

Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита С у особых групп пациентов

А. О. Буеверов

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ, ведущий научный сотрудник НИО «Инновационная терапия» ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» в качестве адьювантного средства у больных *хроническим гепатитом С* (ХГС), получающих *противовирусную терапию* (ПВТ) стандартным *интерфероном альфа* (ИФН- α) и рибавирином.

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов с ХГС, ранее не получавших лечение. Пациенты рандомизированы в 2 равные группы, сопоставимые по основным параметрам. Пациенты обеих групп получали комбинированную противовирусную терапию: ИФН- α -2b (Альтевир®) по 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю + рибавирин 1000 или 1200 мг в сутки в зависимости от массы тела. Продолжительность ПВТ составила 24 нед для больных со 2-м/3-м генотипами и 48 нед — с 1-м генотипом HCV.

Пациенты 1-й группы дополнительно получали Фосфоглив®. Первые 4 нед Фосфоглив® назначали в виде монотерапии: лиофилизат вводили внутривенно струйно по 2,5 г в сутки 5 раз в неделю. Введение лиофилизата продолжали в течение первых 4-х недель ПВТ. Затем на фоне продолжающейся ПВТ переходили на пероральный прием Фосфоглив® форте — по 1 капсуле 3 раза в день до завершения курса.

Результаты. В 1-й группе статистически значимое снижение среднего значения аланинаминотрансферазы зафиксировано уже после 4 нед монотерапии Фосфогливом® (до назначения ПВТ) — с $115,8 \pm 19,0$ до $70,3 \pm 8,7$ Ед/л ($p < 0,05$); во 2-й группе — только после 2 нед ПВТ — с $92,9 \pm 10,8$ до $46,8 \pm 6,5$ Ед/л ($p < 0,01$).

Результаты биопсии, проведенной через 24 нед после завершения ПВТ, продемонстрировали положительную динамику *индекса гистологической активности* (ИГА) в обеих группах, которая достигла статистической значимости ($p < 0,05$) только в 1-й группе — с $3,8 \pm 0,6$ до $2,1 \pm 0,4$ баллов. Степень фиброза также имела достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику только в 1-й группе — с $1,4 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,08$ баллов. Во 2-й группе динамики данного показателя не наблюдалось.

Вывод. Глицирризиновая кислота (Фосфоглив®) может рассматриваться как эффективное и безопасное средство патогенетической терапии хронического гепатита С у отдельных групп пациентов, в том числе в качестве дополнения к ПВТ.

Ключевые слова: хронический гепатит С, патогенетическая терапия, глицирризиновая кислота, Фосфоглив®, аланинаминотрансфераза, фиброз.

Glycyrrhizinic acid: pathogenic treatment of chronic hepatitis C at specific groups of patients

A.O. Buyeverov

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of the drug «Phosphogliv®» as adjuvant agent for patients with *chronic hepatitis C* (CHCs) receiving *antiviral therapy* (AVT) by standard interferon alpha (the IFN- α) and ribavirin.

Material and methods. Overall 80 previously untreated patients with CHCs have been included in original study. Patients were randomized in 2 peer groups comparable by key parameters. Patients of both

groups received combined antiviral therapy: the IFN- α -2b (Altevir®) 3 million IU subcutaneously 3 times per week + ribavirin 1000 or 1200 mg per day according to the body weight. Duration of AVT was 24 wks for patients with 2nd/3rd genotypes and 48 wks — with 1st HCV genotype.

Patients of the 1-st group received Phosphogliv® in addition to combined antiviral therapy. Phosphogliv was prescribed as monotherapy for the first 4 wks: intravenous bolus injection of 2,5 g/day of lyophilizate 5 times per week. Lyophilizate injections were continued for 4 weeks. Then on a background of ongoing AVT patients were shifted to oral intake of Phosphogliv forte 1 capsule 3 tid up to the end of treatment course.

