

УДК: 616.36-002-08:615.03

## Эффективность применения лозартана при хронических гепатитах различной этиологии

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди

*Государственное учреждение «Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** хронические гепатиты, антифибротическое лечение, лозартан, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, метацетиновый дыхательный тест

**Б**локаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) широко применяются в качестве антифибротических средств у пациентов с хроническими заболеваниями почек и сердца и являются достаточно безопасными при длительном назначении. Также существуют работы в отношении применения этих средств у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Имеются теоретические предпосылки, указывающие на роль ангиотензина II в патогенезе активации печеночных звездчатых клеток, воспаления и фиброгенеза. Учитывая потенциальные терапевтические эффекты антагонистов ангиотензиновых рецепторов, у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ С), неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и хроническим алкогольным гепатитом (АГ) уже проведены исследования с лозартаном [6,10, 11, 13].

Во многих исследованиях на животных моделях продемонстрирован антифибротический эффект БРА [2,5,8,9]. Предварительные пилотные исследования у пациентов с ХВГ С подтверждают, что антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТ II) могут осуществлять влияние на прогрессирование фиброза. Данные экспериментального исследования, в котором оценивался эффект 6-месячной терапии лозартаном при фиброзе печени и ХВГ С, свидетельствуют о значительном уменьшении степени фиброза в группе леченых пациентов по сравнению с группой контроля. Другое исследование проведено среди 30 пациентов с ХВГ С и умеренным фиброзом, которых лечили лозартаном в дозе 50 мг/сут и урсодезоксихолевой кислотой в дозе 600 мг/сут. В группе контроля пациенты получали только

урсодезоксихолевую кислоту. Выявлено значительное снижение маркеров фиброза печени, таких как трансформирующий фактор роста-b1 (ТФР-b1), и коллагена IV типа в группе пациентов, получавших лозартан и урсодезоксихолевую кислоту [7].

Лозартан может уменьшать выраженность фиброза печени у больных ХВГ С, не отвечающих на стандартную противовирусную терапию, сообщают авторы проведенного пилотного исследования в Аргентине. В исследовании принимало участие 14 пациентов с ХВГ С и фиброзом, доказанным при биопсии печени, не ответивших на терапию интерфероном-альфа/рибавирином, которым назначалось 50 мг лозартана в сутки. Через 6 месяцев выраженность фиброза уменьшилась у половины пациентов, леченных лозартаном и только у 1 из 9 пациентов группы контроля. На основании полученных результатов авторы делают вывод, что лозартан, вероятно, предотвращает фиброз и портальную гипертензию, блокируя активацию stellatных клеток печени циркулирующим ангиотензином II [10].

Единичные исследования посвящены применению БРА при НАСГ. Данные одного такого исследования свидетельствуют о том, что прием лозартана в дозе 50 мг/сут в течение 48 нед. у пациентов с АГ и НАСГ приводит к снижению уровня сывороточного ферритина, ТФР-b1 и aminотрансфераз [7]. В исследовании Yokohama S. (2004) при лечении пациентов с НАСГ лозартаном было выявлено значительное уменьшение воспаления, фиброза, стеатоза, активности печеночных трансаминаз [11].

В другом исследовании японские ученые изучали влияние антагонистов рецепторов АТ II на актив-

ность звездчатых клеток печени пациентов с НАСГ. Лозартан (50 мг/дл) в течение 48 нед. индуцировал снижение активности звездчатых клеток [6]. Причину такого влияния лозартана на процесс фиброза не исследовали, но было высказано предположение о существовании двух путей его реализации. Первый механизм связан с прямым ингибированием звездчатых клеток. Локально синтезирующийся АТ II увеличивает пролиферативную активность этих клеток через аутокринный и паракринный механизмы. Лозартан снижает активность звездчатых клеток, возможно, блокированием рецепторов к АТ II первого типа, которые экспрессируются на их поверхности. Согласно такому механизму, антагонисты рецепторов первого типа могут обладать лечебным эффектом и при других хронических заболеваниях печени, которые предполагают участие в процессе фиброза звездчатых клеток (вирусные гепатиты, алкогольное поражение печени или аутоиммунное). Другой механизм может быть связан с непрямым ингибированием звездчатых клеток, который обусловлен влиянием на некровоспаление печени. Хроническое воспаление печени сопровождается усилением продукции сывороточных цитокинов Купферовскими и воспалительными клетками [1]. Также было доказано, что лозартан при НАСГ уменьшает некровоспалительный процесс в печени, и это снижение коррелирует с уровнем сывороточных цитокинов [12].

