

Влияние абстиненции на течение и исход алкогольного гепатита тяжелого течения

✎ Г.И. Сторожаков, Е.И. Пожарицкая, И.Г. Федоров, С.Д. Косюра,
Н.В. Петренко, А.В. Патюков, Н.Н. Мерзликина, М.А. Чичкина, Л.Ю. Ильченко

*Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова
ГКБ № 12 г. Москвы*

В статье анализируется влияние абстиненции на течение алкогольной болезни печени у 4 пациентов, перенесших острый алкогольный гепатит. При осмотре отмечались выраженные признаки хронической алкогольной интоксикации, желтуха, асцит, портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия, сходные с признаками декомпенсированного цирроза печени. Коэффициент Мэддрея составлял от 47 до 101,4. Применение в комплексной терапии глюкокортикостероидов, пентоксифиллина и в 1 случае инфликсимаба привело к уменьшению основных клинических симптомов. На фоне полной абстиненции (длительность наблюдения от 1 до 6 лет) всем пациентам проведена пункционная биопсия печени с оценкой активности воспалительных изменений и фиброза. Коэффициент Мэддрея составил 17–27,3. Наблюдение за пациентами продолжено.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, острый алкогольный гепатит, пункционная биопсия печени, абстиненция, коэффициент Мэддрея.

Алкоголизм является одной из основных причин развития заболеваний печени. Количество людей, злоупотребляющих алкоголем, постоянно увеличивается, хотя многие не относят себя к “зависимым” лицам. При этом среди людей с признаками хронической алкогольной интоксикации преобладают лица молодого возраста. У каждого четвертого больного с хроническим поражением печени основным этиологическим фактором является чрезмерное употребление алкоголя.

Скорость метаболизма этанола в организме человека составляет 90–120 мг/кг/ч. По данным отечественных исследователей, доза 4–8 г/кг чистого этанола (или его концентрация в крови более 3,5 г/л) является смертельной для человека. Е. Kuntz и Н.-D. Kuntz считают летальными дозы этанола

2,0–3,5 г/кг, или концентрации этанола в крови 3,1–5,6‰. Для мужчин опасными дозами считаются 40–80 г чистого этанола в день при ежедневном употреблении на протяжении ≥5 лет (100–200 мл водки, 400–800 мл сухого вина или 800–1600 мл пива), очень опасными дозами – 80–160 г этанола в день (200–400 мл водки), критическими дозами – более 160 г этанола в день (>400 мл водки). Для женщин опасные дозы алкоголя в два раза ниже.

Понятие **алкогольной болезни печени (АБП)** включает в себя разнообразные по тяжести функциональные и структурные нарушения, вызванные систематическим употреблением алкогольсодержащих напитков. Выделяют следующие **формы АБП**:

- алкогольная жировая инфильтрация (алкогольный стеатоз печени);
- острый алкогольный гепатит (ОАГ);
- хронический алкогольный гепатит;

Контактная информация: Пожарицкая Елена Игоревна, pozharickaya@yandex.ru

- алкогольный фиброз печени;
- алкогольный цирроз печени (ЦП).

Количество больных алкогольным гепатитом увеличивается с каждым годом. Хронический алкогольный гепатит (чаще алкогольный стеатогепатит) — один из основных вариантов АБП, который наряду с алкогольным фиброзом считается предвестником и нередко начальной стадией **цирроза печени**.

Острый алкогольный гепатит — это остро развившаяся болезнь печени, вызванная приемом большой дозы алкоголя.

Варианты ОАГ (Ивашкин В.Т., Буевров А.О., 2007):

- латентный;
- желтушный;
- холестатический;
- фульминантный;
- с выраженной портальной гипертензией.

Лабораторные изменения:

- макроцитоз (иногда макроцитарная анемия);
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- активность в сыворотке аланинаминотрансферазы (АлАТ) в пределах нормы (N) или повышена (↑);
- аспартатаминотрансфераза (АсАТ) ↑↑;
- γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП) ↑↑/↑↑↑;
- щелочная фосфатаза (ЩФ) N/↑↑;
- билирубин ↑↑↑;
- альбумин ↓/↓↓;
- протромбиновое время ↑/↑↑;
- протромбиновый индекс ↓/↓↓;
- иммуноглобулин А ↑/↑↑;
- десилизированный трансферрин ↑.

