

Т.Е.ПОЛУНИНА, д.м.н., И.В.МАЕВ, д.м.н., профессор, МГМСУ, Москва

Алкогольное поражение печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) относится к группе заболеваний, вызванных повреждающим действием этанола на клетки печени. АБП остается основной причиной осложненного течения заболеваний печени и высокой летальности во всем мире. Наиболее значимой причиной болезни печени, вследствие которой развивается от 40 до 80% всех случаев цирроза, является алкоголь [7]. Среди больных с патологией печени летальный исход от цирроза печени вследствие АБП составляет около 44% смертельных случаев.

В последнее время АБП стала одной из основных причин смерти в возрастной группе от 45 до 64 лет [12]. Смертность от этой формы болезни печени выше, чем от многих форм рака, таких как рак молочной железы, толстой кишки и простаты. По данным некоторых исследований, летальность от алкогольного цирроза превышает летальность при безалкогольном циррозе.

Количество выпитого алкоголя на душу населения в Соединенных Штатах и Северной Европе за прошедшее десятилетие уменьшилось, а в Латинской Америке и Азии оно увеличилось. В Соединенных Штатах критериям, определяющим диагноз хронического алкоголизма, соответствуют почти 14 млн. человек. В России насчитывается более 10 млн. человек, больных алкоголизмом. Среди этой группы больных более 3 млн. являются потенциальными пациентами гепатологов и около 14 000 человек умирают от цирроза каждый год. Из-за отсутствия статистических данных трудно определить количество смертельных случаев, наступающих вследствие злоупотребления алкоголем.

МЕТАБОЛИЗМ ЭТАНОЛА В ПЕЧЕНИ

Основным органом, где осуществляется метаболизм этанола, является печень (рис. 1). Однако выявление желудочной фракции алкогольдегидрогеназы (АДГ) дает основание считать желудок первым органом, в котором происходит окисление этанола. В желудке количество алкоголя, проникающее в печень с портальным кровотоком, лимитируется, что потенциально предупреждает ее алкогольное повреждение. Известно, что активность желудочной АДГ у женщин в сравнении с мужчинами снижена, как и у лиц обоего пола, злоупотребляющих алкоголем. Некоторые лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин); антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов) также уменьшают активность желудочной фракции АДГ. Несмотря

на эти факты, значение желудочной АДГ и самого желудка в метаболизме этанола находится в стадии исследования [1].

Основным ферментом, расщепляющим этанол в печени, является АДГ, которая расщепляет этанол до ацетальдегида — токсического метаболита этанола (рис. 1). Наличие фермента АДГ в сыворотке крови зависит от генетических особенностей, пола и расовой принадлежности. Дальнейшее расщепление ацетальдегида до ацетата происходит при помощи альдегиддегидрогеназы (АЛДГ). Накопление ацетальдегида вызывает такие клинические проявления, как прилив крови к лицу и шее, тахикардия, гипотензия и отвращение к алкоголю.

Когда концентрация этанола превышает возможности окисления АДГ, окисление происходит в микросомальной системе окисления этанола (МЭОС) с вовлечением изофермента цитохрома Р— 450 CYP 2E1 (CYP 2E1), который является критическим

изоферментом, появляющимся при хронической алкогольной интоксикации. Полиморфизм CYP 2E1 зависит от внешних причин и коррелирует с различными повреждениями печени. Кроме того, CYP 2E1 отвечает за метаболизм лекарств, например ацетаминофена. Поэтому у пациентов с АБП высок риск повреждения печени при лечении ацетаминофеном в терапевтических дозах [11].

ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Поступление алкоголя осуществляется через энтероциты тонкой кишки в портальную венозную систему, где он вызывает повышение эндотоксикальной абсорбции. Алкоголь в крови стимулирует купферов-

■ Основным ферментом, расщепляющим этанол в печени, является АДГ, которая расщепляет этанол до ацетальдегида — токсического метаболита этанола.