Results. In the 1-st group statistically significant decrease of average level of serum alanine transaminase was found at 4 wks of monotherapy by Phosphogliv® (before onset of AVT) — from 115,8±19,0 to 70,3±8,7 U/l ($p<0,05$); in the 2-nd group — only after 2 wks of AVT — from 92,9±10,8 to 46,8±6,5 U/l ($p<0,01$).

Results of liver biopsy which have been carried out in 24 wks after cessation of AVT, have shown improvement of *histological activity index* (HAI) in both groups, which was statistically significant ($p<0,05$) only in the 1st group — from 3,8±0,6 to 2,1±0,4 points. The stage of fibrosis also demonstrated significant improvement ($p<0,05$) only in the 1-st group — with 1,4±0,1 to 1,1±0,08 points. In the 2-nd group of no dynamics of this score was observed.

Conclusion. Glycyrrhizinic acid (Phosphogliv®) can be considered as effective and safe drug of pathogenic therapy of chronic hepatitis C in specific groups of patients, including combination to AVT.

Key words: chronic hepatitis C, pathogenic therapy, glycyrrhizinic acid, Phosphogliv®, alanine transaminase, fibrosis.

Актуальность проблемы

В настоящее время в России насчитывается 4–5 млн больных гепатитом С [1]. При этом наибольшую озабоченность вызывает состояние проблемы хронической формы болезни. По данным официальной статистики, заболеваемость *хроническим гепатитом С* (ХГС) остается стабильно высокой уже в течение нескольких лет. В 2012 г. этот показатель составил 39,1 на 100 тыс. населения (74,8% среди всех хронических вирусных гепатитов) [2].

Место патогенетической терапии ХГС

Несмотря на то, что развитие *противовирусной терапии* (ПВТ) ХГС движется семимильными шагами, ситуацию нельзя характеризовать как однозначную, а проблему — как близкую к решению.

На смену стандартному *интерферону альфа* (ИФН- α) и рибавирину давно пришла более эффективная комбинация рибавирин с *пегилированным интерфероном альфа* (ПэгИФН- α). В 2013 г. для российских пациентов с ХГС и 1-м генотипом *вируса гепатита С*

(HCV) стала доступна тройная ПВТ, включающая кроме ПэгИФН- α и рибавирин препараты с прямым противовирусным действием — ингибиторы протеаз NS3/4A. Подобная схема характеризуется не только более высокой частотой достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) у пациентов, не получавших ранее лечение, но и возможностью добиться положительного результата после неудачи на фоне предшествующей двойной ПВТ.

Продолжают активно изучаться и другие препараты с прямым противовирусным действием, среди которых наибольшие ожидания связаны с ингибиторами протеаз NS3/4A нового поколения, ингибиторами NS5A и ингибиторами NS5B. В США *Food and Drug Administration* (FDA) зарегистрировано несколько подобных лекарственных средств, а появление их в России уже становится реальностью. В этом контексте все чаще обсуждаются безинтерфероновые схемы лечения ХГС, эффективность которых может достигать 90% и выше.

С другой стороны, в России существуют барьеры, ограничивающие доступность эффективного лечения больных ХГС. В их основе лежат причины экономическо-

го, медицинского и социального характера.

Далеко не все категории пациентов обеспечиваются противовирусными препаратами бесплатно в рамках государственных программ, часть больных вынуждена сама оплачивать лечение. И в этом случае цена терапии нередко становится непреодолимой преградой на пути к выздоровлению. Нельзя забывать о противопоказаниях для назначения ПВТ, связанных с наличием сопутствующих заболеваний, также требующих лечения.

Нередко на фоне ПВТ, в том числе успешной, развиваются побочные действия. В результате лечение отменяется по медицинским показаниям или из-за отказа пациента продолжать прием препаратов. Так, отмена двойной ПВТ из-за побочных действий возможна у 10% пациентов [3], а тройной ПВТ — у 20% [4].

Справедливо сказать и о том, что абсолютно эффективного лечения ХГС (как, наверно, и любой другой болезни), к сожалению, нет. При 1-м генотипе HCV двойная ПВТ не позволяет достичь УВО у 70% [5] больных при назначении стандартного ИФН- α и у 50–60% [6] — при использовании ПэгИФН- α . Даже при более благоприятных

2-м и 3-м HCV эффект отсутствует в 20% случаев, независимо от вида ИФН- α . Тройная терапия с ингибиторами протеаз, применяемая только при 1-м генотипе, может оказаться не эффективной более чем у 30% больных, не ответивших на двойную ПВТ [7, 8].

