

УДК 616.36-002.2-022.6:578.833.2+616.36-003.826:616-056.52:615.244:577.245]-085  
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.65-71

## ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЦИТОКІНИ ФІБРОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ХГС ІЗ ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА

*Дербак М. А.<sup>1</sup>, Лізанець Н. В.<sup>1</sup>, Александрович Т. А.<sup>2</sup>, Головацький Т. А.<sup>2</sup>*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», <sup>1</sup>медичний факультет,  
кафедра факультетської терапії, <sup>2</sup>стоматологічний факультет, м. Ужгород*

**Резюме.** Вступ. Останнім часом лікування хронічного гепатиту С (ХГС) зазнало суттєвого прогресу. Однак у деяких пацієнтів після успішної ерадикації вірусу ГС за допомогою DAAs може спостерігатися прогресування фіброзу печінки та/або розвиток ГЦК. Темпи прогресування фіброзу пов'язують із різними факторами, серед яких інші захворювання печінки, зокрема алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), підвищена маса тіла (ПМТ).

**Мета дослідження.** Вивчити вплив гепатопротекторної терапії на цитокіни фіброгенезу у хворих на ХГС із підвищеною масою тіла.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилось 82 хворих на ХГС, із яких у 56 (68,3%) осіб діагностовано ПМТ та НАЖХП. Хворі розділені на групи: 1 гр. (n=23) ХГС+ПМТ+стеатоз печінки, 2 гр. (n=33) – ХГС+ПМТ+НАСГ, 3-тя гр. (n=26) – ХГС+нормальна маса тіла (НМТ). Усі 82 хворі отримували препарати прямої противірусної дії (DAAs): софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг х 1 раз на добу протягом 12 тижнів. Ефективність проведеного лікування оцінювали за динамікою клінічних та біохімічних показників, рівнем РНК HCV та специфічних маркерів фіброгенезу – Ang-2, TGF- $\beta$ 1, лептину, адипонектину. Ступінь фіброзу печінки діагностували неінвазивним методом ФіброМакс. Після 12 тижнів лікування хворі, у яких зберігалися підвищені рівні цитокінів фіброгенезу, продовжили лікування, що включало адеметіонін по 1000 мг в/в х 1 раз на день протягом 10 днів із подальшим його прийомом перорально по 500 мг х 2 рази в день протягом 20 днів та УДХК по 15 мг/кг ваги на ніч протягом 6 міс. Контроль ефективності проведеної гепатотропної терапії оцінювали за динамікою клінічних, біохімічних показників та спеціальних лабораторних – Ang-2, TGF- $\beta$ 1, лептину, адипонектину.

**Результати досліджень.** Із 82 пацієнтів  $F_{3-4}$  мали 31 хворий,  $F_{1-2}$  – 25,  $F_{0-1}$  – 11,  $F_0$  – 15 осіб. Прогресуючий фіброз печінки ( $F_{3-4}$ ) та виразний стеатоз печінки  $S_{2-3}$  ( $p < 0,05$ ) частіше був у хворих 2 гр. (ХГС+НАСГ). Сироваткові рівні Ang-2 були вищими ( $p < 0,05$ ) у хворих 2 гр. із  $F_{3-4}$ , ніж у хворих із  $F_{0-2}$ . Рівні лептину у хворих 2 гр. підвищено у 4,2 разу, а у хворих 1 гр. – у 2,9 разу, порівняно з групою контролю. Через 24 тижні з моменту завершення успішної DAAs у 54 із 82 хворих на ХГС зареєстровано регрес фіброзу печінки, що супроводжувалося зниженням рівня Ang-2. За регрес фіброзу печінки прийнято зменшення фіброзу більш ніж на одну стадію для пацієнтів із даними від  $F_3$  до  $F_4$ , а у пацієнтів з фіброзом печінки  $F_{0-2}$ , якщо стадія фіброзу печінки не погіршувалася. Частіше ( $p < 0,001$ ) регрес фіброзу відбувався у пацієнтів 1 та 3 гр. із меншими його початковими стадіями, а ніж у хворих 2 гр. та вищими стадіями фіброзу. Також у цих 54 хворих на тлі регресу фіброзу зареєстровано зменшення некрозапальної активності процесу та достовірне зниження рівнів TGF- $\beta$ 1 та лептину. Після проведення гепатопротекторної терапії у 23 хворих рівні TGF- $\beta$ , Ang-2, та лептину мали тенденцію до нормалізації, хоча стадії фіброзу печінки залишалися без змін. Також у всіх хворих на ХГС+НАСГ+ПМТ, під впливом проведеної гепатопротекторної терапії зареєстровано нормалізацію показників некрозапальної активності процесу (АлАТ, АсАТ). Однак у 10 із 16 (62,5%) хворих на ХГС+НАСГ із стадією фіброзу  $F_{3-4}$  після успішної DAAs та гепатопротекторної терапії регресу фіброзу печінки не зареєстровано, а показники цитокінів фіброгенезу залишалися високими.