У пациентов обнаруживаются желтуха, иногда кожный зуд, яркие телеангиэктазии, гепатомегалия, поражение других органов-мишеней (сердце, поджелудочная железа, центральная и периферическая нервная система, костный мозг и др.).

Для лечения используются:

- глюкокортикостероиды (ГКС): преднизолон 30–40 мг/сут или метилпреднизолон 24–32 мг/сут per os в течение 4–6 нед;

- адеметионин 800 мг внутривенно 10–14 дней, затем 1600 мг/сут per os в течение 4–8 нед;
- урсодезоксихолевая кислота 13–15 мг/кг/сут;
- эссенциальные фосфолипиды 1,8 г/сут;
- орнитин-аспартат 20 г внутривенно капельно;
- пентоксифиллин 1200 мг/сут per os;
- инфликсимаб 5 мг/кг однократно или двукратно внутривенно капельно;
- дисахариды (лактоза, лактитол) внутрь до получения мягкого двукратного или трехкратного стула или 300 мл лактулозы на 700 мл воды в клизме;
- экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез, альбуминовый диализ и др.).

Летальность при ОАГ достигает 20–50%. По данным обзора A. Rambaldi et al. (2008), в котором проанализированы результаты лечения 721 больного ОАГ, общая летальность составила 40%. Смертность больных ОАГ определяется вариантом и тяжестью течения заболевания. При уровне билирубина <100 мкмоль/л (легкое течение ОАГ) выживаемость в течение 1 мес составила 100%, а трехлетняя выживаемость — 78%. Если на 6–9-й день лечения ГКС уровень билирубина в плазме снижался на 25% и более, то месячная выживаемость составляла 100%, а двухмесячная — 89%. У пациентов, не ответивших на терапию ГКС (отсутствие снижения уровня билирубина), выживаемость не превышала 63 и 42% соответственно.

С целью определения тяжести алкогольного гепатита и прогноза выживаемости рекомендуется рассчитывать **коэффициент Мэддрей** (Maddrey) по формуле

$$4,6 \times (\text{протромбиновое время у больного} - \text{протромбиновое время в норме}) + \text{концентрация билирубина в плазме (в мг\%)}$$

У больных со значением коэффициента Мэддрей >32 вероятность летального исхо-

да во время текущей госпитализации превышает 50%.

Одним из этиологических факторов развития ОАГ служит прием **суррогатов алкоголя** (метиловый спирт, этиленгликоль, изопропиловый спирт и др.). Анализируя комплекс клинико-биохимических проявлений ОАГ, вызванного употреблением суррогатов алкоголя, следует указать на доминирование в его патогенезе синдрома внутрипеченочного холестаза, который протекает упорно и резистентен к различным методам лечения. Несмотря на выраженный и длительный холестаз, прогноз жизни при токсическом гепатите лучше, чем при тяжелом гепатите, вызванном этиловым спиртом (что часто объясняется развитием ОАГ на фоне ЦП).

С целью иллюстрации различных проявлений АБП представим описание четырех клинических случаев тяжелого ОАГ с последующей оценкой катамнеза заболевания на фоне полной абстиненции.

Наблюдение 1

Больная С., 32 лет, в течение трех лет злоупотребляла алкоголем. Последние 2 нед перед госпитализацией употребляла по 500 мл водки 3–4 раза в неделю, после чего отметила увеличение живота в объеме, желтуху, выраженную слабость, повышение температуры тела, носовые кровотечения, рвоту желчью, потемнение мочи.

При поступлении в клинику состояние больной средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки желтушные. На коже груди и спины множественные телеангиэктазии, на руках гематомы, имеется пальмарная эритема и гипотрофия мышц плечевого пояса. Живот увеличен в объеме за счет асцита, при пальпации мягкий, безболезненный, выражен подкожный венозный рисунок. Печень плотная, поверхность ее ровная, край закруглен, размеры по Курлову 20 × 16 × 10 см. Селезенка не увеличена.

