

R. O'Shea, S. Dasarathy, A. McCullough

# Алкогольная болезнь печени

## Практическое руководство Американской коллегии гастроэнтерологии

Руководство соответствует концепции доказательной медицины и базируется на результатах обзора мировой литературы в базе данных Medline, практических руководствах Американской коллегии терапевтов и Американской ассоциации по изучению болезней печени, мнениях экспертов. В руководстве использована адаптированная классификация рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца: термин «класс» отражает соотношение «польза/риск» от выполнения рекомендаций, термин «уровень» — силу и достоверность (табл. 1).

Таблица 1. Классификация рекомендаций

Класс рекомендаций	
Класс I	Факты и/или консенсус свидетельствуют, что диагностическое обследование, манипуляция или лечение полезны и эффективны
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или различные мнения о пользе/эффективности диагностического обследования, манипуляции или лечения
Класс IIa	Больше данных или мнений о пользе/эффективности
Класс IIb	Факты/мнения свидетельствуют о менее очевидной пользе/эффективности
Класс III	Факты и/или консенсус мнений свидетельствуют о том, что диагностическое обследование, манипуляция, лечение бесполезны/неэффективны, а в некоторых случаях могут быть опасными
Уровень достоверности	
Уровень A	Данные получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или метаанализах
Уровень B	Данные получены в одном рандомизированном исследовании или нескольких нерандомизированных исследованиях
Уровень C	Данные базируются на мнениях экспертов, данных тематических исследований, стандартах лечения

### Распространенность и естественное течение заболевания

Алкоголь является наиболее распространенной причиной токсического поражения печени во всем мире. К факторам, влияющим на формирование алкогольной болезни печени (АБП), относят дозу и длительность, тип и характер потребления алкоголя, пол, этническую принадлежность, наличие ассоциированных факторов риска (ожирения, перегрузки железом, вирусного гепатита), генетическую предрасположенность.

Существует географическая гетерогенность относительно употребления спиртных напитков в мировой популяции. Приблизительно 2/3 взрослых американцев принимают алкогольсодержащие напитки, при этом у большинства из них нет клинических проявлений АБП. Лица, злоупотребляющие алкоголем, часто сталкиваются с негативными социальными и соматическими последствиями алкоголизма, такими как безработица, разрушение семьи, травмы в результате несчастных случаев, смерть. Точная распространенность АБП остается неизвестной, однако в 1994 г. диагноз алкоголизма или алкогольной зависимости был установлен 7,4% взрослых американцев; в соответствии с более поздними статистическими данными уже 4,65% американцев страдали от алкоголизма и 3,81% имели алкогольную зависимость. В 2003 г. на долю АБП приходилось 44% всех смертей, связанных с патологией печени.

Как свидетельствуют данные, полученные от национальных производителей спиртных напитков, смертность от АБП в общей популяции связана с показателем потребления алкоголя на душу населения. Результаты эпидемиологического исследования выявили тот факт, что с увеличением употребления алкогольных напитков на 1 л на душу населения частота диагностирования циррозов у мужчин возрастает на 14%, у женщин — на 8%.

В литературе часто обсуждается возможная токсичность/безопасность стандартной дозы алкоголя, при этом количество алкоголя в стандартной дозе строго не регламентируется (табл. 2).

Для анализа мировой структуры потребления алкоголя и сравнения показателей алкогольсодержимости

Таблица 2. Содержание алкоголя в стандартной дозе		
Страна	Средняя величина, г	Диапазон, г
США	12	9,3-13,2
Канада	13,6	13,6
Великобритания	9,5	8-10
Европа	9,8	8,7-10,0
Австралия, Новая Зеландия	9,2	6,0-11,0
Япония	23,5	21,2-28,0

заболеваемости и смертности была использована база данных Global Alcohol Всемирной организации здравоохранения, существующая с 1996 г.

