

М.В. Маевская, М.А. Морозова, В.Т. Ивашкин, 1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, РФ

# Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени

Как известно, термин «алкогольная болезнь печени» (АБП) включает несколько вариантов повреждения паренхимы, вызванного систематическим употреблением алкоголя: стеатоз, алкогольный гепатит и цирроз печени (ЦП).

При употреблении спиртных напитков в гепатотоксичных дозах АБП формируется лишь у части пациентов, что доказывает существование ряда факторов, влияющих на развитие данного состояния. Гепатотоксичными принято считать дозы алкоголя 40-80 г/сут в пересчете на чистый этанол.

Прием спиртных напитков даже в течение нескольких дней может привести к развитию жировой инфильтрации печени – стеатозу – состоянию, при котором гепатоциты содержат макровезикулярные капли триглицеридов. В большом количестве случаев стеатоз протекает без каких-либо клинических проявлений; в биохимических тестах крови отклонений от нормы, как правило, не наблюдается. У части пациентов, продолжающих принимать алкоголь в опасных дозах, развивается алкогольный гепатит (АГ). Терминальной стадией АБП является цирротическая трансформация.

## Лечение АБП

Определяющими факторами при выборе лечебной тактики, в том числе в решении вопроса о назначении и длительности приема кортикостероидов, служат тяжесть заболевания и жизненный прогноз пациента. Для оценки этих показателей разработано большое количество различных шкал, таких как DF (Maddrey), MELD, шкала Глазго, Лилльская шкала.

Лечение АБП включает как общие мероприятия для ведения всех пациентов с печеночной недостаточностью, так и специфические для алкогольного поражения. Выбор терапевтической стратегии в первую очередь зависит от стадии заболевания.

**Прекращение приема алкоголя.** Абстиненция является первоочередной и одной из основных терапевтических мер при любой форме АБП. Продолжение приема алкоголя значительно ухудшает жизненный прогноз, повышая риск развития осложнений, в том числе кровотечений, ввиду прогрессирования портальной гипертензии. При полном отказе от употребления спиртных напитков отмечены нормализация гистологической картины, снижение давления в воротной вене, замедление прогрессирования цирроза, повышение выживаемости и улучшение жизненного прогноза. По данным некоторых авторов, значимое улучшение состояния наблюдалось у 66% пациентов уже через 3 мес после полного отказа от приема алкоголя.

**Нутритивная поддержка.** В подавляющем большинстве случаев у лиц, злоупотребляющих алкоголем, имеют место алиментарные нарушения. Наиболее часто встречаются выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D. Доказано, что тяжесть нутритивных нарушений коррелирует с тяжестью заболевания и жизненным прогнозом. Пациентам с АБП показано полноценное энтеральное питание, при необходимости возможно энтеральное зондовое или парентеральное питание; обсуждается эффективность применения

анаболических стероидов, которые в настоящее время не рекомендованы в клинической практике. В ряде исследований было продемонстрировано улучшение жизненного прогноза пациентов при нормализации нутритивных показателей и достижении положительного азотистого баланса.

**Применение кортикостероидов.** В течение 40 лет проведено 13 рандомизированных исследований, посвященных оценке применения кортикостероидов при АБП. Использование последних было эффективным и улучшало выживаемость у пациентов с тяжелым АГ. Назначение гормонов лицам с АГ легкой и средней степени тяжести не меняло течение заболевания. Однако при применении указанных средств значимо возрастает вероятность присоединения инфекций, развития кровотечений, нарушения обмена глюкозы и прочих осложнений, что требует тщательного мониторинга состояния больного, своевременной диагностики и безотлагательных терапевтических мер.

**Антицитокиновая терапия.** С учетом знаний о роли фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  в патогенезе АГ обоснованным представляется применение антицитокиновых препаратов. В клинических исследованиях была показана эффективность пентоксифиллина, который является ингибитором фосфодиэстеразы и модулирует транскрипцию гена TNF $\alpha$ . Назначение указанного препарата в дозе 1200 мг/сут в течение длительного времени приводило к повышению выживаемости пациентов с острым АГ (индекс Maddrey при поступлении в стационар –  $>32$ ).

Принимая во внимание ключевую роль TNF $\alpha$  в патогенезе острого АГ, предполагалось, что применение препаратов из группы ингибиторов активности данного цитокина, в том числе инфликсимаба, должно приводить к уменьшению клинических проявлений заболевания и улучшению жизненного прогноза. Однако результаты исследований свидетельствуют о высокой летальности пациентов на фоне лечения инфликсимабом, что вероятно связано с широким спектром побочных эффектов названной группы препаратов.

**Применение S-аденозилметионина.** На основании сведений о патогенезе токсического действия этанола оправданным представляется назначение препаратов, содержащих S-аденозилметионин, эффективность которых была подтверждена в клинических испытаниях. В исследовании, проведенном J.M. Mato и соавт., было показано, что лечение адеметионином по сравнению с терапией плацебо достоверно уменьшало число летальных исходов и/или отсрочивало наступление времени трансплантации печени для пациентов с ЦП классов А и В по Child-Pugh (рис.).