Определение цитокинового статуса при хронических гепатитах и циррозах печени имеет важное прогностическое значение, поскольку уровень про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение отражает интенсивность альтеративно-деструктивных и регенераторно-восстановительных процессов, их динамику, прогрессирование заболевания. Базисная терапия, проводимая пациентам с хроническими гепатитами, сопровождается у большинства больных достоверным снижением увеличенных концентраций сывороточных цитокинов по сравнению с уровнем, предшествующим лечению. Эти данные отражают положительную динамику показателей клинико-лабораторной активности заболевания, иммунного статуса, эффективность применяемой терапии. Продолжающееся повыше-

ние содержания провоспалительных цитокинов на фоне проводимой терапии свидетельствует об отсутствии выраженных позитивных изменений, прогрессировании патологического процесса [3,4].

Таким образом, результаты представленных выше исследований поддерживают антифибротический эффект лозартана через ингибирующее влияние на активацию печеночных звездчатых клеток. Эти обещающие первичные результаты оправдывают дальнейшее изучение антагонистов ангиотензиновых рецепторов в лечении пациентов с ХВГ С и В, НАСГ и АГ.

Исходя из вышеизложенного, актуальным является изучение антифибротического действия лозартана и его влияния на уровни провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) и СРБ у больных хроническими гепатитами различной этиологии.

Цель исследования – оценить антифибротическое действие лозартана у больных хроническими гепатитами разной этиологии.

## Материал и методы

Для исследования были отобраны 96 пациентов (33 чел. с хроническим вирусным гепатитом В или С, 33 чел. с НАСГ, 30 чел. с АГ), находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении КРУ “КБ им. Н.А. Семашко”, а также амбулаторные больные. В числе обследуемых было 59 (61,46%) мужчин и 37 (38,54%) женщин в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст  $43,33 \pm 1,27$  года).

Клинический диагноз ХВГ С и В, НАСГ и АГ устанавливался на основании анамнеза, комплексного анализа данных физикального обследования, результатов биохимических (общий билирубин и его фракции, активность АсАТ, АлАТ, ГГТП), вирусологических (определение методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) *dhk hbv* и *rnk hcv* в сыворотке крови), ультразвукового исследования органов брюшной полости, морфологического исследования печени, в том числе путем исключения аутоиммунных и наследственных заболеваний печени.

Табл. 1

Структура распределения больных, включенных в исследование (n=96)

Нозология	I группа (базисная терапия)			II группа (базисная терапия + лозартан)		
	Количество больных	Мужчины	Женщины	Количество больных	Мужчины	Женщины
ХВГ В и С	13	7	6	20	11	9
НАСГ	14	10	4	19	10	9
АГ	12	9	3	18	12	6
Общее количество больных	39	26	13	57	33	24

Структура распределения больных в зависимости от стадии фиброза печени (n=46)

Группы больных	Нозология	Стадия фиброза			
		F0	F1	F2	F3
I группа (базисная терапия)	Общее количество больных	4 (муж -3 жен -1)	4 (муж -3 жен -1)	6 (муж -5 жен -1)	5 (муж -3 жен -2)
	ХВГ В и С (n=6)	0	2	2	2
	НАСГ (n=7)	1	1	3	2
	АГ (n=6)	3	1	1	1
II группа (базисная терапия + лозартан)	Общее количество больных	5 (муж-2 жен -3)	7 (муж-5 жен -2)	8 (муж-4 жен -4)	7 (муж- 4 жен -3)
	ХВГ В и С (n=8)	0	2	3	3
	НАСГ (n=10)	1	3	4	2
	АГ (n=9)	4	2	1	2

**Критерии включения в исследование:**

Мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет с диагнозом хронические вирусные гепатиты С и В, неалкогольный стеатогепатит, хронический алкогольный гепатит.

**Критерии исключения из исследования:**

- Пациенты с симптомами или установленным диагнозом аутоиммунного поражения печени.
- АД ниже 110/ 70 мм рт. ст.
- Пациенты с ВИЧ-инфекцией.
- Беременные; женщины, планирующие забеременеть во время исследования; кормящие грудью женщины.

**Программа обследования пациентов включала:**

- оценку жалоб и анамнестических сведений с детальным анализом медицинской документации (n=96);
- физикальный осмотр (n=96);
- общеклиническое исследование периферической крови (n=96);
- исследование биохимических показателей крови,

характеризующих функциональное состояние печени (n=96);

- определение маркеров аутоиммунного гепатита методом ИФА (n=96);
- определение dhk hbv и рнк hcv в сыворотке крови методом ПЦР (n=96);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (n=96);
- исследование провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) и СРБ в сыворотке крови (n=96);
- чрескожную пункционную биопсию печени (n=46);
- $^{13}\text{C}$  метацетиновый дыхательный тест (n=46).