### Спектр заболевания

Спектр алкогольсодержимости поврежденной печени весьма разнообразен и представляет собой последовательность от стеатоза до цирроза печени. Эти нозологии не отражают эволюцию заболевания, а скорее, являются стадиями одного патологического процесса. Наиболее часто выделяют 3 гистологические стадии АБП: жировую инфильтрацию, или стеатоз, печени; алкогольный гепатит (АГ); хронический гепатит с наличием фиброзных изменений в ткани печени, или цирроз.

Жировой гепатоз развивается у 90% индивидов, употребляющих более 60 г алкоголя в сутки, но может наблюдаться и у лиц, принимающих меньшие дозы спиртных напитков. Неосложненный стеатоз, как правило, протекает бессимптомно, самостоятельно разрешается, при условии полного отказа от приема алкоголя может быть полностью обратимым в течение 4-6 нед. Однако результаты некоторых исследований говорят о том, что даже при соблюдении норм трезвости у 5-15% больных может наблюдаться прогрессирование заболевания в фиброз и цирроз; длительное употребление алкоголя более 40 г/сут повышает риск прогрессирования АБП в цирроз на 30%, в фиброз — на 37%.

Первоначально фиброзные изменения развиваются в перивенулярной области. У 40-60% пациентов, принимающих алкоголь в дозе более 40-80 г/сут, процесс формирования перивенулярного фиброза и отложения фибронектина длится в среднем 25 лет. Перивенулярный склероз является достоверным и независимым фактором риска прогрессирования патологического процесса в ткани печени в фиброз и цирроз. Кульминация АБП — развитие цирроза, чаще всего микронодулярного, в некоторых случаях — смешанного (микро- и макронодулярного).

У части пациентов с АБП развивается тяжелый АГ, который значительно ухудшает кратковременный прогноз. Тяжесть поражения печени при АГ колеблется от легкой до тяжелой, жизнеугрожающей. Истинная распространенность АГ точно не известна, но гистологические исследования свидетельствуют о том, что признаки АГ отмечают у 10-35% госпитализированных больных алкоголизмом. Как правило, у пациентов с яркой клиникой, прогрессирующим течением заболевания в 50% случаев диагностируют цирроз. Вероятность прогрессирования АГ возрастает при продолжающемся употреблении алкоголя. Абсолютный отказ от приема спиртных напитков не гарантирует полного восстановления функции печени. Только у 27% пациентов, отказавшихся от употребления алкоголя, была отмечена нормализация гистологической картины печени, в то время как у 18% наблюдалось развитие цирротических изменений; у остальных пациентов АГ персистировал более 18 мес.

### Факторы риска

Прогрессирование АБП от стеатоза до цирроза в отличие от такового при заболевании, связанном с воздействием других гепатотоксических веществ, не является полностью дозозависимым. Наиболее значимым фактором риска прогрессирования АБП является количество принимаемого алкоголя (независимо от вида спиртных напитков), однако связь в данном случае не является прямо пропорциональной. Как свидетельствуют данные популяционного когортного исследования с участием 7 тыс. человек, принимавших высокие дозы алкоголя (>120 г/сут), АБП развивается только у 13,5% больных.

Риск цирроза и хронического нецирротического заболевания печени возрастает, если общее количество алкоголя, принятого в течение всей жизни, превышает 100 кг.

Тип спиртного напитка также может влиять на формирование патологии печени. Наблюдение за 30 тыс. жителей Германии свидетельствует о том, что при употреблении пива или ликероводочных изделий АБП развивается чаще, чем при употреблении вина. Другим значимым фактором риска АБП являются время и место приема спиртных напитков. Употребление алкоголя между приемами пищи сопровождается повышением риска АБП в 2,7 раза по сравнению с употреблением спиртных напитков только во время еды. Риск развития АБП возрастает при употреблении спиртных напитков во время вечеринок при условии приема более 5 стандартных доз алкоголя для мужчин и более 4 — для женщин.

