

Алкогольная болезнь печени



Е.Ю. Еремина

Е. Ю. Еремина, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гл. внештатный гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Alcoholic liver disease

E. Yu. Eryomina

National Research Mordovian State University n.a. N.P. Ogaryov, Saransk, Russia

Резюме

В статье представлены современные данные о механизмах развития, основных клинических формах алкогольной болезни печени (АБП) и их лечении. Отмечены причины прогрессирования и основные факторы риска развития заболевания.

Ключевые слова: алкогольный стеатоз, гепатит, цирроз, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

Summary

The article represents contemporary data on the illness development mechanisms, the main disease manifestation forms and the treatment methods of the alcoholic liver disease. It also covers the disease progression reasons and the main risk factors.

Key words: alcoholic steatosis, hepatitis, cirrhosis, pathogeny, clinical picture, diagnostics, treatment.

Негативное воздействие алкоголя на организм человека многообразно и затрагивает практически все органы и системы. Но основная токсическая нагрузка приходится на печень, где метаболизируется 75–98% поступившего в организм алкоголя. В структуре смертности населения от болезней органов пищеварительной системы алкогольная болезнь печени (АБП) занимает лидирующее положение, встречаясь преимущественно у лиц трудоспособного возраста. Выделяют три основных клинико-морфологических варианта или формы АБП – стеатоз, гепатит и цирроз печени, протекающие как изолированно, так и в сочетании друг с другом. В большинстве случаев они представляют собой последовательно формирующиеся стадии развития АБП.

Вместе с тем на любой стадии, особенно после тяжелых запоев, могут развиваться эпизоды острого алкогольного гепатита (или обострения хронически протекающего алкогольного гепатита), ускоряющие, как правило, прогрессирование заболевания. Они могут развиваться на любой стадии АБП, но особенно тяжело протекают после алкогольных эксцессов на фоне уже сформировавшегося ЦП.

В зависимости от преобладающей симптоматики в отечественной литературе выделяются несколько вариантов острого алкогольного ге-

патита (ОАГ) – желтушный, холестатический, фульминантный. Чаще всего встречается желтушный вариант ОАГ, характеризующийся разной степенью выраженности астеническим, диспепсическим синдромами, анорексией, болями в правом подреберье и эпигастрии, похуданием, желтухой, не сопровождающейся кожным зудом, лихорадкой, гепатомегалией.

Клиника не ограничивается печеночной симптоматикой. Как правило, развивается полиорганное алкогольассоциированное поражение, включающее признаки токсической полинейропатии, энцефалопатии, кардиопатии, панкреатита, гастропатии, нефропатии и др. Часто развиваются бактериальные инфекции (пневмония, абсцесс легких, пиелонефрит, септицемия и др.), асцит. Лабораторные показатели характеризуются лейкоцитозом с нейтрофилезом и палочкоядерным сдвигом, повышением СОЭ, макроцитарной или гемолитической анемией, гипербилирубинемией. Отмечается повышение активности сывороточных аминотрансфераз, преимущественно аспарагиновой (АСТ), уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), снижение содержания в крови альбумина, удлинение протромбинового времени. Сам по себе факт развития ОАГ имеет неблагоприятное про-

гностическое значение, поскольку при продолжении употребления алкоголя смертность в течение года составляет порядка 30%, а в течение 5 лет – 60% [1].

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2012) отмечена нецелесообразность применения термина «острый алкогольный гепатит». Авторами рекомендаций он расценивается как обострение алкогольного гепатита, имеющего хроническое течение. Для определения лечебной тактики выделены две формы алкогольного гепатита – тяжелая и нетяжелая. Группа тяжелого алкогольного гепатита характеризуется высоким риском ранней летальности (в течение 1–2 месяцев после госпитализации) и требует более активной терапевтической тактики [2].

О тяжелой форме алкогольного гепатита свидетельствуют (табл. 1):

- индекс Мэддрея (the modified Maddrey's Discriminant Function, MDF), $MDF > 32$;
- шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease) – модель конечной стадии заболевания печени, $MELD > 18$. Повышение индекса MELD на 2 балла и более за первую неделю – предиктор летальности в данную госпитализацию;
- шкала алкогольного гепатита Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score, GAHS), $GAHS > 8$;

Таблица 1

Прогностические шкалы и индексы, используемые для оценки степени тяжести алкогольного гепатита и высокого риска ранней смертности

Шкала	Билирубин	ПВ / МНО	Креатинин / мочевины	Лейкоциты	Возраст	Альбумин	Изменение билирубина с 0-го по 7-й день
Maddrey	+	+	–	–	–	–	–
MELD	+	+	+	–	–	–	–
GAHS	+	+	+	+	+	–	–
ABIC	+	+	+	–	+	+	–
Lille	+	+	+	–	+	+	+

- шкала ABIC (Age, Bilirubin, INR [МНО], Creatinin), ABIC > 9,0;
- наличие печеночной энцефалопатии [3].