В общем анализе крови выявлена гиперхромная макроцитарная анемия (гемоглобин 80 г/л), лейкоциты $17,1 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига формулы, СОЭ 55 мм/ч, ретикулоциты 10%. В анализе мочи отмечена незначительная глюкозурия.

По результатам биохимического анализа крови выявлен синдром холестаза: ГТП 990 МЕ/л (N 9–39 МЕ/л), ЩФ 403 МЕ/л (N 64–306 МЕ/л), общий билирубин 397,2 мкмоль/л (N 0–20,5 мкмоль/л), прямой билирубин 155,3 мкмоль/л (N 0–5 мкмоль/л); синдром цитолиза: АлАТ 142 МЕ/л (N 0–32 МЕ/л), АсАТ 295 МЕ/л (N 5–34 МЕ/л); нарушение белково-синтетической функции печени: альбумин 23,5 г/л (N 33,3–57,1 г/л), протромбиновый индекс 51% (N 70–130%). Маркеры вирусных гепатитов А, В, С не обнаружены. Коэффициент Мэддрей составил 57,2.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: асцит, гепатомегалия, признаки портальной гипертензии — увеличение диаметра v. portae до 20 мм. Селезенка нормальных размеров.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): портальная гастропатия, варикозное расширение вен пищевода I степени.

Клинический диагноз: алкогольный гепатит высокой степени активности, желтушный вариант, развившийся на фоне алкогольного цирроза печени, класс С по Чайлду–Пью (13 баллов); портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода I степени, асцит; печеночная энцефалопатия II стадии; B_{12} -дефицитная анемия средней степени тяжести; делирий (развился на 2-е сутки пребывания в отделении, купирован в реанимационном отделении).

В течение 2 лет после выписки пациентка соблюдала диету, включая полный отказ от приема алкоголя. При повторной госпитализации в отделение состояние оценивалось как удовлетворительное, при физи-

кальном осмотре патологических изменений не выявлено. Показатели анализов крови и мочи в пределах нормы.

Для определения выраженности гистологической активности и стадии фиброза была проведена пункционная биопсия печени. Получен фрагмент ткани печени с 7 портальными трактами. Портальные тракты не расширены, склерозированы, с образованием порто-портальных септ. В портальных трактах незначительная лимфоидная инфильтрация. Центральные вены расширены. Имеется перивенулярный и перипортальный фиброз. Синусы не расширены, в их просвете цепочки лимфоцитов, в некоторых — пролиферация ретикулоэндотелиоцитов. Некоторые гепатоциты с гидропической дистрофией, встречаются двуядерные гепатоциты. Индекс гистологической активности A1, фиброз по шкале Metavir II стадии (F2). Коэффициент Мэддрей — 22.

Наблюдение 2

Больная Р., 43 лет, поступила в отделение в 2007 г. с жалобами на слабость, одышку при физической нагрузке, повышение температуры тела, увеличение живота в объеме, отеки нижних конечностей, желтушность кожи и склер. Злоупотребляла алкоголем в течение месяца (300–400 мл коньяка 3–4 раза в неделю).

При поступлении состояние тяжелое, заторможена. При осмотре: “малые” печеночные знаки (телеангиэктазии, пальмарная эритема), желтушность кожных покровов и склер, пастозность нижних конечностей, расширение вен передней брюшной стенки. В легких — везикулярное дыхание с жестким оттенком, над нижними отделами правого легкого выслушиваются единичные влажные средне- и крупнопузырчатые хрипы. Частота дыхания 20–22 в 1 мин. Ритм сердца правильный, тоны приглушены, частота сердечных сокращений 100 в 1 мин, артериальное дав-

ление 120/80 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита и метеоризма, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень безболезненная, размеры по Курлову 10 × 9 × 9 см. Селезенка значительно увеличена.

В анализе крови выявлена нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени (гемоглобин 103 г/л), лейкоцитоз ($14,6 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом формулы влево. Ретикулоциты 31%, сывороточное железо 8 мкмоль/л (N 10–27 мкмоль/л), общая железосвязывающая способность 76,6 мкмоль/л (N 44,7–71,6 мкмоль/л).