Женщины более чувствительны к алкогольсодержимости гепатотоксичности, и у них могут развиваться более тяжелые формы АБП даже при кратковременном употреблении незначительных доз алкоголя. В некоторых исследованиях было показано, что после приема одинаковых доз спиртных напитков содержание алкоголя в крови у женщин выше, чем у мужчин; данный факт можно объяснить гендерными различиями ферментативной активности алкогольдегидрогеназы, более высоким содержанием жировой ткани у женщин, изменением абсорбции алкоголя в зависимости от менструального цикла. Как свидетельствуют данные эпидемиологического изучения, для лиц, не имеющих какого-либо хронического заболевания печени, безопасным является употребление от 14 (для женщин) до 21 (для мужчин) дозы алкоголя в неделю (1 доза — 8 г этанола). Другие авторы утверждают, что для лиц женского пола безопасный пороговый уровень потребления алкоголя гораздо ниже и составляет 7 доз в неделю.

Показатель смертности от АБП прямо пропорционален степени белковой недостаточности. Недостаток микронутриентов (витаминов А и Е) потенциально ухудшает течение АБП. Диета, обогащенная полиненасыщенными жирами, усиливает алкогольиндуцированное повреждение печени у лабораторных животных, в то время как дополнительное введение в рацион насыщенных жиров оказывает протекторное действие.

Кроме воздействия факторов окружающей среды, в развитии АБП большое значение имеет генетическая предрасположенность. Выросшие в благополучных приемных семьях дети, биологические родители которых страдали алкоголизмом, имели более высокие риск алкогольной зависимости по сравнению с усыновленными, чьи биологические родители не злоупотребляли алкоголем (18 и 5% соответственно). По данным популяционных исследований, монозиготные близнецы чаще имели склонность к развитию алкоголизма, чем гетерозиготные; характер употребления алкоголя (частота, количество) сходен у монозиготных близнецов; частота развития алкогольного цирроза печени также была значительно выше у монозиготных близнецов.

Еще одним фактором, оказывающим значительное влияние на употребление алкоголя, является полиморфизм генов, вовлеченных в процессы метаболизма алкоголя, однако специфические генетические мутации, предрасполагающие к чрезмерному употреблению алкоголя, в настоящее время окончательно не определены.

Существует тесная взаимосвязь между повреждением ткани печени, наличием хронического вирусного гепатита и злоупотреблением алкоголем. Комбинация вирусного гепатита С и алкоголизма приводит к более значительному повреждению печени, чем только алкоголизм. Как свидетельствуют результаты когортного исследования, риск развития цирроза печени у больных алкоголизмом с сопутствующим посттрансфузионным гепатитом С возрастает в 30 раз.

### Диагностика

Диагноз АБП базируется на анамнестических сведениях о злоупотреблении алкоголем, клинических проявлениях заболевания печени, характерных лабораторных и инструментальных данных. Значительная часть

Продолжение на стр. 32.

R. O'Shea, S. Dasarathy, A. McCullough

## Алкогольная болезнь печени

Продолжение. Начало на стр. 31.

пациентов отрицает злоупотребление алкоголем и сознательно уменьшает количество принимаемых спиртных напитков. Несмотря на это, врач может подтвердить алкогольный генез поражения печени, используя косвенные данные (результаты анкетирования и лабораторных тестов, информацию от членов семей).

**Скрининг злоупотребления алкоголем.** При подозрении на АБП необходимо уточнить характер, тип и количество принимаемого алкоголя, приняв во внимание социальные и соматические проявления алкоголизма: травмы, синяки, рваные раны, ожоги или частые обращения за оказанием неотложной медицинской помощи. Для скрининга скрытого алкоголизма часто используют различные опросники (CAGE, The Michigan Alcoholism Screening Test), тест для идентификации заболеваний, связанных с приемом алкоголя (The Alcohol Use Disorders Identification Test).

