

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії
Национальной медицинской академии послеподипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Возможности применения эссенциальных фосфолипидов в комплексном лечении вирусных гепатитов Обзор многоцентровых исследований

Наиболее распространенными заболеваниями печени на сегодняшний день являются вирусные гепатиты, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольный стеатогепатит. Недостаточная эффективность этиотропного лечения или его недоступность стимулируют поиски и развитие альтернативных средств медикаментозной терапии. Не ослабевает интерес ученых и практикующих врачей к гепатопротекторам. Одним из наиболее изученных представителей данной группы являются эссенциальные фосфолипиды.

По статистике Международного Альянса по борьбе с гепатитами почти треть населения Земли (около 2 млрд человек) инфицированы различными гепатотропными вирусами, из них 350 млн страдают хроническими формами вирусных гепатитов. Каждый двенадцатый житель планеты живет с хроническим гепатитом В или С. Также известно, что вирусы гепатита В и С являются основной причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы в мире (около 78% случаев). Одна из самых актуальных проблем современной гепатологии — хронические формы вирусного гепатита С (ВГС), так как именно они составляют 25% от общего количества показаний к трансплантации печени. Ежегодно гепатитом С инфицируется 3-4 млн человек. Значительная распространенность хронического ВГС среди населения всего мира (около 185 млн больных) обуславливает актуальность разработки и внедрения в клиническую практику наиболее эффективных и наименее токсичных фармакологических средств.

Согласно данным главного гепатолога Германии профессора Michael Mann использование тройной безинтерфероновой терапии в настоящее время занимает доминирующую позицию в лечении ВГС. Она включает назначение следующих групп препаратов:

- ингибиторы протеаз (телапревир, боцепревир, симепревир, фалдапревир, асунапревир, совапревир и др.);
- ингибиторов белка NS5a (даклатасвир, ледипасвир, саматасвир);
- ингибиторов полимеразы (софосбувир, делеобувир).

Комбинация ингибиторов NS5a и второго поколения NS3/4a протеазы или полимеразы без интерферона, но в комбинации с рибавирином обеспечивает очень хороший результат (стабильная вирусологическая ремиссия в 90% случаев) при всех генотипах ВГС, при этом токсичность препаратов менее выражена, а курс лечения более короткий, чем в случае использования интерфероновой терапии. Необходимо обратить внимание и на то, что тройная безинтерфероновая терапия значительно замедляет прогрессирование печеночной недостаточности у больных с компенсированным и декомпенсированным циррозом (M. Manns, P. Ferenci, 2014).

Продолжаются дискуссии вокруг создания вакцин против вирусных гепатитов. С одной стороны, проблема уязвимости и распространения ВГС среди населения частично может быть связана с отсутствием на сегодняшний день вакцины против данного вируса. С другой стороны, успешная вакцинация против гепатита В обусловила появление новой проблемы — наряду с тем, что частота острых форм этой инфекции снизилась, количество пациентов с хроническими формами в лучшую сторону не изменяется. Кроме того, отмечается увеличение частоты возникновения стертых, асимптомных, диагностически трудных форм гепатита В (В.Г. Никитин, 2011).

Также известно, что нормальная функциональная активность печени прямо пропорционально зависит от качества пищи и воды. Согласно данным статистики из существующих на планете запасов воды доля пригодной к употреблению составляет

только 2%, однако и эта вода загрязнена. В то же время в составе пищевых продуктов содержится много веществ, способных нарушить физиологические метаболические процессы в гепатоцитах. К ним относят:

- трансизомеры жирных кислот, повышающие уровень липопротеидов низкой плотности и тем самым нарушающие прежде всего жировой обмен;
- пальмовое масло;
- синтетический глутамат;
- избыток соли;
- стабилизаторы, загустители с красителями и т.д.

Следует отметить, что несмотря на наличие множества факторов (алкоголь, вирусы, лекарственные средства, экзо- и эндотоксины, неблагоприятная экологическая обстановка), провоцирующих развитие патологических процессов в печени, существует общий механизм повреждения гепатоцитов. Как результат, нарушается целостность мембраны клеток, активируются процессы перекисного окисления липидов и возникает энергетический дисбаланс. Любой патологический процесс, происходящий в печени, сопровождается повреждением фосфолипидных мембран гепатоцитов. Лабораторным подтверждением служит цитолитический синдром (развивается при клеточном повреждении различной этиологии, в том числе вирусной), гистологической основой которого являются дистрофия и некроз гепатоцитов, а также повышение проницаемости мембран.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) оказывают защитное действие на мембраны гепатоцитов, что было доказано в клинических исследованиях, в частности у пациентов с вирусными гепатитами. Так, в течение 1 года проводилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, посвященное изучению эффективности ЭФЛ в терапии HBsAg-позитивного хронического гепатита. В нем принимали участие 50 пациентов, половина из которых (основная группа) получали Эссенциале форте Н по 2 капсулы 3 раза в сутки. В результате наблюдалось улучшение гистологической картины у 92% больных, получавших ЭФЛ, и значительное снижение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы и проколлаген-III-пептида в течение 1 мес после лечения Эссенциале форте Н. У 80% пациентов основной группы эффективность терапии была оценена как хорошая или удовлетворительная, а у 24% пациентов контрольной группы отмечалось умеренное улучшение состояния (V. Ilıc et al., 1991).

Согласно данным обзора исследований, опубликованного профессором К.-Дж. Гундерманном в 2012 году, доказана наиболее выраженная степень эффективности ЭФЛ при острых (вирусных) гепатитах у 5615 пациентов. Стабилизации общего состояния удалось достичь и у больных с хроническим гепатитом В и морфологическими изменениями в печени (n=3860). У пациентов с хроническим гепатитом разной этиологии, которые проходили курс лечения ЭФЛ, сохранялась компенсированная стадия заболевания в 1755 случаях (K.J. Gundermann et al., 2012). При хронических вирусных гепатитах применение ЭФЛ позволяет не

только повысить эффективность лечения, но и воздействовать на сопутствующие факторы, влияющие на прогрессирование основного заболевания, например дислипидемию (N. Jiang, 2004).