**Висновки.** 1. У 62,5% хворих на ХГС із супутнім неалкогольним стеатогепатитом, підвищеною масою та стадією фіброзу  $F_{3-4}$  тіла після успішної противірусної терапії сироваткові рівні ангіопоетину-2 та трансформуючого фактору росту –  $\beta$ 1 залишаються високими та позитивно корелюють із ступенем стеатозу та стадією фіброзу печінки.

2. Хворим на ХГС+НАСГ+ПМТ, що мають прогресуючий фіброз печінки ( $F_{3-4}$ ) та виразний стеатоз печінки  $S_{2-3}$ , після завершення лікування ПППД для усунення цитокінового дисбалансу рекомендовано призначення гепатопротекторної терапії.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, НАЖХП, підвищена маса тіла, цитокіни, гепатопротектори.



## The effect of comprehensive hepatoprotective therapy on cytokines of fibrogenesis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and elevated body mass

Derbak M.A., Lizanets N.V., Aleksandrovych T.A., Holovatskyi T.A.

**Abstract. Introduction.** Recently, the treatment of chronic hepatitis C (HCV) has made significant progress. However, in some patients after successful eradication of the HCV virus using direct-acting antiviral agents (DAAs), progression of liver fibrosis and/or the development of hepatocellular carcinoma (HCC) may be observed. The rate of fibrosis progression is associated with various factors, including other liver diseases, such as alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and elevated body mass (BMI).

**The aim.** The aim of this study was to investigate the effect of hepatoprotective therapy on cytokines of fibrogenesis in patients with HCV and elevated BMI.

**Materials and Methods.** The study included 82 patients with HCV, of whom 56 (68.3%) had elevated BMI and NAFLD. Patients were divided into groups: group 1 (n=23) – HCV+BMI+steatosis of the liver, group 2 (n=33) – HCV+BMI+NASH, and group 3 (n=26) – HCV+normal body mass (NBM). All 82 patients received direct-acting antiviral agents (DAAs): sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg once daily for 12 weeks. The effectiveness of the treatment was evaluated based on the dynamics of clinical and biochemical indicators, HCV RNA levels, and specific markers of fibrogenesis – Ang-2, TGF- $\beta$ 1, leptin, and adiponectin. The degree of liver fibrosis was diagnosed by the using of the non-invasive FibroMax method. Patients with persistently elevated cytokine levels after 12 weeks of treatment received additional therapy, which included intravenous ademetonine 1000 mg once daily for 10 days followed by oral administration of 500 mg twice daily for 20 days, and ursodeoxycholic acid (UDCA) at a dosage of 15 mg/kg of body weight at night for 6 months. The effectiveness of the hepatotropic therapy was assessed based on the dynamics of clinical, biochemical, and special laboratory parameters – Ang-2, TGF- $\beta$ 1, leptin, and adiponectin.