Отдельно следует упомянуть пациентов, ожидающих назначения двойной или тройной ПВТ, а также больных ХГС, по тем или иным причинам не желающих принимать противовирусные препараты.

Таким образом, можно выделить несколько основных причин, ограничивающих возможность проведения ПВТ:

- медицинские противопоказания;
- побочное действие препаратов;
- неэффективность лечения;
- экономическая недоступность;
- ожидание лечения;
- отказ от ПВТ.

Это так называемые **особые группы больных ХГС**, которых объединяет персистенция вируса в организме и невозможность получения по тем или иным причинам этиотропного лечения. При этом, хотя степень и темпы динамики состояния печени прогнозировать крайне сложно, очевидно, что заболевание у части больных будет прогрессировать.

Согласно имеющимся данным [9], вирусные белки обладают провоспалительным и профиброгенным действием. Неструктурный протеин NS5A, стимулируя индукцию *ядерного фактора κ B* (NF- κ B), *трансдукторов сигнала* и *активаторов транскрипции* (STAT3), стимулирует воспаление. Ядерный белок через активацию *X-рецепторов* (RXR α) способствует перекисному окислению липидов и образованию свободных кислородных радикалов. Кроме того, образование свободных кислородных радикалов стимулируют и белки NS3 и NS5A. Активные формы кислорода индуцируют экспрессию *трансформирующего фактора роста β*

(TGF- β), являющегося мощным активатором фиброгенеза. В свою очередь, воспаление и фиброз предрасполагают к развитию цирроза печени и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК).

Реализация этих рисков подтверждается результатами долгосрочных клинических наблюдений. Так, у больных ХГС, не получавших ПВТ, была выявлена прямая зависимость вероятности развития цирроза от длительности анамнеза болезни [10]. Известный факт, что у 10–20% больных ХГС в течение 20–30 лет развивается цирроз печени [11]; в свою очередь, при циррозе частота развития ГЦК составляет 1–5% в год [12]. Таким образом, без эрадикации вируса исходом заболевания с большой долей вероятности может стать цирроз печени и/или ГЦК, а единственной неизвестной при этом будет время наступления такой трансформации.

Но возможен и другой сценарий. Если на патологический процесс нельзя влиять этиотропно, можно попробовать воздействовать патогенетически. Терапевтическими мишенями патогенетического лечения должны стать основные механизмы прогрессирования заболевания печени при ХГС — воспаление, оксидативный стресс и фиброгенез, а в качестве маркеров эффективности следует использовать коррелирующие с ними показатели.

В роли простого и надежного маркера может быть предложена активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) — универсального индикатора выраженности цитолиза гепатоцитов, отражающего, наряду с морфологическими показателями, степень воспалительно-некротических изменений и выраженность фиброза печени.

По результатам парных биопсий, выполненных с интервалом не менее 1 года, установлено, что при ХГС и повышенном уровне АлАТ, частота и степень прогрессирования фиброза достоверно выше по

сравнению с лицами с нормальной активностью АлАТ [13–15]. Кроме того, установлена прямая корреляционная связь выраженности воспалительно-некротических изменений ткани печени с темпами и степенью прогрессирования фиброза [14–16].

Из всего сказанного выше следует, что потенциальный препарат для патогенетической терапии ХГС должен обладать противовоспалительным, антиоксидантным и антифибротическим действиями, а маркерами его эффективности могут служить динамика уровня АлАТ и гистологические показатели.

Глицерризиновая кислота в патогенетической терапии ХГС

Одним из таких препаратов может быть *глицерризиновая кислота* (ГК). В экспериментальных исследованиях было показано, что она обладает как противовоспалительной и антиоксидантной, так и антифиброгенной активностью.