ские клетки. Эндотоксины также стимулируют купферовские клетки, вырабатывающие цитокины и свободные радикалы [9]. Вследствие этого усиливается лейкоцитарная инфильтрация и активизируется процесс воспаления печени с возможным формированием гепатита.

Процесс повреждения печени начинается в зоне, расположенной вокруг центральной вены, отвечающей за оксигенацию крови и имеющей высокую концентрацию CYP 2E1. У пациентов, страдающих алкогольным гепатитом, в крови часто определяются воспалительные цитокины. Хотя наличие цитокинов подтверждает алкогольное поражение печени, важным является также повышение концентрации в крови интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF α), коррелирующих с прогнозом заболевания. Эти медиаторы отвечают за повреждение, активацию и лейкоцитарную адгезию. Купферовские клетки (макрофаги в печени) также включены в процесс повреждения, продуцируя воспалительные и фиброгенетические цитокины, активизирующиеся алкоголем. Хроническая алкогольная интоксикация критически повышает всасываемость алкоголя в тонкой кишке и всасывание эндотоксинов в портальной крови. Это является проявлением действия цитокинов и свободных радикалов из стимулированных алкоголем купферовских клеток.

На действие цитокинов отвечают большинство типов клеток в печени, включая клетки Купфера, гепатоциты и звездчатые клетки. В раннюю фазу хронической болезни печени продукцию цитокинов

стимулируют гепатотоксичные агенты-вирусы, этанол и токсины. В последней фазе эндотоксин может быть ключевым средством, стимулирующим продукцию цитокинов. Клинические особенности хронической болезни печени проявляются такими симптомами, как кахексия, холестаз, фиброз, синтез

белков острой фазы и гипергаммаглобулинемия. У пациентов с прогрессивной болезнью печени равновесие между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами сдвигается к преобладанию провоспалительных. Таким образом, нарушение равновесия противодействия цитокинов приводит к неспособности управлять воспалением и фиброзом.

■ ДИАГНОСТИКА АБП

При диагностике АБП для выявления признаков болезни печени необходимо собрать полный анамнез, включающий длительность и интенсивность злоупотребления алкоголем, а также провести полное физикальное и лабораторное исследование. При

Рисунок 1. Метаболизм этанола в печени.
Адаптировано из [13]



Рисунок 2. Клинические проявления алкогольной болезни печени. Адаптировано из [13]



этом при анализе данных клинко-лабораторных исследований могут быть получены неопределенные результаты, а признаки АБП — отсутствовать. Очень важно при диагностике АБП определить, действительно ли пациент злоупотребляет алкоголем. Это можно сделать, используя различные анкеты, опросы и специальные тесты.

В настоящее время установлено пороговое ежедневное количество и продолжительность потребления алкоголя, приводящее к развитию АБП. Ежедневное потребление алкоголя в течение 10—12 лет в дозах, превышающих 40—80 г/сут для мужчин и 20—40 г/сут для женщин, может служить причиной алкогольного гепатита/цирроза. Поскольку в алкогольных напитках содержится различное количество спирта, необходимо учитывать только содержание спирта в граммах. Например, в 350 г 5% пива содержится примерно 14 г, в 100 г 12% вина — примерно 10 г, в 50 г 20% крепленого вина — примерно 9 г, в 30 г 40% «коктейлей» — примерно 9 г спирта соответственно.

В каждом конкретном случае точное количество алкоголя, вызывающее АБП, индивидуально. В настоящее время существует множество споров о том, какое количество алкоголя является безопасным, но риск развития болезни печени возникает и при употреблении относительно небольшого его количества. Ежедневная пороговая доза составляет 30 г/день у мужчин и 20 г/день у женщин.

Среди пациентов, длительное время злоупотребляющих алкоголем, ожирение печени развивается в 90–100%, алкогольный гепатит в 10–35%, а алкогольный цирроз — в 8% случаев. В зависимости от возможностей организма и таких сопутствующих внешних факторов, как пол, содержание ферментов, ответственных за метаболизм алкоголя, иммунологических факторов, сочетанное потребление алкоголя с другими веществами/препаратами, наличие вирусных заболеваний печени, недоедание, ожирение и т.д., алкоголь является «потенциальным гепатотоксиком» в развитии заболевания печени.

