

## Эффективность применения препарата «Бициклол» у пациентов с COVID-19

**Е.А. Арбулиева, С.А. Магомедова, П.М. Киясханова,  
З.М. Даниялбекова**

*ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала*

### **Резюме**

Поражение печени при COVID-19 может быть обусловлено как прямым действием вируса на печень, так и вследствие лекарственного поражения, системного воспаления и цитокинового шторма, сопровождающегося тяжелой дыхательной и полиорганной недостаточностью. Целью проводимого исследования явилась оценка клинической эффективности препарата «Бициклол» в комплексной терапии больных с COVID - 19 и поражением печени. В исследование было включено 42 пациента (средний возраст - 54,8 лет) с COVID-19 и поражением печени, которые методом случайной выборки были разделены на две группы. В 1-ую (основная) группу вошли 27 пациентов (12 женщин и 15 мужчин), которые в рамках комплексного лечения получали препарат «Бициклол» (внутри по 25 мг 3 раза в день), во 2-ую группу (группа сравнения) вошли 15 пациентов (8 женщин и 7 мужчин), которые получали ге-патопротектор адеметионин (800 мг в сутки). Сравнительную оценку клинико-лабораторных показателей в группах проводили через 4 недели лечения. Применение препарата «Бициклол» по результатам исследования привело к достоверному снижению уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и гаммаглутамилтранспептидаза. Показатели уровня лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка до и после лечения снижались существенно, что достоверно значимо как в основной группе, так и в группе сравнения. При анализе уровней общего билирубина, холестерина, общего белка выявлены незначительные сдвиги как в основной, так и в группе сравнения, однако достоверно значимых изменений не получено.

**Ключевые слова:** COVID-19, поражение печени, бициклол.

### **The effectiveness of the use of the drug "Bicyclol" in patients with COVID-19 E.A. Arbulieva, S.A. Magomedova, P.M. Kilyaskhanova, Z.M. Daniyalbekova**

*FSBEI HE "Dagestan State Medical University" MH RF, Makhachkala*

Summary Liver damage in COVID-19 can be caused both by the direct effect of the virus on the liver, and due to drug damage, systemic inflammation and a cytokine storm accompanied by severe respiratory failure, multiple organ failure. The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of Bicyclol in the complex therapy of patients with COVID - 19 and liver damage. The study included 42 patients (mean age 54.8 years) with COVID-19 and liver damage, who were randomly divided into two groups. The 1st (main) group included 27 patients (12 women and 15 men) who, as part of complex treatment, received Bicyclol (25 mg orally 3 times a day), the 2nd group (comparison group) included 15 patients (8 women and 7 men) who received the hepatoprotector ademetionine (800 mg per day). A comparative assessment of clinical and laboratory parameters in the groups was performed after 4 weeks of treatment. The use of Bicyclol, according to the results of the study, led to a significant decrease in the level of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and gammaglutamyltranspeptidase. The levels of lactate dehydrogenase and C-reactive protein before and after treatment decreased significantly, which is significantly significant, both in the main group and in the comparison group. When analyzing the level of total bilirubin, cholesterol, total protein, minor changes were revealed, both in the main and in the comparison group, however, no significant changes were obtained. Key words: COVID-19, liver damage, Bicyclol.

*Для корреспонденции:* Магомедова Саният Ахмедгаджиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Даге-станский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1а E-mail: [saniyat-magomedova@yandex.ru](mailto:saniyat-magomedova@yandex.ru) Тел.: 89634174554 Статья поступила 9.02.2022 г., принята к печати 25.05.2022 г.

## Введение

Поражение печени при COVID-19 может быть обусловлено прямым действием вируса, а также индуцировано гепатотоксичными лекарственными препаратами и системной воспалительной реакцией вследствие цитокинового шторма, сопровождающегося полиорганной недостаточностью и гипоксией в условиях тяжелой дыхательной недостаточности [5, 13]. В исследованиях, включавших пациентов с COVID-19, выявлено присутствие вируса SARS-CoV-2 в ткани печени [1, 2]. SARS-CoV-2 проникает в гепатоциты и холангиоциты при помощи ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2), который в избытке присутствует на поверхности данных клеток (2,6% гепатоцитов и 57,9% холангиоцитов экспрессируют рецепторы АПФ2). Инфицирование клеток гепатобилиарной системы вирусом SARS-CoV-2 может стимулировать местную и системную воспалительную реакцию [4, 11]. Присутствие АПФ2 во многих органах и тканях обуславливает полиорганное поражение.