Биохимический анализ крови: общий билирубин 50,9 мкмоль/л, прямой билирубин 32,3 мкмоль/л, АЛАТ 65 МЕ/л, АсАТ 127 МЕ/л, ЩФ 430 МЕ/л, ГГТП 1132 МЕ/л, альбумин 24,8 г/л, протромбиновый индекс 47%. Маркеры вирусных гепатитов А, В, С не обнаружены. Коэффициент Мэддрей — 52.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлен правосторонний гидроторакс.

УЗИ органов брюшной полости: асцит, гепатомегалия, спленомегалия (164 × 72 мм), v. portae 12 мм, v. lienalis 6 мм. ЭГДС: поверхностный гастрит.

Клинический диагноз: алкогольный цирроз печени, класс С по Чайлду–Пью (10 баллов); асцит; печеночная энцефалопатия III стадии; синдром Зиве (?); внебольничная нижнедолевая пневмония справа; правосторонний гидроторакс.

Проведенная терапия способствовала разрешению пневмонии и регрессии асцита. Через 1 год (в 2008 г.) больная после очередного алкогольного эксцесса была повторно госпитализирована в отделение с аналогичными клиническими проявлениями. После комплексного курса лечения и достижения максимально возможного терапевтического эффекта пациентка выписана в состоянии средней тяжести с диагнозом ЦП. В течение последующего года

соблюдала режим, полностью отказалась от приема алкогольных напитков.

В августе 2009 г. пациентка была госпитализирована для проведения пункционной биопсии печени. При поступлении состояние удовлетворительное. По данным физикального осмотра патологических симптомов не выявлено. При лабораторном обследовании отмечено лишь повышение активности ГТП (126 МЕ/л). УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, спленомегалия (150 × 71 мм).

Морфологическое исследование: получен столбик ткани печени с сохраненной структурой, шестью портальными трактами с умеренно выраженным склерозом, очаговой пролиферацией желчных протоков, умеренной, местами густой лимфоцитарной инфильтрацией с распространением за пограничную пластинку, наличием единичных порто-портальных септ, единичного внутريدолькового некроза. Гепатоциты в состоянии очаговой мелкофокусной крупнокапельной дистрофии, встречаются регенераторные формы. Индекс гистологической активности — А2, фиброз — F2. Коэффициент Мэддрея — 17.

Наблюдение 3

Больной Н., 43 лет, за 2 нед до госпитализации (в 2007 г.) стал отмечать увеличение живота в объеме, выраженную слабость, тошноту, повышение температуры тела, желтушность кожи, светлый стул, потемнение мочи. Злоупотребляет алкоголем в течение 5 лет (350–450 мл водки до 3 раз в неделю и ежедневный прием коктейлей, содержащих алкоголь).

При поступлении заторможен, на вопросы отвечает с задержкой, односложно, периодически не по существу. Пальмарная эритема, *facies alcololica*, на коже груди и спины телеангиэктазии. Патологических изменений со стороны органов дыхания и кровообращения не обнаружено. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень

значительно увеличена (размеры по Курлову 20 × 19 × 17 см), болезненная при пальпации, поверхность ровная, консистенция плотная, край заострен. Селезенка не пальпируется.

При лабораторном обследовании выявлен лейкоцитоз ($19,4 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом формулы влево, повышение активности аминотрансфераз (в 5 раз выше нормы), ГТП (1372 МЕ/л), ЩФ (379 МЕ/л), содержания общего (532 мкмоль/л) и прямого (346 мкмоль/л) билирубина, а также снижение белково-синтетической функции печени (альбумин 27 г/л, протромбиновый индекс 45%). Маркеры вирусных гепатитов А, В, С не обнаружены. Коэффициент Мэддрея — 101,4.

Рентгенография грудной клетки: правосторонняя среднедолевая пневмония. УЗИ органов брюшной полости: асцит, гепатомегалия. ЭГДС: варикозное расширение вен пищевода II степени.

