

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ ФОСФОГЛИВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

УДК 616—08:616.36—002.2

Поступила 29.04.2009 г.



И.Г. Ситников*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней;

А.В. Рыжкина, ассистент кафедры детских инфекционных болезней;

М.С. Бохонов, к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

English

Peculiarities of the lipid metabolism disturbances and their correction with a phosphogliv preparation at a chronic hepatitis C

I.G. Sitnickov, MD, professor, head of the infantile infectious disease chair;

A.V. Ryzhkina, assistant of the infantile infectious disease chair;

M.S. Bokhonov, c.m.s., assistant of the infantile infectious disease chair

Yaroslavl state medical academy, Yaroslavl

The aim of investigation is a study of the phosphogliv preparation hepatoprotective effect mechanisms at a model of experimental chronic hepatitis and assessment of the preparation therapeutic effectiveness at a monotherapy in patients during a chronic hepatitis C acute attack.

Materials and methods. A simulation of a chronic tetrachloromethane hepatitis was accomplished on rats according to the generally-accepted method. The biochemical investigations of blood and liver, a histomorphology of the liver tissue were made. A clinical part of work included examination of 68 patients with a chronic hepatitis C. A diagnosis was verified by standard methods. A clinical examination, USI of the liver and biliferous ducts were accomplished. An activity of transaminases, the values of precipitated albuminous tests, the concentrations of bilirubin, glucose, triglycerides, a general cholesterol, a cholesterol of lipoproteins of a high, low and very low density, the concentrations of the non-etherified (free) fatty acids were detected in a blood serum.

Results. A good hepatoprotective activity of the phosphogliv preparation, preventing the destruction and metabolic disturbance development in the liver, improving the synthetic and reparation processes, is revealed according to the experiment data. A clinical investigation has confirmed a necessity of the lipid metabolism disturbance correction in patients with a chronic hepatitis C for effective treatment and a disease prognosis improvement. A phosphogliv preparation as a means of etiopathogenetic effect is recommended with that purpose.

Key words: chronic hepatitis C, lipid metabolism, correction.

По данным ВОЗ, в мире вирусом гепатита С инфицировано более 300 млн. человек. Острый гепатит С часто протекает латентно и может оставаться нераспознанным, однако впоследствии у 75—82% больных развивается хронический гепатит. Известно, что цитотоксические вирусы, к которым относится вирус гепатита С, обладают прямым гепатоцеллярным повреждающим действием, что может стать причиной нарушения многих биохимических процессов, протекающих в гепатоцитах [1, 2]. У больных происходит изменение обмена липидов, регистрируются гипертриглицеридемия, холестеринемия и повышение содержания жирных кислот [3, 4]. Одновременно нарушается углеводный обмен, прежде всего гликолиз. Последствием повреж-

дающего действия является вирусиндуцированная жировая инфильтрация печени, обнаруживаемая у 70% больных хроническим гепатитом С (ХГС) [5]. Принципиально новым подходом стало использование в лечении ХГС фосфоглива — препарата, сочетающего свойства гепатопротектора (за счет эссенциальных фосфолипидов) и обладающего противовирусной активностью (за счет глицирризиновой кислоты) [6].

Цель исследования — изучение механизмов гепатопротективного действия препарата фосфоглив на модели экспериментального хронического гепатита и оценка терапевтической эффективности его при монотерапии у больных в период обострения хронического гепатита С.

* Ситников Иван Германович, тел. раб.: 8 (4852) 73-67-69; e-mail: sitnikov@yma.ac.ru

Материалы и методы. Моделирование хронического гепатита осуществлялось на крысах (80 животных) в течение 45 дней внутрибрюшинным введением 50% масляной эмульсии CCl_4 в дозе 1 мл/кг массы тела по методике, утвержденной Государственным фармакологическим комитетом России. Группу сравнения составили интактные животные. Проводились биохимические исследования крови и печени, а также гистоморфология ткани печени (полуколичественный анализ), на основании которой можно было сделать вывод о характере влияния фосфоглива на структурное состояние органа.