Гистологическая картина ткани печени при алкогольном гепатите характеризуется сочетанием крупнокапельного стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов (признак повреждения клеток), фокального некроза, а также инфильтрацией печеночной дольки преимущественно нейтрофилами. Визуализируются тельца Мэллори, при электронной микроскопии можно выявить гигантские митохондрии, можно обнаружить фиброз различной степени выраженности с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон, нередко внутрипеченочный холестаз [2].

Для формулировки диагноза АБП в соответствии с МКБ-10 используют следующие коды:

- K70.0. Алкогольная жировая дистрофия печени (стеатоз);
- K70.1. Алкогольный гепатит;
- K70.2. Алкогольный фиброз и склероз печени;
- K70.3. Алкогольный цирроз печени;
- K70.4. Алкогольная печеночная недостаточность;
- K70.9. Алкогольная болезнь печени неуточненная.

Считается, что при употреблении алкоголя в гепатотоксичных дозах выраженный фиброз и цирроз печени формируются у 10–20% пациентов [4]. К сожалению, на практике не всегда возможно осуществить прогнозирование исходов первичного повреждения печени, ассоциированного с приемом алкоголя. У части пациентов, длительно злоупотребляющих алкоголем, отказ от употребления алкоголя может привести к редукции функциональных и морфологических изменений печени

вследствие значительных компенсаторных возможностей органа. У другой группы больных АБП быстро прогрессирует до стадии цирроза печени, подчас минуя стадию гепатита, в результате прямого фиброгенного действия алкоголя и его метаболитов. Прогрессирование хронического алкогольного гепатита до стадии цирроза возможно и при прекращении употребления алкоголя вследствие присоединения аутоиммунной деструктивной реакции. Есть пациенты, у которых заболевание протекает в виде эпизодов обострения алкогольного гепатита (или острого алкогольного гепатита) на фоне или после алкогольных эксцессов, причем длительное время без формирования цирроза печени. Причиной подобного разнообразия вариантов течения АБП являются множество генетических, средовых и индивидуальных факторов, определяющих ее развитие и прогрессирование.

Длительное время считалось, что основным фактором, определяющим развитие АБП, является систематическое (ежедневное) многолетнее употребление алкоголя в гепатотоксических дозах, превышающих 40–80 г этилового спирта в сутки для мужчин и 20 г для женщин [5]. В настоящее время признано, что безопасной дозы алкоголя в плане формирования АБП не существует. В этой связи Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) предложено разграничение понятий «опасное употребление алкоголя», «вредное употребление алкоголя», «эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах» и «алкогольная зависимость». Опасным считается уровень употребления алкоголя, который увеличивает риск неблагоприятных событий при условии сохранения сложившихся привычек употребления алкоголя [6]. Вероятность негативного прогноза

для здоровья пациента связывают с потреблением более одной стандартной порции алкоголя (10 г этанола, эквивалентного 25 г 40%-ной водки, 100 г 9–11%-ного сухого вина или 200 г 3–5%-ного пива) в день [6].

Критерием вредного употребления алкоголя считается реальное причинение вреда здоровью (физическому или психическому), не зависящее напрямую от дозы и длительности употребления алкоголя [6]. Эпизодическим употреблением алкоголя в больших количествах считается более 60 г чистого спирта, употребленного за сутки [4].

В развитии и прогрессировании АБП имеет значение гендерный фактор. Установлено, что женщины более чувствительны к токсическому воздействию алкоголя. Алкогольное повреждение печени развивается у женщин при меньших дозах потребляемого алкоголя, за более короткий период и протекает тяжелее, чем у мужчин. Летальность от цирроза печени у женщин также выше. Это, во-первых, связано с тем, что у женщин значительно более низкая, чем у мужчин, активность желудочной алкогольдегидрогеназы, ограничивающей попадание этанола в печень через портальную систему. Поэтому практически весь этанол, поступающий в организм женщины, метаболизируется в печени. Во-вторых, более высокий риск развития АБП у женщин обусловлен гормональными факторами. Под влиянием эстрогенов купферовские клетки женщин более чувствительны к эндотоксинам, транспорт которых через кишечную стенку на фоне приема алкоголя существенно возрастает. Приводятся данные о роли эстроген-связанных рецепторов как транскрипционных регуляторов печеночных CYP1 рецепторов, управляющих индуцированным алкоголем окислительным стрессом

и повреждением печени в результате индукции микросомальной монооксигеназы CYP2E1 [7].