Клинические признаки АБП варьируют от полного отсутствия каких-либо симптомов до классической картины тяжелых форм поражения печени с симптомами печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Пациенты часто жалуются на слабость, отсутствие аппетита, тошноту и рвоту, нарушение ритма сна и бодрствования, снижение либидо, повышение температуры тела и т.д. Физикальных

признаков, патогномоничных для АБП, не существует [6]. Типичными проявлениями являются:

- гинекомастия;
- гипогонадизм;
- контрактура Дюпюитрена;
- «белые ногти»;
- периферическая полинейропатия;
- сосудистые звездочки (телеангиоэктазии);
- пальмарная эритема;
- асцит;
- спленомегалия;
- гипертрофия слюнных желез.

Невозможно дифференцировать АБП от других форм повреждений печени только по физикальным данным.

Спектр АБП включает три отдельных патологических диагноза:

- ожирение печени (стеатоз);
- алкогольный гепатит;
- алкогольный цирроз.

Эти диагнозы могут встречаться в любой комбинации [4]. Алкогольный стеатоз печени обычно имеет бессимптомное течение, но у пациентов могут возникать неспецифичные жалобы, такие как усталость, тошнота или умеренный дискомфорт в верхнем правом квадранте живота. У 70% госпитализированных пациентов со стеатозом была выявлена гепатомегалия, а у одной трети из них наблюдались изменения



П № 016302/01 от 22.04.2005

20 лет PRO MEDICS

Представительство в Москве:
тел./факс: (495) 679-0703, 679-5605

- Урсосан – препарат первого выбора для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей
- Воздействует на все известные звенья патогенеза заболеваний печени и желчевыводящих путей. Активное вещество препарата не имеет аналогов по механизму действия
- Урсосан внесен в Федеральный льготный список лекарственных средств (приказ Росздравнадзора от 27.12.2004 № 702-пр/04)
- Урсосан:
 - Высокая эффективность доказана ведущими медицинскими центрами России
 - Стандарты качества Европейского Союза (сертификаты GMP и ISO)
 - Фармакоэкономические преимущества

биохимических показателей. Клинические проявления, связанные с алкогольным гепатитом, включают:

- гепатомегалию;
- желтуху;
- лихорадку;
- асцит;
- печеночную энцефалопатию;
- мальабсорбцию;
- анорексию;
- недомогание.

Возможно также наличие лейкоидных реакций и гепаторенального синдрома. Выявление портальной гипертензии возможно даже при отсутствии цирроза. Вероятность развития цирроза после выявления у пациента алкогольного гепатита повышается на 10—20% ежегодно, а с формированием цирроза — у 70%. К пациентам, имеющим более высокий риск развития цирроза, относятся лица, продолжающие при наличии алкогольного гепатита тяжелого течения злоупотреблять алкоголем, а также женщины. Алкогольный цирроз обычно протекает бессимптомно или с наличием малых признаков, но в результате у большинства пациентов развивается портальная гипертензия и печеночная недостаточность.

При диагностике АБП могут быть очень полезны биохимические исследования, но невозможно точно определить тяжесть процесса и его

этиологию, только учитывая эти показатели. Уровень аспарагиновой трансаминазы (АСТ) и аланиновой трансаминазы (АЛТ) редко превышает 300 Ед/мл. У пациентов с АБП соотношение АСТ/АЛТ часто превышает 2. Уровень аминотрансфераз, превышающих 300 Ед/мл у пациента, злоупотребляющего алкоголем, позволяет предположить наличие повреждения ткани печени другой этиологии.

У пациентов с АБП уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) часто находятся в пределах нормы или незначительно повышены, а уровни γ -глутаматтранспептидазы (ГТТП) обычно увеличиваются, независимо от наличия болезни печени, у больных, злоупотребляющих алкоголем. Специфичность ГТТП ограничена, т.к. большинство лекарственных средств вызывают повышение активности данного фермента. Кроме того, активность ГТТП повышается при большинстве заболеваний печени.

