

Е.Ю. Еремина*

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», кафедра пропедевтики внутренних болезней, директор гастроэнтерологического центра, г. Саранск

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 2

Резюме

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

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

Abstract

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.

АБП — алкогольная болезнь печени, АЦП — алкогольный цирроз печени, ПГ — портальная гипертензия, УДХК — урсодеоксихолевая кислота, АС — алкогольный стеатоз, АГ — алкогольный гепатит, ВГ — вирусный гепатит, ИФН — интерферон, ЛС — лекарственное средство, БАД — биологически активная добавка.

Начало статьи читайте в № 8 журнала «Архивъ внутренней медицины» с. 50–54

Алкогольный цирроз печени

В развитии АЦП важным патогенетическим фактором, наряду с воспалительно-некротическими изменениями, является перипеченочный и перисинуоидальный фиброз. АЦП в начальной стадии обычно микронодулярный. Формирование узлов происходит относительно медленно вследствие ингибирующего действия алкоголя на регенерацию печени. Признаки активного воспаления могут отсутствовать, что свидетельствует о развитии цирроза через стадию перивенулярного фиброза. Характерно усиленное отложение железа в печени, обусловленное повышенным всасыванием его в кишечнике, высоким содержанием в некоторых спиртных напитках, гемолизом или портокавальным шунтированием. На поздних стадиях АЦП может приобретать черты макронодулярного, что ассоциировано с повышением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Для АЦП характерно раннее развитие ПГ со спленомегалией, асцитом, варикозным расширением вен пищевода и кровотечением из них. Быстрое прогрессирование цирроза печени может стать следствием атак острого алкогольного гепатита. У больных нередко обнаруживается инфекция, вызванная гепатотропными вирусами, существенно ухудшающая прогноз.

Клиническая симптоматика АЦП вариабельна и зависит от степени нарушения функций печени, выраженности внутрипеченочного холестаза, ПГ, активности и стадии цирроза. В начальной стадии больных беспокоят метеоризм, чувство тяжести в верхней половине живота, астенизация, потеря массы тела, общая слабость, анорексия, желтуха. Для развернутой стадии характерен *habitus polatoris*: расширение сосудистой сети на коже носа и склер, увеличение околоушных желез, атрофия мышц плечевого пояса, множественные сосудистые звездочки большого размера, располагающиеся полями, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, атрофия яичек, выраженная гепатомегалия. Возможны повышение температуры тела, ознобы, носовые и пищеводно-желудочные кровотечения, снижение диуреза, анемия. Гепаталгия для АЦП не характерна. Ее появление может быть обусловлено развитием острого алкогольного гепатита, билиарной патологией или панкреатитом. Стойкий болевой синдром в области печени требует исключения цирроза-рака.

Ранними признаками АЦП являются ПГ, отечно-асцитический синдром и энцефалопатия смешанного генеза вплоть до развития печеночной комы. Кровотечение резко ухудшает течение АЦП. Часто именно после кровотечения развивается асцит, прогрессирует печеночная недостаточность и энцефалопатия.

Из лабораторных данных для АЦП характерны макроцитарная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитопения, гипер-γ-глобулинемия, гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфа-

*Контакты. E-mail: eeu61@mail.ru. Телефон: (8342) 47-68-85

тазы, γ -глутамилтранспептидазы, трансаминаз (преимущественно аспарагиновой), признаки нарушения синтетической функции печени в виде удлинения протромбинового времени и гипоальбуминемии. При декомпенсации цирроза, развитии отечно-асцитического синдрома выявляют электролитные нарушения — гипокалиемический алкалоз, у 33% больных — метаболический алкалоз, гипонатриемия, повышение содержания аммиака в крови. При ультразвуковом исследовании печени выявляют гепатомегалию, спленомегалию, характерные для цирроза изменения эхо-структуры печени, расширение воротной и селезеночной вен, асцит; при эзофагогастроскопии — расширение вен пищевода и желудка.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Лечение больных АБП должно быть комплексным и зависит от формы заболевания [5]. К основным методам лечения АБП относят исключение алкоголя, диету и медикаментозную терапию.

Отказ от приема алкоголя является обязательным условием лечения больных АБП, но только на стадии АС его выполнение может приводить к регрессу патологических изменений в печени.

Обязательным условием лечения больных АБП является полноценная, калорийная (> 2000 ккал/сут), богатая белками (> 1 г на кг массы тела) диета (при отсутствии печеночной энцефалопатии), с повышенным содержанием витаминов группы В, Е, фолиевой кислоты и микроэлементов (цинка, магния, селена). В случае тяжелой анорексии применяется энтеральное зондовое или парентеральное питание.