**Results.** Out of 82 patients, 31 had fibrosis stages F3-4, 25 had F1-2, 11 had F0-1, and 15 had F0. Progressive liver fibrosis (F3-4) and severe liver steatosis (S2-3) ( $p<0.05$ ) were more common in patients of Group 2 (HCV+NASH). Serum levels of Ang-2 were higher ( $p<0.05$ ) in patients of Group 2 with F3-4 compared to those with F0-2. Levels of leptin in patients of group 2 were elevated by 4.2 times, and in patients of group 1 by 2.9 times compared to the control group. After 24 weeks from the completion of successful DAAs treatment, 54 out of 82 HCV patients showed regression of liver fibrosis, accompanied by a decrease in Ang-2 levels. Regression of liver fibrosis was considered to be a decrease in fibrosis by more than one stage for patients with F3 to F4 and if the stage of liver fibrosis did not worsen for patients with F0-2. Regression of fibrosis more frequently occurred in patients of group 1 and 3 with lower initial fibrosis stages compared to patients of group 2 with higher fibrosis stages. Among these 54 patients with regression of fibrosis, a decrease in necroinflammatory activity and a significant decrease in the levels of TGF- $\beta$ 1 and leptin were also registered. After hepatoprotective therapy, 23 patients had a tendency towards normalization of TGF- $\beta$ , Ang-2, and leptin levels, although the stages of liver fibrosis remained unchanged. Additionally, in all patients with HCV+NASH+BMI, hepatoprotective therapy resulted in normalization of necroinflammatory activity indicators (ALT, AST). However, in 10 out of 16 (62.5%) patients with HCV+NASH and fibrosis stage F3-4, regression of liver fibrosis was not registered after successful DAAs and hepatoprotective therapy, and cytokine markers of fibrogenesis remained high.

**Conclusions.** 1. In 62.5% of patients with HCV and concomitant nonalcoholic steatohepatitis, elevated BMI, and fibrosis stage F3-4, serum levels of angiopoietin-2 and transforming growth factor- $\beta$ 1 remain elevated and positively correlate with the degree of steatosis and liver fibrosis. 2. For patients with HCV+NASH+BMI who have progressive liver fibrosis (F3-4) and severe liver steatosis (S2-3) after completing DAA therapy, hepatoprotective therapy is recommended to correct cytokine imbalance.

**Key words:** chronic hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease, elevated body mass, cytokines, hepatoprotectors.

### Вступ

Останнім часом лікування хронічного гепатиту С (ХГС) зазнало суттєвого прогресу [1,2]. Противірусні засоби прямої дії (DAAs) зробили прорив у лікуванні ХГС із можливістю стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) більше ніж у 95% хворих [3]. Однак у деяких пацієнтів після успішної ерадикації вірусу ГС за допомогою DAAs може спостерігатися прогресування фіброзу печінки та/або розвиток ГЦК [4]. Довготривала персистенція ВГС у ткани-

ні печінки із наступним запаленням веде до ангиогенезу, фіброзу, цирозу та ГЦК [5]. Темпи прогресування фіброзу пов'язують із різними факторами, серед яких інші захворювання печінки, зокрема алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), підвищена маса тіла, інфікування вірусом гепатиту В та ВІЛ-інфекція. Процес фіброгенезу при ХГС є відповідною реакцією організму на ушкодження печінки, що ініціюється та

підтримується хронічним запальним процесом [6, 7]. Цитокіни беруть участь у регуляції розвитку запальної реакції печінкової тканини, апоптозу і некрозу клітин печінки, розвитку холестаза та фіброзу [8]. Прогресування фіброзу печінки супроводжується ангіогенезом, незалежно від етіології захворювання печінки [9,10]. Одним із ключових у розвитку фіброгенезу є трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1), який є головним профіброгенним цитокіном, що сприяє активації міофібробластів печінки [11]. TGF- $\beta$  також має проангіогенну здатність та регулює диференціацію, проліферацію та міграцію перицитів [12]. Ангіогенез при ураженні печінки пов'язують із підвищенням рівнів фактора росту ендотелію судин (VEGF) та ангіопоетинів [13]. Ангіопоетини – це група судинних факторів росту, причому найбільш добре вивчені ангіопоетин-1 (Ang-1) і Ангіопоетин-2 (Ang-2) [14]. Ang-1 допомагає підтримувати судинну сітку, діючи як фактор збереження ендотелію. Ang-2 є біологічним антагоністом Ang-1, який сильно експресується в місцях ремоделювання судин. Він знижує стабільність судин і робить VEGF більш доступним для ендотеліальних клітин [15]. Прогнозування фібротичних змін у печінці після лікування ВГС є вирішальною клінічною проблемою [16].