Частота развития АБП связана с этнической принадлежностью, опосредованной генетическим полиморфизмом метаболизирующих этанол ферментов [8]. Дефицит алкогольдегидрогеназы обнаруживается у 50 % людей азиатской расы, что объясняет плохую переносимость ими этанола. Высокий риск АБП наблюдается также у лиц с неизменной или даже высокой активностью алкогольдегидрогеназы, но низкой активностью ацетальдегиддегидрогеназы [9]. Генетическим полиморфизмом ферментных систем, метаболизирующих алкоголь, определяется и скорость его элиминации, которая у разных людей различается по меньшей мере в три раза [10]. Прогрессированию АБП может способствовать нарушение питания, прежде всего хронический дефицит белка, витаминов и минералов, свойственный пациентам, злоупотребляющим алкоголем [11]. Имеют значение также инфицирование гепатотропными вирусами и ожирение [12, 13], а также применение лекарственных препаратов, метаболизм которых осуществляется ферментными системами печени [14.]. На фоне употребления алкоголя повышается чувствительность ферментных систем печени к лекарственным препаратам и их метаболитам, что может приводить к токсическому поражению печени или усугублять его. Некоторые лекарственные препараты (аспирин, антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов) уменьшают активность желудочной алкогольдегидрогеназы, повышая тем самым функциональную нагрузку на печеночную систему элиминации алкоголя.

Значительную роль в развитии и прогрессировании АБП, в том числе и после прекращения употребления алкоголя, играют иммунные факторы. Продукты метаболизма этанола способствуют сенсibilизации Т-клеток с образованием большого количества цитотоксических Т-лимфоцитов. В результате взаимодействия иммунокомпетентных клеток высвобождается значительное количество провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) и тумор-некротизирующего фактора альфа (ТНФ-α). Установлено, что уровень циркулирующих в крови

ТНФ-α и растворимых рецепторов к ТНФ-α коррелирует с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания [5]. Высокая концентрация ТНФ-α и ИЛ посредством стимуляции продукции активных форм кислорода и оксида азота способствует повреждению гепатоцитов, персистенции воспалительного процесса в печени, а также развитию холестаза, ускоряющему формирование фиброза печени [15]. Дополнительным фактором, стимулирующим продукцию провоспалительных цитокинов, развитие локальной и системной воспалительной реакции, служит ассоциированное с употреблением алкоголя повышение проницаемости кишечной стенки и транслокация кишечных бактерий и эндотоксинов в мезентериальный кровоток. Нарушение гуморального иммунитета при АБП характеризуется повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов, особенно IgA, который откладывается в стенке печеночных синусоидов, а также формированием аутоиммунных реакций на алкогольный гиалин и ацетальдегидбелковые комплексы. Именно с развитием аутоиммунных реакций может быть связано прогрессирование АБП у пациентов, прекративших прием алкоголя [16]. Таким образом, АБП развивается в результате прямого токсического эффекта этанола, воздействия токсичных продуктов его метаболизма на фоне влияния многообразных генетических и иммунных механизмов [4].

Основные этапы патогенеза АБП включают компенсаторно-приспособительные реакции (адаптивную гепатомегалию и функциональные перестройки), жировую дистрофию печени с фиброзом или без него, перивенулярный и перипеллюлярный фиброз, некротические процессы, нарушение иммунологических реакций, замедление процессов регенерации и стимуляцию коллагеногенеза, составляющие основу хронического алкогольного гепатита и цирроза печени.

Адаптивная алкогольная гепатопатия представляет собой начальную стадию АБП. Она протекает бессимптомно или с умеренными болями в правом подреберье, обусловленными гепатомегалией. Возможно повышение активности сывороточной ГГТП. Гистологическая картина ха-

рактеризуется гипертрофией гладкого эндоплазматического ретикулула, увеличением количества пероксисом и гигантскими митохондриями в цитоплазме гепатоцитов. Алкогольиндуцированная гипертрофия гладкого эндоплазматического ретикулула способствует усилению продукции печенью липопротеидов и гепатотоксичного ацетальдегида, что посредством многочисленных структурных и функциональных перестроек приводит к жировой дистрофии и дегенеративным изменениям гепатоцитов. Обычно на данном этапе у больных наблюдается повышение толерантности к высоким дозам алкоголя, а также изменение метаболизма некоторых лекарственных препаратов.

