2. Lopes A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projection // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 2. P. 397-412.

3. Чучалин А.Г. Социальное бремя ХОБЛ // *Consilium medicum* (экстравыпуск). 2008. С. 14-15.

4. Визель В.А. Иммуновоспалительная активизация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // *Гематология и трансфузиология*. 2000. № 4. С. 77-80.

5. Фаизова Л.П. Содержание провоспалительных цитокинов и факторы роста в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2004. № 4. С. 44-49.

6. Сафуанова Г.Ш. Цитокины и их значение в патогенезе железодефицитной анемии / Г.Ш. Сафуанова, В.И. Никуличева, А.Б. Бакиров // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004. № 1. С. 24-35.

7. Johannessen A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management // *Am. J. Respir. Crit. Care*. 2006. Vol. 173. № 12. P. 1316-1325.

8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.

9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

10. Васильева И.А., Жахов А.В., Трофимов А.В. и др. Исследование цитокинов при среднетяжелых формах гриппозной инфекции и других ОРЗ в условиях комплексной терапии // *Цитокины и воспаление*. 2003. № 2. С. 24-28.

11. Волкова М.А. Структура и функция иммунной системы человека. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 46-65.

12. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 356 с.

УДК616.36:616.89-008.441.13«312»(045)

Обзор

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

А.А. Антонян – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук, **Е.И. Кашкина** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук; **Р.В. Лякишева** – ГУЗ Саратовская областная клиническая больница с патологоанатомическим центром, заведующая терапевтическим отделением.

NEW DATA ON ALCOHOLIC LIVER DISEASE

A.A. Antonyan – *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy, Assistant, Candidate of Medical Science*; **E.I. Kashkina** – *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy, Professor, Doctor of Medical Science*; **R.V. Lyakisheva** – *Saratov Regional Clinical Hospital with Pathologoanatomic Centre, Head of Therapeutic Department*.

Дата поступления – 30.03.10 г.

Дата принятия в печать – 15.06.2010 г.

А.А. Антонян, Е.И. Кашкина, Р.В. Лякишева. Современные представления об алкогольной болезни печени. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2010, том 6, № 2, с. 317-322.

Представлен обзор современных данных о патогенезе, особенностях течения, прогрессирования патологического процесса, методах лечения пациентов с алкогольной болезнью печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, гепатит, цирроз.

A.A. Antonyan, E.I. Kashkina, R.V. Lyakisheva. New data on alcoholic liver disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2010, vol. 6, № 2, p. 317-322.

The review of recent data is presented in the article. It concerns pathogenesis, course, progressing of pathologic process in liver, methods of treatment of patients with alcoholic liver disease.

Key words: alcoholic liver disease, hepatitis, cirrhosis.

Значительный теоретический и практический интерес к проблеме алкогольного поражения печени, большое количество публикаций в отечественной и зарубежной медицинской литературе связаны, прежде всего, с высокой медико-социальной значимостью данной патологии. Более 10% пациентов, находящихся на лечении в терапевтических стационарах, имеют патологию, обусловленную хроническим алкоголизмом [1, 2, 3, 4]. Огромные финансовые затраты общества на решение проблемы алкогольной зависимости и ассоциированных с ней заболеваний внутренних органов, высокая летальность, определяют необходимость дальнейшего поиска методов лечения алкогольной болезни печени.

Алкогольная болезнь печени (АБП) включает стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени (ЦП). Данные изменения в печени могут развиваться последовательно или сочетаться между собой. Острый алкогольный стеатогепатит может развиваться на любой стадии АБП, как правило, после алкогольного эксцесса [1, 4, 5].

Ответственный автор – А.А. Антонян
ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, к.м.н.
E-mail: Antonyan_A@mail.ru

Существует целый ряд «триггерных» факторов, способствующих развитию алкогольной болезни печени. На сегодняшний день прямой корреляции между степенью поражения печени и количеством принимаемого алкоголя не выявлено. Важную роль в развитии патологического процесса в данном органе играет фактор времени – ежедневное употребление алкоголя более опасно, чем его периодический прием, при котором печень имеет возможность регенерировать [1, 4, 5]. Существуют различные точки зрения о количественных границах «безопасных доз» алкоголя (табл. 1). Для большинства людей критической является доза этанола, составляющая более 80 г в сутки (80-160 г/сут в течение 10-20 лет регулярно) (табл. 2). Тем не менее, известно, что у женщин алкогольный гепатит развивается при употреблении меньших доз этанола (20-40 г/сут) и за более короткий период. Высокое содержание алкоголя в крови у женщин после употребления стандартных доз связывают с меньшим объемом распределения его в организме, а также с меньшим количеством алкогольдегидрогеназы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [2, 5, 6]. У 50% женщин заболевание прогрессирует вплоть до терминальной стадии даже после прекращения употребления спиртных на-

питков. Показана роль эстрогенов в повышении проницаемости кишечного барьера, эндотоксинемии и цитокиноспосредованном поражении печени [7, 8, 9].