На фоне терапии антибиотиками отмечена регрессия пневмонии, но сохранялась выраженная печеночно-клеточная недостаточность (гипербилирубинемия, гипокоагуляция), значительный асцит. Включение в комплекс терапии ГКС, пентоксифиллина и эфферентных методов детоксикации эффекта не оказало. Не исключался плохой прогноз. После однократного введения инфликсимаба в дозе 5 мг/кг отмечено постепенное улучшение клинико-лабораторных признаков печеночной декомпенсации, больной был выписан.

Клинический диагноз: ОАГ высокой степени активности, холестатический вариант; алкогольный цирроз печени, класс С по Чайлду–Пью (15 баллов); портальная гипертензия: асцит, варикозное расширение вен пищевода II степени; печеночная энцефалопатия IV стадии; внебольничная правосторонняя среднедолевая пневмония.

В течение года больной поддерживал полную абстиненцию. В 2008 г. был госпитализирован в плановом порядке для об-

следования. Состояние при поступлении удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Размеры печени по Курлову $10 \times 9 \times 8$ см. Селезенка не увеличена. При лабораторном обследовании патологических изменений не выявлено. При УЗИ обнаружена незначительная гепатомегалия. Коэффициент Мэддрей — 27,3.

Морфологическое исследование ткани печени: умеренный перипортальный фиброз с пролиферацией желчных протоков, наличие нескольких порто-портальных и портоцентральных септ. В полях фиброза умеренная лимфоидная инфильтрация, группы гепатоцитов, окруженные соединительной тканью, образуют дольки без центральных вен. Некрозо-воспалительные изменения минимальные, степень фиброза выраженная. Индекс гистологической активности — A1, фиброз — F3–F4.

Наблюдение 4

Больной К., 40 лет, в 2003 г. был госпитализирован в больницу по месту жительства с диагнозом: цирроз печени, правосторонняя нижнедолевая пневмония. Выписан с незначительным улучшением: сохранялась желтуха, общая слабость, боли в правом подреберье. Для дальнейшего обследования и лечения госпитализирован в ГКБ № 12. Злоупотребляет алкоголем в течение 4 лет (350–400 мл водки 4–5 раз в неделю).

Объективно: состояние тяжелое, кожные покровы и склеры желтушные. На коже спины и груди множественные телеангиэктазии, лицо одутловатое, пастозность нижних конечностей. Определяется незначительное количество свободной жидкости в брюшной полости, живот болезненный при пальпации в правом подреберье. Печень увеличена (размеры по Курло-

ву $15 \times 13 \times 10$ см), плотная, край ее острый. Селезенка не увеличена.

Результаты обследования: гемоглобин 116 г/л, лейкоцитоз ($11,1 \times 10^9$ /л) без сдвига формулы. Выявлено повышение активности АсАТ (146 МЕ/л), АлАТ (53 МЕ/л), ГГТП (68 МЕ/л), ЩФ (413 МЕ/л), а также содержания общего (99,2 мкмоль/л) и прямого (20 мкмоль/л) билирубина, снижение протромбинового индекса (49%). Маркеры вирусных гепатитов А, В, С не обнаружены. Коэффициент Мэддрей составил 47.

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия. При ЭГДС и рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не выявлено.

Клинический диагноз: алкогольный цирроз печени, класс В по Чайлду–Пью (9 баллов); печеночная энцефалопатия II стадии.

В течение 6 лет больной не принимал алкогольные напитки. Повторная госпитализация в 2009 г. Состояние пациента удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень плотная, безболезненная при пальпации, край ее острый, размеры по Курлову $12 \times 11 \times 10$ см. Селезенка не увеличена.

При лабораторном обследовании отклонений показателей от нормы не выявлено. УЗИ органов брюшной полости: незначительная гепатомегалия. ЭГДС и рентгенография органов грудной клетки без патологических изменений.

Морфологическая картина ткани печени: портальный и перипортальный фиброз. Некоторые гепатоциты в состоянии жировой дистрофии, единичный фокальный некроз. Индекс гистологической активности — A1, фиброз — F2. Коэффициент Мэддрей — 22,6.