Типичные лабораторные признаки АБП [2].

- *Сывороточные ферменты:* АСТ > АЛТ; повышение гамма-ГТ и ЩФ.
- *Метаболические нарушения:* гипергликемия; гипертриглицеридемия; гиперурикемия; электролитные нарушения (низкий уровень калия, магния и фосфора).
- *Тесты, отражающие состояние функции печени:* сывороточный альбумин, билирубин и протромбиновое время (протромбиновый индекс) обычно изменяются только при выраженном повреждении печени.
- *Гематологические показатели:* макроцитарная анемия; количество тромбоцитов колеблется в пределах нормы с тенденцией к снижению; количество лейкоцитов обычно повышено (при алкогольном гепатите возможны лейкоидные реакции).

Глутаргин

ПРИНЦИПИАЛЬНО НОВЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

Р/У №ЛСР-000881/09 от 09.02.2009 г.
Р/У №ЛСР-000879/09 от 09.02.2009 г.
Р/У №ЛСР-000880/09 от 09.02.2009 г.

Таблетки по 0,25 г, №10х3
Концентрат 40%, 10 ампул по 5 мл
Раствор 4%, 10 ампул по 5 мл

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРИМЕНЯТЬ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА.

www.zt.com.ua

Здоровье
фармацевтическая компания

INFO

При острых и хронических гепатитах различной этиологии, коматозных состояниях, энцефалопатиях может применяться глутаргин — соль аргинина и глутаминовой кислоты, который обезвреживает и выводит из организма аммиак; обладает также гепатопротекторными и антиоксидескими свойствами. Препарат применяют у взрослых внутривенно. Вводят капельно 2 раза в день по 5 мл (2 г), растворяя в 150—250 мл изотонического раствора натрия хлорида, со скоростью 60 капель в минуту. При тяжелых состояниях до 15—20 мл/сут. Курс лечения — 5—10 дней. Затем при необходимости можно перейти на прием таблеток глутаргина.

Наличие лейкоцитоза и тромбоцитопении характерно для алкогольного гепатита. Хроническое злоупотребление алкоголем сопровождается:

- гипертриглицеридемией;
- гиперурикемией;
- гипокалиемией;
- гипомagneмией;
- увеличением корпускулярного объема эритроцита.

Наличие карбогидратного трансферрина может быть специфичным признаком при АБП, но это исследование недостаточно чувствительно, что ограничивает его использование для диагностики хронического алкоголизма.

Маркерами алкогольного гепатита тяжелого течения и/или цирроза является повышение билирубина, удлиненное протромбиновое время (ПВ) и гипоальбуминемия. Для прогноза течения используется Maddrey's Discriminant Function, а вычисления проводятся по следующему уравнению:

$$4,6 \times [\text{ПВ пациента} - \text{ПВ контроля}] + \text{общий билирубин (мг/дл)}$$

Если полученное значение превышает 32, летальность в течение 1 месяца приближается к 50%. Также существуют данные, что серологические концентрации TNF α и IL-6 и IL-8 коррелируют с летальностью больных с алкогольным гепатитом, но анализы по измерению уровня этих цитокинов еще не получили распространения в обычной клинической практике.

Самым чувствительным и точным тестом для оценки степени повреждения ткани печени и фиброза является биопсия печени, а у пациентов с бессимптомным течением она остается единственным методом, позволяющим точно определить наличие стеатогепатита. Для выяснения этиологии болезни печени также желательно проведение гистологической оценки.

ТЕРАПИЯ АБП

Терапия АБП проводится в комплексе и включает в себя изменение образа жизни, ограничение, а желательно — полное воздержание от приема алкоголя, отказ от курения, коррекцию питания, медикаментозную терапию (обычные и альтернативные методы).