Гипоперфузия, реперфузия и гипоксия ведут к апоптозу гепатоцитов, активации и миграции иммунокомпетентных клеток в печень, накоплению и перекисному окислению липидов, приводящих к повреждению печени [2, 7]. Общей целью при лечении всех заболеваний печени является предотвращение развития и прогрессирования фиброгенеза, в том числе и за счет уменьшения цитолиза гепатоцитов, что все чаще наблюдается у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 [8]. В исследованиях, включавших более 1000 пациентов с COVID-19, проведенных врачами из г. Ухань, в 14-53% случаев отмечались аномальные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и умеренное повышение общего билирубина во время прогрессирования заболевания. При этом лишь у 2-11% пациентов с COVID-19 имелись сопутствующие хронические заболевания печени [12, 14]. Отклонения печеночных показателей чаще отмечалось при тяжелом течении заболевания [3, 10]. Частота и многофакторность поражения печени при COVID-19 диктует необходимость поиска новых лекарственных форм, которые эффективно применялись бы при поражениях печени независимо от механизма поражения. Препаратом выбора в нашем исследовании стал «Бицикллол» – гепатопротектор, используемый для лечения заболеваний печени, но ранее не применявшийся у пациентов с COVID - 19. Применение препарата способствует снижению повышенной активности трансаминаз при гепатитах различной этиологии. Под действием препарата «Бицикллол» в различной степени восстанавливаются патоморфологические нарушения структуры печеночной ткани. Механизм противовоспалительного действия «Бицикллол» основан на торможении экспрессии и активности воспалительных цитокинов, образования свободных радикалов, защите оболочек и ядра клеток, структуры митохондрий [9]. Таким образом, «Бицикллол» угнетает окислительное напряжение, вызванное нарушением функции митохондрий, что предупреждает некроз и апоптоз гепатоцитов. Он также тормозит апоптоз гепатоцитов, стимулированный TNF- $\alpha$  и цитотоксическими Т-клетками, приводя к восстановлению повреждений ядра и ДНК гепатоцитов [7, 9]. Цель исследования: оценить клиническую эффективность использования препарата «Бицикллол» в комплексной терапии больных с COVID - 19 и поражением печени.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУ РД "РЦИБ и СПИД" (Махачкала), за период с октября по декабрь 2021 года. По тяжести COVID-19 у 29 пациентов расценивалось как среднее (69%) и у 13 пациентов – тяжелое течение (31%).

В соответствии с целью исследования наблюдаемые пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы. В 1-ую (основная) группу вошли 27 пациентов (12 женщин (28,6%) и 15 мужчин (35,7%)), которые в рамках комплексного лечения получали препарат «Бицикллол». 2-ую группу (группа сравнения) составили 15 пациентов (8 женщин (19%) и 7 мужчин (16,7%)), которые получали гепатопротектор адеметионин (800 мг в сутки). «Бицикллол» назначался внутрь по 25 мг 3 раза в день в течение всего срока

стационарного лечения и затем на амбулаторном этапе до 4 недель. Сравнительную оценку клинико-лабораторных показателей в группах проводили через 4 недели лечения.

Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет, у которых была диагностирована инфекция SARS-CoV-2 с повышением уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ). Всем пациентам с COVID-19 и поражением печени проведено исследование развернутого клинического анализа крови, коагулограммы, определение показателей цитолитической активности (АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)), синдрома холестаза (гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), холестерин), билирубина, С-реактивного белка (СРБ), определение РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), компьютерная томография органов грудной клетки.

