

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОГЛИВА У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С

Канд. мед. наук Т. Я. ЧЕРНОБРОВКИНА

THE EFFICACY OF PHOSPHOGLIV IN HEPATITIS C

Т. Ya. CHERNOBROVKINA

Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Москва, Российская Федерация

Представлены результаты изучения клинико-патогенетической эффективности применения инъекционной формы препарата фосфоглив в терапии HCV-инфекции и микстинфекции HCV+HBV.

Ключевые слова: гепатит С, фосфоглив.

The findings of the study of clinical pathogenetic efficacy of Phosphogliv injections in HCV infection and mixed HCV+HBV infection are presented.

Key words: hepatitis C, phosphogliv.

Существенный рост заболеваемости гепатитом С (ГС) до 2002 г. был обусловлен вовлечением в эпидемиологический процесс подростков и молодежи в возрасте от 15 до 29 лет и увеличением числа больных, внутривенно вводивших психоактивные вещества [1, 2]. Относительная стабилизация показателей заболеваемости ГС в последние годы объясняется уменьшением числа потребителей инъекционных наркотиков, увеличением информированности населения о способах передачи инфекционного начала и совершенствованием лабораторной диагностики в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Так, по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора в Российской Федерации в 2002 г. было зарегистрировано 10 298 больных острым гепатитом С (ОГС) и 177 091 носителей вируса ГС (HCV), в 2003 г.— 7536 больных ОГС и 171 957 носителей этого вируса, в 2004 г.— соответственно 6889 и 169 143, а за январь—октябрь 2005 г.— 5278 и 124 720 человек [3].

В то же время ГС продолжает оставаться одной из основных причин (40%) развития хронического диффузного поражения печени в условиях отсутствия вакцинопрофилактики. Частота перехода ОГС в хроническую форму, по данным разных авторов, составляет от 56 до 87% [4, 5]. Частота развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом гепатите С (ХГС) достигает 25–40% [6, 7]. Приведенные данные свидетельствуют о чрезвычайной значимости и актуальности изучения HCV-инфекции и ее последствий.

В настоящее время накоплен огромный клинический опыт лечения ГС. Основными направлениями терапии HCV-инфекции являются базисное и этиотропное лечение [8]. Первое соответствует патогенетической терапии и включает диету (стол № 5), поддержание режима, дезинтоксикационную терапию, использование витаминов, антиок-

сидантов и симптоматических средств согласно приказу Комитета Здравоохранения № 283 от 06.07.2000 г.

Этиотропное лечение вирусных гепатитов (ВГ) представляет собой интерферонотерапию (ИФН). С середины 80-х годов, после создания рекомбинантных препаратов ИФН, стали разрабатываться новые принципы этиопатогенетической терапии парентеральных гепатитов [9, 10]. Так, было установлено, что широко использовавшаяся в первой половине 90-х годов монотерапия ХГС α -интерфероном в стандартном режиме 3 млн МЕ в/м 3 раза в неделю отличалась низкой частотой устойчивого вирусологического ответа — до 40% [11, 12]. В настоящее время «золотым стандартом» противовирусного лечения ХГС считается комбинированная терапия α -интерферонами с синтетическими нуклеозидами (рибавирин) [13]. Эффективность годового курса такой терапии достигает 60–70%. Некоторые авторы отстаивают целесообразность противовирусной терапии как в острой, так и в латентной фазах HCV-инфекции, другие рекомендуют проводить лечение только хронической формы ГС. С 2000 г. в литературе стали появляться рекомендации противовирусной терапии не только ХГС, но и ОГС, а также компенсированного цирроза печени в исходе ХГС [14].

Применение интерферонов ограничивается широким спектром противопоказаний, возможным развитием побочных реакций (гипертермия, миалгия, астеновегетативный синдром, депрессия, лейкопения и т. д.), низкой эффективностью [9, 10], необходимостью дорогостоящих методов контрольного обследования (полимеразная цепная реакция, интерфероновый статус), длительностью курса терапии и высокой стоимостью препаратов. Кроме того, α -интерферонотерапия может приводить к появлению разнообразных аутоиммунных синдромов. Так, например, на фоне антивирусной

терапии у 20 % пациентов с HCV-инфекцией зарегистрированы антитиреоидные антитела при исходном их отсутствии [15]. Недостатком применения экзогенного ИФН в достаточно больших дозах является снижение чувствительности (толерантность) эффекторных клеток к интерферонам, которое может стать необратимым [9]. Это в свою очередь обуславливает резистентность к ИФН и приводит к разбалансировке всей иммунной системы макроорганизма.