Обсуждение

Представлены описания четырех клинических случаев течения АБП у пациентов, поступавших в стационар с картиной заболевания, клинко-лабораторная характеристика которого не исключала диагноза ЦП в стадии декомпенсации (портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, отечно-асцитический синдром, печеночная энцефалопатия, печеночно-клеточная недостаточность, выраженная коагулопатия и пр.). Манифестация заболевания печени была связана с длительным употреблением токсических доз алкоголя (или его суррогатов), а при физикальном осмотре отмечались выраженные признаки хронической алкогольной интоксикации.

Для оценки тяжести состояния и прогноза выживаемости у пациентов определяли коэффициент Мэддрея, который составлял от 47 до 101,4, что свидетельствовало о наличии тяжелого поражения печени и возможном неблагоприятном прогнозе.

Пациентам была назначена комплексная терапия, целью которой являлось замедление прогрессирования фиброза и ЦП (ингибирование воспаления и фиброза в ткани печени, снижение активности перекисного окисления липидов, выведение токсических метаболитов, уменьшение эндотоксемии), а также улучшение качества жизни и коррекция ассоциированных с АБП состояний (хронический холецистит, панкреатит и др.).

Основой лечения АБП служит полный отказ от приема алкоголя и назначение диеты, богатой белками (не менее 1–1,5 г/кг), с высокой энергетической ценностью (не менее 2000–2500 ккал/сут), с достаточным содержанием витаминов (особенно группы В, фолиевой и липоевой кислоты) и микроэлементов (цинка, селена, магния и др.). Известно, что длительная абстиненция при алкогольном ЦП способствует уменьшению портальной гипертензии,

улучшению белково-синтетической функции и морфологической картины печени.

У троих из наблюдавшихся нами пациентов отмечено разрешение клинко-биохимической активности заболевания после лечения ГКС. Обоснованием для применения ГКС служила необходимость подавить избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, а также аутоиммунные реакции, развивающиеся при прогрессирующем течении АБП. Эффективность лечения ГКС определялась снижением через 72 ч концентрации билирубина в плазме на 25% от исходного уровня.

В большинстве рандомизированных исследований получены данные о достоверном уменьшении летальности больных с тяжелой формой ОАГ при применении 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона в течение 4 нед. Также доказана способность пентоксифиллина ингибировать **фактор некроза опухоли α** (ФНО- α), являющийся мощным стимулятором выработки провоспалительных цитокинов. Эти данные стали основанием для включения ГКС и пентоксифиллина в комплексную терапию у наших пациентов.

Применение химерных антител к ФНО- α (инфликсимаб) обосновывается ролью провоспалительных цитокинов в патогенезе ОАГ. У пациентов с ОАГ установлена достоверная регрессия клинко-лабораторных показателей при лечении инфликсимабом по сравнению с преднизолоном.

Известно, что отказ от приема алкоголя приводит к регрессии клинко-лабораторных признаков декомпенсированного ЦП. У наблюдаемых нами больных период полной абстиненции составил 12 мес и более (максимально 6 лет). Для оценки влияния длительной абстиненции на течение АБП нами было проведено морфологическое исследование ткани печени с определением активности воспаления и стадии фиброза. У троих пациентов установлена II стадия фиброза (F2) по шкале Metavir, а в од-

ном случае обнаружены более выраженные фибротические изменения (F3–F4). Клинически состояние данного больного при первой госпитализации было расценено как наиболее тяжелое по сравнению с другими пациентами (коэффициент Мэддрей — 101,4), что, по-видимому, обусловлено более длительным периодом алкоголизации и приемом больших доз алкоголя, включая напитки, содержащие суррогаты или некачественный алкоголь. У другой пациентки после 1 года абстиненции имел место эпизод алкоголизации с приемом значительных доз алкоголя, что привело к выраженной декомпенсации хронического заболевания печени. Данное наблюдение демонстрирует большую уязвимость печени после ранее перенесенного ОАГ и не исключает возможность прогрессирования заболевания в ЦП при продолжении употребления алкоголя.