Противовоспалительное действие ГК связано прежде всего со способностью ингибировать 11β -оксистероиддегидрогеназу, что приводит к накоплению в организме эндогенного кортизола (псевдокортикостероидный эффект) [17]. Кроме того, ГК оказывает стимулирующее действие на кортикостероидные рецепторы [18]; ингибирует фосфолипазу-A2, угнетая синтез медиаторов воспаления [19, 20]; подавляет активность циклооксигеназы-2 [21]; блокирует ядерный фактор κ B [22]; стимулирует синтез ряда противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12) и угнетает экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 β , ФНО- α) [23–25].

Антиоксидантное действие ГК обусловлено способностью блокировать свободные кислородные радикалы [26, 27].

Антифибротические эффекты ГК связаны с подавлением экспрессии гена коллагена 1-го типа и,

Основные показатели, полученные при обследовании больных ХГС

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	1-й генотип	2-й/ 3-й генотипы	1-й генотип	2-й/ 3-й генотипы
Возраст, годы	38,5±9,6	32,9±9,6	34,9±9,3	32,3±8,0
Продолжительность анамнеза болезни, годы	1,1±0,6	2,0±2,4	1,2±0,7	2,0±2,3
ИМТ, кг/м ²	24,8±2,3	24,7±3,9	24,4±3,4	23,7±3,3
Вирусная нагрузка, копий РНК/мл×10 ⁶	3,7±5,6	2,8±4,0	1,6±2,3	2,2±2,8
ИГА, баллы	2,7±2,6	4,4±3,2	2,3±2,4	3,4±3,5
Степень фиброза, баллы	1,0±0,0	1,5±0,7	1,0±0,0	1,3±0,5
Активность АлАТ, Ед/л	86,1±36,8	135,5±108,5	81,5±49,5	91,1±39,2

тем самым, угнетением его синтеза звездчатыми клетками печени [28].

Эффективность ГК в качестве средства патогенетической терапии больных ХГС, не достигших эрадикации вируса, была доказана в ряде зарубежных клинических исследований. В рандомизированном клиническом исследовании I/II фаз ($n=57$) было продемонстрировано преимущество различных доз глицирризина над плацебо. У пациентов, получавших глицирризин внутривенно, отмечалось статистически более значимое снижение активности АлАТ по сравнению с группой плацебо ($p<0,03$) [29].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы ($n=379$) через 12 нед терапии у пациентов, получавших глицирризин, среднее снижение активности АлАТ и частота снижения $\geq 50\%$ была достоверно ($p<0,0001$) выше, чем у пациентов, получавших плацебо. У больных, получавших плацебо в течение первых 12 нед, назначение глицирризина приводило к тому, что уже через 4 нед значения АлАТ были сопоставимы с показателями пациентов, получавших глицирризин с самого начала исследования. Через 52 нед терапии улучшение или отсутствие отрицательной динамики индекса гистологической активности (ИГА), по данным биопсии, отмечалось у 83,2%, степени фиброза — у 67% больных, получавших глицирризин [30].

Сведения о краткосрочной эффективности ГК в качестве антифибротического средства были

подтверждены в ретроспективном исследовании ($n=1249$), в котором прием в течение нескольких лет глицирризина больными ХГС приводил к достоверному ($p=0,014$) снижению частоты развития ГЦК [31].

Отечественный препарат глицирризиновой кислоты

В России ГК доступна в составе препарата «Фосфоглив®», эффективность и безопасность которого в качестве патогенетической терапии у отечественной популяции больных ХГС были подтверждены в многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании IV фазы «Орион» (PHG-M3/P01-09).

В исследование было включено 80 больных ХГС, ранее не получавших лечение. Пациенты были рандомизированы в 2 равные группы по 40 человек.

В каждой из групп доли пациентов с 1-м и 2-м/3-м генотипами HCV распределились поровну — по 50%. В 1-й группе доля мужчин составила 82,5%, женщин — 17,5%; во 2-й — 55 и 45% соответственно.

Основные клинические, лабораторные и инструментальные показатели, полученные при обследовании пациентов, представлены в табл. 1.