В ряде исследований отмечено влияние вида алкогольного напитка. При одинаковой суммарной дозе употребляемого этанола наименее «опасными» были признаны вина, что, вероятно, связано с большим содержанием в них флавоноидов, являющихся антиоксидантами [1]. Кратность приема алкоголя также имеет определенное значение. Считается, что редкий его прием дает возможность восстановления ткани печени, однако проведенное исследование J.S. Tolstrup (2004) показало более выраженное влияние «больших» доз алкоголя при однократном приеме по сравнению с распределением такой же суммарной дозы в течение нескольких дней [1, 6].

В настоящее время установлена генетическая предрасположенность к развитию алкогольного поражения печени. О ее наличии свидетельствует преобладание по частоте развития данного заболевания у монозиготных (в 3 раза выше) по сравнению с дизиготными близнецами. Основная роль в генетической предрасположенности к алкогольному поражению принадлежит полиморфизму генов, регулирующих иммунный ответ организма и повышающих чувствительность к алкоголю (гены, кодирующие белки CD14, ИЛ-10, ФНО-а, CTLA-4) [5, 6, 10].

В последние годы широко обсуждаются особенности течения хронических заболеваний печени смешанной этиологии (вирусной и алкогольной). Более 50% лиц, злоупотребляющих алкоголем, имеют вирусную инфекцию. При этом сочетанное поражение печени приводит к более быстрым темпам прогрессирования патологического процесса с формированием ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (особенно агрессивна HCV-инфекция) [9, 11].

Избыточная масса тела также является неблагоприятным фактором и повышает риск развития заболевания печени [5, 12, 13].

На сегодняшний день известно, что в метаболизме этанола принимают участие несколько систем: алкогольдегидрогеназа (АДГ) цитоплазмы и митохондрий; микросомальная этанонокисляющая система с участием изофермента цитохрома P450 2E1; пероксисомы с участием каталазы. Ключевое значение в генезе иммунологических нарушений при АБП и прямой клеточной токсичности в настоящее время придают реактогенному метаболиту этанола ацетальдегиду и его ковалентному связыванию с клеточными белками. Соединение ацетальдегида

с трансферрином и гемоглобином приводит к образованию десилотрансферрина и ацетальдегид-модифицированного гемоглобина, являющимися на сегодняшний момент наиболее чувствительными и специфичными маркерами злоупотребления алкоголем. С десилотрансферрином связывают нарушение обмена железа (повышает способность селективно доставлять железо к гепатоцитам, обуславливая появление сидероза печени). Связывание ацетальдегида с основными белками цитоскелета может приводить к необратимому клеточному повреждению и развитию баллонной дистрофии. Соединение ацетальдегида с белками экстрацеллюлярного матрикса способствует фиброгенезу, приводит к индукции фиброза. Предполагают, что внепеченочная циркуляция ацетальдегида, соединенного с белками, способствует алкоголь-индуцированному поражению других органов и тканей при АБП [5, 9, 13, 15].

В последние годы получает свое подтверждение роль аутоиммунных механизмов в прогрессировании АБП. При этом могут определяться антитела к печеночноспецифическим антигенам – к асиалогликопротеиновым рецепторам и к детерминантам мембран гепатоцитов. Кроме ацетальдегид-модифицированных эпитопов, неоантигеном могут выступать соединения гидроксизтиловых радикалов, связанных с белками, в том числе с цитохромом P450 2E1 (определение данного антигена при АБП используется в качестве маркера тяжести процесса в печени). В патогенезе АБП значительная роль принадлежит участию воспалительных медиаторов – цитокинов (ФНО, интерлейкин-6, интерлейкин-8). Особое значение придают активации цитокинового каскада в патогенезе острого алкогольного гепатита. Цитокин-индуцированным острофазовым ответом обусловлены лихорадка, нейтрофилез, снижение сывороточного железа, повышение гаммаглобулинов сыворотки. Биологическими эффектами фактора некроза опухоли являются нейтрофилез, лихорадка, гипотония. Существует прямая корреляция между уровнем цитокинов и тяжестью артериальной гипертензии при алкогольном поражении печени [1, 5, 14, 15].