Патогенетически направленная медикаментозная терапия АБП должна способствовать нормализации метаболизма гепатоцитов при АС, а при АГ — ограничению токсического поражения печеночных структур, внутрипеченочного холестаза, иммунновоспалительной реакции печени, восстановлению целостности клеточных мембран, снижению активности процессов перекисного окисления липидов и регенерации гепатоцитов. Лечение должно быть также направлено на сдерживание фибротических процессов в печени, а при развившемся АЦП — на профилактику и лечение осложнений.

Широкий арсенал медикаментозной терапии АБП включает в себя различные группы ЛС, относящихся к категории гепатопротекторов. Это УДХК, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, метадоксил, растительные препараты расторопши пятнистой, содержащей силибинин, солянки холмовой, дымянки аптечной, артишока и др. Кроме того, в лечении АБП применяются витамины (тиамин, пиридоксин, никотиновая кислота, кобаламин, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота, витамины А, Е и К), препараты α -липоевой (тиоктовой)

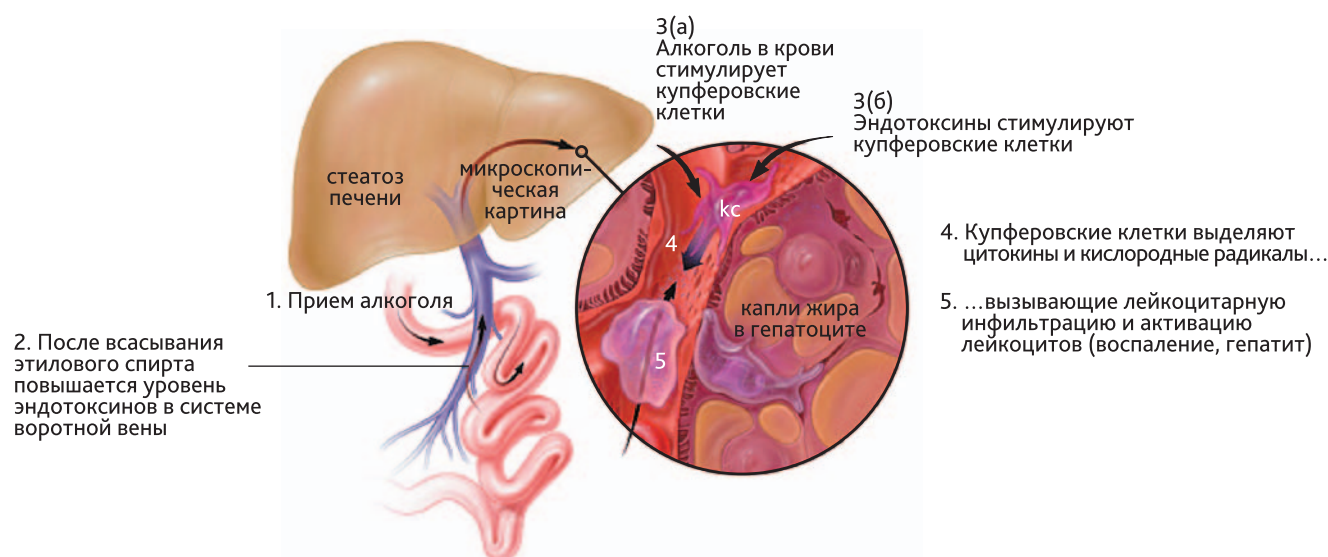
кислоты, антиоксиданты, глюкокортикоиды, селективные иммунодепрессанты, а также средства дезинтоксикационной терапии. По показаниям применяются панкреатические ферменты, энтеросорбенты, диуретики, про-, пре-, сим- и синбиотики, гипоаммониемические средства и др.

В ряде случаев лечение АБП сочетается с использованием препаратов, применяемых для лечения абстиненции, алкогольной зависимости, психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя, сердечно-сосудистых, антибактериальных и других препаратов, многие из которых обладают гепатотоксичностью. Поэтому принципиально важным для лечения пациента с АБП является назначение адекватной гепатопротекторной терапии, которая должна производиться с учетом преобладающих патогенетических механизмов поражения печени, особенностей клинической симптоматики, на основе доказанных позитивных эффектов препаратов и их возможных побочных реакций.

Так, например, эссенциальные фосфолипиды могут использоваться для лечения неактивных форм АБП и при отсутствии у больных признаков холестаза. Их применение основано на свойствах восстанавливать метаболизм гепатоцитов за счет нормализации структурно-функциональной целостности их мембран, а также активации мембранных ферментов, увеличивающих детоксикационный и экскреторный потенциал гепатоцитов. Под влиянием эссенциальных фосфолипидов у больных АБП снижается интенсивность эндогенной интоксикации и увеличивается пул полиненасыщенных жирных кислот. Предпочтение в лечении больных с различными вариантами АБП следует отдавать препаратам эссенциальных фосфолипидов, имеющим как парентеральные, так и пероральные формы.