Между представленными показателями статистически значимых различий не выявлено, то есть пациенты обеих групп, включенные в исследование, были сопоставимы по основным демографическим

и антропометрическим характеристикам, продолжительности анамнеза болезни, величине вирусной нагрузки, ИГА, степени фиброза и активности АлАТ.

Пациенты обеих групп получали комбинированную противовирусную терапию: ИФН- α -2b (Альтевир®) 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю + рибавирин 1000 мг в сутки (при массе тела ≤ 75 кг) или 1200 мг в сутки (при массе тела >75 кг). Продолжительность ПВТ составила 24 нед для больных со 2-м/3-м генотипом HCV и 48 нед — для больных с 1-м генотипом HCV.

Пациенты 1-й группы дополнительно получали Фосфоглив®. При этом в первые 4 нед пациенты получали Фосфоглив® в виде монотерапии: лиофилизат вводили внутривенно струйно по 2,5 г в сутки 5 раз в неделю. Введение лиофилизата продолжали в течение первых 4-х нед после начала ПВТ. Затем на фоне продолжающейся ПВТ переходили на пероральный прием Фосфоглива® форте — по 1 капсуле 3 раза в день до завершения курса лечения.

Частота достижения УВО была высокой и в 1-й, и во 2-й группе и не имела статистически значимых различий, составив для больных с 1-м генотипом 53 и 61%, для больных со 2-м/3-м генотипами — 94 и 84% соответственно. Всего в 1-й группе УВО был достигнут в 60% (24/40), во 2-й — в 70% (28/40) случаев.

Сравнительный анализ динамики показателей эффективности

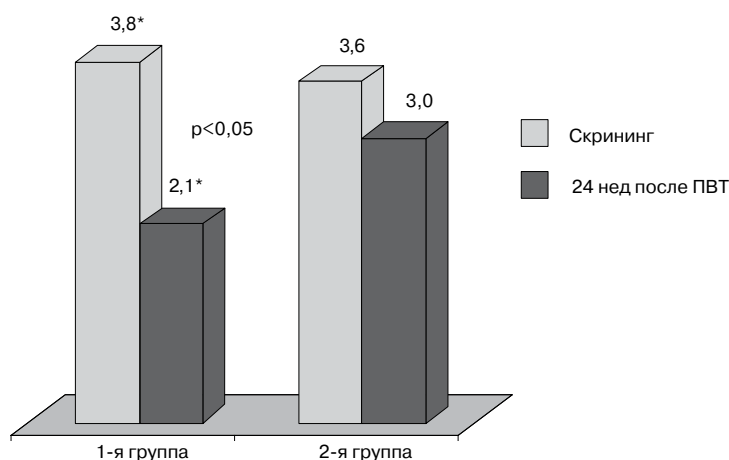


Рис. 1. Средние значения ИГА у пациентов, достигших УВО, баллы.

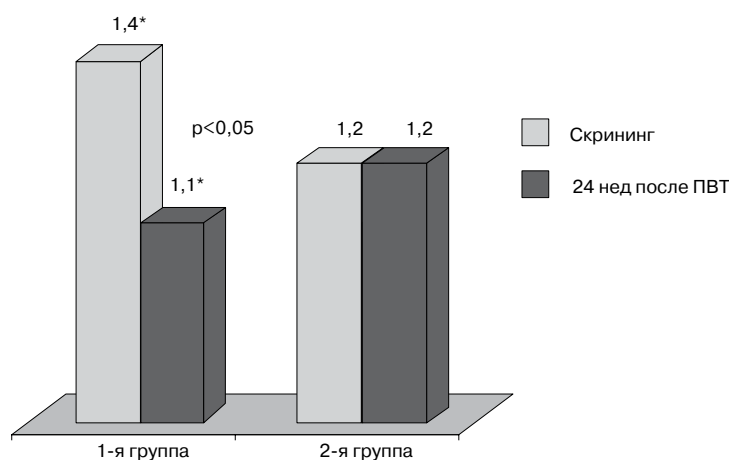


Рис. 2. Средняя степень фиброза у пациентов, достигших УВО, баллы.