Для верификации АБП в первую очередь врачу необходимо выяснить, в каких количествах и как долго больной употребляет спиртные напитки. Это представляет определенные трудности, так как истинную информацию удается получить не всегда. В установлении критериев алкогольной зависимости и злоупотребления алкоголем помогают опросники (CAGE и др.) [7].

Таблица 1

Опасные дозы алкоголя

Степень опасности	Количество потребляемого алкоголя (ежедневно) 96% этанол / водки, мл
Малоопасная доза	30-60 / 100-150
Опасная доза	80-160 / 200-400
Очень опасная доза	более 160 / 400

Таблица 2

Содержание этанола в различных спиртных напитках

Алкогольные напитки	Этанол (%)	Доза (мл)	Этанол (г)
Крепкие	43	30	10,3
Вино	12	120	11,5
Пиво	4	360	11,5

При осмотре пациентов с АБП можно выявить маркеры (стигмы) хронического алкоголизма. Патоморфозы для АБП физикальные признаки нет. Помочь в диагностике может выявление объективных критериев злоупотребления алкоголем. Кроме печени, в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы с развитием эрозивного гастрита, алкогольного панкреатита, алкогольной кардиомиопатии, полинейропатии, энцефалопатии, поражения почек (острый канальцевый некроз, хронический алкогольный нефрит) [16, 17, 18, 19]. Портальная гипертензия при алкогольном ЦП развивается значительно раньше, а спленомегалия позже, чем при вирусном поражении печени. Помимо клинических маркеров хронического злоупотребления алкоголем используют биологические диагностические маркеры, позволяющие верифицировать этиологическую роль алкоголя: макроцитоз, повышение аспарагиновой трансаминазы, гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП); за рубежом широко используют определение десиалотрансферрина сыворотки крови. Определенное диагностическое значение имеют данные морфологического исследования [6, 7, 16, 20]. Контроль за процессом фиброобразования в ткани может также осуществляться с помощью эластографии [21, 22].

Клинические признаки алкогольного поражения печени варьируют от полного отсутствия каких-либо симптомов до классической картины тяжелых форм поражения печени с симптомами печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Представляется важным различать признаки хронического процесса и острого алкогольного эксцесса, наслаивающегося на уже имеющиеся изменения ткани печени. У 20% больных алкогольный гепатит сочетается с циррозом [1, 5, 16, 23].

Стеатоз печени, как правило, протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. Жировая инфильтрация гепатоцитов, преимущественно крупнокапельная, выявляется у 60-100% лиц, употребляющих этанол в гепатотоксических дозах. Клинические проявления чаще отсутствуют, возможны жалобы пациентов на диспепсию, дискомфорт в правом подреберье. Объективно – печень увеличена, край ее гладкий, закругленный, безболезненный при пальпации. Лабораторные показатели печеночных проб – в пределах нормальных значений, может наблюдаться незначительное повышение ГГТП. При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии органов брюшной полости выявляют признаки гиперэхогенности паренхимы печени [2, 5, 24]. Стеатоз является обратимой стадией АБП при условии прекращения приема алкоголя у генетически предрасположенных к данному заболеванию лиц. Продолжающееся употребление этанола приводит к развитию стеатогепатита и реже – ЦП [6, 7].

Хронический алкогольный гепатит (алкогольный стеатогепатит) выявляют при морфологическом исследовании у 20-30% лиц, злоупотребляющих алкоголем. При гистологическом исследовании на фоне жировой дистрофии гепатоцитов характерно наличие телец Мэллори (алкогольного гиалина), баллонной дегенерации и инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами с некротическими изменениями; перисинусоидальный, сетевидный фиброз. Клиническая картина включает в себя повышенную утомляемость, снижение работоспособности, слабость, диспепсию, незначительный болевой синдром в правом подреберье. При биохимическом исследовании возможно повышение активности трансаминаз (не более

5-10 норм), значительное повышение ГГТП (более 10 норм). В прогностическом плане стеатогепатит, особенно высокой степени активности, может прогрессировать в ЦП в 20% случаев, несмотря на прекращение приема алкоголя пациентами [2, 6, 7, 25].