Из сказанного вытекает необходимость поиска новых эффективных и безопасных средств лечения острых и хронических форм HCV-инфекции.

Лекарственные препараты растительного происхождения применяются в медицине на протяжении нескольких столетий. Одним из них является глицирризин. Глицирризиновая кислота (ГК) представляет собой гликозид из корня солодки голой, произрастающей на территории Средней Азии, Кавказа и Европейской части России. Он состоит из глицирретовой кислоты и двух остатков глюкокуроновой кислоты. Гистологические и биохимические исследования показали, что ГК обладает широким спектром биологической активности: повышает фагоцитоз нейтрофилов и активность естественных киллеров, индуцирует синтез γ -интерферона, оказывает антиоксидантное, а также и антиаллергическое действие, является синергистом кортикостероидов [16–18].

Антивирусная активность ГК в последние годы привлекает большое внимание клиницистов. Выявлено, что ГК и ее моноаммониевая соль ингибируют *in vitro* репликацию вирусов герпеса (simplex, zoster), Эпштейн-Барра, цитомегаловируса, Vaccinia, New Castle, Vesicular stomatitis вследствие блокирования рецепторных участков мембран клеток углеводным фрагментом гликозида, тем самым подавляя проникновение вируса в клетку [17, 19]. Механизм противовирусного действия ГК также связан с инактивацией самого вируса за счет присоединения полисахаридного фрагмента ГК к гликопротеиновой оболочке вируса и с инактивированием ферментов (протеинкиназы С, казеинкиназы Р и С), препятствующих транскрипции и репликации вируса внутри клетки [19].

В последнее время предложены различные лекарственные формы, содержащие ГК и ее соли, применяемые как перорально, так и парентерально. В России глицирризин используется в акушерстве и гинекологии в виде препарата эпиген для лечения генитального герпеса, остроконечных кондилом, эрозий шейки матки вирусной этиологии. Моноаммониевая соль ГК под названием глицирам в виде таблеток и мазей применяется при лечении экзем, псориаза, язв желудка и двенадцатиперстной кишки [19]. Отечественный препарат глидеринин, содержащий в качестве активного начала 18-дегидроглицирретовую кислоту, разрешен для лечения нейродермитов и дерматозов. Препараты на основе ГК находят свое применение и при ВГ. В частности, К. Fujisawa et al. (1983), сообщал об

успешном парентеральном лечении ХГС препаратом SNMC (неоминофаген С), представляющим собой раствор 0,2 % ГК, 0,1 % цистеина, 2 % глицина и 5 % глюкозы [цит. по 19].

Известно, что при ВГ нарушаются структура и функции мембран гепатоцитов. Одним из способов защиты и восстановления поврежденных мембран является использование фосфолипидов. До настоящего времени в практическом здравоохранении для восстановления функций гепатоцитов наиболее широко использовали лекарственный препарат эссенциале, основу которого составляет фосфатидилхолин из соевых бобов [19]. Несмотря на положительное действие эссенциале, в литературе появились сообщения о развитии побочных реакций в основном за счет токсического действия входящих в препарат солей желчных кислот. Кроме того, эссенциале не оказывает влияния на вирусную нагрузку.

Возникающие при ВГ нарушения фосфолипидной структуры и функции мембран гепатоцитов, с одной стороны, и известный широкий спектр биологической активности ГК — с другой, послужили основанием для создания группой ученых НИИ биомедицинской химии РАМН (под руководством академика А. И. Арчакова) нового отечественного гепатопротектора с противовирусной активностью — препарата фосфоглив [18]. Клинические испытания капсульной формы препарата выявили его многостороннее позитивное действие на клиническое течение и темп функционального восстановления печени при острых и хронических вирусных гепатитах В и С как у взрослых, так и у детей [19]. Однако данных о противовирусной эффективности инъекционной формы фосфоглива с учетом показателей специфического гуморального иммунитета при HCV-инфекции в литературе мы не встретили.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности инъекционной формы фосфоглива в комплексной терапии больных HCV-инфекцией и микстинфекцией HCV+HBV.