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст  $38,72 \pm 2,53$  года), у которых при полном клиническом и лабораторном обследовании не было обнаружено патологии печени. Мужчин 15 (60%) человек, женщин -10 (40%) человек.

Уровень ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ определяли в сыворотке крови больных иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест». Постановка всех реакция осуществ-

Табл. 3

Уровень ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови обследованных больных в зависимости от этиологии заболевания и стадии фиброза печени

Показатели		ФНО-а, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, г/л
Контрольная группа, n= 25		18,69 $\pm$ 2,03	15,4 $\pm$ 1,72	0,46 $\pm$ 0,08
Нозология	ХВГ В и С, n=33	85,04 $\pm$ 6,92*	60,34 $\pm$ 6,95*	9,05 $\pm$ 1,15*
	НАСГ, n=33	64,18 $\pm$ 5,99*	43,67 $\pm$ 3,82*	7,83 $\pm$ 0,66*
	АГ, n=30	82,52 $\pm$ 9,16*	66,27 $\pm$ 6,78*	15,16 $\pm$ 0,71*
Стадия фиброза	F0, n=9	41,99 $\pm$ 6,15*	32,30 $\pm$ 3,96*	12,07 $\pm$ 1,49*
	F1, n=11	55,6 $\pm$ 9,89*	37,61 $\pm$ 8,22*	8,22 $\pm$ 2,06*
	F2, n=14	93,02 $\pm$ 12,18*	54,88 $\pm$ 8,16*	9,99 $\pm$ 1,47*
	F3, n=12	120,57 $\pm$ 12,06*	84,17 $\pm$ 10,35*	12,03 $\pm$ 1,19*

Примечание: \*- Разница с контрольной группой достоверна (p<0,01)

Уровень ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови больных хроническим гепатитом различной этиологии на фоне 24-недельной базисной терапии (n=39), M±m

Нозология	До лечения			После лечения		
	ФНО-а, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, г/л	ФНО-а, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, г/л
ХВГ В и С	76,55±10,07	51,72±10,36	9,72±2,38	57,59±7,00*	39,60±7,79*	6,15±1,15*
НАСГ	63,14±10,44	44,89±6,88	8,23±1,11	45,23±7,16*	33,40±4,63	5,17±0,49*
АГ	69,32±15,02	62,06±9,98	14,35±1,00	47,24±6,47*	48,64±6,89*	6,99±0,52*

Примечание: \*- Разница со значениями до лечения достоверна (p<0,05)

влялась в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. За норму указанных показателей иммунного статуса были приняты результаты обследования 25 практически здоровых лиц.

Больные были разделены на две группы. Первая группа (39 больных) получала базисную терапию: подгруппа больных с ХВГ В и С – противовирусную терапию согласно общепринятым протоколам (EASL), подгруппа НАСГ – урсодезоксихолевую кислоту в среднесуточной дозе 30 мг/кг/д и аторвастатин в дозе 20 мг/сут, подгруппа АГ- адеметионин (“Гептрал”) в дозе 800 мг внутривенно медленно в течение 14 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1600 мг в сутки (разделенных на 2 приема).

Противовирусная терапия при ХВГ С включала применение пегилированного интерферона альфа-2а по 180 мкг/нед подкожно (или пегилированного интерферона альфа-2в в дозе 1,5 мг/кг/нед подкожно) и рибаверина в зависимости от массы тела больного ежедневно. Пациентам с ХВГ В назначался пегилированный интерферон альфа-2а по 180 мкг/нед подкожно.

Во вторую группу вошли 57 пациентов, которые получали базисную терапию (в зависимости от этиологии заболевания) и антифибротическую терапию (лозартан) в суточной дозе 50 мг ежедневно.

Структура распределения больных по группам представлена в таблицах 1,2.

Анализ морфологических данных проведен у 46 больных на биопсийном материале печени. При оценке выраженности фиброза были обнаружены

следующие результаты: наиболее часто встречались стадии фиброза F2– 14 человек (30,43%) и F3 – 12 человек (26,09%), у 11 больных (23,91%) наблюдалась 1 стадия (F1) и у 9 (19,57%) пациентов – F0. 4 стадия фиброза (F4) у обследованных пациентов выявлена не была.