В связи с длительным бессимптомным течением алкогольных поражений печени пациенты чаще всего впервые обращаются за медицинской помощью уже на стадии цирроза. При гистологическом исследовании на начальных стадиях алкогольный ЦП – микронодулярный; формирование узлов регенерации тормозится ингибирующим действием алкоголя на регенерацию печени. Наличие макронодулярного характера цирроза прогностически неблагоприятно в плане развития гепатоцеллюлярной карциномы. Злокачественный риск трансформации гепатоцитов обусловлен, с одной стороны, патологической регенерацией печени, с другой – ингибирующим эффектом этанола на репарацию поврежденной ДНК [24, 26, 27].

Острый алкогольный гепатит (ОАГ) развивается на любой стадии АБП на фоне (либо после) приема больших доз алкоголя. По течению ОАГ выделяют латентный, желтушный и холестатический варианты. Латентный вариант часто протекает бессимптомно и выявляется при морфологическом исследовании печени. Клинически может проявляться диспепсическим, болевым, отечно-асцитическим синдромами, гепатомегалией. Из лабораторных критериев характерны лейкоцитоз, повышение активности трансаминаз, преимущественно АСТ, значительное повышение ГГТП. В ряде случаев требуется проводить дифференциальную диагностику латентного варианта ОАГ с острой хирургической патологией, хроническим миелолойкозом. Наиболее частым вариантом течения ОАГ является желтушный, которому свойственны диспепсический, болевой, отечно-асцитический синдромы, желтуха, лихорадка, гепатомегалия, переходящая портальная гипертензия, лейкоцитоз, анемия, повышение трансаминаз (не более 10 норм). Холестатический вариант встречается в 13% случаев и является наиболее неблагоприятным в прогностическом плане (летальность 50-60%). Он проявляется выраженной желтухой, кожным зудом, лихорадкой, болевым синдромом, похуданием, стеатореей, преобладанием холестатического синдрома над цитолитическим. При холестатическом и желтушном варианте течения дифференциальную диагностику необходимо проводить с вирусными гепатитами и токсическими поражениями печени [1, 5, 24].

На сегодняшний день важной остается проблема оценки ближайшего и отдаленного прогнозов пациентов с АБП. Для оценки степени тяжести и прогноза течения алкогольного гепатита применяют индекс Мэддрей, который определяется на основе двух показателей (билирубина сыворотки и протромбинового времени), а также индекс MELD, рассчитываемый на основании показателей международного нормализованного отношения билирубина и креатинина сыворотки. При значении индексов Мэддрей >32 и MELD ≤ 18 существенно увеличивается риск летальных исходов [28, 29]. Прогноз больных с АБП во многом обусловлен своевременным отказом от употребления алкоголя, исходным состоянием печени, выраженностью печеночно-клеточной недостаточности, наличием осложнений, присоединением острого алкогольного гепатита, алкогольным поражением других органов. Медиана жизни у продолжающих употреблять алкоголь в 2 раза меньше по сравнению с не злоупотребляющими [5, 28, 30]. Однако

даже при отказе от алкоголя гепатит, особенно у женщин, нередко трансформируется в ЦП, что связано отчасти с присоединением аутоиммунных механизмов. Через 10-20 лет от начала приема алкоголя цирроз формируется у 10-30% больных с гепатитом [1, 5]. Хроническая алкогольная интоксикация является причиной 50% всех ЦП. При продолжении приема этанола у пациентов с ЦП класса А по Чайлду-Пью 5-я выживаемость снижается с 89% до 68%. У этой категории больных в 5-15% случаев часто развивается гепатоцеллюлярная карцинома как вследствие собственно цирроза, так и под воздействием предполагаемых канцерогенных эффектов алкоголя и/или инфекции гепатотропными вирусами [1, 26, 27].

Лечение АБП представляется весьма сложной задачей в связи с определенными трудностями проведения этиотропной терапии (отказ от приема алкоголя), а также отсутствием доказательной базы для большинства лекарственных препаратов, имеющих теоретическое обоснование эффективности при данной патологии [31, 32].