Основную группу больных, получавших наряду с базисной терапией лечение фосфогливом, составили 30 пациентов: 10 — с ОГС, 10 — с обострением ХГС и 10 — с микстинфекцией острого гепатита В на фоне хронического гепатита С (ОГВ+ХГС). Фосфоглив вводили внутривенно струйно, в виде растворенного в 10 мл апирогенной воды 2,5 г сухого лиофилизированного порошка, один раз в день, через день. Каждый пациент получал всего 12 инъекций фосфоглива, 30 г на курс. Лечение продолжалось 22 дня. Клинико-лабораторные показатели оценивали до и после курса лечения.

Контрольную группу пациентов (группу сравнения), получавших только базисную терапию, составил 41 больной с различными формами ГС средней тяжести, из них 12 пациентов с ОГС, 14 — с обострением ХГС, и 15 — с микстинфекцией ОГВ+ХГС.

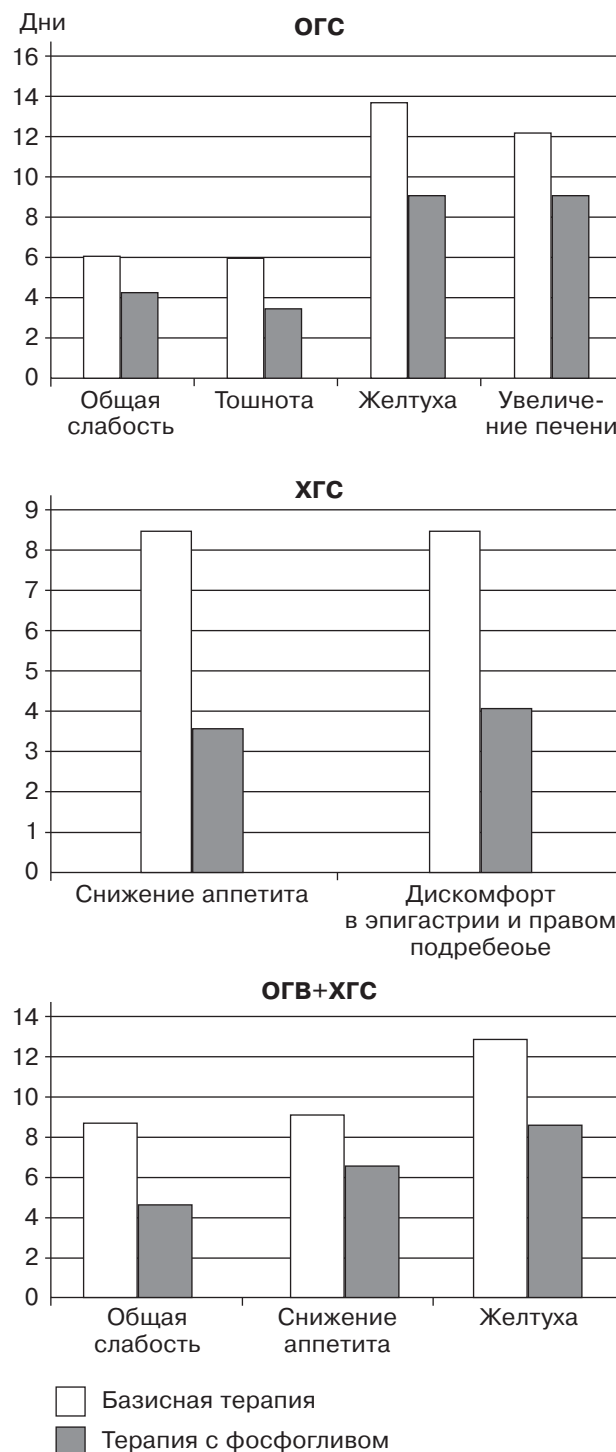
Клиническая эффективность фосфоглива оценивалась по следующим критериям: улучшение общего состояния больного, исчезновение симптомов интоксикации (слабость, тошнота, анорексия), исчезновение желтушности кожи, ахолии стула и темной мочи, снижение уровня билирубина, активности АлАТ, АсАТ, исчезновение RNA HCV и DNA HBV в сыворотке крови после курса терапии.