Небольшое количество эпизодически принимаемого этанола может быть полностью метаболизировано до ацетальдегида под влиянием печеночной алкогольдегидрогеназы, локализующейся в цитозоле гепатоцитов, и микросомальной этанолокислительной системы, расположенной в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулула. Печеночная алкогольдегидрогеназа метаболизирует этанол, если его тканевая концентрация не превышает 10 ммоль/л (50 мг/дл). Систематическое употребление алкоголя снижает активность алкогольдегидрогеназы и повышает уровень его основного токсического метаболита – ацетальдегида. При тканевой концентрации этанола выше 10 ммоль/л (50 мг/дл) основную роль в его метаболизме принимает на себя система микросомального окисления. Она является компонентом цитохрома P-4502E1 (CYP2E1) и обладает способностью влиять на метаболизм других соединений, таких как ацетаминофен, нитрозамины и т. д. Длительное употребление алкоголя стимулирует продукцию CYP2E1, что, по-видимому, приводит к более быстрой элиминации этанола у хронических алкоголиков и прогрессированию поражения печени. Индукция микросомальной этанолокислительной системы приводит к образованию из эндогенных субстратов потенциально канцерогенных соединений и повышает гепатотоксичность экзогенных веществ.

Таблица 2
Частота прогрессирования АБП и НАЖБП до цирроза печени [17, 18]

	АБП	НАЖБП
Прогрессирование воспаления и фиброза, %	20–40	10–20
Частота прогрессирования стеатоза печени до цирроза (в год), %	1,0–3,1	0,0–2,5
Частота прогрессирования стеатогепатита до цирроза печени (в год), %	3,2–12,2	1,3–3,5

Таблица 3
Анкета-опросник CAGE

11	Чувствовали ли Вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков?
22	Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют Ваше злоупотребление спиртными напитками?
33	Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя?
44	Трудно ли Вам проснуться на следующий день после приема алкоголя?

На втором этапе ацетальдегид окисляется до уксусной кислоты, которая затем превращается в ацетилкофермент А. Окисление этанола до ацетальдегида сопровождается переносом водорода этанола на никотинамидеин-динуклеотид (НАД⁺) и образованием восстановленного НАД (НАДН₂), изменяющего окислительно-восстановительный потенциал гепатоцита. Это способствует увеличению синтеза печенью жирных кислот и снижению их β-окислению в митохондриях, повышению содержания в гепатоцитах триглицеридов и субстратов для их синтеза, накоплению нейтрального жира гепатоцитах, синтезирующегося из жирных кислот, глюкозы и этанола (как экзогенного, так и эндогенного, образующегося в результате сбраживания углеводов кишечной микрофлорой).

В трансформации стеатоза печени в гепатит, а также в персистенции гепатита существенная роль принадлежит избыточному бактериальному росту в кишечнике, способствующему эндотоксемии, продукции провоспалительных цитокинов и активации клеток Купфера. Активация перекисного окисления липидов с образованием и накоплением активных форм кислорода и большого количества высокотоксичных ксенобиотиков вызывает нарушение работы электронно-транспортной цепи митохондрий, тканевую гипоксию, стимулирует фибробласты и соответственно синтез коллагена и развитие фиброза печени. Продукты перекисного окисления липидов потенцируют прямое воздействие этанола на фосфолипиды мембран гепатоцитов, цитокиногенез (интерлейкины -1 и -6, ТНФ-α), подавляют репарацию ДНК, активируют компоненты

комплемента, вызывая воспалительные реакции в печени и усиливая ее окислительное повреждение.

Таким образом, при систематическом употреблении больших доз этанола в результате образования токсических веществ параллельно с жировой дистрофией гепатоцитов формируются некрозы паренхимы печени, главным образом в зоне центральных вен (центролобулярные некрозы), и мезенхимально-воспалительная реакция, ответственные за прогрессирующее течение заболевания с высокой степенью вероятности развития фиброза (преимущественно перивенулярного). Перивенулярный фиброз способствует развитию ишемических некрозов, коллабированию печеночных долек, образованию соединительнотканых септ, развитию и прогрессированию внутриспеченочного холестаза, формированию цирроза печени и портальной гипертензии при АБП.

Алкогольное поражение печени обычно протекает без отчетливой клиники. К тому же пациенты, как правило, скрывают патологическое пристрастие к употреблению алкоголя или же не вполне адекватно оценивают роль алкоголя в развитии заболевания. В этой связи диагностика АБП и ее клиноморфологических вариантов может быть затруднена в силу субъективных и объективных факторов. Особенную сложность может представлять дифференциальная диагностика АБП и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Тем не менее выяснение связи поражения печени с употреблением алкоголя имеет существенное значение в силу ряда причин и прежде всего исходя из нюансов лечебной тактики

и различной частоты прогрессирования до цирроза печени (табл. 2).