Оскільки питання прогресування НАЖХП у хворих на ХГС, які завершили лікування DAAs, остаточно не вивчені, а дані наукових досліджень є суперечливі, це зумовило актуальність наших досліджень.

### Мета дослідження

Вивчити вплив гепатопротекторної терапії на цитокіни фіброгенезу у хворих на ХГС із підвищеною масою тіла.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на кафедрі факультетської терапії за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією (протокол №6/2 від 07.09.2021), а учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС генотип 1b з та без НАЖХП, що погодилися на спостереження.

Критерії виключення хворих із дослідження: наявність маркерів інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, Д) маркерів аутоімунного гепатиту, прийом кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних, імуносупресивних препаратів.

З урахуванням вказаних критеріїв до дослідження залучено всього 82 хворих з верифікованим діагнозом ХГС, з яких 56 осіб мали ХГС поєднаний з НАЖХП та 26 хворих на ХГС без НАЖХП. Чоловіків було 53,7% (44), жінок 46,3% (38). Середній вік пацієнтів –  $58,5 \pm 1,5$  року. Всі 82 хворі отримували препарати прямої противірусної дії (DAAs): софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу протягом 12 тижнів. Ефективність проведеного лікування оцінювали за динамікою клінічних та біохімічних показників, рівнем РНК HCV та специфічних маркерів фіброгенезу – Ang-2, TGF- $\beta$ 1, лептину, адипонектину. Ступінь фіброзу печінки діагностували неінвазивним методом ФіброМакс. Після 12 тижнів лікування хворі, у яких зберігалися підвищені рівні цитокінів фіброгенезу, продовжили лікування, що включало адеметіонін по 1000 мг в/в x 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим його прийомом перорально по 500 мг x 2 рази в день протягом 20 днів та УДХК по 15 мг/кг ваги на ніч протягом 6 міс. Контроль ефективності проведеної гепатотропної терапії оцінювали за динамікою клінічних, біохімічних показників та спеціальних лабораторних – Ang-2, TGF- $\beta$ 1, лептину, адипонектину після завершення лікування. Контрольну групу (n=25, середній вік  $33,2 \pm 1,5$  р.) склали практично здорові особи. Діагноз ХГС був встановлений, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду, та підтверджений виявленням у крові пацієнтів RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (RT-PCR) із визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності АлАТ, згідно з міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994). Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (2014) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2012), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).



У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів сироваткового Ангіопоетину-2 (Ang-2), трансформуючого фактору росту –  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) та лептину і адипонектину, згідно інструкцій, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін, загальний білок, активність сироваткових цитолітичних ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів лужної фосфатази (ЛФ) та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП) проводились у лабораторіях («Діла» та «Сінево»).

Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали неінвазивним методом діагностики – ФіброМакс, що включає: ФіброТест, АктиТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест що проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) у комерційних лабораторіях «Діла» та «Сінево». Усім учасникам проводили УЗД органів черевної порожнини та визначали кількість РНК HCV, ангіопоетину-2, TGF- $\beta 1$ , лептин, адипонектин. Ступінь фіброзу печінки визначали до та через 24 і 48 тижнів після закінчення лікування. Усім хворим проведено визначення індексу маси тіла (ІМТ). Нормальна маса тіла (НМТ) була ІМТ 18,5– 24,9 кг/м<sup>2</sup>. Значення ІМТ>24,9 кг/м<sup>2</sup> розцінювали, як підвищена маса тіла (ПМТ).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень

Під спостереженням знаходилось 82 хворих на ХГС, серед яких у 56 (68,3% ) осіб діагностовано різного ступеня жирову інфільтрацію печінки (НАЖХП) та ПМТ. Згідно з поставленими завданнями усі хворі розділені на три групи: 1 група (n=23) – ХГС+ПМТ+ стеатоз печінки, 2 група (n=33) – ХГС+ПМТ +неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), 3-тя гру-

па (n=26) – ХГС+НМТ. Групи були репрезентативні за віком та статтю. Усі хворі завершили 12-тижневе лікування DAAs.

З 82 пацієнтів прогресуючий фіброз печінки ( $F_{3-4}$ ) мали 31 (37,8%) хворий, помірний фіброз ( $F_{1-2}$ ) – 25 (30,5%), мінімальний фіброз ( $F_{0-1}$ ) – 11 (13,4%), а 15 осіб (18,3%) не мали фіброзу ( $F_0$ ). Порівнюючи групи хворих необхідно відзначити, що прогресуючий фіброз печінки  $F_{3-4}$  частіше зареєстровано у хворих на ХГС, поєднаний із НАСГ. Також встановлено, що у хворих 2 групи (ХГС+НАСГ) достовірно частіше, ніж у хворих 1 та 3 груп був виразний стеатоз печінки S 2-3 (45,5% проти 30,4 % та 3,9% хворих;  $p < 0,05$ ).

При дослідженні сироваткового рівня TGF- $\beta 1$  у хворих на ХГС встановлено підвищений рівень у 60 (73,2%) хворих, знижений – у 8 (9,8 %) і відповідав показникам норми – у 14 (17,0%) хворих. Сироваткові рівні Ang-2 значно вищі зареєстровано у пацієнтів з ХГС + НАСГ + ПМТ, ніж у пацієнтів із ХГС + стеатоз + ПМТ та ХГС без стеатозу (у 1,8 та у 2,3 разу відповідно;  $p < 0,05$ ). Необхідно відмітити, що сироваткові рівні Ang-2 були достовірно вищими ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХГС +НАСГ із ІМТ>24,9 кг/м<sup>2</sup> та прогресуючими ступенями фіброзу ( $F_{3-4}$ ), ніж у хворих із ступенем фіброзу до  $F_2$  та нормальною масою тіла.

Середні показники Ang-2 та TGF- $\beta 1$  були підвищені у всіх хворих на ХГС з найвищими значеннями у 2 групі, що достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізнялося від відповідних значень хворих у групах 1 і 3. Із збільшенням рівня лептину в крові зростала ступінь стеатозу печінки, що відповідало більш високим рівням Ang-2. Сироваткові рівні лептину та адипонектину були значно вищими у пацієнтів з ХГС+НАЖХП, ніж у пацієнтів із ХГС. Концентрація лептину у хворих на ХГС+НАСГ була підвищена у 4,2 разу, а у хворих на ХГС із простим стеатозом – у 2,9 разу, порівняно з групою контролю. При цьому сироватковий рівень адипонектину у хворих 2 та 1 груп був знижений у 2,5 разу та у 1,4 разу відповідно у порівнянні із хворими групи 3 (табл.1).

Таблиця 1

**Рівні цитокінів фіброгенезу та ангіогенезу у обстежених хворих**

| Група             | Показник      |               |                |                      |
|-------------------|---------------|---------------|----------------|----------------------|
|                   | TGF-β1, пг/мл | Ang-2, пг/мл  | Лептин (нг/мл) | Адипонектин (мкг/мл) |
| 1 (n=23)          | 224,3±36,3*   | 325,4±22,5*   | 19,4±1,7**     | 52,4±12,3**          |
| 2 (n=33)          | 457,2±28,7*** | 573,2±45,8*** | 27,5±2,2**     | 30,5±2,7**           |
| 3 (n=26)          | 176,2±15,3*   | 254,6±27,5*   | 12,3±1,5       | 68,5±7,2             |
| Контрольна (n=20) | 134,0±14,5    | 128,5,0±5,2   | 6,5±0,7        | 77,4±9,5             |