патогенетической терапии (АлАТ, ИГА, степень фиброза) был проведен отдельно у пациентов, достигших УВО и пациентов, не ответивших на ПВТ, независимо от генотипа HCV.

Пациенты, достигшие УВО

В 1-й группе статистически значимое снижение среднего показателя АлАТ зафиксировано уже после 4 нед монотерапии Фосфогливом® (до назначения ПВТ) — с $115,8 \pm 19,0$ до $70,3 \pm 8,7$ Ед/л ($p < 0,05$); во 2-й группе — только после 2 нед ПВТ — с $92,9 \pm 10,8$ до $46,8 \pm 6,5$ Ед/л ($p < 0,01$). Снижение среднего значения АлАТ до нормы в 1-й и 2-й группах отмечалось через 2 и 4 нед ПВТ соответственно

и сохранялось до конца периода наблюдения.

Отсутствие в конце исследования статистически значимых различий показателей биохимического ответа в группах объясняется эффективностью этиотропной терапии и эрадикацией вируса как первопричины воспалительного процесса в печени.

Результаты биопсии, проведенной через 24 нед после завершения ПВТ, продемонстрировали положительную динамику ИГА в обеих группах, которая достигла статистической значимости ($p < 0,05$) только в 1-й группе: с $3,8 \pm 0,6$ до $2,1 \pm 0,4$ баллов (рис. 1).

Степень фиброза имела достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику только в 1-й группе: с $1,4 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,08$ баллов. Во

2-й группе динамики данного показателя не наблюдалось (рис. 2).

Примечательно, что доля пациентов с уменьшением степени фиброза в 1-й группе составила 26,1%, а во 2-й — 8,7%, в то время как доля пациентов с увеличением степени фиброза — 4,3 и 13% соответственно.

Пациенты, не ответившие на ПВТ

Эрадикация вируса не была достигнута у 16 (40%) пациентов 1-й группы и у 12 (30%) — 2-й группы. При этом полностью завершили исследование 4 (из 16) пациента 1-й группы и 3 (из 12) больных 2-й группы. Биопсия печени выполнена 3 (из 4) больных 1-й группы и 2 (из 3) — 2-й группы. В связи с малой выборкой сравнительный анализ полученных результатов не проводился.

В 1-й группе отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение среднего значения АлАТ уже через 4 нед монотерапии Фосфогливом® (с $103,4 \pm 18,3$ до $61,1 \pm 6,5$ Ед/л), в то время как во 2-й группе — только через 4 нед ПВТ (с $70,8 \pm 6,4$ до $52,3 \pm 10,2$ Ед/л). В 1-й группе через 4 нед ПВТ средний уровень АлАТ достиг нормальных значений и сохранялся вплоть до отмены терапии. Во 2-й группе средний уровень АлАТ хотя и имел положительную динамику, так и не достиг нормальных значений (рис. 3).

Следует отметить, что доля пациентов с положительной динамикой уровня АлАТ (без нормализации) в 1-й группе составила 18,7%, во 2-й — 8,3%. При этом в 1-й группе не было зафиксировано ни одного случая отрицательной динамики активности АлАТ на фоне лечения, в то время как во 2-й группе такие пациенты составили 8,3%.

На фоне лечения не зарегистрировано ни одного серьезного или непредвиденного нежелательного побочного действия препаратов; ни один пациент не выбыл из исследования по этой причине. Все