**Лечебная тактика при алкогольном гепатите легкой и средней степени тяжести.** Больные АГ легкой и средней степени тяжести, с DF $<32$ , без признаков печеночной энцефалопатии, а также те, у которых отмечена тенденция к нормализации показателей сывороточного билирубина

и снижению индекса Maddrey в течение первой недели госпитализации, нуждаются в тщательном наблюдении, абстиненции и нутритивной поддержке. Применение глюкокортикостероидов в данном случае не оправдано. Пациентам с ЦП классов А и В по Child-Pugh и более легкими формами алкогольного поражения печени целесообразно назначение адеметионина в дозе 1200 мг/сут, предпочтительно на период не менее 1 года. При длительном применении никаких серьезных побочных действий препарата не зарегистрировано. Кроме того, в ряде работ отмечена хорошая приверженность пациентов к лечению.

**Лечебная тактика при тяжелом алкогольном гепатите.** Пациентам с АГ тяжелого течения с DF  $>32$  независимо от наличия/отсутствия признаков печеночной энцефалопатии наряду с абстиненцией и нутритивной поддержкой показано назначение преднизолона в дозе 40 мг/сут сроком на 4 нед с последующим прекращением терапии. Рекомендуются также применение пентоксифиллина 400 мг 3 р/сут перорально в течение 4 нед, что особенно актуально при наличии противопоказаний к назначению кортикостероидов. Лечение осложнений ЦП проводится в соответствии с общепринятыми алгоритмами.

Приводим клиническое наблюдение успешного лечения пациентки с АГ средней степени тяжести.

обследовании выявлены признаки жировой инфильтрации печени.

Основанием для установления диагноза АГ послужили наличие астенического синдрома, желтухи, гепатомегалии, характерный профиль биохимических показателей, признаки печеночной недостаточности, гиперхромная анемия, лейкоцитоз.

Для определения лечебной тактики была проведена оценка тяжести АГ и жизненного прогноза пациентки по нескольким, наиболее популярным шкалам. Индекс Maddrey составил 21,5 ( $4,6 \times (15,7 - 12,5) + 6,8$ ), расчет по шкале MELD – 18, по шкале Глазго – 5, что позволяет оценить краткосрочный жизненный прогноз как благоприятный. Клинический диагноз сформулирован следующим образом: алкогольный гепатит средней степени тяжести, гиперхромная анемия.

Согласно существующим международным рекомендациям пациентке не показано назначение преднизолона или пентоксифиллина. Она нуждается в абстиненции, удовлетворительном питании и врачебном наблюдении. С учетом результатов проведенных исследований был назначен адеметионин (препарат Гептрал в дозе 400 мг внутривенно в течение 10 дней, затем – 1200 мг/сут per os еще в течение 3 мес). Через месяц от начала лечения были отмечены улучшение самочувствия, разрешение желтухи и астенического синдрома, нормализация всех лабораторных показателей крови (эритроцитов, гемоглобина, сывороточных трансаминаз).

Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, 123 пациента с циррозом печени, подтвержденным гистологически



Исключение из анализа пациентов с циррозом печени на стадии С (по классификации Child), продемонстрировало достоверную разницу при двухлетней выживаемости, которая составила 88% в группе Гептрала vs 75% в контрольной группе.

Mato J.M. et al., Hepatology, 1999, №30(6), pages 1081-1089.

Рис. Гептрал увеличивает выживаемость пациентов с циррозом печени

**Пациентка К.,** 43 лет, была госпитализирована в клинику в связи с жалобами на слабость, желтушное окрашивание кожи и склер, повышение температуры тела до 39,5 °С. При подробном сборе анамнеза стало известно, что в течение длительного времени злоупотребляла спиртными напитками. После очередного эпизода обильного употребления алкоголя появились и стали постепенно нарастать вышеуказанные жалобы. В ходе объективного осмотра выявлены желтуха, пальмарная эритема, гепатомегалия, асцит. При исследовании лабораторных тестов крови обнаружены гиперхромная макроцитарная анемия, лейкоцитоз, повышение уровня сывороточных трансаминаз, признаки нарушения синтетической функции печени (гипоальбуминемия), удлинение протромбинового времени. При инструментальном

## Выводы

В основе патогенеза АБП, с одной стороны, лежит прямое токсическое действие этанола, с другой – эндотоксемия и повышение продукции провоспалительных цитокинов. Основываясь на знаниях о механизмах повреждения печени при лечении тяжелых форм АБП, помимо абстиненции и нормализации нутритивного статуса, целесообразно применение глюкокортикостероидов и пентоксифиллина. При стабилизации состояния, а также при ведении пациентов с более легкими формами АБП целесообразно назначение препаратов S-аденозилметионина на длительный период времени.

Статья напечатана в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2011, т. 21, № 1