Период контролируемого лечения вышеуказанными препаратами составил 24 недели. Эффективность лечения контролировали по динамике основных клинических синдромов и лабораторных показателей. Лабораторные показатели, включая ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ, определяли в начале лечения и через 24 недели.

С целью определения процента функционирующих гепатоцитов и выявления нарушений функции печени 46 пациентам (19-ти больным I группы и 27-ми пациентам II группы) был проведен <sup>13</sup>С метацетиновый дыхательный тест (<sup>13</sup>С МДТ) до лечения и через 24 недели. Интерпретация результатов осуществлялась по суммарной концентрации <sup>13</sup>СО<sub>2</sub> к 120-й минуте:

**20-35** – показатели функции печени в пределах нормы (при массе функционирующих гепатоцитов 100%).

**10-20** – умеренное нарушение функции печени без цирротических изменений (при массе функционирующих гепатоцитов 50-100%).

**2-10** – выраженное нарушение функции печени с цирротическими изменениями (при массе функционирующих гепатоцитов 20-50%).

**2 <** – тяжелое нарушение функции печени с цирротическими изменениями (при массе функциони-

Табл. 5

Динамика показателей <sup>13</sup>С-метацетинового дыхательного теста и сывороточных уровней ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ у больных в зависимости от стадии фиброза печени на фоне 24-недельной базисной терапии (n=19), M±m

	Показатель F0	Стадия фиброза			
		F1	F2	F3	
До лечения	Кумулятивная доза <sup>13</sup> СО <sub>2</sub> , %	30,53±1,64	22,40±1,96	15,50±1,90	12,92±1,63
	ФНО-а, пг/мл	35,80±5,12	48,73±13,13	86,72±22,53	113±23,15
	ИЛ-6, пг/мл	28,23±2,56	22,45±11,64	54,12±14,21	82,80±18,99
	СРБ, г/л	11,28±2,74	6,10±2,71	9,53±2,79	11,56±2,39
После лечения	Кумулятивная доза <sup>13</sup> СО <sub>2</sub> , %	31,18±1,13	26,83±1,49	21,08±2,06	17,46±1,78
	ФНО-а, пг/мл	27,38±4,32	40,83±12,29	50,13±10,54	70,02±9,31
	ИЛ-6, пг/мл	22,35±3,73	19,80±9,68	38,17±9,42	55,26±11,32
	СРБ, г/л	7,03±0,91	4,23±1,22	4,78±0,72	7,20±0,99

**Динамика показателей  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста и сывороточных уровней ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ у больных в зависимости от стадии фиброза печени на фоне 24-недельной базисной и антифибротической терапии лозартаном (n=27), M±m**

Показатель F0		Стадия фиброза			
		F1	F2	F3	
До лечения	Кумулятивная доза $^{13}\text{CO}_2$ , %	30,14±1,72	20,52±1,71	16,76±1,38	10,74±0,59
	ФНО-а, пг/мл	46,94±10,33	59,53±14,15	97,75±14,26	125,97±13,79
	ИЛ-6, пг/мл	35,56±6,83	46,27±10,18	55,45±10,40	85,14±12,83
	СРБ, г/л	12,7±1,79	9,42±2,89	10,33±1,67	12,37±1,31
После лечения	Кумулятивная доза $^{13}\text{CO}_2$ , %	32,38±0,91	27,39±1,15	24,09±1,03	18,26±1,26
	ФНО-а, пг/мл	27,58±6,47	37,87±7,74	62,94±6,00	64,03±7,14
	ИЛ-6, пг/мл	23,36±5,94	33,10±8,02	33,16±6,25	54,31±5,91
	СРБ, г/л	6,32±0,59	4,75±1,01	5,48±0,38	6,82±0,79

рующих гепатоцитов менее 20%).

Все показатели приведены в единицах СИ и представлены в M±m, p. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета statistica 6. Для оценки корреляционных взаимосвязей между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Различия между показателями и корреляции считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди больных обеих групп преобладали пациенты с умеренно выраженным фиброзом печени. У более половины обследованных был выявлен фиброз печени F2- F3. Во время обследования у всех больных были обнаружены повышенные уровни ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой (Табл.3).

Уровень провоспалительных цитокинов и СРБ возрастал в зависимости от стадии фиброза печени. Так, у больных с F1 уровень ФНО-а повышался почти в 3 раза, F2- в 5 раз, F3- в 6,4 раза в сравнении с контрольной группой. Сходная тенденция наблюдалась в отношении ИЛ-6. Следует также отметить, что степень повышения уровня ФНО-а и ИЛ-6 имела зависимость от этиологии заболевания. Наибольшие концентрации данных цитокинов были обнаружены в крови больных АГ, ХВГ С и В.