Всемирное признание получил опросник CAGE, простота применения которого объясняется краткостью (4 вопроса) и лаконичностью (ответы да/нет); помимо этого, использование CAGE предоставляет возможность приобщения к истории болезни письменного документа (анкеты), заполненного собственноручно пациентом (табл. 3). В отличие от других анкет опросник CAGE предназначен для выявления последствий злоупотребления алкоголем, а не для определения количества принимаемых спиртных напитков.

Таблица 3. Опросник CAGE

1. Осознаете ли Вы необходимость уменьшить количество употребляемого алкоголя?
2. Раздражают ли Вас люди, критикующие употребление Вами спиртных напитков?
3. Возникло ли у Вас когда-либо чувство вины по поводу употребления алкоголя?
4. Принимали ли Вы когда-нибудь алкоголь рано утром, чтобы успокоиться или избавиться от похмелья (глоток спиртного с утра)?
Подсчет баллов. Ответ «нет» – 0 баллов, «да» – 1 балл; при суммарном количестве баллов $\geq 2$ имеется значительная вероятность АБП

Ранее специфическим лабораторным маркером АБП считали гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП). Уровень ГГТП может изменяться при многих заболеваниях, поэтому в связи с низкой чувствительностью и специфичностью этого показателя использовать его для определения злоупотребления алкоголем не рекомендуется. Однако значительное снижение ГГТП ( $<100$ ) и значение индекса общий билирубин/ГГТП  $>1$  являются предикторами летального исхода в течение 1 года у пациентов с алкогольным циррозом печени. Комбинация ГГТП с другими биомаркерами может использоваться для диагностики злоупотребления алкоголем (одновременное повышение ГГТП и среднего корпускулярного объема эритроцитов).

**Диагноз АБП.** Диагноз АБП предполагает документальное подтверждение злоупотребления алкоголем и наличие доказанного повреждения печени. В настоящее время нет какого-либо одного биомаркера, подтверждающего алкогольную этиологию поражения печени. При АБП наиболее часто отмечают повышение уровня сывороточных аминотрансфераз. При тяжелом течении АГ уровень АСТ возрастает в 2–6 раз. Повышение АСТ  $>500$  МЕ/л или АЛТ  $>200$  МЕ/л для АГ не характерно и свидетельствует об иной этиологии заболевания. У 70% больных АБП индекс АСТ/АЛТ  $>2$  (может быть выше при отсутствии цирроза).

**Клиническое обследование.** Клинические проявления при АБП могут отсутствовать или манифестировать при развитии цирроза. В ряде случаев (за исключением цирроза) клиническое обследование пациентов с АБП имеет низкую чувствительность, а пальпация печени не отражает ее истинные размеры. Несмотря на то что некоторые клинические проявления (увеличение околушных желез, контрактура Дюпюитрена, феминизация) чаще наблюдаются при АБП, симптомов, полностью специфичных для АБП, нет. Некоторые клинические проявления заболевания могут иметь прогностическое значение, их появление ассоциировано с высоким риском смертности в течение 1 года (печеночная энцефалопатия, «голова Медузы», отеки, асцит, паукообразная гемангиома, слабость). В связи с возможным развитием вышеуказанных симптомов при других заболеваниях к их клиническому толкованию надо относиться с осторожностью. Необходимо учитывать, что АБП не может существовать изолированно, у больных АБП имеются

клинические проявления дисфункции других органов и систем (алкогольная кардиомиопатия, слабость скелетной мускулатуры, панкреатическая дисфункция, алкогольная нейропатия), выявление которых позволит подтвердить алкогольный генез заболевания.

**Инструментальные исследования.** Диагноз стеатоза, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы устанавливается при наличии специфичных данных, полученных при ультразвуковом исследовании, компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ), лабораторном обследовании. Главной целью инструментальных исследований является исключение иной этиологии заболевания (обструкции билиарных путей, инфильтративных и неопластических состояний). К МРТ-признакам, наиболее характерным для алкогольного цирроза, относят увеличение хвостатой доли печени в размерах, частую визуализацию правой задней печеночной бороздки, небольшие размеры узлов регенерации. Инструментальные исследования не используются для установления алкогольной этиологии заболевания.