Основным и самым сложным для пациента методом лечения является прекращение приема алкогольных напитков. Общие рекомендации по лечению АБП включают снижение употребления алкоголя менее 20г/сут или полный отказ от его приема [2, 5, 6]. Установлено, что 5-летняя выживаемость больных алкогольным ЦП класса А по Чайлд-Пью составляет 90%, при продолжении приема алкоголя снижается до 70%, у пациентов с ЦП класса С данный показатель не превышает 30%. Вопрос этиотропной терапии АБП – прерогатива в большей степени психиатров-наркологов, однако данная проблема на сегодняшний момент далека от своего разрешения. По данным литературы, более 70% пациентов после 6-месячного и около 40% больных с 2-летним периодами воздержания от приема алкоголя возвращаются к приему спиртных напитков в прежней дозе. Этиотропная терапия особенно важна на начальных стадиях алкогольного поражения печени, при стеатозе и остром алкогольном гепатите (ОАГ) минимальной степени активности, когда отказ от спиртного может привести к полному регрессу стеатоза и спонтанному уменьшению степени выраженности воспалительных изменений в печени [1, 24, 31].

Основу лечения АБП, наряду с отказом от приема алкоголя, составляет коррекция питания. Диета должна быть сбалансированной, гиперкалорийной (25-35ккал/кг/сут) с достаточным количеством насыщенных жирных кислот, витаминов и микроэлементов в связи со значительной потерей массы тела, дефицитом витаминов, снижением глутатиона, необходимого для метаболизма токсинов и лекарственных препаратов в печени. Рекомендуемое содержание белка – 1г/кг массы тела в сутки, так как его дефицит способен приводить к усилению токсического воздействия алкоголя, снижению репаративной активности гепатоцитов [2, 31, 32]. При развитии тяжелой печеночной энцефалопатии суточное потребление белка уменьшают до 20-30 г/сут с переходом на парентеральное введение растворов аминокислот. При невозможности энтерального показано парентеральное питание. Диетические мероприятия у больных с печеночной энцефалопатией направлены, с одной стороны, на ограничение поступления с пищей белка с целью уменьшения образования аммиака в толстой кишке и снижения степени выраженности гипераммониемии, а с другой – на обеспечение достаточной энергетической ценности пищи (не

менее 1500 ккал/день), что снижает интенсивность катаболизма и уменьшает гипераммониемию. Однако полноценное питание не влияет на прогрессирование заболевания и формирование ЦП [1, 5, 6].

В настоящее время изученные особенности развития АБП положены в основу разработки патогенетического лечения данного заболевания. При ОАГ применяют глюкокортикостероиды (ГКС), способные подавлять иммунные реакции путем блокирования цитокинового каскада. В контролируемых клинических исследованиях пациентов с тяжелой формой ОАГ показано улучшение выживаемости пациентов при применении ГКС. По данным мета-анализа, 2-летняя выживаемость при лечении ГКС составляет 85%, в группе плацебо – 65%, но через 2 года показатели выживаемости выравниваются [29, 33]. Существует мнение о возможности применения «пульс»-терапии преднизолоном. В то же время следует отметить, что у больных с крайне тяжелыми формами алкогольного гепатита стероиды не улучшают, а снижают показатели выживаемости [1, 8, 24]. Большинство клиницистов рекомендуют назначение преднизолона пациентам с тяжелым поражением печени, наличием печеночной энцефалопатии, при отсутствии гепаторенальной симптоматики, риска кровотечений и инфекционных осложнений [8, 24, 31, 32].

Иммунное поражение печени является одним из ведущих патогенетических механизмов при АБП, в связи с этим ФНО- α ключевой провоспалительный фермент в цитокиновом каскаде алкоголь-индуцированного повреждения печени, рассматривается как основная фармакологическая цель при лечении данной патологии, особенно ОАГ [14]. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показана эффективность применения неселективного ингибитора фосфадистеразы – пентоксифиллина, улучшающего реологические свойства мембран эритроцитов и обладающих анти-ФНО- α активностью. Проведенные многофакторные исследования показали уменьшение летальности при его использовании до 24,5% (по сравнению с 46,1% в группе плацебо) на фоне 4-недельного приема пентоксифиллина. Доказано влияние данного препарата на частоту развития гепаторенального синдрома и, как следствие, уменьшение процента летальности у пациентов с ОАГ [34]. В настоящее время пентоксифиллин в дозе 400 мг 3 р/сут используется для лечения пациентов с алкогольным гепатитом и алкогольным циррозом, учитывая его противовоспалительный эффект, снижение риска гепаторенального синдрома на фоне относительной безопасности препарата [1, 24, 31].