Примітка. Достовірність різниці: \* – з групою контролю; \*\* – з 3 групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

У результаті проведеного лікування через 12 тижнів повну ерадикацію вірусу гепатиту С досягнуто у 95,1% (78/82) хворих та у 4,9% (4) пацієнтів відповіді не отримано. Хворі, які не відповіли на терапію, мали ХГС+НАГС+ПМТ F<sub>3-4</sub>.

На основі результатів Фібромаксу, через 24 тижні з моменту завершення успішної протівірусної терапії (DAAs) у 65,6% (54/82) хворих зареєстровано регрес стадій фіброзу печінки, що супроводжувалося зниженням рівня Ang-2. За регрес фіброзу печінки прийнято зменшення фіброзу більш ніж на одну стадію для пацієнтів із даними від F3 до F4, а у пацієнтів з фіброзом печінки F0-2, якщо стадія фіброзу печінки не погіршувалася. Частіше ( $p < 0,001$ ) регрес фіброзу відбувався у пацієнтів 1 та 3 гр. з меншими його початковими стадіями, а ніж у хворих 2 гр. та вищими стадіями фіброзу. Також у цих 54 хворих на тлі регресу фіброзу зареєстровано зменшення некрозапальної активності процесу та достовірне зниження рівнів TGF-β1 та лептину. Після проведення гепатопротекторної терапії у 23 хворих рівні TGF-β, Ang-2, та лептину мали тенденцію до нормалізації, хоча стадії фіброзу печінки залишалися без змін. Також в усіх хворих на ХГС+НАГС+ПМТ, під впливом проведеної гепатопротекторної терапії зареєстровано нормалізацію показників некрозапальної активності процесу (АлАТ, АсАТ). Однак у 10 із 16 (62,5%) хворих на ХГС+НАГС із стадією фіброзу F<sub>3-4</sub> після успішної DAAs та гепатопротекторної терапії регресу фіброзу печінки не зареєстровано, а показники цитокінів фіброгенезу залишалися високими. Через 12 тижнів після успішної елімінації вірусу гепатиту С у 97,6% (80/82) хворих з НАЖХП від-

мічено нормалізацію маркерів цитолізу (АЛТ, АСТ) і холестази (білірубін, ЛФ, ГГТП). Подібні дані отримані групою вчених під керівництвом Van der Meer AJ (2016) [17], які виявили, що АЛТ, АСТ і лужна фосфатаза значно знизилися через 12 тижнів після успішного лікування DAA.

Через 24 тижні після ерадикації ВГС встановлено значне зниження активності некрозапального процесу у 96,3% (79/82) хворих. Виявлено, що регрес фіброзу печінки достовірно частіше ( $p < 0,001$ ) є у пацієнтів з ХГС без стеатозу та з меншими стадіями фіброзу до лікування, а ніж у хворих на ХГС у сполученні із стеатозом або з НАСГ.

Вивчення динаміки рівня Ang-2 у хворих на ХГС після лікування DAAs показало значне його зниження (значення  $p < 0,001$ ) у осіб, що зазнали регресу фіброзу печінки, та незначне зниження у пацієнтів без регресу фіброзу (значення  $p = 0,072$ ). Ці дані перегукуються з даними отриманими Makhoul M.M. та ін. (2016) [18]. У хворих на ХГС+НАСГ+ПМТ, що мали вищі початкові стадії фіброзу печінки, після проведеного лікування DAAs рівні сироваткового Ang-2 зменшувались не значно та регресу фіброзу печінки у них не зареєстровано. Отримані нами результати узгоджуються з даними Osawa et al. (2021), які виявили значне зниження Ang-2 серед пацієнтів F<sub>0-3</sub> (значення  $p < 0,001$ ), та незначне (значення  $p = 0,136$ ) у пацієнтів F<sub>4</sub> [19]. Подібні дані отримали Lefere et al. [20], які виявили, що сироваткові рівні Ang-2 значно вищі у пацієнтів з НАСГ, ніж у пацієнтів із простим стеатозом печінки, але без ХГС.