Находящиеся под наблюдением больные основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту и численному составу. Среди пациентов контрольной группы 1в генотип HCV отмечался у 3 больных ОГС и у 8 больных ХГС. Среди пациентов основной группы этот генотип был отмечен у 1 больного ОГС и у 2 больных ХГС.

У всех пациентов, получавших базисную терапию и в комплексе с ней внутривенно фосфоглив, наблюдалась положительная динамика основных клинических симптомов. Однако при лечении с фосфогливом достоверно меньшей была продолжительность слабости у пациентов с ОГС ($4,3 \pm 0,2$ дней; $p < 0,05$) и ОГВ+ХГС ($4,6 \pm 0,2$ дней; $p < 0,01$) по сравнению с больными контрольной группы (ОГС $6,1 \pm 0,7$ дней; ОГВ+ХГС $8,6 \pm 1,1$ дней). Анорексия также достоверно быстрее исчезала в основной группе больных с ХГС ($3,6 \pm 0,8$ дней; $p < 0,05$) и ОГВ+ХГС ($6,5 \pm 0,6$ дней; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами из групп сравнения (ХГС $8,5 \pm 0,7$ дней; ОГВ+ХГС $9,0 \pm 0,7$ дней), что видно из приводимого рисунка.

Продолжительность тошноты была достоверно меньше в основной группе по сравнению с контролем только у больных ОГС ($p < 0,05$) и в среднем составляла $3,5 \pm 0,5$ дней. Боли в правом подреберье достоверно быстрее регрессировали только у пациентов с ХГС ($4,1 \pm 0,3$ дней; $p < 0,05$), получавших фосфоглив, по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию (ХГС $8,5 \pm 1,1$ дней). Длительность желтухи была достоверно меньше у больных с ОГС и ОГВ+ХГС ($p < 0,05$) в основной группе по сравнению с контролем и составляла соответственно $9,1 \pm 1,3$ и $8,5 \pm 1,3$ дней. Более быстрое сокращение размеров печени имело место только у больных ОГС на фоне терапии с фосфогливом по сравнению с длительностью гепатомегалии в группе сравнения и в среднем составляло $9,1 \pm 1,1$ дней.

Достоверное снижение уровня общего билирубина, активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови отмечалось у всех пациентов обеих групп. Однако показатель билирубинемии у больных ОГС ($18,6 \pm 1,9$ мкмоль/л; $p < 0,001$) и у больных ОГВ+ХГС ($24,7 \pm 3,06$ мкмоль/л; $p < 0,01$) в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной (ОГС $34,03 \pm 0,7$ мкмоль/л; ОГВ+ХГС $60,4 \pm 11,4$ мкмоль/л). Темп снижения общего билирубина был в 1,2 раза выше у больных ОГВ+ХГС при терапии с фосфогливом. Активность АлАТ после лечения в основной группе (ОГС $128,0 \pm 25,9$ ед/л; ОГВ+ХГС $190,1 \pm 32,03$ ед/л)



Длительность основных симптомов ВГ на фоне базисной терапии и терапии с фосфогливом

была достоверно ниже, чем в группе сравнения, у больных ОГС ($288,2 \pm 26,7$ ед/л) и ОГВ+ХГС ($487,1 \pm 45,0$ ед/л). Темп снижения АлАТ в 2,4 раза выше у больных ОГС и в 1,6 раза — у пациентов с ХГС, получавших терапию с фосфогливом. Уровень активности АсАТ после лечения в основной группе был достоверно ниже ($54,6 \pm 9,4$ ед/л), чем в группе сравнения у больных ОГВ+ХГС

(327,1±39,4 ед/л; $p < 0,001$). Темп снижения АсАТ был выше в 2 раза у больных ХГС, в 1,5 раза — у больных с ОГС и в 1,2 раза — у пациентов с микстинфекцией, получавших комплексную терапию фосфогливом, по сравнению с больными, получавшими базисную терапию.