У больных ХВГ С и В, НАСГ и АГ, которые принимали базисную терапию, наблюдалась тенденция к снижению изучаемых провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (Табл. 4).

Так, в группе пациентов с ХВГ В и С уровень ФНО-а после лечения базисными препаратами составил  $57,59 \pm 7,00$  пг/мл, в группе НАСГ –  $45,23 \pm 7,16$  пг/мл и в группе АГ –  $47,24 \pm 6,47$  пг/мл. До лечения средние значения данного цитокина были значительно выше:  $76,55 \pm 10,07$  пг/мл (ХВГ В и С);  $63,14 \pm 10,44$  пг/мл (НАСГ) и  $69,32 \pm 15,02$  пг/мл (АГ).

При изучении результатов  $^{13}\text{C}$  МДТ до лечения и после завершения 24-недельного курса базисной терапии было обнаружено повышение кумулятивной дозы  $^{13}\text{CO}_2$  в подгруппах пациентов с различны-

ми стадиями фиброза печени, что свидетельствует об эффективности применяемой терапии и улучшении функции печени (Табл. 5).

Из данных таблицы 5 отчетливо видно, что на фоне применения базисных препаратов в подгруппах больных с различными стадиями фиброза печени (F1- F3) наблюдается снижение концентрации провоспалительных цитокинов и СРБ. При F2 уровень ФНО-а снизился с  $86,72 \pm 22,53$  пг/мл до  $50,13 \pm 10,54$  пг/мл; ИЛ-6 – с  $54,12 \pm 14,21$  пг/мл до  $38,17 \pm 9,42$  пг/мл. В подгруппе пациентов с F3 средние значения ФНО-а и ИЛ-6 после лечения базисными препаратами составили  $70,02 \pm 9,31$  пг/мл и  $55,26 \pm 11,32$  пг/мл, соответственно, по сравнению с  $113 \pm 23,15$  пг/мл и  $82,80 \pm 18,99$  пг/мл до лечения. В случае с F0 и F1 снижение концентрации было незначительное.

Сходная картина выявлена в группе пациентов, которые принимали лозартан вместе с базисной терапией. У пациентов с F2-F3 при проведении  $^{13}\text{C}$  МДТ было отмечено постепенное увеличение кумулятивной дозы  $^{13}\text{CO}_2$  (Табл. 6).

Данная тенденция сопровождалась снижением сывороточной концентрации ФНО-а и ИЛ-6 у обследованных больных. Так, при F1 уровень ФНО-а составил  $37,87 \pm 7,74$  пг/мл против  $59,53 \pm 14,15$  пг/мл в начале лечения, уровень ИЛ-6 –  $33,10 \pm 8,02$  пг/мл против  $46,27 \pm 10,18$  пг/мл. При F2 и F3 уровень ФНО-а был  $62,94 \pm 6,00$  пг/мл и  $64,03 \pm 7,14$  пг/мл против  $97,75 \pm 14,26$  пг/мл и  $125,97 \pm 13,79$  пг/мл, соответственно; ИЛ-6 –  $33,16 \pm 6,25$  пг/мл и  $54,31 \pm 5,91$  пг/мл против  $55,45 \pm 10,40$  пг/мл и  $85,14 \pm 12,83$  пг/мл, соответственно.

В ходе исследования также были изучены концентрации ФНО-а и ИЛ-6 на фоне лечения лозартаном в зависимости от этиологии заболевания. Представленные в таблице 7 данные указывают на то, что пациенты с ХВГ В и С, АГ лучше всего отвечают на антифибротическое лечение.

Так, при АГ уровень ФНО-а снизился с  $91,33 \pm 11,40$  пг/мл до  $49,62 \pm 5,05$  пг/мл, при ХВГ В и С – с  $90,56 \pm 9,34$  пг/мл до  $59,19 \pm 5,05$  пг/мл. При НАСГ средние значения ФНО-а до и после лечения составили  $64,94 \pm 7,29$  пг/мл и  $40,47 \pm 3,90$  пг/мл, со-

Уровень ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови больных хроническим гепатитом различной этиологии на фоне 24-недельной базисной и антифибротической терапии лозартаном (n=57), M±m

Нозология	До лечения			После лечения		
	ФНО-а, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, г/л	ФНО-а, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, г/л
ХВГ В и С	90,56±9,34	65,95±9,27	8,61±1,16	59,19±5,05*	46,09±5,04*	4,99±0,64*
НАСГ	64,94±7,29	42,76±4,44	7,53±0,82	40,47±3,90*	27,63±2,77*	4,33±0,38*
АГ	91,33±11,40	69,08±9,30	15,71±0,97	49,62±5,05*	42,98±4,58*	6,71±0,36*

Примечание: \*- Разница со значениями до лечения достоверна (p<0,05)

ответственно.