Виявлено позитивну кореляцію значень лептину та Ang-2 ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ) із ступенем



жирової інфільтрації печінки, тоді як аналогічний взаємозв'язок співвідношення адипонектин/лептин мав негативний характер ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Із збільшенням рівня лептину в крові та зменшенням коефіцієнта адипонектин/лептин зростає ступінь стеатозу печінки, що відповідало більш високим рівням Ang-2. Очевидно, що на ангіогенез впливають цитокіни, що беруть участь у формуванні НАЖХП. Лептин є адипокіном, який регулює відчуття ситості, має ключову роль у ожирінні й стимулює ангіогенез [21].

У хворих на ХГС з низькими стадіями фіброзу ( $\leq F_2$ ) після лікування зареєстровано достовірне зниження рівнів TGF- $\beta 1$  на тлі регресу фіброзу та зменшення некрозапальної активності процесу за даними Фібромакс. Однак у 10 із 16 (62,5%) хворих на ХГС+НАГС з стадією фіброзу  $F_{3-4}$  після успішної DAAs регресу фіброзу печінки не зареєстровано, а показники TGF- $\beta 1$  залишались високими, що підтвер-

джує участь TGF- $\beta 1$  у фіброгенезі. Високий рівень TGF- $\beta 1$  у хворих на ХГС асоційований із ризиком розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, про що повідомляють Radwan MI та співавтори [22].

### Висновки

1. У 62,5% хворих на ХГС із супутнім неалкогольним стеатогепатитом, підвищеною масою тіла та стадією фіброзу  $F_{3-4}$  після успішної протівірусної терапії сироваткові рівні ангіопоетину-2 та трансформуючого фактору росту –  $\beta 1$  залишаються високими та позитивно корелюють із ступенем стеатозу та стадією фіброзу печінки.

2. Хворим на ХГС+НАГС+ПМТ, що мають прогресуючий фіброз печінки ( $F_{3-4}$ ) та виразний стеатоз печінки  $S_{2-3}$  після завершення лікування ПППД для усунення цитокінового дисбалансу рекомендовано призначення гепатопротекторної терапії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. El-Shabrawi MH, Kamal NM, Mogahed EA *et al.* Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. Arch Med Sci. 2020; 16(6):1360–1369. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.83644>
2. Salomone F, Petta S, Micek A *et al.* Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents abates oxidative stress in patients with advanced liver fibrosis. Liver Int. 2020 Nov;40(11):2820-2827. doi: 10.1111/liv.14608. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32666695.
3. Suda G, Sakamoto N. Recent advances in the treatment of hepatitis C virus infection for special populations and remaining problems. J Gastroenterol Hepatol. 2021 May;36(5):1152-1158. doi: 10.1111/jgh.15189. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32667068.
4. Tachi Y, Hirai T, Miyata A *et al.* Progressive fibrosis significantly correlates with hepatocellular carcinoma in patients with a sustained virological response. Hepatol Res. 2015 Jan;45(2):238-46. doi: 10.1111/hepr.12331. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24655233.
5. Hernández-Bartolomé Á, López-Rodríguez R, Borque MJ *et al.* Angiopoietin-2/angiopoietin-1 as non-invasive biomarker of cirrhosis in chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 2016 Nov 28;22(44):9744-9751. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9744. PMID: 27956798; PMCID: PMC5124979.
6. Che Noh I, Avoi R, Abdullah Nurul A, Ahmad I, Abu Bakar R. Analysis of serum and gene expression profile of cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta 1$ ) in chronic hepatitis C virus infection. PeerJ. 2022 Apr 20;10:e13330. doi: 10.7717/peerj.13330. PMID: 35469194; PMCID: PMC9034700.
7. Isaac, A., El Sakaty, T.M., Hussein, S.H. *et al.* Angiopoietin-2 as a predictor of fibrosis regression in chronic hepatitis C virus patients after direct-acting antiviral drugs. Egypt J Intern Med 2021;33: 53. <https://doi.org/10.1186/s43162-021-00086-5>
8. Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease. Indian J Clin Biochem. 2011 Apr;26(2):202-9. doi: 10.1007/s12291-011-0121-7. Epub 2011 Apr 7. PMID: 22468051; PMCID: PMC3107419.
9. Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. Liver Int. 2011 Feb;31(2):146-62. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x. Epub 2010 Nov 15. PMID: 21073649.
10. Zadorozhna M, Di Gioia S, Conese M, Mangieri D. Neovascularization is a key feature of liver fibrosis progression: anti-angiogenesis as an innovative way of liver fibrosis treatment. Mol Biol Rep. 2020 Mar;47(3):2279-2288. doi: 10.1007/s11033-020-05290-0. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040707.
11. Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker AN. TGF- $\beta$  in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. Cells. 2019 Nov 11;8(11):1419. doi: 10.3390/cells8111419. PMID: 31718044; PMCID: PMC6912224.