В силу данных обстоятельств у всех пациентов с признаками поражения печени следует обращать внимание на признаки систематического злоупотребления алкоголем, такие как увеличение околоушных слюнных желез, недостаточность питания, саркопения, контрактура Дюпюитрена, симметричная периферическая нейропатия и др. Для выявления связи имеющихся признаков поражения печени с употреблением алкоголя, помимо сбора анамнеза, используются опросники CAGE (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) (табл. 2) и AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) (табл. 3).

Каждому положительному ответу на вопрос присваивается балл. Два набранных балла и более указывают на скрытое или явное пристрастие к алкоголю (чувствительность теста – 66 %, специфичность – 91,4 %).

ВОЗ интерпретирует результаты следующим образом:

- число баллов 8 или более (у женщин – 7 баллов): высокая вероятность опасного или вредного употребления алкоголя (чувствительность – 77 %, специфичность – 76 % для мужчин; чувствительность – 86 %, специфичность – 74 % для женщин);
- 20 баллов и выше: признак наличия или высокого риска развития алкогольной зависимости, что требует проведения дальнейшей прицельной диагностики алкогольной болезни печени (см. рис.) (чувствительность – 84 %, специфичность – 76 % для мужчин; чувствительность – 88 %, специфичность – 76 % для женщин) [19].

С целью уточнения этиологии стеатогепатита клиникой Мейо (Mayo Clinic, США) предложен индекс ANI «алкоголь – не алкоголь». В формулу для его расчета входят индекс массы тела, пол, средний объем эритроцитов, соотношение АСТ/АЛТ. Калькулятор расчета ANI представлен на сайте клиники (www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html). При положительном значении ANI с высокой вероятностью выставляется диагноз АБП.

Таблица 3
Анкета-опросник AUDIT

Вопросы	Баллы				
	0	1	2	3	4
1. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	Никогда	Раз в месяц или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 раза в неделю или чаще
2. Сколько стандартных порций напитков, содержащих алкоголь, Вы выпиваете в типичный день, когда пьете?	1 или 2	3 или 4	5 или 6	7 или 9	10 или больше
3. Как часто Вы за один случай выпиваете шесть или более порций?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
4. Как часто за последний год у Вас бывало, что Вы не могли остановиться, начав пить?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
5. Как часто за последний год из-за выпивки Вы не делали того, что от Вас обычно ожидалось?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
6. Как часто за последний год Вам необходимо было выпить с утра, чтобы прийти в себя после того, как вы много пили накануне?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
7. Как часто за последний год у Вас было чувство вины или угрызений совести после выпивки?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить, что было накануне вечером, из-за того, что выпивали?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
9. Получали ли Вы или кто-нибудь другой травму в результате того, что выпивали?	Нет	–	Да, но не за последний год	–	Да, за последний год
10. Случалось ли, что Ваш родственник, друг, врач или какой-либо другой медицинский работник высказывали озабоченность по поводу Вашего употребления алкоголя или предлагали Вам пить меньше?	Нет	–	Да, но не за последний год	–	Да, за последний год

В анализах крови у пациентов с АБП могут быть выявлены макроцитоз, повышение активности ГГТП, аминотрансфераз, преимущественно аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ), повышение значения коэффициента де Ритиса > 1 . При развитии выраженной функциональной недостаточности печени наблюдаются снижение концентрации сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения. Для подтверждения факта систематического злоупотребления алкоголем в клинической практике применяют метод выявления ацетальдегидмодифицированного гемоглобина, а также углеводно-дефицитный (десалинированный) трансферрин, повышение концентрации которого в крови происходит при ежедневном приеме 50–80 г и более этанола в сутки на протяжении 1–2 недель (давностью не более 2–3 недель) [4]. Для диагностики фиброза печени могут быть использованы неинвазивные (эластография, комбинации показателей сыворотки крови [диагностические тесты FibroTest, FibroSpect, Hepascore, Fibrometer, AshTest]) и инвазивные (биопсия печени) методы [1].

В лечении пациентов с АБП принципиальное значение имеет отказ от алкоголя. На стадии алкогольного стеатоза и даже алкогольного гепатита выполнение только этого условия на стадии стеатоза и гепатита может приводить к постепенному обратному развитию патологических изменений в печени [2]. Однако лишь 24 % пациентов способны полностью отказаться от алкоголя, а 81 % не способны к воздержанию от алкоголя более года [20]. Поэтому параллельно с подходом, предполагающим полное воздержание от алкоголя, внедряется концепция уменьшения его потребления как цель терапевтического воздействия. Тем не менее при тяжелых формах поражения печени речь может идти только о полном отказе от алкоголя [2].