В настоящее время активно обсуждается, но по-прежнему остается открытым вопрос перспективного направления в терапии пациентов с алкогольным гепатитом – применение лекарственных моноклональных антител к ФНО- α (инфликсимаб, этанерсепт). По данным открытого неконтролируемого исследования, показана 15-месячная выживаемость, составляющая более 80% пациентов с тяжелой формой ОАГ, принимающих инфликсимаб [35, 37]. Изучается возможность комбинации ГКС с однократным введением инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Однако, учитывая побочные эффекты инфликсимаба (подавление регенераторной активности гепатоцитов, риск инфекционных осложнений), его использование достаточно ограничено и требует дальнейшего изучения [1, 24, 31].

Хорошо зарекомендовали себя в качестве средства лечения различных форм алкогольной болезни

печени гепатопротекторы, в том числе адеметионин (S-аденозил-L-метионин). Механизм его действия основан на стабилизации мембран гепатоцитов и снижении повреждающего эффекта свободных радикалов, так как он принимает участие в синтезе фосфолипидов, являющихся строительным материалом для клеточных мембран (в частности, фосфатидилхолина в реакции трансметилирования), и восстановленного глутатиона – мощного внутриклеточного антиоксиданта. Данные проведенного рандомизированного исследования показали снижение отношения летальность/трансплантация печени (16% против 30%) у пациентов с алкогольным ЦП, принимающих S-аденозилметионин по сравнению с группой плацебо. Адеметионин обладает, наряду с антиоксидантным, регенеративным, антифибротическим, также антидепрессивным действием. Возможно его применение у пациентов с признаками внутрипеченочного холестаза [1, 31, 36].

Противоречивые данные, приведенные в литературе в отношении приема фитопрепаратов, частично объясняются гетерогенностью исследуемых популяций больных, отсутствием в ряде случаев объективности исследуемых показателей. В экспериментах на животных многие из широко применяемых фитопрепаратов снижали выраженность воспаления и препятствовали развитию фиброза печени. Однако проведенные рандомизированные клинические исследования (РКИ) использования фитопрепаратов при заболеваниях печени выявили отсутствие или слабое влияние на гистологическую картину и выживаемость, несмотря на некоторую положительную биохимическую динамику и улучшение субъективных критериев [38, 39]. Существующие на сегодняшний день РКИ не рекомендуют их прием у пациентов с заболеваниями печени из-за возможных побочных эффектов и отсутствия доказательной базы в пользу их эффективности [40, 41, 42, 43, 44].

Эссенциальные фосфолипиды – одна из ведущих групп препаратов, используемых при лечении АБП. Эффективность эссенциальных фосфолипидов обусловлена их гепатопротекторным, гипогликемическим, гиполипидемическим действиями, а также антиоксидантной активностью, мембраностабилизирующим и гиполипидемическим эффектами [1, 31, 45].

Назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) является перспективным направлением терапии АБП в связи с ее противовоспалительным действием, влиянием на апоптоз, антифибротическим эффектом, антиоксидантными и регенеративными свойствами. В настоящее время имеются единичные клинические исследования, касающиеся эффективности УДХК у пациентов с алкогольным поражением печени, указывающие на положительную динамику холестатических маркеров поражения печени. Препараты УДХК способствуют разрешению внутрипеченочного холестаза, снижают литогенный индекс желчи [1, 5, 46].

В лечении АБП, помимо перечисленных лекарственных средств, используются препараты, направленные на снижение гипергаммониемии, чаще всего встречающейся при ЦП. Широко применяемым препаратом является лактулоза – синтетический дисахарид, который увеличивает рост лактобактерий, подавляет размножение уреазоположительных бактерий, особенно *E. coli*, снижает pH в толстой кишке, затрудняет абсорбцию аммиака, способствует диффузии аммиака из кровеносных сосудов слизистой оболочки. Кроме того, данный препарат используется в

качестве осмотического слабительного. Положительный эффект лечения энцефалопатии лактулозой отмечается у 60-70% больных. Для лечения печеночной энцефалопатии и профилактики спонтанного бактериального перитонита используют антибиотики [1, 2, 24, 31].

При развитии у пациентов с АБП печеночной энцефалопатии доказана эффективность применения L-орнитин-L-аспартата – препарата, усиливающего обезвреживание аммиака в перивенозных гепатоцитах и в мышечной ткани. Он участвует в синтезе полиамина, приводит к активации выработки НАДФ, обладает гепатопротективным эффектом. Дозы препарата зависят от тяжести печеночной энцефалопатии. При полиневритическом синдроме к терапии целесообразно добавить препараты магния и витамин В6 [31, 47].