**Биопсия печени.** Проведение биопсии печени помогает подтвердить диагноз АБП, установить ее стадию и тяжесть, определить прогноз заболевания; при этом гистологические данные не оказывают значительного влияния на выбор тактики ведения пациентов с АБП.

Гистологическая характеристика АБП варьирует в зависимости от распространенности и стадии патологического процесса (жировая печень, лобулярное воспаление, перипортальный фиброз, появление телец Мэллори, вакуолизация ядер, пролиферация желчных протоков, явления фиброза и цирроза). Однако эти изменения не являются строго специфичными для АБП и могут существовать в одном биопсийном образце. Тяжелый АГ гистологически характеризуется наличием паренхиматозного некроза, стеатоза, интрасинусоидальным или периферическим расположением коллагена, баллонной дегенерацией, лобулярным воспалением.

Данные биопсии печени могут быть использованы для определения прогноза заболевания (тяжесть воспалительного процесса, т. е. степень инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами, и степень холестаза коррелируют с неблагоприятным течением заболевания), а также для прогнозирования эффективности терапии с использованием кортикостероидов (КС). Наличие в биоптатах мегамитохондрий ассоциировано с легким течением АГ, низкой вероятностью развития цирроза и формирования осложнений, хорошим прогнозом относительно долгосрочной выживаемости. АГ, ассоциированный с перивенулярным и перинуклеарным фиброзом, характеризуется быстрым формированием цирроза, особенно у пациентов, продолжающих злоупотреблять алкоголем или инфицированных HCV.

**Рекомендации**

1. Уточнить количество употребляемых пациентом спиртных напитков; при наличии минимальных подозрений на злоупотребление алкоголем необходимо использовать специальный опросник и провести углубленное исследование (класс I, уровень C).

2. У пациентов, имеющих анамнестические сведения о злоупотреблении алкоголем и клинические проявления заболевания печени, должны быть проведены лабораторные исследования для подтверждения диагноза АБП и исключения другой этиологии заболевания (класс I, уровень C).

3. У пациентов с АБП и характерной клиникой заболевания должны быть исключены поражения других органов-мишеней (класс I, уровень C).

4. Пациентам с клиникой тяжелого АГ, которым предполагается назначение медикаментозного лечения, и больным с неуточненным диагнозом показано проведение биопсии печени. Это решение должно быть рассмотрено на заседании местного этического комитета с учетом наличия/отсутствия коагулопатии, тяжести заболевания, вида предусматриваемого лечения (класс I, уровень C).

**Прогностические факторы**

Подходы к лечению больных АБП зависят от прогнозируемого исхода заболевания. Для определения лучшего прогностического маркера исхода АБП было протестировано множество клинических, лабораторных и гистологических параметров. Наибольшее распространение получила дискриминантная функция Maddrey (ДФМ) – специфическая прогностическая шкала, предназначенная для стратификации тяжести заболевания у отдельно взятого пациента (табл. 4). Пациенты с АГ,

Таблица 4. Прогностические шкалы для пациентов с АГ

Название	Составляющие	Прогноз	
ДФМ	ДФМ = 4,6 (ПВ больного – контрольное ПВ) + общий билирубин (мг/дл)	$\geq 32$ – негативный	
Шкала MELD	Шкала MELD = $3,8 \times \log_e(\text{билирубин, мг/дл}) + 11,2 \times \log_e(\text{МНО}) + 9,6 \times \log_e(\text{креатинин, мг/дл}) + 6,4$	$>18$ – негативный	
Шкала Глазго АГ	Баллы	1    2    3	$>8$ – негативный (рассчитывается на 1-й и 7-й день госпитализации)
	Возраст	$<50$ $\geq 50$ -	
	Лейкоциты	$<15$ $\geq 15$ -	
	Мочевина (ммоль/л)	$<5$ $\geq 5$ -	
	Индекс ПВ	$<1,5$ 1,5-2,0 $\geq 2$	
Билирубин (мг/дл)	$<7,3$ 7,3-14,6 $>14,6$		