Диета [1] пациентов со всеми формами АБП должны быть полноценной, калорийной (более 2000 ккал в сутки), богатой белками (1,0–1,5 г на кг массы тела, но при отсутствии печеночной энцефалопатии), с повышенным содержанием витаминов группы В, витамина Е, фолиевой и липоевой кислот, а также микроэлементов (цинка, магния, селена). Для пациентов с острой

энцефалопатией количество белка ограничивается до 20 г в день до улучшения состояния с постепенным его увеличением в пищевом рационе как минимум до 0,5 г/кг в день. Для больных, находящихся в коме, отказывающихся есть или продолжающих употреблять алкоголь до развития комы, белки на некоторое время полностью исключаются, по показаниям применяется нутритивная поддержка (энтеральное, парентеральное или смешанное питание) [21].

Медикаментозная терапия пациентов с различными вариантами АБП включает [1, 2, 4]:

- кортикостероиды (при тяжелом алкогольном гепатите [индекс Мэддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 , GASH ≥ 8], энцефалопатии, при отсутствии противопоказаний);
- пентоксифиллин *per os* 1200 мг в сутки для снижения риска гепаторенального синдрома;
- препараты разных групп, объединенные термином «гепатопротекторы» (метадоксил, адеметионин, УДХК, силимарин, ЭФЛ, растительные и комбинированные гепатопротекторы), дезинтоксикационную терапию;

- витамины (тиамин, пиридоксин, никотиновую кислоту, кобаламин, фолиевую кислоту, аскорбиновую кислоту, витамины А, Е и К);
- микроэлементы (калий, магний, цинк);
- антиоксиданты;
- терапию по индивидуальным показаниям (гипоаммониемические, антибактериальные средства и др.);
- терапию, направленную на коррекцию неврологических расстройств и изменений в психоэмоциональной сфере (чаще в рамках абстинентного синдрома), трофологического статуса (белковых, электролитных нарушений), кардиальной дисфункции, лечение сопутствующей патологии (панкреатит, гастропатии).

При тяжелом течении ОАГ (тяжелом алкогольном гепатите) могут быть показаны методы экстракорпоральной детоксикации (альбуминовый диализ, МАРС [молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система]) и трансплантация печени.

Основными клиническими критериями эффективности лечения больных с хроническими формами АБП и, в частности, хроническим алкогольным гепатитом, являются уменьшение клинических проявлений заболевания и нормализация биохимических показателей функции печени. Принципиально важным моментом является направление терапии, предусматривающее коррекцию воспалительно-дистрофических изменений в печени и предотвращение прогрессирования фиброза печени. Для этого требуется длительная медикаментозная терапия, направленная на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования АБП, при обязательном условии прекращения или существенного ограничения употребления алкоголя.

Широким спектром действия на разнообразные патогенетические механизмы формирования АБП обладает УДХК (Урсосан), являющийся базисным при всех вариантах течения заболевания, за исключением декомпенсированного цирроза печени [22]. К доказанным эффектам УДХК (степень доказательности А-В) относятся

цитопротективный (гепатопротекторный), антихолестатический, антифибротический, противовоспалительный, иммуномодулирующий, холеретический, холелитический, гипохолестеринемический и антиоксидантный, а также способность препарата регулировать апоптоз [23–29].

Гепатопротекторный эффект УДХК опосредован стабилизацией клеточных мембран гепатоцитов и холангиоцитов, что делает их невосприимчивыми к повреждающему действию токсичных желчных кислот и продуктов метаболизма этанола [30].

Наиболее отчетливо клинический эффект УДХК проявляется при холестатических формах АБП. Клиническое исследование по изучению эффективности урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана) в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени установило, что у всех больных на фоне 24-недельной терапии с применением Урсосана в дозе 13–15 мг/кг в сутки отмечалась положительная динамика клинико-лабораторных и морфологических данных [31]. Механизм антихолестатического эффекта УДХК заключается в стимуляции выведения токсичных желчных кислот из гепатоцитов ферментативным путем за счет активации α -протеинкиназы [23]. Кроме того, УДХК ингибирует всасывание токсичных желчных кислот в подвздошной кишке, уменьшая тем самым их количество в общей энтерогепатической циркуляции, а также регулирует каналикулярный транспорт желчных кислот, что приводит к снижению их концентрации в ткани печени. УДХК ингибирует важнейший фермент синтеза холестерина в печени ГМК-КоА-редуктазу, за счет чего реализуется ее эффект при алкогольном стеатозе печени.

Оптимальная доза УДХК (Урсосана) при АБП составляет 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Курс лечения обычно продолжается от 3 до 6 месяцев, но при необходимости может быть пролонгирован на более длительный срок. Прием Урсосана можно сочетать с другими гепатопротекторами и, по показаниям, с глюкокортикоидами.