Известна феноменальная способность печени после повреждения любой этиологии регулировать свой рост и массу, а также поддерживать постоянство структуры и функции, что связано с уникальными свойствами гепатоцитов. Считается, что при отсутствии стимуляции роста гепатоциты в течение жизни делятся один или два раза. Однако после повреждения либо удаления фрагмента печени запускается последовательный механизм, основными компонентами которого являются пролиферация, дифференцировка и миграция клеток, а также реструктуризация стромы и ангиогенез. Факторы, продуцируемые как самой печенью, так и внепеченочными тканями, взаимодействуют между собой и со специфическими рецепторами клеточных мембран и регулируют этот компенсаторный механизм.

Фиброз печени является результатом длительного повреждения печени, сопровождаемого депозицией белков внеклеточного матрикса, и итогом прогрессирования хронического заболевания печени. Нарушение печеночной архитектоники с фор-

мированием фиброзных септ и узлов регенерации приводит в конечном счете к ЦП и нарушению функций печени. Данное определение подразумевает, что ЦП — явление необратимое, однако сегодня имеется достаточно доказательств обратимости этого процесса. В нескольких исследованиях с применением серийных биопсий печени было показано, что в некоторых случаях имеет место регрессия ЦП при его естественном течении. Эта частичная регрессия наблюдалась при алкогольном ЦП, а также при гемохроматозе, болезни Вильсона—Коновалова, индийском детском ЦП, аутоиммунном гепатите и хроническом вирусном гепатите С.

Регрессия ЦП определяется двумя основными процессами — обратным развитием фиброза и образованием гепатоцитов на месте фиброза. Напротив, прогрессирование синусоидального фиброза при активном алкогольном гепатите характеризуется увеличением тонких фиброзных волокон. В ходе исследования у 39 пациентов с ЦП (у 9 из них — алкогольного генеза), которые полностью воздерживались от алкоголя не менее 6 мес перед трансплантацией печени, было выявлено увеличение количества толстых коллагеновых волокон и уменьшение содержания тонких фиброзных волокон вследствие их резорбции.

Выделяют инвазивные и неинвазивные методы определения степени фиброза в печени. **К неинвазивным методам относятся:**

- определение в сыворотке крови медиаторов фиброгенеза и компонентов внеклеточного матрикса (коллаген I, III, IV типов, гиалуроновая кислота, ламинин и его фрагменты, YKL-40, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, цитокины и др.);
- определение ряда биохимических показателей (АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин и др.) и острофазовых белков (α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, ферритин и др.);

- эластометрия печени;
- доплеровское исследование сосудов печени;
- УЗИ в В-режиме, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Эластометрия, оценивающая эластические свойства печени, позволяет оценить наличие фиброза печени и темпы его прогрессирования. Однако высокие показатели эластичности печени, характерные для фиброза IV стадии и наблюдаемые у пациентов с гепатитом в острый период, не могут служить основанием для постановки диагноза ЦП, поскольку после разрешения острой фазы заболевания происходит снижение этих показателей ниже пороговых для ЦП. Эти данные были получены у 15 из 20 пациентов при обследовании, включающем УЗИ и пункционную биопсию печени.

Морфологическое исследование ткани печени остается наиболее точным методом оценки воспаления и фиброза. У обсуждаемых нами пациентов индекс гистологической активности не превышал 2. Не было выявлено и признаков нарушения абстиненции — в биоптатах отсутствовала значительно выраженная жировая инфильтрация, гиалин и другие морфологические признаки алкогольной интоксикации.

Необходимо учитывать возможный риск развития необратимых изменений в структуре печени под влиянием длительного употребления алкоголя в гепатотоксических дозах, а также вследствие аутоиммунных механизмов, поддерживающих и активирующих процесс фиброгенеза.

Комплексная терапия, проводившаяся у больных АБП на госпитальном этапе, позволила достичь максимального терапевтического эффекта: уменьшения выраженности печеночной энцефалопатии и асцита, разрешения инфекционных осложнений, улучшения функционального состояния печени (но не полной его нормализации). Наблюдение за пациентами было продолжено. Анализ катамнеза продемонстриро-

вал достаточный комплайнс больных к полной абстиненции и поддерживающей терапии (препараты урсосиклот, адеметионин, орнитин-аспарат и др.), что подтверждено стабилизацией биохимических показателей и низкой гистологической активностью процесса.