Пациенты получали комплексную терапию, включающую противовирусные препараты (ремдесивир, ареплевир, умифеновир), антикоагулянты, таргетную терапию (тоцилизумаб, олокизумаб, барицитиниб), глюкокортикостероиды в зависимости от тяжести течения болезни.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программ Биостат 10 и Microsoft Office Excel, включала определение среднеарифметической величины, ее средней ошибки и долевых значений. Сравнение результатов лабораторно-инструментальных данных пациентов в пределах одной группы до и после терапии проводилось с использованием Т-критерия Вилкоксона. Для межгруппового сравнения использовали критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Среди сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь была у 11 пациентов (26%), сахарный диабет – у 8 (19%), избыточная масса тела – у 7 (17%), ожирение 1-3 степени – у 10 пациентов (24%), ИБС – у 3 человек (7%), хронический бронхит – у 2 пациентов (5%), бронхиальная астма – у 1 пациента (2,5%).

Результаты лабораторных показателей до и после лечения у исследуемых групп пациентов представлены в таблице.

### Динамика общего анализа крови, коагулограммы и биохимических показателей на фоне лечения в исследуемых группах ( $M \pm m$ )

Параметр	Основная группа (n=27)			Группа сравнения (n=15)			P**
	До лечения	После лечения	P*	До лечения	После лечения	P*	
Гемоглобин, г/л у женщин (N=120-140) у мужчин (N=130-160)	113±13,6 127±15	121±13,6 135±16,1	0,023 0,069	111 ± 13,9 28 ± 16	118 ± 11 137 ± 14,3	0,123 0,017	0,378 0,323
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (N=4-9)	5,4 ± 3,2	5,8 ± 1,6	0,178	5,5± 3,2	5,8 ± 2,7	0,164	0,463
Лимфоциты, % (N=17-37)	26 ± 11	32 ± 8,9	0,016	26,1 ± 9,8	32,2 ± 8,8	0,047	0,5
Тромбоциты, 10 <sup>12</sup> /л (N=150-400)	236,8±66,8	246 ± 67,2	0,033	235,4 ± 58	246,7 ± 58,4	0,017	0,489
СОЭ, мм/ч у женщин (N=3-15) у мужчин (N=2-10)	17,2 ± 8 18 ± 7,3	14,1 ± 6,4 14,6 ± 7,6	0,04 0,035	17 ± 8,3 18,8 ± 5,3	14,5 ± 5,5 14,2 ± 5,8	0,064 0,10	0,423 0,485
АЧТВ, сек (N=21,5-36,5)	28,6± 6,7	29,5± 6,4	0,018	29,5± 5,8	31,5± 5,7	0,009	0,185
ПТИ, % (N=78-122)	88,8± 13,2	89,4 ± 12	0,305	87,7 ± 12,3	89,4 ± 12,3	0,469	0,5
Фибриноген, г/л (N=1,8-3,5)	3,8 ± 1,2	3,6 ± 1,0	0,034	3,9 ± 1,0	3,7 ± 0,9	0,002	0,376
Д-димер, нг/мл (N=0,02-0,5)	1,0± 0,8	0,7 ± 0,8	0,005	1,1± 1,1	0,8± 0,6	0,035	0,219
АЛТ, ЕД/л (N=0-34)	77 ± 16	45,8 ± 8,2	0,001	78± 14	73 ± 11,9	0,22	0,003
АСТ, ЕД/л (N=0-31)	80 ± 13	47,7 ± 8,6	0,004	80± 11	75,4 ± 8,9	0,128	0,008
ГГТП, ЕД/л (N=0-38)	74 ± 16	47,6 ± 7,6	0,006	75± 14	70,4 ± 12,2	0,113	0,001
Холестерин, ммоль/л (N=0-5,2)	5,2 ± 2,0	4,9 ± 2,0	0,004	5,1± 1,9	5 ± 2,5	0,324	0,473
Общий билирубин, мкмоль/л (N=0-20)	10,6 ± 3,8	9,9 ± 3,7	0,313	10,6 ± 3,6	10,4 ± 2,6	0,299	0,356
Общий белок, г/л (N=64-83)	70,4 ± 5,8	72,5 ± 4,3	0,182	70,6 ± 3,5	69,9 ± 3,0	0,571	0,026
ЛДГ (N=0-450)	684 ± 37,2	573 ± 40,3	0,002	684 ± 32	586,8 ± 43,7	0,004	0,281
СРБ (N=0-10)	24,3 ± 12,7	14,7 ± 8,7	0,004	24,6± 17	17,7 ± 7	0,04	0,076

**Примечание:** \* – различия показателей внутри групп (до и после лечения, по Вилкоксоу); \*\* - различия показателей в сравниваемых группах (после лечения, по Манна-Уитни).