Примечания. Шкала MELD – модель диагностики терминальной стадии заболевания (используется для оценки смертности в течение 90 дней); шкала Глазго для АГ рассчитывается как сумма всех 5 показателей на 1-й и 7-й день госпитализации. ПВ – протромбиновое время, индекс ПВ – отношение ПВ пациента к контрольному ПВ; МНО – международное нормализованное отношение.

получившие по шкале ДФМ  $\geq 32$ , имели высокий риск летального исхода (вероятность смерти в течение 1 мес – 30–50%). В связи с невысокой специфичностью ДФМ в клинической практике могут использоваться другие прогностические шкалы, основанные на динамическом определении лабораторных показателей (изменения концентрации билирубина, мочевины в течение 1-й недели госпитализации).

При сопоставлении прогностических возможностей шкал MELD, Глазго АГ, ДФМ, Child-Pugh была подтверждена высокая специфичность значений ДФМ ( $\geq 32$ ) и MELD ( $\geq 11$ ), а также доказана их эквивалентность в отношении предсказания неблагоприятного исхода у пациентов с АГ.

Эффективность и целесообразность динамического тестирования и расчета указанных индексов в течение 1-й недели госпитализации была доказана многими исследованиями. Изменение значений шкалы MELD  $\geq 2$  на 1-й неделе стационарного лечения является независимым предиктором госпитальной смертности. Прогностическая способность шкалы Глазго АГ сопоставима с таковой шкал ДФМ и MELD, но при этом Глазго АГ менее чувствительна в прогнозировании смертности пациентов на протяжении 1-го и 3-го месяца. Степень портальной гипертензии может быть маркером исхода заболевания. Одна из недавно разработанных прогностических шкал в качестве маркера использует портальную гипертензию, асимметричный диметиларгинин и стереоизомеры последнего; чувствительность и специфичность этой шкалы составляют 73 и 83% соответственно. Клиническое применение этой шкалы будет возможно при подтверждении ее валидности в нескольких рандомизированных исследованиях.

**Рекомендации**

5. У пациентов с АГ необходимо оценить риск развития неблагоприятного исхода при помощи ДФМ. Динамическая оценка состояния пациента может быть проведена при повторном определении индекса по шкале MELD (класс I, уровень B).

**Терапия АБП**

Терапия АБП базируется на определении стадии заболевания и установлении специфических целей терапии. Принципы лечения осложнений алкогольного цирроза печени – печеночно-клеточной недостаточности (печеночной энцефалопатии), портальной гипертензии (асцита, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода) – соответствуют принципам терапии таковых у больных неалкогольной болезнью печени, но при лечении пациентов с АБП необходимо учитывать алкогольиндуцированную дисфункцию других органов и систем.

Абстиненция (воздержание от приема алкоголя) – необходимое условие ведения пациентов с АБП. Абстиненция позволяет улучшить прогноз заболевания, уменьшить гистологические проявления поражения печени, редуцировать портальную гипертензию и снизить цирротическую прогрессию, увеличить выживаемость больных на всех стадиях АБП. Продолжающееся злоупотребление алкоголем приводит к росту риска развития кровотечения из варикозно расширенных вен, ухудшает как кратковременную, так и долгосрочную выживаемость.

В зависимости от длительности наблюдения и времени возобновления употребления спиртных напитков (полный отказ от алкоголя по сравнению с приемом средних или больших доз) частота рецидива АБП в течение 1 года колеблется от 67 до 81%.