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Для предотвращения дальнейшей прогрессии повреждения ткани печени, фиброза и, возможно, гепатоцеллюлярного рака необходимо воздержание от приема алкоголя. Прекращение приема алкоголя может привести к полному разрешению алкогольного стеатоза. Исследований на тему влияния отказа от алкоголя на прогрессию АБП было немного, но фактически все они показывают, что воздержание от приема алкоголя увеличивает продолжительность жизни больных с данным заболеванием. Кроме того, в ходе проведенного исследования [14] было показано, что продолжительность жизни при АБП увеличивается даже при уменьшении количества приема алкоголя. Самыми простыми формами психологической терапии для больных алкоголизмом, которые могут быть осуществлены без участия психиатра, являются так называемые «краткие вмешательства». Они направлены на обучение и информирование пациентов относительно характера их заболевания, а также изменений, которые необходимо внести в их образ жизни. Всем пациентам с АБП необходимо рекомендовать полный или частичный отказ от алкоголя.

Большинство людей, употребляющих алкоголь, также курят. Курение, как было показано европейскими исследователями, увеличивает скорость прогрессии фиброза при АБП. Кроме того, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, а также курящих, развитие

INFO

Сотрудниками С.-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова доц. Авалуевой Е.Б., асс. Скворцовой Т.Э., асп. Сафроненковой разработаны методические рекомендации по применению новой медицинской технологии с использованием БАД к пище «Медвежья желчь с солянкой холмовой» компании «Фитосила». Данная БАД является натуральным источником урсодезоксихолевой кислоты и состоит из смеси масла расторопши, сухой медвежьей желчи, экстракта солянки холмовой, эмульгированных в масляную форму и заключенных в мягкие желатиновые капсулы. БАД обладает гепатопротективным действием, способностью улучшать реологические свойства желчи, нормализовывать моторную функцию били-

арного тракта. Сырье для БАД «Медвежья желчь с солянкой холмовой» безопасно для здоровья человека и прошло ветеринарный контроль. Массовая доля содержания желчных кислот составляет не менее 65%, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) не менее 80% от общего количества желчных кислот. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о хорошей эффективности БАД к пище «Медвежья желчь с солянкой холмовой» в лечении больных с патологией гепатобилиарной системы. Применение данного препарата в течение 2 месяцев по 2 капсулы однократно на ночь у больных с сочетанной функциональной патологией печени, билиарной системы и синдромом раздраженного кишечника приводило к положительному клиническому эффекту у большинства больных.



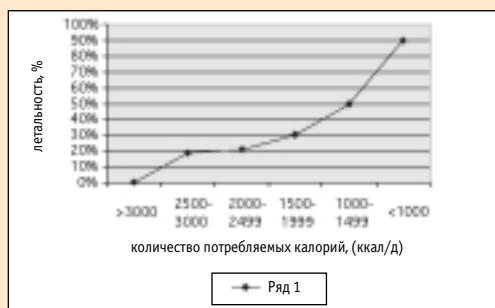
заболевания ускоряло наличие гепатита С (ГС). Курение вызывает оксидантный стресс, который может являться основным механизмом для выявленного ускорения развития заболевания печени у курильщиков. Ожирение влечет за собой развитие ожирения печени и неалкогольного стеатогепатита. По данным некоторых исследований, индекс массы тела является независимым фактором риска для развития АБП. Таким образом, первым шагом в терапии АБП является изменение образа жизни, борьба с ожирением, а также снижение потребления алкоголя и отказ от курения.