Клиническая часть работы включала обследование 68 больных ХГС (41 мужчина и 27 женщин), средний возраст — $25,8 \pm 7,5$ года. ХГС верифицировался при выявлении антител HCV и наличии в сыворотке крови РНК HCV. Выполнялось клиническое обследование пациентов, проводилась ультразвуковая диагностика состояния печени и желчевыводящих путей. У всех больных осуществлялся забор венозной крови для определения следующих параметров: активности трансаминаз, осадочных белковых проб, концентрации билирубина, глюкозы, триглицеридов, общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), а также концентрации неэтерифицированных (свободных) жирных кислот (СЖК) [7]. Одновременно проводилось генотипирование вируса методом обратной гибридизации и определялась вирусная нагрузка. Время наблюдения за больными в стационаре составляло 4 нед.

Результаты и обсуждение. Экспериментальные исследования показали, что на фоне развития ХГС происходят выраженные изменения гормонально-медиаторного баланса, липидного, энергетического обменов и синтетических процессов в печени.

Активация свободно-радикального и перекисного окисления жирных кислот приводит к увеличению содержания насыщенных жирных кислот в фосфолипидах мембран, что подтверждено экспериментальными исследованиями. Это вызывает изменение физико-химических свойств мембран в виде повышения вязкости, проницаемости, уменьшения эластичности и механической прочности. Повышение вязкости липидной фазы способствует снижению скорости всех ферментных процессов с нарушением барьерных функций мембран.

Помимо изменения содержания СЖК нарушение липидного обмена характеризовалось снижением содержания ХС и увеличением триглицеридов крови во все фазы экспериментального хронического гепатита. В крови больных животных независимо от формы и стадии моделируемого процесса качественно однородно изменялся липопротеиновый спектр. Во-первых, достоверно возрастал холестерин ЛПНП. Во-вторых, статистически значимо снижался холестерин в антиатерогенной фракции ЛПВП, что закономерно увеличивало степень атерогенности плазмы крови, о чем свидетельствует коэффициент ЛПНП/ЛПВП, возрастающий в 1,6—2,8

раза. Нарушения липидного обмена имели наибольшую выраженность при сформировавшемся ХГС.

Изучение влияния фосфоглива на течение экспериментального гепатита показало, что у экспериментальных животных на фоне лечения сохранялось радиальное направление печеночных балок, расширения вокруг синусоидных пространств не происходило. Возникла лишь незначительная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация ткани перипортальных трактов. Липиды определялись в единичных перипортальных гепатоцитах. Нормализовались изучаемые биохимические показатели, в том числе и активность различных медиаторных систем. Фосфоглив, обладая широким спектром фармакологических эффектов, оказывает значительное влияние на основные звенья патогенеза токсического гепатита, действует как антиоксидант, мембраностабилизатор, улучшает липидный, углеводный и энергетический обмен печеночной ткани.

Больные были разделены две группы, сопоставимых по полу, возрасту и тяжести течения заболевания. Диагноз стеатогепатита был установлен на основании клинических данных (гепатомегалия); лабораторных исследований (повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -глутамил-транспептидазы, нарушения липидного обмена — ХС, триглицериды, фосфолипиды, СЖК, ЛПНП, ЛПОНП); УЗИ (жировая инфильтрация печени с участками повышенной эхогенности). Основную группу составили 48 больных (20 — с генотипом 1в и 28 — с генотипом 3а), которые помимо базисной терапии получали препарат фосфоглив. В группу сравнения вошли 20 человек (9 — с генотипом 1в, 11 — с генотипом 3а) с традиционным патогенетическим базисным лечением. Терапия продолжалась 30 дней в стационаре, затем до 12 нед в поликлинике. Фосфоглив применяли по комбинированной схеме: внутривенно по 2,5 г ежедневно в течение 7—10 сут, далее перорально по 2 капсулы 3 раза в день.

При клиническом обследовании 19 пациентов (42,2%) основной группы и 10 (50%) — сравнительной предъявляли жалобы на слабость, ощущение переполнения или дискомфорта в правой половине живота. Пальпаторная гепатомегалия определялась у 38 (84,4%) и у 17 человек (85%) основной группы и группы сравнения соответственно. На фоне лечения у больных основной группы происходило статистически значимо ($p < 0,05$) более быстрое (на 4—5 дней) купирование симптомов интоксикации, абдоминального и диспептического синдромов, желтушности кожи и склер, гепатомегалии.

Установлено, что у всех больных ХГС в период обострения при поступлении в стационар был повышен уровень СЖК, триглицеридов, снижена концентрация ХС и содержания ЛПНП и ЛПОНП на фоне сохранения практически неизменного уровня ЛПВП (табл. 1). Наиболее значительными были нарушения липидного обмена у больных с 3а-генотипом HCV.