Для облегчения достижения и поддержания абстиненции могут назначаться различные лекарственные средства. Кокрановский систематический обзор 29 рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал, что кратковременное назначение налтрексона снижает риск рецидива злоупотребления алкоголем, однако может спровоцировать развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

Акампросат (ацетилгомотаурин) – новый препарат, структурно подобный ингибиторному нейротрансмиттеру – гамма-аминомасляной кислоте, – способствует уменьшению выраженности симптомов отмены алкоголя. В 15 контролируемых исследованиях применение акампросата сопровождалось снижением выраженности симптомов отмены, включая тягу к алкоголю; влияние акампросата на выживаемость пациентов не изучалось. У больных алкоголизмом, прошедших детоксикацию, акампросат снижал вероятность рецидива алкоголизма, поддерживал абстиненцию, уменьшал тяжесть рецидива при его развитии. Мнения о дополнительном назначении налтрексона на фоне приема акампросата противоречивы. Последнее многочисленное рандомизированное клинически контролируемое исследование не подтвердило значительной эффективности акампросата в поддержании абстиненции по сравнению с таковой налтрексона.

#### Рекомендации

6. Больным с доказанной АБП должна быть рекомендована строгая абстиненция, поскольку дальнейшее употребление алкоголя приводит к прогрессированию заболевания (класс I, уровень B).

7. Налтрексон или акампросат могут быть назначены пациентам, достигшим абстиненции, с целью снижения вероятности рецидива злоупотребления алкоголем/алкогольной зависимости.

#### Терапия АГ

Основой терапии АГ является абстиненция. Тем не менее больные, отказавшиеся от приема алкоголя, все равно имеют повышенный риск развития цирроза печени. Риск развития этой патологии намного выше у пациентов, продолжающих употреблять алкоголь, особенно у женщин. Несмотря на отсутствие точных данных о взаимосвязи по типу доза–эффект, предполагается, что риск развития АГ повышается при употреблении более 40 г алкоголя в сутки. Назначение медикаментозной терапии пациентам с АГ, имеющим низкий риск развития осложнений (ДФМ <32, MELD <18, Глазго АГ <8), не является обязательным. Это справедливо и для пациентов с положительной динамикой значений прогностических шкал во время пребывания в стационаре. Состояние таких больных может нормализоваться спонтанно на фоне абстиненции и проведения поддерживающей терапии. При тяжелом течении заболевания или неблагоприятном прогнозе должно быть немедленно назначено медикаментозное лечение.

**Рациональное питание.** У больных АБП отмечается недостаток многих питательных веществ, в том числе белков, витаминов А, D, тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка. В исследовании с участием 363 пациентов с АГ было показано, что тяжесть мальнутриции коррелирует с тяжестью и прогнозом заболевания. Влияние нутритивной терапии на течение заболевания изучалось в исследовании с участием 35 больных, рандомизированных на группы энтерального питания (2000 ккал/сут) или приема преднизолона 40 мг/сут. В ходе исследования не было зафиксировано достоверных различий в показателях смертности, но время до развития летального исхода в группах было различным: у пациентов, находившихся на энтеральном питании, – 23 дня, у больных, получавших преднизолон, – 7 дней. У пациентов, выживших в течение 1-го месяца и получавших нутритивную поддержку, показатели смертности были ниже, чем у больных, принимавших КС (8 и 37% соответственно).

**Кортикостероиды.** Назначение КС больным АГ изучалось в 13 исследованиях на протяжении 40 лет (табл. 5).

Большинство из этих исследований имело ограниченную статистическую достоверность в отношении достижения терапевтического эффекта; 5 из них продемонстрировали улучшение прогноза, снижение показателей кратковременной смертности у больных, получавших КС, по сравнению с таковой у пациентов, принимавших плацебо; 8 исследований не зафиксировали подобных результатов.