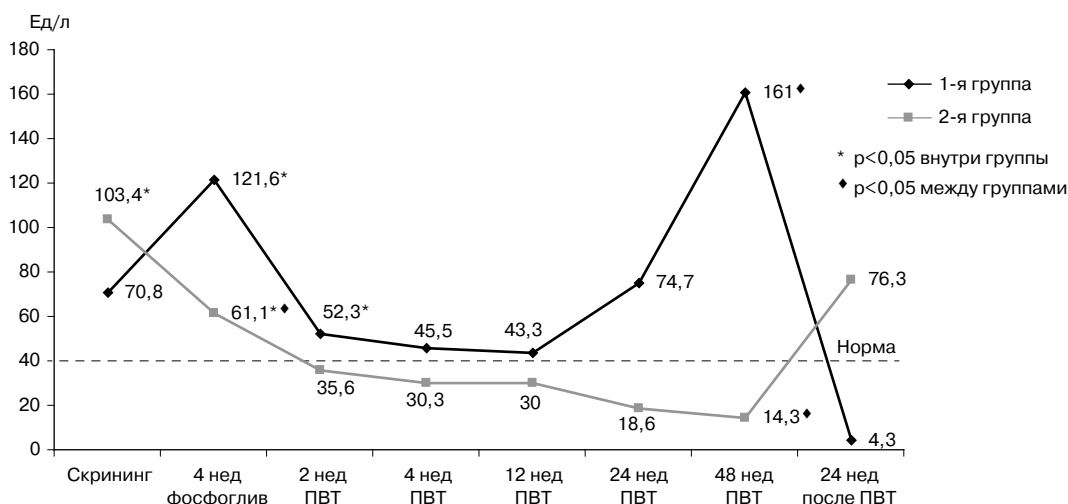


Рис. 3. Динамика средних значений АлАТ у пациентов, не достигших УВО

зарегистрированные нежелательные побочные действия терапии были невыраженными, не требовали отмены или коррекций дозы препарата и рассматривались как характерные для интерферонотерапии. Статистически значимых различий по частоте отдельных нежелательных явлений между группами зарегистрировано не было.

Результаты проведенного исследования показали, что ГК в составе отечественного препарата «Фосфоглив®» при назначении вместе с ПВТ позволяет оптимизировать биохимический и гистологический ответ при достижении УВО и достичь биохимического ответа при неэффективности

ПВТ. При этом Фосфоглив® характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Таким образом, эффективность ГК в качестве патогенетической терапии ХГС, продемонстрированная в работах зарубежных авторов, была подтверждена результатами исследования препарата «Фосфоглив®», выполненного в России.

Заключение

Существуют отдельные группы больных ХГС, которым недоступна этиотропная терапия вследствие наличия противопоказаний, побочного действия препаратов, неэффективности и высокой стоимости

лечения, а также ожидания доступных, эффективных и безопасных препаратов. С целью замедления прогрессирования болезни и профилактики развития цирроза печени и ГЦК, таким больным может быть назначено патогенетическое лечение. Основными терапевтическими мишенями такого лечения являются воспаление, оксидативный стресс и фиброгенез, а маркерами эффективности — динамика активности АлАТ и гистологическая картина печени. Глицирризиновая кислота, входящая в состав препарата «Фосфоглив®», может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства такой терапии.

Список литературы

1. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. и др. Проблемы учета заболеваемости и смертности от хронического гепатита С в Российской Федерации. *Здравоохранение*, 2012; 12: 68–74.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013: 176 с.
3. *McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., et al.*; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361 (6):580–93.
4. *Adeel A. Butt and Fasiha Kanwal.*

5. *Boceprevir and Telaprevir in the Management of Hepatitis C Virus–Infected Patients. Reviews of anti-infective agents* 2012; 54:96–104.
6. *Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. and al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22; 358 (9286):958–65.
7. *Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., et al.* Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: updated criteria and assignment web resource. *Hepatology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26744>
8. *Poordad F., McCone Jr. J., Bacon B.R., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S., et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195–206.

9. *Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A.M., Reddy K.R., Bzowej N.H., et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405–16
10. *Schuppan D., Krebs A., Bauer M. et al.* Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death and Differentiation* 2003; 10: 59–67.
11. *Poynard T., Ratziu V., Charlotte F. et al.* Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001 May;34 (5):730–9.
12. *Esteban J.I., Sauleda S., Quer J.* The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48:148–62.
13. *John-Baptiste A., Krahn M., Heathcote J., Laporte A., Tomlinson G.* The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: metaanalysis and meta-regression. *J Hepatol* 2010; 53:245–51.