12. Van Meeteren LA, Goumans MJ, ten Dijke P. TGF- $\beta$  receptor signaling pathways in angiogenesis; emerging targets for anti-angiogenesis therapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Dec;12(12):2108-20. doi: 10.2174/138920111798808338. PMID: 21619534.
13. Moon WS, Rhyu KH, Kang MJ *et al*. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma? *Mod Pathol*. 2003 Jun;16(6):552-7. doi: 10.1097/01.MP.0000071841.17900.69. PMID: 12808060.
14. Abd-El-Moety HA, Magour GH, Maharem DA *et al*. Evaluation of serum angiopoietin-II in HCV related glomerulonephritis. *Alexandria J Med* 2011; 47:97–103 <https://rdcu.be/cSH1e>
15. Eklund L, Olsen BR. Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling. *Exp Cell Res*. 2006 Mar 10;312(5):630-41. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.09.002. Epub 2005 Oct 12. PMID: 16225862.
16. Mauro E, Crespo G, Montironi C *et al*. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2018 May;67(5):1683-1694. doi: 10.1002/hep.29557. Epub 2018 Mar 24. PMID: 28960366.
17. Van der Meer AJ, Maan R, Veldt BJ *et al*. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;31(6):1168-76. doi: 10.1111/jgh.13252. PMID: 26647353.
18. Makhoul MM, Osman MA, Saleh SA *et al*. Serum angiopoietin-2 as a noninvasive diagnostic marker of stages of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Egypt J Intern Med*. 2016;28:140–148 <https://ejim.springeropen.com/articles/10.4103/1110-7782.203293>
19. Osawa Y, Yoshio S, Aoki Y *et al*. Blood angiopoietin-2 predicts liver angiogenesis and fibrosis in hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol* 2021;21(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01633-8>
20. Lefere S, Van de Velde F, Hoorens A *et al*. Angiopoietin-2 Promotes Pathological Angiogenesis and Is a Therapeutic Target in Murine Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019 Mar;69(3):1087-1104. doi: 10.1002/hep.30294. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30259536.
21. She Y, Mangat R, Tsai S, Proctor SD, Richard C. The Interplay of Obesity, Dyslipidemia and Immune Dysfunction: A Brief Overview on Pathophysiology, Animal Models, and Nutritional Modulation. *Front Nutr*. 2022 Feb 17;9:840209. doi: 10.3389/fnut.2022.840209. PMID: 35252310; PMCID: PMC8891442.
22. Radwan MI, Pasha HF, Mohamed RH, Hussien HI, El-Khshab MN. Influence of transforming growth factor- $\beta$ 1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):271-6. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.010. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22682513.

Отримано 08.06.2023 р.