой патогенности HDV-инфекции и её роли в канцерогенезе печени [7]. Несмотря на важность своевременного лечения, возможности терапии HDV-инфекции остаются ограниченными. Интерферон-альфа и его пегилированная форма остаются стандартом лечения, однако эффективность их ограничена, и рецидивы заболевания не редкость [6]. Это подчеркивает необходимость разработки новых противовирусных и антифибротических препаратов. В нашем исследовании было показано, что лечение Ливерином способствует достоверному снижению показателей фиброза у пациентов с хроническими гепатитами В и С, что согласуется с данными других авторов о противofiбротическом действии Ливерина. В группе пациентов с хроническим гепатитом D наблюдалась тенденция к снижению фиброза после терапии Ливерином, хотя статистическая значимость не была достигнута, что могло

быть связано с тяжестью и прогрессирующим характером ХГД, а также с ограниченным числом пациентов в этой подгруппе.

Результаты, полученные нами, подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению фиброза печени, включающего использование не только традиционных биохимических и инструментальных методов (например, эластографии и биопсии), но и молекулярно-биологических маркеров, таких как M2BP, которые демонстрируют высокую корреляцию с тяжестью фиброза и циррозом.

Таким образом, данные нашего исследования и литературные источники подтверждают, что эффективное блокирование фиброгенеза является перспективной стратегией для замедления прогрессирования хронических заболеваний печени и профилактики развития тяжелых осложнений, включая цирроз и ГЦК. В частности, применение Ливерина может стать важным компонентом терапии у пациентов с хроническими гепатитами В и С, тогда как для пациентов с ХГД требуется дальнейшее изучение и разработка более эффективных методов лечения.

Выводы. При хроническом гепатите В и хроническом гепатите D гистологические показатели не всегда соответствовали данным эластографии печени и клиническим показателям, особенно в период трансформации в ЦП.

Данные проведенного исследования показали, что Оксиматрин (Ливерин) обладает противofiбротическим действием. Он также содействует восстановлению и репликации клеток, так как снижает уровень аланинаминотрансферазы, уменьшает воспалительные процессы в организме, помогает увеличить отток желчи из желчного пузыря.

Литература:

1. Аббас З., Хан М.А., Салих М., Джафри В. Интерферон альфа при хроническом гепатите D // Cochrane Database Syst Rev. — 2011. — Vol. 2011 (12). — P. CD006002.
2. Ролен Н., Краучет Э., Баумерт Т.Ф. Фиброз печени: механистические концепции и терапевтические перспективы // Cells. — 2020. — Vol. 9. — P. 875.
3. Brol M.J., Drebber U., Luetkens J.A., Odenthal M., Trebicka J. The pathogenesis of hepatic fibrosis: basic facts and clinical challenges — assessment of

liver fibrosis: a narrative review // Digestive Medicine Research. — 2022. — Vol. 5. — URL: <https://dmr.amegroups.org/issue/view/503>

4. Brunetto M.R., Ricco G., Negro F., Wedemeyer H., Yurdaydin C., Asselah T. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on Hepatitis Delta Virus // J. Hepatol. — 2023. — Vol. 79. — P. 433–460.

5. Ceesay A. et al. Viral diagnosis of hepatitis B and Delta: What we know and what is still required? Specific focus on low- and middle-income countries // Microorganisms. — 2022. — Vol. 10 (11). — P. 2096. doi: 10.3390/microorganisms10112096

6. Farci P., Niro G.A., Zamboni F., Diaz G. Hepatitis D Virus and Hepatocellular Carcinoma // Viruses. — 2021. — Vol. 13. — P. 830.

7. Kondou H., Mushiake S., Etani Y., Miyoshi Y., Michigami T., Ozono K. A blocking peptide for transforming growth factor-beta1 activation prevents hepatic fibrosis in vivo // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 39. — P. 742–748. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00377-5

8. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Singal A.G., Pikarsky E. et al. Hepatocellular Carcinoma // Nat. Rev. Dis. Primers. — 2021. — Vol. 7 (1). — P. 6.

9. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M., Brown R.S., Bzowej N.H., Wong J.B. Update on prevention, diagnosis,

and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance // Hepatology. — 2018. — Vol. 67 (4). — P. 1560–1599.

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ D

*Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С.,
Миррахимова Н.М.*

Резюме. В статье представлены возможности диагностики и лечения фиброза печени, ассоциированного с хроническим гепатитом D. Цель которой является: своевременное определение степени фиброза печени (ФП) и оценка возможностей лечения для предотвращения прогрессирования хронического гепатита D в цирроз печени. Данные проведенного исследования показали, что гистологические показатели не всегда соответствовали данным эластографии печени и клиническим показателям, особенно в период трансформации в ЦП. Оксиматрин (Ливерин) обладает противифибротическим действием. Он также способствует регенерации и репликации клеток, снижает воспалительные процессы в организме и помогает увеличить отток желчи из желчного пузыря.

Ключевые слова: хронический гепатит D, цирроз печени, фиброз печени.