ДИЕТОТЕРАПИЯ

Распространенной проблемой у больных с патологией печени, особенно при более тяжелых формах хронической болезни печени, является недоедание. Вероятно, самыми обширными исследованиями пищевого статуса у подобных больных были исследования [14], проведенные у пациентов с алкогольным гепатитом. По результатам первого из этих исследований было продемонстрировано, что фактически у каждого пациента с алкогольным гепатитом была какая-либо степень недоедания. Суточное потребление алкоголя у таких пациентов составляло в среднем 228 г/сут (почти 50% общей поступавшей в организм энергии было получено от алкоголя, имеющего небольшую пищевую ценность). Тяжесть заболевания печени зависит от степени недоедания. Подобные данные были получены в последующем исследовании алкогольного гепатита [14]. В этих исследованиях пациенты получали сбалансированную постоянную диету, содержащую 2500 ккал, тщательно подобранную врачом-диетологом. Во втором исследовании пациенты также получали парентеральное питание, содержащее большое количество аминокислот с разветвленной цепью (АКРЦ) и анаболический стероид оксандролон (80 мг/сут). В случае невозможности перорального приема пищи в условиях исследования пациентам не проводилось кормление через зонд (вероятно, этот недостаток был оценен ретроспективно). Произвольный рацион питания создавался пошаговым способом с 6-месячными данными по летальности. Таким образом, в группе пациентов, потребляющих >3000 ккал/сут, не было отмечено летальности, тогда как в группе, потребляющей <1000 ккал/сут, летальность составляла >80% и была связана с развитием серьезных осложнений, таких как энцефалопатия, асцит и гепаторенальный синдром [10].

У пациентов с алкогольным циррозом, получающих полноценную пищу по сравнению с пациентами, питающимися нерационально, наблюдался больший процент 5-летней выживаемости [10]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют в поддержку концепции парентерального питания у больных с циррозом. У амбулаторных пациентов,

Рисунок 3. Соотношение между количеством принятых калорий и течением алкогольного гепатита легкой и тяжелой степени тяжести



получающих продукты для тонкокишечного парентерального питания (1000 ккал, белок на 34 г), значительно увеличилось потребление белка, за счет чего уменьшилось количество госпитализаций [10]. Впоследствии те же самые исследователи давали тонкокишечную добавку амбулаторным больным с алкогольным циррозом, в результате чего наблюдалось улучшение пищевого статуса и иммунитета. Ночные перекусы и ночные тонкокишечные добавки АКРЦ доказали усиление пищевого статуса у больных с циррозом. Значительных положительных результатов терапии у больных с тяжелым недоеданием выявлено не было, возможно потому, что недоедание было столь сильным, что никакая диетотерапия помочь им не могла. В ходе исследований было также показано, что у пациентов с АБП, госпитализированных для проведения лечения, которым была предложена тонкокишечная пищевая добавка через зонд, значительно улучшились показатели билирубина и функция печени. Кроме того, в ходе рандомизированного исследования энтерального питания в сравнении со стероидами у больных с алкогольным гепатитом были получены результаты, свидетельствующие о меньшей частоте возникновения инфекций в группе больных, где проводилась диетотерапия. Таким образом, традиционное пищевое дополнение явно улучшает пищевой статус, а в некоторых случаях — функцию печени при алкогольном гепатите/циррозе. Кроме того, после госпитализации пациентам с АБП в случае необходимости проводят энтеральное питание через назогастральный зонд [13].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ (ОБЫЧНЫЙ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПОДХОДЫ)

На сегодняшний день не существует определенной методики для лечения алкогольного цирроза и алкогольного гепатита, несмотря на то что АБП остается основной причиной осложненного течения и

смертности. Однако существует несколько препаратов, получивших широкое распространение. Ниже будут обсуждены методики, эффективность которых была подтверждена результатами больших рандомизированных клинических исследований. Первая линия в терапии АБП включает применение кортикостероидов и пентоксифиллина.