Таким образом, длительная абстиненция является ведущим фактором, способствующим обратному развитию основных проявлений декомпенсированного заболевания печени. Клинико-лабораторная картина в виде желтухи, асцита, портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии и коагулопатии может наблюдаться как при ЦП, так и при ОАГ, а также у пациентов с атакой ОАГ, развившегося на фоне хронического диффузного заболевания печени в отсутствие выраженного фиброза (F4) и симулирующего картину декомпенсированного ЦП. Необходимо длительное наблюдение за такими пациентами и повторное обследование с проведением пункционной биопсии печени, что позволит уточнить активность воспалительного процесса и стадию фиброза. Применение современных лекарственных препаратов, в том числе химерных антител к ФНО- α , приводящих к регрессии клинических проявлений декомпенсированного поражения печени, может, несмотря на негативный прогноз, улучшить качество и продолжительность жизни пациентов с АБП.

Рекомендуемая литература

- Аджигайтканова С.К. Алкогольный гепатит, основные принципы лечения // Рус. мед. журн. 2008. № 1. С. 15–20.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. 2007. № 1. С. 4–8.
- Ильченко Л.Ю. Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика и лечение // Леч. врач. 2007. № 6. С. 14–19.

- Острые отравления этанолом и его суррогатами / Под ред. Ю.Ю. Бонитенко. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 224 с.
- Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2008. № 4. С. 43–52.
- Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др. Алкогольная болезнь печени. М.: Люкс Принт, 2008. 318 с.
- Fausto N., Cambell J.S., Riehle K.J. Liver regeneration // Hepatology. 2006. V. 43. P. 45–53.
- Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology – Principles and Practice. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006. 906 p.
- Lotersztajn S., Julien B., Teixeira-Clerc F. et al. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2005. V. 45. P. 605–628.
- Maddrey W., Bronbaek M., Bedine M. et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis // Gastroenterology. 1978. V. 75. P. 193–199.
- Maher J.J. Treatment of alcoholic hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. V. 17. P. 48–55.
- Morris J.M., Forrest E.H. Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2005. V. 17. P. 759–762.
- Naveau S., Chollet-Martin S., Dharancy P. et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis // Hepatology. 2004. V. 39. P. 1390–1397.
- Rambaldi A., Saconato H.H., Christensen E. et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane HepatoBiliary Group systematic review with metaanalyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. V. 27. P. 1167–1178.
- Sagir A., Erhardt A., Schmitt M., Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage // Hepatology. 2008. V. 47. P. 592–595.
- Wanless I.R., Nakashima E., Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis // Arch. Pathol. Lab. Med. 2000. V. 124. P. 1599–1607.

Abstinence Effect on Course and Outcome of Severe Alcoholic Hepatitis

G.I. Storozhakov, E.I. Pozharitskaya, I.G. Fedorov, S.D. Kosiura, N.V. Petrenko, A.V. Patyukov, N.N. Merzlikina, M.A. Chichkina, and L.Yu. Ilchenko

The influence of abstinence on the progression of alcoholic liver disease in four patients with acute alcoholic hepatitis was analyzed. In all patients examined we saw jaundice, portal hypertension, hepatic encephalopathy, cholestasis, cytolysis – which were comparable with signs of decompensated liver cirrhosis. Maddrey coefficient was 47–101.4. Administration of corticosteroids, pentoxifylline (in all patients) and infliximab (in one patient) decreased main signs of hepatitis. After complete abstinence (1–6 years follow-up) puncture liver biopsy was performed in all patients. Activity of inflammation and stage of cirrhosis were assessed. Maddrey coefficient was 17–27.3. Follow-up is being continued. Thus, continuous abstinence is a principal factor of regression in main signs of alcoholic liver disease.

Key words: alcoholic liver disease, acute alcoholic hepatitis, puncture liver biopsy, abstinence, Maddrey coefficient.