В исследованиях, посвященных анализу эффективности УДХК при АБП, было показано, что применение УДХК приводит к улучшению пока-

зателей функции печени, в частности печеночных ферментов и билирубина [23, 32–34]. Описан положительный клинический эффект УДХК у пациентов с хроническим гепатитом алкогольной этиологии, проявляющийся уменьшением выраженности астенического и диспептического синдромов, кожного зуда, снижением активности АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы и содержания общего билирубина в сыворотке крови [35]. У пациентов с алкогольным гепатитом и фиброзом печени применение препарата УДХК на фоне диеты и алкогольной абстиненции приводит к значимому улучшению клинических и лабораторно-инструментальных показателей, препятствует дальнейшему прогрессированию фиброза печени, улучшает качество жизни и психологический статус [36, 37]. Положительное влияние УДХК на биохимические показатели отмечено у пациентов с циррозом печени алкогольного генеза [23, 34]. Было показано, что у пациентов с алкогольным циррозом печени на фоне полного отказа от употребления алкоголя и приема УДХК выявлено достоверное снижение показателей холестаза и цитолиза, а также значимое уменьшение плотности печени, по данным ультразвуковой эластографии [37].

Применение Урсосана оправдано у пациентов с АБП, имеющих сопутствующую патологию билиарного тракта, в том числе билиарный сладж и желчно-каменную болезнь. Результаты многочисленных исследований показали, что назначение УДХК способствует ликвидации отека стенки желчного пузыря и исчезновению осадка (сладжа) в его полости. Холелитическое действие препарата связано с увеличением растворимости холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов. УДХК снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот. Больным АБП с сопутствующей желчно-каменной болезнью назначают УДХК в дозе 10 мг/кг в сутки однократно вечером перед сном. Длительность лечения колеблется от 6 до 12 месяцев при непрерывном приеме препарата. Независимо от наступления литолитического эффекта, терапия УДХК ослабляет выраженность болевого синдрома, умень-

УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе **500 мг**

Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА



УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан®.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

PRO.MED.CS
Praha a.s.

WWW.URSOSAN.RU

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ.

** Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2019

П N016302/01 от 26.02.2010

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

шает вероятность развития острого холецистита и рецидивов хронического панкреатита. Лечение проводят под контролем состояния камней, по данным УЗИ, каждые 3–6 месяцев.

Важным свойством УДХК при АБП является ее способность подавлять активность провоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1, -2, -4, -6), ФНО-α, интерферона-γ, снижать уровень перекисного окисления липидов и стимулировать антиоксидантную защиту [23, 24, 28, 38]. Это позволяет успешно использовать УДХК в патогенетической терапии АБП, сочетающейся с вирусными гепатитами.

В экспериментальной модели показано, что назначение УДХК предотвращало повреждение мембран митохондрий и уменьшало этанолоиндуцированный стеатоз в культурах клеток [27]. Антиапоптотический эффект УДХК связан с угнетением митохондриального пути апоптоза за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки с последующим образованием апоптосомы [38].

В исследовании D. Ciocan *et al.* [39] было установлено, что у пациентов с алкогольным циррозом печени наблюдаются специфические изменения пула желчных кислот со сдвигом в сторону более гидрофобных и токсичных видов, которые могут быть ответственны за специфические изменения микробиоты, которая, в свою очередь, усугубляет изменение пула желчных кислот, трансформируя первичные во вторичные желчные кислоты, что приводит к порочному циклу. Выраженность изменений зависит от тяжести АБП. УДХК повышает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник и уменьшает их локальную концентрацию в тканях печени [29]. Холеретический эффект УДХК обусловлен конкурентным замещением токсичных гидрофобных желчных кислот в общем их пуле на гидрофильную УДХК [40]. Учитывая сигнальную роль желчных кислот в регуляции углеводного обмена и жировом перерождении печени [41], представляется обоснованным дополнительное изучение эффектов УДХК в отношении инсулинорезистентности и стеатоза печени.