Снижение активности ГГТ отмечалось у всех пациентов обеих групп, однако достоверным оно было только у больных ОГС как при базисной, так и при терапии с фосфогливом. Темп снижения активности ГГТ был в 1,7 раза выше у пациентов ОГС в основной группе. Отмечалось также достоверное уменьшение уровня щелочной фосфатазы в результате лечения у пациентов основной группы, и у больных ОГС и микстгепатитом в контрольной группе. Однако темп снижения уровня щелочной фосфатазы у больных ОГС после лечения с фосфогливом в 1,4 раза быстрее, чем после базисного лечения.

При исследовании сыворотки крови больных на наличие вирусов гепатита В и С методом ПЦР были получены следующие результаты. Достоверное снижение встречаемости RNA HCV отмечалось у пациентов с ОГС (100→50%, $p < 0,02$) и ХГС (100→50%, $p < 0,02$) в основной группе по сравнению с контрольной (ОГС 100→83,3%; ХГС 100→85,7%). При сочетанном поражении печени вирусами В и С отрицательная ПЦР на наличие в сыворотке крови DNA HBV после лечения наблюдалась только у одного пациента (6,7%) в контрольной и у одного (10%) — в основной группе.

Таким образом, при лечении фосфогливом на фоне традиционной базисной терапии у больных моноинфекцией HCV и микстгепатитом В+С достоверно сократилась продолжительность интоксикационного синдрома по сравнению с результатами, полученными при проведении только базисной терапии. Фосфоглив оказывал также более эффективное воздействие на темп снижения уровня общего билирубина у больных ОГВ+ХГС, активности АлАТ у больных ОГС и ХГС, АсАТ у пациентов во всех группах, по сравнению с контрольными группами. Отмечено ингибирующее влияние фосфоглива на репликативную активность вируса ГС. Побочных реакций на введение фосфоглива мы не наблюдали ни у одного пациента.

Антителогенез HCV на фоне терапии фосфогливом был изучен у 7 больных ОГС, у 7 — с ХГС, и у 7 — с ОГВ+ХГС. Определение спектра антител класса IgG к структурному (core) и неструктурным (NS3, NS4, NS5) белкам HCV в сыворотке и на эритроцитах крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ИФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР» НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород).

Достоверных различий в динамике частоты индикации антител к структурному (core) и неструктурным NS3, NS5 белкам HCV в сыворотке крови у больных ОГС контрольной и основной групп не выявлено. На фоне базисной терапии с фосфогливом у больных ОГС в сыворотке

крови происходит повышение анти-NS4 (50→85,7%, $p > 0,05$), в то время как на фоне только базисной терапии у аналогичной группы больных отмечено снижение частоты индикации этих антител (50→33,3%) без достоверных различий. При сравнении частоты выявляемости антител к белкам HCV в сыворотке крови у пациентов ОГС после лечения с фосфогливом и после базисной терапии достоверные различия установлены только в отношении антител к NS4 белку ($p < 0,02$). Однако для прогноза болезни имеет значение только комплексное определение антител ко всем белкам HCV.

При комплексном применении фосфоглива у больных ОГС, так же, как и при базисном лечении, имело место достоверное уменьшение встречаемости антител на эритроцитах крови только к сердцевидному антигену HCV (72,7→28,5%, $p < 0,05$). В отношении антителообразования к другим белкам на эритроцитах крови у тех и других больных различий не выявлено.

На фоне базисной терапии с фосфогливом у больных ХГС в сыворотке крови отмечалось уменьшение встречаемости антител к NS3 неструктурному белку (88,6→71,4%), в противоположность динамике антителообразования к этому антигену на фоне только базисной терапии (88,6→100%). При сравнении частоты индикации антител в сыворотке крови к остальным белкам HCV (core, NS4, NS5) не было выявлено различий ни в основной группе, ни в группе сравнения.

При изучении встречаемости антител к белкам HCV на эритроцитах крови у больных ХГС основной группы было выявлено уменьшение частоты индикации анти-NS3 (68,6→57%), в отличие от результата иммуноферментного анализа у аналогичных пациентов контрольной группы, где отмечалось ее увеличение (68,6→88%). При сравнении частоты выявления антител класса IgG к другим белкам (core, NS4, NS5) после терапии с фосфогливом и только базисной терапии различий не обнаружено.

В сыворотке и эритроцитах крови больных ОГВ на фоне ХГС, получавших лечение фосфогливом и только базисную терапию, достоверных отличий в динамике антителогенеза не было выявлено.