Сравнительный анализ биохимических показателей выявил, что у пациентов основной группы, получавших препарат «Бицикллол», отмечалось более значимое в сравнении с пациентами группы сравнения снижение уровня АЛТ, АСТ и ГГТП. Также в основной группе пациентов, получавших препарат «Бицикллол», отмечалось более значимое снижение уровня ЛДГ и СРБ. При анализе уровня общего билирубина, холестерина, общего белка отмечались небольшие сдвиги как в основной, так и в группе сравнения, однако достоверно значимых изменений не было получено (таблица).

## Заключение

Данные, полученные в результате исследования, свидетельствуют об улучшении лабораторных показателей при использовании предлагаемого способа комплексной терапии с применением препарата «Бицикллол» у пациентов основной группы.

У пациентов, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Бицикллол», отмечалась более ранняя нормализация функциональных показателей печени, что обусловлено свойствами препарата угнетать продукцию фактора некроза опухоли, а также способствовать уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. В ходе исследования при приеме препарата «Бицикллол» не было зафиксировано побочных эффектов. Учитывая гепатопротективный, противовоспалительный, антиоксидантный эффекты, а также хорошую переносимость, препарат может быть рекомендован для лечения пациентов с COVID-19, протекающего с поражением печени.

## Литература

1. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z. Specific ACE 2 Expression in Cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection // *Journal of Biosciences and Medicines*. 2020. № 10.
2. Feng G., Zheng K.I., Yan Q. Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C. D. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2020. № 8. P.18-24.
3. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *The New England Journal of Medicine*. 2020. V. 382. P.1708-1720
4. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M. COVID-19 and liver // *Journal of Hepatology*. 2020. № 73. P. 1231-1240.
5. Kohli A., Shaffer A., Sharmen A., Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review // *JAMA*. 2014. V. 312. P. 631-640.
6. Lee I.C., Huo T.I., Huang Y.H. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19 // *Chinese Medical Journal*. 2020. V. 83. P. 521-523.
7. Lioznov D.A., Geivandova N.I., Morozov V.G., Nikolaenko S.L., Gorchakova O.V. Evaluation of the effectiveness of the original hepatoprotective drug Bicyclol in patients with chronic viral hepatitis C // *Ukrainian medical journal*. 2014. V. 6, № 11-12. P. 92-94
8. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet*. 2020. V. 395. P. 565-574.
9. Pirogova Yu., Yakovleva S.V., Neumina T.V., Sinitsyn S.P., Chulkov V.S. et al. Efficacy and safety of Bicyclol in non-alcoholic fatty liver disease: results of a cohort study // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018. V. 28 (4). P. 66-75.

10. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JA-MA. 2020. V. 323(11). P. 1061-1069.
11. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L. et al. Patho-logical findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respiratory Medi-cine. 2020. V. 8 (4). P. 420–422.
12. Xu L., Liu J., Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections // Liver International. 2020. V. 40 (5). P. 998-1004.
13. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore // JAMA. 2020. V. 323, No 15. P. 1488-1494.
14. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // Lancet. Gastroenterol. Hepatol. 2020. № 5. P. 428-30.

**Сведения о соавторах:**

Арбулиева Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1а

E-mail: arbulieva@mail.ru

Тел.: 8 9094780966

Килясханова Патимат Магомедалиевна – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: 367000, г. Махачкала, ул. Гоголя, д. 43 E-mail: Patimat2727@mail.ru Тел.:89285691379

Даниялбекова Заира Мутагировн – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Адрес: 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1а E-mail: ZairaD05@mail.ru

Тел.: 89288084407