13. Mathurin P., Moussalli J., Cadranet J.F., et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27:868–72.
14. Ghany M.G., Kleiner D.E., Alter H. et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003 Jan; 124 (1):97–104.
15. Alberti A., Boccardo S., Ferrari A., Benvegna L., Pontisso P., Noventa F., Gatta A. Outcome of initially mild chronic hepatitis C [abstract]. *HEPATOLOGY* 2001; 34:225A.
16. Yano M., Kumada H., Kage M., Ikeda K., Shimamatsu K., Inoue O., Hashimoto E., et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1996; 23:1334–40.
17. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008 Jun; 22 (6):709–24.
18. Yoh T., Nakashima T., Sumida Y., Kakisaka Y., Nakajima Y., Ishikawa H., et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2002 Aug 1; 47 (8):1775–81.
19. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е. Глицирризин в лечении ХВГ. *Клиническая фармакология и терапия* 2000; (4):39–41.
20. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
21. Kase Y., Saitoh K., Ishige A., Komatsu Y. Mechanisms by which Hange-shashin-to reduces prostaglandin E2 levels. *Biol. Pharm. Bull.* 1998 Dec; 21 (12):1277–81.
22. Takei H., Baba Y., Hisatsune A., Katsuki H., Miyata T., Yokomizo K., et al. Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappaB activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. *J. Pharmacol. Sci* 2008 Mar; 106(3):460–8.
23. Matsui S., Matsumoto H., Sonoda Y., Ando K., Aizu-Yokota E., Sato T., et al. Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. *Int. Immunopharmacol* 2004 Dec 15; 4(13):1633–44.
24. Yuan H., Ji W-S., Wu K-X., Jiao J-X., Sun L-H., Feng Y-T. Anti-inflammatory effect of Diammonium Glycyrrhizinate in a rat model of ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol* 2006 Jul 28; 12(28):4578–81.
25. Raphael T.J., Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids ursolic acid and glycyrrhizic acid on the cell-mediated immune responses of metastatic tumorbearing animals. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008; 30(2):243–55.
26. Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A., Brouwer J.T., Schalm S.W. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Mar; 12(3):199–205.
27. Crance J.M., Lévêque F., Biziagos E., van Cuyck-Gandré H., Jovan A., Deloince R. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res* 1994 Jan; 23(1):63–76.
28. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M., Hong Y.Y., Nakao S., Higashiyama R., et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci* 2008 Oct 10; 83(15–16):531–9.
29. van Rossum T.G., Vulto A.G., Hop W.C. et al. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 Nov; 14(11):1093–9.
30. Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A. et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. *J Viral Hepatitis* 2012, 19, 537–46.
31. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M. et al. A Long-Term Glycyrrhizin Injection Therapy Reduces Hepatocellular Carcinogenesis Rate in Patients with Interferon-Resistant Active Chronic Hepatitis C: A Cohort Study of 1249 Patients. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51(3):603–09.

Поражения печени у больных с острыми и хроническими заболеваниями сердца

С. Д. Подымова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Подымова Светлана Дмитриевна – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: vksakharov@mephi.ru.

Цель обзора. Представить современные данные о патогенезе и клинических особенностях поражения печени при острых и хронических заболеваниях сердца.

Основные положения. Основной механизм развития застойной печени — гемодинамические взаимоотношения правого предсердия и печеночных вен. Развивающаяся центральная портальная гипертензия приводит к гипоксии и некрозу гепатоцитов зоны 3. Клинические проявления зависят от предшествующих поражений: алкоголизма, лекарственных воздействий, а также от длительности застоя. Особенностью являются билирубинемические кризы с 3–5-кратным повышением уровня преимущественно прямой фракции билирубина.

Ишемический гепатит характеризуется выраженным повышением активности трансаминаз на фоне некроза печени при быстро развивающемся уменьшении сердечного выброса. Причиной таких нарушений может быть острая левожелудочковая недостаточность или длительный коллапс. Активность аспартат- и аланинаминотрансфераз сыворотки крови быстро повышается после ишемического эпизода и достигает максимума в течение 1–3 дней. Уровень трансаминаз может превы-