Сочетание гепатопротекторных и антидепрессивных свойств адеметионина определяет применение препарата при АБП. Его предполагаемый эффект заключается в повышении синтеза глутатиона, при достаточном количестве которого гепатоцит наименее подвержен токсическому действию этанола и его метаболитов. В начальной фазе терапии всех форм АБП рекомендуется парентеральное применение адеметионина (800 мг/сут 10–14 дней) с последующим переходом на пероральный прием (1600 мг/сутки в 2 приема до 2 мес).

Широким спектром действия на разнообразные патогенетические механизмы формирования АБП обладают препараты УДХК, являющиеся базисными при всех вариантах течения АБП, за исключением декомпенсированного цирроза печени. К доказанным эффектам УДХК (степень доказательности А-В) относятся антицитолитический (цитопротективный), антихолестатический, антифибротический, иммуномодулирующий, литолитический, гипохолестеринемический и антиоксидантный, а также способность регуляции апоптоза.



Механизм гепатотоксического действия этилового спирта

Наиболее существенным, патогенетически значимым аспектом лечебного действия УДХК при АБП является сочетание антихолестатического и гепатопротекторного эффектов с иммуномодулирующим и антифибротическим. Механизм антихолестатического эффекта УДХК заключается в стимуляции выведения токсичных желчных кислот из гепатоцитов ферментативным путем за счет активации α -протеинкиназы [14]. 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 способна встраиваться в клеточную мембрану гепатоцита, которая становится более устойчивой к повреждающему действию токсичных желчных кислот и продуктам метаболизма этанола. УДХК ингибирует важнейший фермент синтеза холестерина в печени — ГМК-КоА-редуктазу, за счет чего реализуется ее эффект при алкогольном стеатозе печени.

Оптимальная доза УДХК при АБП составляет 10–15 мг/кг в сут в 1–3 приема и определяется выраженностью биохимических признаков внутрипеченочного холестаза. Курс лечения продолжается от 3 до 6 мес. При необходимости УДХК можно сочетать с другими гепатопротекторами и глюкокортикоидами.

Применение препарата УДХК особенно оправдано у пациентов с АБП, имеющих сопутствующую патологию билиарного тракта, в т.ч. 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. Больным АБП с сопутствующей желчно-каменной болезнью назначают

УДХК в дозе 10 мг/кг в сут однократно вечером перед сном. Длительность лечения колеблется от 6 до 12 мес при непрерывном приеме препарата. Независимо от наступления литолитического эффекта, терапия УДХК ослабляет выраженность болевого синдрома, уменьшает вероятность развития острого холецистита и рецидивов хронического панкреатита. Лечение проводят под контролем состояния камней по данным УЗИ каждые 3–6 мес.

Важным свойством УДХК при АБП является ее способность подавлять активность провоспалительных цитокинов, снижать уровень перекисного окисления липидов и стимулировать антиоксидантную защиту [14]. Это позволяет успешно использовать УДХК в патогенетической терапии АБП, сочетающейся с ВГ.

Поражение печени при ВГ сопряжено с целым каскадом нарушений сложной системы гомеостаза, связанного с ее нормальным функционированием. Важным звеном патогенеза ВГ является внутрипеченочный холестаз, как манифестный, так и субклинический. С ним тесно связаны такие патологические процессы, как апоптоз, стеатоз, оксидативный стресс, возникающие в результате холестаза, усугубляющие его, образуя своеобразный «порочный круг», который отягощает течение инфекции.

Проведенные клинические исследования подтвердили положительное влияние УДХК на клинико-биохимические показатели и гистологические параметры как при острых, так и при хронических ВГ. Благоприятное влияние УДХК отмечалось не только при монотерапии, но и в комбинации с ИФН. В плацебо-контролируемом исследовании М. Angelico и С. Gandin [7] установлено, что в группе больных, пролеченных «ИФН+УДХК» на протяжении 6 мес, ремиссия наступала в 71%, а у пациентов, получавших «ИФН+плацебо» —

в 53% случаев. После окончания терапии рецидив наступал у 70% больных, получавших плацебо, и в 40% случаев применения УДХК. Лечение УДХК способствовало снижению гистологической активности ВГ, улучшению общего состояния больных и субъективных проявлений заболевания. Комбинированная терапия «ИФН+УДХК» оказалась более эффективной в отношении скорости достижения и длительности биохимического ответа, снижения степени портального воспаления и уменьшения индекса Knodell, а также частоты достижения вирусологического ответа.