В настоящее время данные, касающиеся эффективности применения фосфатидилхолина, колхицина, пропилтиоурацила при алкогольном поражении печени, достаточно противоречивы, в связи с чем их применение при АБП ограничено [5, 8, 31]. Новое направление в лечении печеночно-клеточной недостаточности и гепаторенального синдрома, такое как альбуминовый диализ, позволит значительно увеличить выживаемость пациентов с АБП [2, 31]. Продолжаются поиски эффективных противовоспалительных, антифибротических препаратов.

Прогрессирование АБП, развитие цирроза требуют решения вопроса о трансплантации. Ее частота в зарубежных странах у пациентов с данной патологией занимает второе место после ЦП вирусной НСV-этиологии [8, 48].

В заключение следует отметить, что прогноз течения АБП напрямую зависит от длительности периода воздержания от употребления алкогольных напитков, тяжести поражения печени и наличия дополнительных факторов, ее повреждающих. В настоящее время трансплантация печени при алкогольном ЦП проводится при соблюдении следующих требований: отказ от приема алкогольных напитков в течение не менее 6 месяцев перед операцией, психологическая готовность к полному отказу от приема этанола после проведения трансплантации, отсутствие необратимого повреждения других органов и систем [48].

Библиографический список

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит // Клиническая гепатология. 2008. №2. С. 3-11.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под. ред. В.Т. Ивашкина // Руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. М.: Издат. Дом М-Вести, 2005. 536 с.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Хронические заболевания печени сегодня и завтра // Врач. 2000. №6. С. 4-7.
4. Зейтц Г. Алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001. Т.11. №4. С.62-63.
5. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л., Северов М.В. Алкогольная болезнь печени // Практическая гепатология: Пособие для врачей / Под. ред. академика РАМН Н.А. Мухина. М.: Проект «Мы», 2004. С. 137-144.
6. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство. М.: ГЭОТАР МЕД., 2004. 720 с.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР, 1999. 864 с.
8. Моисеев В.С. Алкогольная болезнь печени // Клиническая гепатология. 2006. №1. С. 3-8.
9. Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени // Врач. 2002. №10. С. 5-6.
10. Day C.P., Leathart J.B., Daly A.K. Genetic evidence that fatty liver is involved in the pathogenesis of advanced alcoholic liver disease // Hepatology. 2002. Vol. 36 (1). P. 16.