Кортикостероиды были наиболее экстенсивно изученной группой лекарственных препаратов для лечения алкогольного гепатита, но их применение до сих пор ограничено. Мотивацией для использования стероидов служит потенциальное снижение иммунного ответа и уровня цитокинов. Большинство промежуточных результатов исследований свидетельствует в пользу назначения стероидов при лечении тяжелого острого алкогольного гепатита [11]. Независимая от прогнозов эффективность терапии за 28 дней в этом промежуточном анализе зависела от стероидного препарата, возраста пациента и уровня креатинина. Важно отметить, что пациенты для этого исследования были тщательно отобраны, а критериями исключения из исследуемой группы являлись инфекционные осложнения (например, спонтанный бактериальный перитонит), желудочно-кишечное кровотечение и др. Большинство клиницистов согласны, что кортикостероиды можно назначать только при тяжелом заболевании печени ($\text{ДФ} > 32$) и, возможно, при печеночной энцефалопатии. Побочные эффекты стероидов достаточно хорошо изучены и включают увеличение риска развития инфекции, который уже достаточно высок у больных с АГ. Таким образом, главным недостатком кортикостероидов является невозможность их применения у всех пациентов с АГ.

Пентоксифиллин (ПТФ) — неселективный ингибитор фосфодиэстеразы, который увеличивает внутриклеточные концентрации аденозин 3,5-циклического монофосфата и гуанозин 3,5-циклического монофосфата и уменьшает продукцию способствующих воспалению хемокинов/цитокинов, включая $\text{TNF-}\alpha$. Многофакторный анализ показал отсутствие зависимости результатов лечения с использованием ПТФ от уровня креатинина. В некоторых центрах в настоящее время применяют ПТФ (400 мг перорально 3 раза ежедневно) у больных с АГ и алкогольным циррозом, т.к. он обладает противовоспалительным действием, снижает риск возникновения гепаторенального синдрома и относительно безопасен.

ПРЕПАРАТЫ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) — урсосан, обладая высокими полярными свойствами, образуют нетоксичные смешанные мицеллы, уменьшая концентрацию токсичных для гепатоцитов желчных кислот и стимулируя холерез, эффективно

способствуют разрешению внутрипеченочного холестаза. Кроме того, УДХК образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов, и делает их невосприимчивыми к действию цитотоксических мицелл. Уменьшая насыщенность желчи холестерином за счет угнетения ее адсорбции в кишечнике и подавления секреции в желчь, УДХК уменьшает литогенный индекс желчи. Капсулы урсосана назначаются из расчета 10–15 мг/кг/сут под контролем клиничко-лабораторных показателей холестаза [3]. Возможность назначения УДХК практически при любой клинической форме АБП обуславливает многообразие биохимических и иммунологических эффектов препарата. Безусловно, УДХК показана при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита, т.к. приводит к существенному уменьшению зуда и улучшению биохимических показателей. Выявленные при гистологическом исследовании печени признаки внутрипеченочного холестаза ассоциированы с плохим прогнозом. В связи с этим наличие биохимических или гистологических указаний на холестаз при хроническом алкогольном гепатите, компенсированном и субкомпенсированном циррозе, является показанием для включения УДХК в схемы терапии. Цитопротективный эффект, оказываемый УДХК, позволяет назначать препарат также при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употребление алкоголя.

На улучшение клиничко-биохимических показателей на фоне применения УДХК у больных алкогольным циррозом указывало первое сообщение, сделанное Plevris (1991 г.). В проведенном исследовании Bettini и Gorini (2002 г.) УДХК применяли в дозе 450 мг в день на протяжении 6 месяцев, что привело к существенному улучшению показателей функции печени. Лучшие результаты были получены у группы больных, которым УДХК назначали в комбинации с силимарином. Рандомизированное контролируемое исследование Pelletier (2003 г.) не показало положительного влияния УДХК, назначаемого в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение 6 месяцев, на выживаемость больных алкогольным циррозом. Вместе с тем необходимо заметить, что в группе больных, принимавших УДХК, исходный уровень сывороточного билирубина был выше, чем в группе плацебо (163 и

INFO

Урсодезоксихолевая кислота, содержащаяся в БАД к пище «Медвежья желчь с солянкой холмовой», обладает прямым цитопротективным действием на мембрану гепатоцитов и холангиоцитов (мембраностабилизирующее действие), иммуномодулирующим, а также антилитогенным и холелитолитическим эффектами. Многолетний опыт применения урсодезоксихолевой кислоты и хенодезоксихолевой кислоты указывает на их хорошую переносимость и практическое отсутствие побочных эффектов.