Таким образом, применение фосфоглива в комплексной терапии больных с ОГС, ХГС и ОГВ+ХГС не оказывает выраженного влияния на динамику частоты выявления антител к структурным и неструктурным белкам HCV как в сыворотке, так и на эритроцитах крови.

Отсутствие влияния фосфоглива на частоту обнаружения антител к белкам HCV может свидетельствовать о том, что его эффективность в терапии ГС не связана с механизмом антителообразования, поэтому определение антител к антигенам HCV необходимо применять в качестве контроля эффективности лечения одновременно с определением RNA HCV.

Применение инъекционной формы фосфоглива в составе комплексной терапии является более эффективным, чем общепринятая базисная терапия у больных ГС, и может быть рекомендо-

вано для комплексного лечения больных острым и хроническим ГС, а также больных с микстинфекцией HCV+HBV со средней степенью тяжести болезни.

Литература

1. Рейзис А. Р. Эпидемиологическая и клиническая характеристика HCV-инфекции у детей и подростков // Инф. болезни.— 2004.— Т. 2, № 1.— С. 63–67.
2. Онищенко Г. Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости инфекционными гепатитами // Эпидемиология и инфекционные болезни.— М., 2002.— С. 4–8.
3. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–сентябрь 2004 г. // Эпидемиология и инфекционные болезни.— М., 2005.— С. 64–65.
4. Поражение печени в наркологической практике (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Е. В. Волчкова, Т. Н. Лопаткина, В. А. Сиволап, В. А. Савченков.— М.: Анахарсис, 2002.— 92 с.
5. Знойко О. О. Вирусный гепатит С (клиника, диагностика и исходы): Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1994.— 245 с.
6. Никитин И. Г., Сторожаков Г. И. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения // Клин. персп. в гастроэнтерол. и гепатол.— М., 2001.— № 3.— С. 7–11.
7. Крель П. Е. Хронические вирусные заболевания печени: диагностика, особенности течения, лечение // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1995.— 45 с.
8. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита.— М.: Гэотар Медицина, 1999.— 395 с.
9. Змызгова А. В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов: Пособие для врачей.— М.: Вектор-Фарм, 1999.— 109 с.
10. Волкова М. А. Интерфероны и противовирусное действие // Вирусные гепатиты — достижения и перспективы: Информ. бюлл.— 1999, № 2 (6).— С. 3–11.
11. Беляева Н. М., Турьянов М. Х., Рабинович Э. Г. Комбинированная терапия гепатита С рибавирином и альфа-интерфероном: Пособие для врачей.— М.: 2002.— 15 с.
12. Эффективность комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином первичных больных ХГС / Е. Н. Никулкина, П. Е. Крель, Т. Н. Лопаткина и др. // Клиническая фармакология и терапия.— М., 2004.— Т. 13, № 2.— С. 48–52.
13. Соринсон С. Н. Особенности патогенеза и течения гепатита С. Оптимальные сроки лечения интерфероном // Вирусные гепатиты — достижения и перспективы: Информ. бюлл.— 1998.— № 1 (2).— С. 3–8.
14. Цурикова Н. Н. Острый вирусный гепатит С: вопросы ранней терапии рекомбинантным альфа-интерфероном: Автореф. дис.... канд. мед. наук.— М., 2002.— 26 с.
15. Системные поражения при хроническом гепатите С / Т. М. Игнатова, З. Г. Апросина, В. В. Серов и др. // Гепатит В, С, D и G — проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. 2-й Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием.— М., 1997.— С. 82–83.
16. Глицирризиновая кислота / Г. А. Толстиков, Л. А. Балтина, Э. Э. Шульц, А. Г. Покровский. // Биоорг. химия.— 1997.— Т. 23, № 9.— С. 691–709.
17. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина / Г. И. Сторожаков, И. Е. Байкова, И. Г. Никитин и др. // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол.— М., 2003.— № 1.— С. 35–39.
18. Фосфоглив: лечение и защита печени: Пособие для врачей / В. Ф. Учайкин, А. И. Арчаков, Р. М. Хаитов и др.— М., 2004.— 36 с.
19. Ипатова О. М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике.— М., изд-во ГУ НИИ биомед. химии РАМН, 2005.— 318 с.

Поступила 06.02.2006