11. Танащук Е.Л. Особенности смешанного варианта (вирусного и алкогольного) поражения печени // Гепатологический форум: приложение к журн. Клиническая фармакология и терапия. 2005. №4. С. 24-27.
12. Богомолов П.О. Буеверов А.О. Многофакторный генез жировой болезни печени // Гепатологический форум. 2006. №3. С. 4-10.
13. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2001. № 4. С. 8-14.
14. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Сторожаков Г.И. Иммунные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени // Гепатологический форум: приложение к журн. Клиническая фармакология и терапия. 2005. №4. С. 8-11.
15. Подымова С.Д. Механизмы алкогольного повреждения печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998. Т. 12. №5. С. 21-26.
16. Огурцов П.П. Алкогольная болезнь печени и алкогольный «орнамент» // Гепатологический форум: приложение к журн. Клиническая фармакология и терапия. 2005. №4. С. 2-7.
17. Kuntz E., Kuntz H.-D. Alcohol-induced liver damage // Hepatology. Principles and practice-Berline, Heidelberg: Springer-Verlag. 2006. P. 520-540.
18. Fitz G.J. Hepatic Encephalopathy, Hepatopulmonary Syndrome, Hepatorenaly Syndrome, Coagulopathy, and Endocrine Complications of Liver Disease // Feldman: Sleisenger & Fortran,s Gastrointestinal and Liver disease. 2002. №7. P. 1546-1549.
19. Wong F. Liver and kidney disease // Clin. in Liver Dis. 2002. Vol.6. №6 Nov.
20. Серов В.В., Войнова Л.В. Этиологическая и нозологическая оценка патологии печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. № 2. С. 41-44.
21. Nguyen-Khac E., Chatelain D., Tramier B. et al. Assessment of Liver Fibrosis in Alcoholic Patients Using Fibroscan: Patients and Methods // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2008. Vol. 28 (10). P. 1188-1198.
22. Sporea I., Tudora A., Deleanu A. Popescu Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? // J. Gastrointestin Liver Dis. 2009. Mar.18 (1). P. 57-60.
23. Ceccanti M., Attili A., Balducci G. Acute Alcoholic Hepatitis // Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 40 (9). P. 833-840.
24. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Дифференциальный подход к лечению алкогольных поражений печени // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2005. №5. С. 8-13.
25. Alger H.M., Brown J.M., Sawyer J.K. et al. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases // World J. Gastroenterol. 2010 Mar. №14 Suppl.16(10) p. 1171-1176.
26. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н. Современные представления о гепатоцеллюлярной карциноме // Гепатологический форум: приложение к журналу Клиническая фармакология и терапия. 2007. №4. С. 12-17.
27. Morgan T.R., Mandayam S., Jamal M.M. Alcohol and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2004. №127 (Suppl. 1). P. 87-96.
28. Sheth M., Patel T. Utility of the Mayo end-stage liver disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis BMG Gastroenterol. 2002. №2. P. 2.
29. Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis // Gastroenterology. 1978. Vol.75. P. 193-199.
30. Abittan Ch., Lieber Ch.S. Alcohol liver disease // Clin. perspect. Gastroenterol. 1999. Sept.-Oct. P. 257-263.
31. Бурневич Э.З. Лечение алкогольной болезни // Гепатологический форум: приложение к журн. Клиническая фармакология и терапия. 2005. №4. С. 18-19.
32. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2003. Т.13, №6. С. 65-68.
33. Tilg H., Kaser A. Management of acute alcoholic hepatitis // Prevention and intervention in Liver Disease. Madrid: IASL-EASL Postgraduate Course, 2002. P. 28-37.
34. Akriviadis E., Bolta R., Briggs W. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. 2000. Vol.119. P. 1637-1648.
35. Menon K.V., Stadheim L., Kamath P.S. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis // Amer. J. Gastroenterol. 2004. Vol.99. P. 255-260.
36. Mato J.M., Camara J., Caballeria L. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicentre, clinical trial // J. Hepato. 1999. Vol.30. P. 1081-1089.
37. Tilg H., Jalan R., Kaser A. Antitumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // J. Hepatol. 2003. Vol.38. P. 419-425.
38. Verma S., Thuluvath P.J. Альтернативная медицина в гепатологии: обзор доказательств эффективности // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2008. Том 1. №5. С. 361-371.
39. Di Carlo G., Borrelli F., Ernst E. et al. John's wort: Prozac form the plant kingdom // Trends Pharmacol. Sci. 2001. Vol.22. P. 292-297.
40. Fleig W.W., Morgan M.Y., Holzer M.A. The ayurvedic drug LIV.52 in patients with alcoholic cirrhosis. Results of a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // J. Hepatol. 1997. Vol.26. Suppl.1. P. 127.
41. Strader D.B., Bacon B.R., Lindsay K.L. et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol.97. P. 2391-2397.
42. Seeff L.B., Lindsay K.L., Bacon B.R. et al. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease // Hepatology. 2001. Vol.34. P. 595-603.
43. Pares A., Planas R., Torres M. et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double blind randomised and multicentre trial // J. Hepatol. 1998. Vol.28. P. 615-621.
44. Lucena M.I., Andrade R.J., Jde la Cruz .P. et al. Effects of silymarin MZ-80 on oxidative stress in patients with alcoholic cirrhosis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol.40. P. 2-8.
45. Буеверов А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. 2008. №1. С. 17-22.
46. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Bucu V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis // Adv.Med. Sci. 2006. Vol.5. P.54-59.
47. Пак С.Г., Волчкова Е.В., Белая О.Ф. Патогенетические аспекты интоксикационного синдрома при морфофункциональном поражении печени и пути его коррекции // Гепатологический форум: приложение к журн. Клиническая фармакология и терапия. 2008. №4. С. 3-10.
48. Цирюльникова О.М., Готье С.В. Трансплантация печени // Практическая гепатология: Пособие для врачей / Под ред. академика РАМН Н.А. Мухина. М.: ООО «Проект МЫ», 2004. С. 237-244.

УДК616.314.171.18-002.2-06:616.36-022]-08-097(045)

Оригинальная статья

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ТЕРАПИИ ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Е.Н. Блинникова – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Росздрава, аспирант кафедры терапевтической стоматологии; **Л.А. Соболева** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, кандидат медицинских наук; **Н.В. Булкина** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Росздрава доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, профессор; **А.А. Шуйдяков** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Росздрава, заведующий кафедрой инфекционных болезней, доктор медицинских наук профессор; **А.Н. Поспелов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры ортопедической стоматологии, кандидат медицинских наук.