Таким образом, УДХК оказывает многоплановое действие на основные печеночные синдромы, наблюдающиеся у пациентов с АБП, – цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный, что позволяет рассматривать ее в качестве базисного патогенетического препарата для длительной терапии основных форм заболевания.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (6): 20–40.
- European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J. Hepatol. 2012; 57 (2): 399–420.
- Srikureja W., Kyulo N.L., Runyon B.A., Hu K.Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J. Hepatol. 2005; 42: 700–706.
- EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J. Hepatol. 2018; 69: 154–181.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и соавт. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016: 43–54.
- Niamh Fitzgerald. Краткое профилактическое консультирование в отношении употребления алкоголя: учебное пособие ВОЗ для первичного звена медико-санитарной помощи (русскоязычная версия) / ВОЗ. 2017 [электронный ресурс] www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2017/who-alcohol-brief-intervention-training-manual-for-primary-care-2017.
- Kim D.K., Kim Y.H., Jang H.H. Estrogen-related receptor γ controls hepatic CB1 receptor-mediated CYP2E1 expression and oxidative liver injury by alcohol. Gut. 2013; 62 (7): 1044–1054.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтера; 2007: 85–118.
- Кибитов А.О., Анохина И.П. Этиология и патогенез нарколологических заболеваний: критическая роль генетических факторов. Вопросы наркологии. 2017; 2–3: 42–85.
- Bosron W.F., Ehrig T., Li T.K. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. Sem Liver Dis 1993; 13: 26–38.
- Яковлева Л.М., Леженина С.В., Маслова Ж.В. Изучение всасывательной функции кишечника на экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации. Казанский медицинский журнал. 2012; 93 (3): 499–502.
- Wheeler M. Ethanol and HCV-induced cytotoxicity: the perfect storm. Gastroenterology, 2005; 128: 232–4.
- Joshi K., Kohli A., Manch R., Gish R. Alcoholic liver disease: High risk or low risk for developing hepatocellular carcinoma? Clin. Liver Dis. 2016; 20: 563–580.
- Chan L.N., Anderson G.D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). Clin Pharmacokinet. 2014; 53 (12): 1115–36.
- Kono H., Rusyn I., Yin M. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. J Clin Invest. 2000; 106: 867.
- Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Ч. 1. Архив внутренней медицины. 2012; 6 (8): 50–54.
- Mathurin P., Beuzin F., Louvet A *et al.* Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25: 1047–1054.
- Deleuran T., Grønbaek H., Vilstrup H., Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic

pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35 (11): 1336–1342.

- Stauf K., Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. World J Gastroenterol. 2016; 22 (14): 3725–3734.
- Miller W.R., Walters S.T., Bennett M.E. How effective is alcoholism treatment in the United States? J Stud Alcohol. 2001; 62: 211–20.
- Merve Guney, Metin Basaranoglu Nutrition in Patients with Alcoholic Liver Disease: A Comprehensive Review. Gastroenterology and Digestive System. 2019; 7 (1): 1–8.
- Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Ч. 2. Архив внутренней медицины. 2013; 1 (9): 60–63.
- Plevris J.N., Hayes P.C., Bouchier I. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991; (3): 653–656.
- Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. Adv Med Sci. 2006; 51: 54–59.
- Hamed R., Ahmed H. Effect of ursodeoxycholic (UDCA) acid on fibrogenesis markers in alcoholic liver disease in man. Hepatology J Liver. 2017; 6 (2): Suppl.: 70.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. Врач. 2012; 10: 52–55.
- Neuman M.G., Cameron R.G., Shear N.H. *et al.* Effect of tauroursodeoxycholic and ursodeoxycholic acid on ethanol-induced cell injuries in the human Hep G2 cell line. Article Gastroenterology. 1995; 109: 555–563.
- Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в клинической практике. Медицинский совет. 2010; 1–2: 10–1.
- Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. Consilium Medicum. 2008; 6 (7): 460–3.
- Okada K., Shoda J., Tagichi K. *et al.* Ursodeoxycholic acid stimulates nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2008; 295 (4): G735–47.
- Широкова Е.Н., Кузнецова Е.А., Маевская М.В. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом. РЖГГК. 2007; 3: 52–58.
- Bellentani S. *et al.* Ursodeoxycholic acid (UDCA) in chronic hepatitis: A double-blind multicenter clinical trial. Gastroenterol. 1991; 100: A719.
- Lirussi F. *et al.* Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of alcoholic patients: influence of hepatitis C virus (HCV) infection. J. Hepatol. 1992; 16 (Suppl. 1): S99.
- Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyltoxic hepatopathy. Clin. Ter. 2002; 5 (153): 305–7.
- Маевская М.В., Буеверов А.О. Клинические варианты алкогольной болезни печени. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2006; 2: 9–13.
- Маев И.В., Еремин М.Н., Каракозов А.Г. и др. Монотерапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты или эссенциальными фосфолипидами у больных алкогольным гепатитом. Врач. 2013; 7: 1–12.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стркова Н.Ю. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. Клин перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 4: 43–48.
- Amari J., Viana R., Ramalho R. *et al.* Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. J. Lipid Res. 2009; 50 (9): 172134.
- Ciocan D., Voican C.S., Wrzosek L. *et al.* Bile acid homeostasis and intestinal dysbiosis in alcoholic hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 48 (9): 961–974.
- Надинская М.Ю. Исследование применения УДХК в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. Consilium Medicum. 2003; 6: 318–22.
- Trauner M., Claudel T., Fickert P., Moustafa T., Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. Dig Dis. 2010; 28 (1): 220–4.