Анализ изменений стандартных биохимических показателей крови больных после лечения выявил

Т а б л и ц а 1

Показатели липидного обмена больных ХГС до лечения

Показатели	Контроль (n=33)	Основная группа (n=48)	Группа сравнения (n=20)
ХС, ммоль/л	4,88±0,65	3,80±0,42*	2,98±0,36*
Триглицериды, ммоль/л	1,10±0,55	1,85±0,26	1,97±0,73
ЛПНП, г/л	3,77±0,56	2,40±0,33*	2,48±0,42*
ЛПВП, г/л	4,97±0,77	5,60±1,33	6,48±0,92
СЖК, мг%	8,71±0,43	12,50±1,05*	12,89±0,13*

* — статистически значимые различия по сравнению с контролем, p<0,05.

Т а б л и ц а 2

Показатели липидного обмена больных ХГС после лечения

Показатели	Контроль (n=33)	Основная группа (n=48)	Группа сравнения (n=20)
ХС, ммоль/л	4,88±0,65	4,04±0,28	3,17±0,12**
Триглицериды, ммоль/л	1,10±0,55	1,12±0,70	1,85±0,27**
ЛПНП, г/л	3,77±0,56	4,98±0,73	2,23±0,14**
ЛПВП, г/л	4,97±0,77	5,73±0,93	7,11±0,34*
СЖК, мг%	8,71±0,43	9,08±0,45	10,85±0,13**

+ — статистически значимые различия по сравнению с контролем, p<0,05; * — различия между основной группой и группой сравнения, p<0,05.

достоверно более быстрое снижение концентрации билирубина, ингибирование активности аминотрансфераз, снижение показателей осадочных белковых проб у больных основной группы. Действие фосфоглива (глицерризиновая кислота+фосфолипиды) на липидный обмен характеризовалось следующим образом (табл. 2): препарат способствовал снижению в крови содержания СЖК (на 72%), триглицеридов, не влиял на уровень ЛПВП и повышал синтез ЛПНП (на 50%). Все это вместе взятое способствовало снижению атерогенности плазмы.

В группе сравнения происходило лишь незначительное уменьшение в плазме крови триглицеридов.

При исследовании вирусной нагрузки выявлено снижение вирусемии у всех больных, а в 25% случаев на фоне лечения происходило снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. Возможно, сохраняющаяся вирусемия связана с недостаточным сроком терапии и требуется ее продолжение до 12—18 мес.

Таким образом, результаты эксперимента свидетельствуют о выраженной гепатопротективной активности препарата фосфоглив, препятствующей развитию деструкции и метаболических нарушений в паренхиме печени, способствующей улучшению синтетических и репаративных процессов.

Заключение. Совокупность полученных данных о нарушениях липидного обмена свидетельствует о снижении всех транспортных форм холестерина, и, как следствие, об изменении жирнокислотного состава ткани печени, приводящего к образованию липидных инфильтратов. Для регресса вирусиндуцированного стеатоза необходима коррекция нарушений обмена липидов, что улучшит прогноз

и эффективность лечения хронического гепатита С. Высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость и отсутствие побочных реакций позволяют рекомендовать препарат фосфоглив (по 1—2 капсулы 3 раза в день 3—6 мес) для лечения больных стеатогепатитом при хроническом гепатите С как средство этиопатогенетического действия.

Литература

1. *Онищенко Г.Г.* О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости вирусными гепатитами. Эпидемиология и инфекционные болезни 2002; 3: 4—8.
2. *Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М.* Вирусные гепатиты. СПб: ИКФ «Фолиант»; 1999.
3. *Галева Н.В., Фазылов В.Х.* Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при естественном течении хронического вирусного гепатита С. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колонопроктол 2004; 5: 75.
4. *Скворцов В.В.* Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии. Гепатология 2003; 3: 7—13.
5. *Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L. et al.* Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001; 357: 1069—1075.
6. *Ситников И.Г., Малеев В.В., Рыжкина А.В., Бохонов М.С., Шошин А.А.* Характер нарушений липидного обмена и их коррекция при хроническом гепатите С. В кн.: Материалы 1-го Всерос. конгресса по инфекционным болезням. М; 2009; с. 198.
7. *Лабораторные методы исследования в клинике.* Под ред. В.В. Меньшикова. М: Наука; 1987; 368 с.