Исследование С. Fabbri и соавт. [10] было посвящено изучению эффективности УДХК в лечении больных, не ответивших на первый курс лечения ИФН. Биохимический ответ был достигнут у 38%, а вирусологический — у 8% пациентов в группе комбинированной терапии «ИФН+УДХК» против 12 и 0% соответственно в группе монотерапии ИФН. По данным проведенного Кокрановским обществом (2003) метаанализа 27 клинических испытаний, на фоне применения УДХК при острых и хронических гепатитах В и С зарегистрировано существенное снижение активности цитолиза в конце лечения [9].

Применение глюкокортикоидов целесообразно у больных с тяжелым острым АГ, протекающем с симптомами энцефалопатии, при отсутствии сопутствующей инфекции, сахарного диабета, желудочно-кишечного кровотечения, а также при циррозе печени с преобладанием печеночной недостаточности, а не ПГ. Оптимальным считается 3–4-недельный курс преднизолона 30–40 мг/сут или метилпреднизолона 24–32 мг/сут с последующим снижением дозы в течение 4–6 нед до полной отмены препарата. При высокой активности процесса, когда уровень трансаминаз превышает норму в 10 раз и более, отмечается выраженная гипербилирубинемия, лечение начинается с внутривенного введения преднизолона в течение 3 дней. Затем переходят на его пероральный прием с дозы 30–40 мг/сут.

Патогенетически обоснованным считается использование при АГ и циррозе печени ингибитора ТНФ- α пентоксифиллина (1200 мг/сут *per os* в течение 4 нед), что, по данным некоторых исследователей, приводит к снижению смертности больных [6]. Пентоксифиллин оказывает противовоспалительное действие и снижает риск возникновения гепаторенального синдрома.

При декомпенсации цирроза печени проводится терапия, направленная на профилактику и лечение осложнений — ПГ, отечно-асцитического и гепаторенального синдромов, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и энцефалопатии.

При назначении ЛС больным АБП следует учитывать возможность их взаимодействия с алкоголем, который может как уменьшать скорость метаболизма некоторых лекарственных веществ, так и повышать их эффект. Ряд ЛС и БАД могут усиливать действие алкоголя. Некото-

рые лекарственные вещества (метронидазол, хлорамфеникол) вмешиваются в метаболизм алкоголя и оказывают антабусное действие.

Основными критериями эффективности лечения больных АБП являются уменьшение клинических проявлений заболевания и нормализация биохимических показателей функции печени. При сформировавшемся АЦП к ним относят отсутствие признаков печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, уменьшение или отсутствие отечно-асцитического синдрома.

A

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит. // Клиническая гепатология. 2008. 4(2). С. 3–10.
2. Буверов А.О., Павлов А.И., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени: возможно ли улучшение прогноза? // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2011. № 2. С 3–10.
3. Майер К.П. Гепатиты и последствия гепатита. М.: Гэотар, 2004. с. 720.
4. Abittan C., Lieber C. Alcoholic liver disease. Clin. Perspect. in Gastroenterol. 1999; Sept-Oct.: 25763.
5. Achord J.L. Review and treatment of alcoholic hepatitis: a metaanalysis adjusting for confounding variables. Gut 1995; 37: 1138.
6. Akriviadis E., Bolta R., Briggs W. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology, 2000, 119, 1637.
7. Angelico M., Gandin C. Recombinant interferon-alpha and UDCA versus interferon-alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow-up Am. J. Gastroenterology 1995; 90: 263–269.
8. Bosron W.F., Ehrig T., Li T.K. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. Sem Liver Dis 1993; 13: 26–38.
9. Chen W., Liu Y., Glund C. Bile acids for viral hepatitis, 2003. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2: CD 003181.
10. Fabbri C., Marchetto S., Pezzoli A. et al. Efficacy of UDCA in association with alpha- interferon for chronic hepatitis C in alpha- interferon nonresponder patients. Eur. J. of Gastroenterol. Hepatol. 2000; 12 (5): 511–515.
11. 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.
12. Mioni D., Burra P., Pujatti A. et al. Carbohydrate deficient transferrin levels in alcohol abusers with and without severe liver disease. Gut 1997; 43(1):181.
13. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease. Hepatology, 2010, 51, 307–328.
14. Plevris J.N., Hayes P.C., Bouchier I.A.D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991; 3: 65–36.
15. Rolla R., Vay D., Mottaran E. Detection of circulating antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts in patients with alcohol-induced liver disease. Hepatology, 2000; 31: 878.
16. Wheeler M. Ethanol and HCV-induced cytotoxicity: the perfect storm. Gastroenterology, 2005, 128, 232–4.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.