На рисунках 1,2,3 представлены результаты <sup>13</sup>С МДТ и сывороточные уровни ФНО-а, ИЛ-6 у обследованных больных на фоне базисной и антифибротической терапии, где отчетливо видна положительная динамика показателей <sup>13</sup>С МДТ и снижение концентрации изучаемых цитокинов.

Применение у пациентов ХВГ С и В, НАСГ и АГ как базисной терапии, так и использование вместе с базисными препаратами лозартана, ведет к достоверному снижению концентрации изучаемых провоспалительных цитокинов, СРБ и улучшению показателей <sup>13</sup>С МДТ. Однако, при использовании лозартана вышеуказанные изменения являются более значимыми. Было обнаружено, что в группе ХВГ В и С на фоне базисной и антифибротической терапии ФНО-а снизился на 34,6%, ИЛ-6 снизился на 30,1% и показатель <sup>13</sup>С МДТ увеличился на 30%. Для сравнения, выше представленные показатели на фоне базисной терапии составили: 24,6%; 23,4% и 23,5%, соответственно.

При НАСГ базисная терапия привела к снижению ФНО-а на 28,4%, ИЛ-6 на 25,5% и улучшению показателей <sup>13</sup>С МДТ на 16,8%, в то время как, применение лозартана снизило концентрации ФНО-а на 38%, ИЛ-6 на 35,4% и улучшило результаты <sup>13</sup>С МДТ на 26,3%.

Для пациентов с АГ было характерно снижение

ФНО-а на 31,9% и ИЛ-6 на 21,6% после базисной терапии и на 45,6% (ФНО-а) и 37,8% (ИЛ-6) после базисной и антифибротической терапии. В этой группе пациентов применение лозартана ассоциировалось с улучшением результатов <sup>13</sup>С МДТ на 21,4%, а использование базисной терапии с увеличением показателя данного теста на 12,9%.

При сравнительном анализе эффектов изучаемых схем терапии у больных с различными стадиями фиброза печени, было обнаружено, что использование лозартана вместе с базисной терапией снижает уровень провоспалительных цитокинов на 4-20% больше, чем базисные препараты (Рис. 4,5). Только при F2 средняя концентрация ФНО-а после применения лозартана превысила на 6,5% значения данного цитокина после базисной терапии.

Следует обратить внимание на тот факт, что при всех стадиях фиброза печени лозартан повышает эффективность базисной терапии в отношении фиброгенеза. По данным <sup>13</sup>С МДТ при F3 масса функционирующих гепатоцитов после использования лозартана увеличилась на 34%, по сравнению с результатами, полученными после применения базисных препаратов (Рис. 6). Для F1 и F2 данная разница составила 13% и 7%.

Вышеуказанные результаты свидетельствуют в пользу того, что добавление лозартана к стандартной терапии хронических гепатитов (ХВГ В и С,