145 мкмоль/л соответственно), что изначально предопределяло худший прогноз больных из первой группы. Авторы пришли к выводу, что полученные результаты могут быть обусловлены недостаточной дозировкой препарата. Обычно УДХК при АБП назначается в дозе 13–15 мг/кг/сут, а целесообразность применения более высоких доз требует подтверждения в клинических исследованиях.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА УРСОСАН

АНТИХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ БЛОК

Антихолестатический. УДХК — лекарственное средство, устраняющее все виды внутрипеченочного холестаза: ■ внутридольковый (паренхиматозно-каналикулярный); ■ протоковый (дуктулярный).

Механизмы действия: ■ урсосан уменьшает концентрацию токсичных для печеночной клетки желчных кислот, путем активации Са-зависимой альфа-протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; ■ индуцирует холерез, богатый бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и выведению токсичных желчных кислот через кишечник.

Гипохолестеринемический. Урсосан снижает содержание холестерина в крови.

Механизмы действия: ■ снижение всасывания холестерина в кишечнике; ■ уменьшение синтеза холестерина в печени.

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫЙ БЛОК

Гепатопротективный. Защищает клетки печени от гепатотоксичных факторов.

Механизмы действия: ■ УДХК образует двойные молекулы, которые встраиваются в фосфолипидный биослой мембраны гепатоцитов; ■ стабилизирует структуру мембраны гепатоцитов; ■ защищает клетки печени от повреждающего действия гепатотоксичных факторов.

Цитопротективный. Защищает клетки желчных протоков и эпителиоциты слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов.

Механизмы действия: ■ УДХК встраивается в клеточные мембраны холангиоцитов и эпителиоцитов, стабилизируя их структуру; ■ УДХК образует смешанные мицеллы с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждает их повреждающее действие на клетки.

Антифибротический. Предупреждает развитие фиброза печени.

Механизмы действия: ■ УДХК снижает освобождение цитохрома С, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы; ■ подавляет активность звёздчатых клеток и перисинусоидальное коллагеинообразование.

Иммуномодулирующий. Уменьшает аутоиммунные реакции против клеток печени и желчных путей и подавляет аутоиммунное воспаление.

Механизмы действия: ■ уменьшает экспрессию антигенов гистосовместимости: HLA 1 на гепатоцитах и HLA 2 на холангиоцитах; ■ уменьшает образование сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижает «атаку» иммунокомпетентными Ig (в первую очередь Ig M) клеток печени; ■ снижает продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8).

Антиоксидантный. Предупреждает оксидативное повреждение клеток печени и желчных путей.

Механизмы действия: ■ блокирует высвобождение свободных радикалов; ■ подавляет процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с АБП необходимо значительно снизить или полностью отказаться от употребления алкоголя, а также изменить свой образ жизни, соблюдать сбалансированную диету.

При проведении терапии у некоторых пациентов может оказаться эффективным назначение определенных препаратов, например кортикостероидов или пентоксифиллина.

Препаратами выбора при лечении АБП являются производные урсодезоксихолевой кислоты — по 15 мг/кг/сут, принимая всю дозу вечером, в течение 1–6 месяцев.

Некоторым пациентам с болезнью печени в терминальной стадии показано проведение трансплантации печени.

Главными осложнениями АБП являются:

- асцит;
- гепаторенальный синдром;
- печеночная энцефалопатия;
- варикозное расширение вен пищевода.

Необходимо своевременно диагностировать и лечить осложнения АБП для того, чтобы поддерживать качество жизни больных, а также уменьшить частоту летальных исходов. Применение различных видов терапии может уменьшить или полностью предотвратить возникновение подобных осложнений, но часто они оказывают только паллиативный эффект.



ЛИТЕРАТУРА

1. Буевров А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени. // Рос. мед. журн. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 61–65.
2. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени. // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 6. — С. 256–260.
3. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей. Москва. Издательство Литтерра. С. 407–417.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.