Еще в одном рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании проводилась сравнительная оценка уровня печеночных аминотрансфераз у больных с активным хроническим гепатитом В (они были серопозитивными как минимум на протяжении 1 года) на фоне приема Эссенциале форте Н и в группе плацебо через 6 мес. Пациенты принимали препарат по схеме 2 капсулы 3 раза в сутки. Разница между основной и контрольной группами была существенной уже после первого месяца лечения, а именно: наблюдалось более выраженное снижение уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) и значительный регресс диспепсических симптомов, таких как вздутие живота, тошнота, отсутствие аппетита, астения на фоне приема ЭФЛ. Кроме того, через полгода астенический синдром полностью отсутствовал у более чем половины пациентов основной группы, а у остальных наблюдалась только легкая и умеренная степень выраженности астении. В то же время в контрольной группе астенический синдром отсутствовал у менее чем третьей части больных, а также отмечались случаи астении тяжелой степени (X. Zhang et al., 1995).

Показательными являются данные, полученные в европейском многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, в котором были задействованы 32 клинических центра. Общее количество больных ВГС, включенных в данное исследование, составило 272 человека. В течение первых 24 недель пациенты основной группы получали интерфероновую терапию в комбинации с Эссенциале форте Н, а контрольной группы — интерфероновую терапию и плацебо. Следующие полгода больные со сниженным более чем на 50% уровнем АЛТ продолжали получать Эссенциале форте Н или плацебо, но при этом отменялась интерфероновая терапия. Спустя 6 мес лечения в основной группе положительная динамика биохимических показателей крови (снижение уровня АЛТ более чем на 50%) наблюдалась в 71% случаев, а в группе плацебо — в 51% случаев. Такие биохимические данные сохранялись в основной группе до 1 года на фоне проводимой терапии в 34% случаев, а в контрольной группе — в 15% случаев (Niederau et al., 1998).

Необходимо вспомнить и самое давнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению клинического эффекта Эссенциале форте Н в комплексном лечении вирусного гепатита В с одновременным приемом иммуносупрессоров. В этом исследовании принимали участие 30 больных с HBsAg-негативным хроническим активным гепатитом. Пациенты основной группы на фоне иммуносупрессивной терапии принимали Эссенциале форте Н по 2 капсулы 3 раза в день, а контрольной группы — плацебо в течение 1 года. Через год после проведенной терапии ЭФЛ отмечалось значительное улучшение морфологической картины печени в основной группе, заключающееся



Н.В. Харченко

в снижении инфильтрации портальных трактов и уменьшении обширности некрозов (P.J. Jenkins et al., 1982).

Еще в одном рандомизированном исследовании была продемонстрирована целесообразность использования ЭФЛ в качестве дополнения к комбинированной противовирусной терапии гепатита С. В нем приняли участие 207 больных с ВГС и выраженным фиброзом печени. Пациенты основной группы принимали пегилированный интерферон и рибавирин в комбинации с Эссенциале форте Н в течение 36 мес, а контрольной группы — пегилированный интерферон, рибавирин и плацебо. В результате отмечалось достоверное снижение уровня сывороточных трансаминаз в подгруппе больных с HCV-инфекцией генотипа 1 в сравнении с плацебо, а у пациентов с генотипом 2 — нормализация трансаминаз за счет одной противовирусной терапии. Также наблюдалось достоверное уменьшение индекса фиброза у больных, получавших в комплексе с противовирусной терапией Эссенциале форте Н (C. Lieber et al., 2007).

Интересные данные были получены после проведения очередного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором ЭФЛ применялись в комплексном лечении хронических гепатитов на протяжении длительного периода. Общее количество пациентов с хроническим гепатитом средней степени активности составляло 25 человек, из них основные группы (n=14) получали Эссенциале форте Н, а пациенты контрольной группы (n=11) — плацебо. Продолжительность курса терапии — 12 мес. В результате наблюдалась нормализация уровня γ -глобулинов и увеличение концентрации альбуминов в крови, а также достоверное снижение уровней таких печеночных ферментов, как гамма-глутамилтрансфераза и АЛТ, у больных, принимавших ЭФЛ. Кроме того, двое пациентов из основной группы перешли в статус серонегативных через 12 мес наблюдения. Что касается гистологической картины, то отмечалось снижение воспалительной инфильтрации и фиброза у 6 из 11 пациентов основной группы по сравнению с 2 из 9 пациентов контрольной группы. Положительная динамика наблюдалась и в отношении инструментальных данных касательно размеров печени, которые значительно уменьшились. В целом у 64% больных основной группы и у 22% пациентов группы плацебо в конце исследования отмечался устойчивый терапевтический эффект (V. Ilıc, 2002).

Таким образом, ЭФЛ играют репаративную роль в предотвращении необратимых морфологических изменений мембран гепатоцитов. Это позволяет улучшить прогноз качества жизни и выживаемости больных с хроническими формами гепатита различной этиологии, что обеспечивается за счет длительного применения адекватной дозы ЭФЛ.

Однако следует подчеркнуть, что ЭФЛ могут быть только дополнительным методом в лечении вирусных гепатитов. На сегодняшний день существует потребность в дальнейшем изучении применения ЭФЛ при различных заболеваниях как в качестве монотерапии, так и в комплексе с другими лекарственными средствами, а также в проведении современных клинических исследований согласно принципам доказательной медицины.