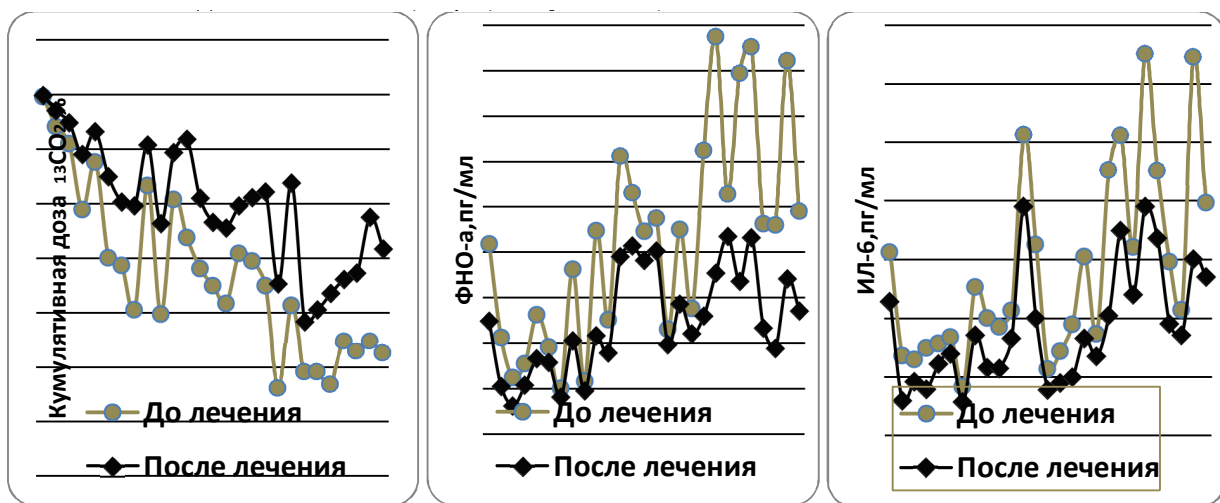


Рис.1,2,3. Динамика показателей <sup>13</sup>С МДТ и сывороточных уровней ФНО-а, ИЛ-6 у больных ХГ различной этиологии на фоне базисной и антифибротической терапии (n=27)

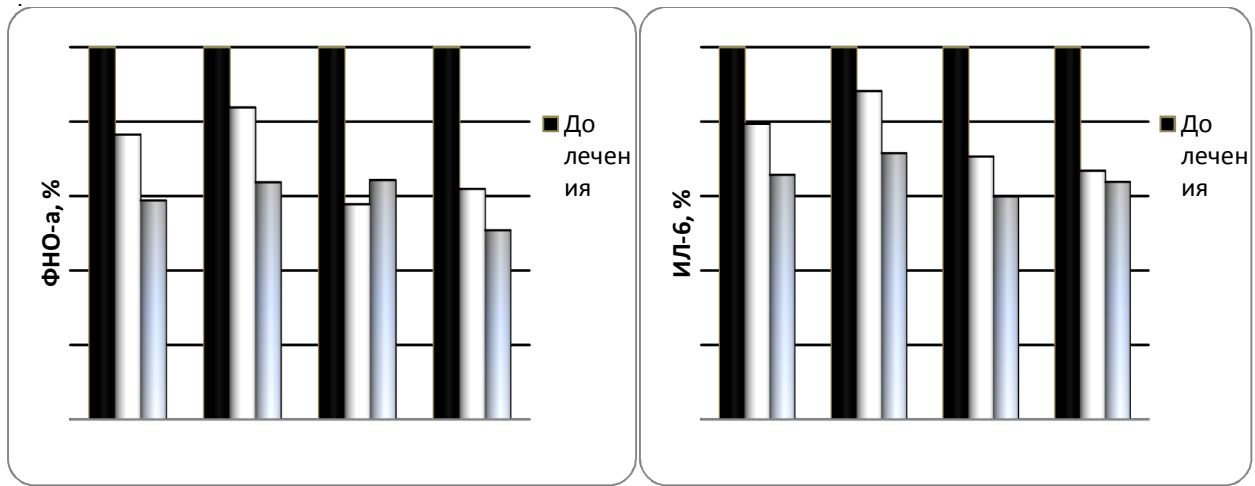


Рис. 4,5. Процентное соотношение ФНО-а и ИЛ-6 у больных ХГ на фоне различных схем терапии

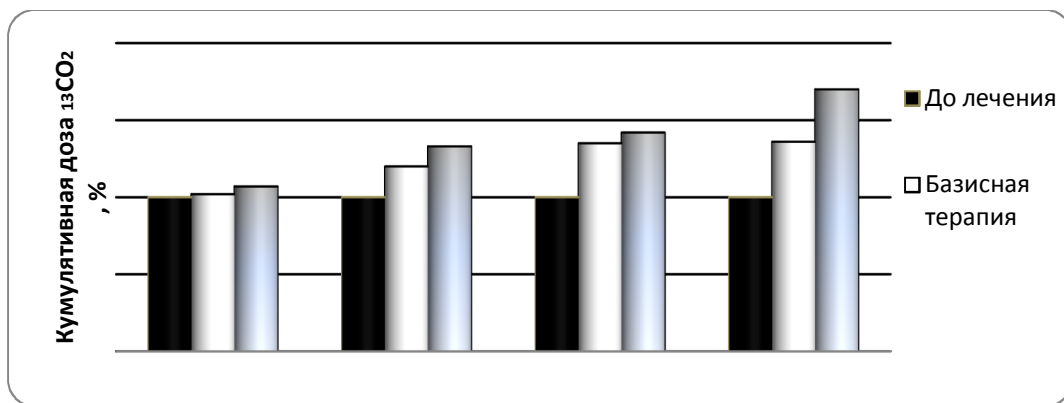


Рис. 6. Процентное соотношение результатов <sup>13</sup>С МДТ у больных ХГ на фоне различных схем терапии

НАСГ, АГ) оказывает терапевтическое воздействие на процесс фиброгенеза в печени.

В ходе лечения у всех пациентов оценивали приверженность к лечению и переносимость препаратов на основании жалоб и общеклинического обследования.

Таким образом, у больных ХВГ С и В, НАСГ и АГ повышается уровень ФНО-а и ИЛ-6 в ответ на прогрессирование фиброза печени, что сопровождается нарушением функции печени по данным <sup>13</sup>С МДТ. Использование лозартана в комбинации с базисной терапией у данных пациентов ведет к достоверному снижению концентрации изучаемых провоспалительных цитокинов и увеличению массы функционирующих гепатоцитов.

## Выводы

Длительное, на протяжении 6 месяцев, применение в комплексной терапии больных ХВГ С и В, НАСГ и АГ лозартана в суточной дозе 50 мг сопровождается достоверным снижением уровня ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови и улучшением показателей <sup>13</sup>С МДТ, что свидетельствует об уменьшении воспаления и указывает на замедление образования фиброза в печени.

## Литература

1. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients / S.A. Harrison, C. Fincke, D. Helinski et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 15, N 20, N 6. — P. 623-628.
2. ACE inhibition and AT1-receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats / J.E. Toblli, M.C. MuLloz, G. Cao et al. // *Obesity (Silver Spring)*. — 2008. — Vol. 16, N 4. — P.770-776.
3. Bataller R. Liver fibrosis / Bataller R., Brenner D. // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 209-218.
4. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti et al. // *Hepatology*. — 2007. — Vol.46. — P.1387-1391.
5. Inhibition of angiotensin II action protects rat steatotic livers against ischemia-reperfusion injury / A. Casillas-Ramirez, M. Amine-Zaouali, M. Massip-Salcedo et al. // *Crit Care Med.* — 2008. — Vol. 36, N 4. — P.1256-1266.
6. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis / S. Yokobama, Y. Tokusashi, K. Nakamura et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, N 2. — P. 322-326.
7. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications / J.S. Lubel, C.B. Herath, L.M. Burrell et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2008. — Vol. 23, N 9. — Vol. 1327-1338.
8. Losartan, an angiotensin-II type 1 receptor blocker, attenuates the liver fibrosis development of non-alcoholic steatohepatitis in the rat / H. Yoshiji, R. Noguchi, Y. Ikenaka et al. // *BMC Res Notes.* — 2009. — Vol.5, N 2. — P.70.
9. New insights into the role of angiotensin-converting enzyme obtained from the analysis of genetically modified mice / X.Z. Shen, H.D. Xiao, P. Li et al. // *J Mol Med.* — 2008. — Vol. 86, N 6. — P. 679-684.
10. Sookoian S. Effects of six months losartan administration on liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a pilot study / S. Sookoian, M.A. Fernandez, G. Castano // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 7560-7563.
11. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis / S. Yokobama, M. Yoneda, M. Haneda et al. // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 40. — P. 1222-1225.

12. *Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / S.A. Harrison, S. Torgerson, P. Hayashi et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98, № 11. — P. 2348-2350.*

13. *Yokobama S. Clinical utility of angiotensin II receptor antagonist / S. Yokobama, K. Nakamura, M. Haneda // Nippon Kinsbo. — 2006. — 64. — P.1152-1156.*

## Ефективність застосування лозартану при хронічних гепатитах різної етіології

*I. Л. Кляритська, О.І.Стіліді*

У 96 хворих на хронічний гепатит різної етіології (хронічний вірусний гепатит В і С, неалкогольний стеатогепатит, хронічний алкогольний гепатит) проведено вивчення вмісту сироваткових цитокінів в динаміці стандартного (39 чол.) і комбінованого (із застосуванням лозартану) лікування (57 чол.). Показано, що комбінована терапія має перевагу. В порівнянні зі стандартним лікуванням, це підтверджувалося динамікою зниження ФНП-а та ІЛ-6, поліпшенням показників <sup>13</sup>С метацетинового дихального тесту.

## Efficacy of losartan in chronic hepatitis of various etiologies

*I.L. Klyarytskaya, E.I. Stilidi*

The study of serum cytokines in the dynamics of the standard (39 individuals) and combined (with losartan application) treatment (57 individuals) was conducted in 96 patients with chronic hepatitis of different etiology (chronic viral hepatitis B and C, nonalcoholic steatohepatitis, chronic alcoholic hepatitis). It is revealed, that combined therapy has an advantage. That was proved with dynamic loss of TNF-a and IL-6, improvements characteristics of <sup>13</sup>C-methacetin breath test in comparison with standard therapy.