Данные гетерогенных исследований (с различными критериями включения и исключения, разнообразными схемами терапии) были проанализированы в 3 метаанализах, в которых было показано улучшение выживаемости у пациентов, получавших терапию КС. Недавно

опубликованный метаанализ не подтвердил достоверность влияния КС на показатели смертности пациентов, несмотря на то что их применение было эффективно в подгруппе пациентов с печеночной энцефалопатией и ДФМ  $\geq 32$  (наличие значительной статистической ге-

Автор	Год	n	Схема назначения преднизолона	Смертельный исход	
				плацебо	КС
Porter	1971	20	40 мг в/в – 10 дней, затем 4 мг/сут – 1 нед, 2 мг/сут – 11 дней, 2 мг каждый 3-й день – 15 дней	7/9	6/11
Helman	1971	37	40 мг/сут – 4 нед, затем постепенное снижение – 2 нед	6/17	1/20
Campra	1973	45	0,5 мг/кг – 3 нед, затем 0,25 мг/кг – 3 нед	9/25	7/29
Blitzer	1977	33	40 мг/сут – 14 дней, затем 20 мг/сут – 4 дня, 10 мг/сут – 4 дня, 5 мг/сут – 7 дней	5/16	6/12
Lesesne	1978	14	40 мг/сут – 30 дней, затем постепенное снижение 2 нед	7/7	2/7
Shumaker	1978	27	80 мг/сут – 4-7 дней, снижение в течение 4 нед	7/15	6/12
Maddrey	1978	55	40 мг/сут – 30 дней	6/31	1/24
Depew	1980	28	40 мг/сут – 28 дней, снижение в течение 14 дней	7/13	8/15
Theodossi	1982	55	1 г – 3 дня	16/28	17/27
Mendenhall	1984	178	60 мг – 4 дня, 40 мг/сут – 4 дня, 30 мг/сут – 4 дня, 20 мг/сут – 4 дня, 10 мг/сут – 7 дней, 5 мг/сут – 7 дней	50/88	55/90
Bories	1987	45	40 мг/сут – 30 дней	2/21	1/24
Carithers	1989	66	32 мг/сут – 28 дней, 16 мг/сут – 7 дней, 8 мг/сут – 7 дней	11/31	2/35
Ramond	1992	61	40 мг/сут – 28 дней	16/29	4/32

терогенности в этой подгруппе не позволило авторам исследования сообщить об эффективности проведенной терапии). Другой метаанализ 3 плацебо контролируемых исследований продемонстрировал достоверное повышение кратковременной выживаемости у пациентов, принимавших КС, по сравнению с таковой в группе контроля (84,6 и 65% соответственно). Эти данные свидетельствуют о незначительном уменьшении абсолютного риска, тем не менее даже при снижении относительного риска на 30% для предупреждения 1 смертельного исхода должны быть пролечены 5 пациентов.

Дозы КС и длительность их применения могут быть различны (табл. 5). Наиболее эффективной признана следующая схема назначения преднизолона: 40 мг/сут в течение 4 нед с постепенным снижением дозировки на протяжении 2-4-й недель и последующей отменой препарата (в зависимости от клинической картины).

Актуальным вопросом терапии пациентов с АБП остается возможная неэффективность терапии КС у пациентов с заболеванием в терминальной стадии, имеющих высокий риск летального исхода (ДФМ  $\geq 32$ ). Результаты одного исследования, в котором изучалась эта проблема, зафиксировали высокие показатели смертности у пациентов, получавших КС, при ДФМ >54 по сравнению с таковыми у больных, не принимавших преднизолон.

Недавно была представлена модель прогнозирования 6-месячной смертности пациентов, принимающих КС (электронная версия доступна на сайте [www.lillemodel.com](http://www.lillemodel.com)), базирующаяся на определении 6 параметров, таких как возраст, почечная недостаточность (сывороточный креатинин >1,3 или клиренс креатинина <40), концентрация альбумина, протромбиновое время, билирубин и динамика изменения уровня билирубина в течение 1-й недели. Эта модель доказала свою прогностическую ценность при сравнении ее со шкалами ДФМ и Глазго АГ.

**Антицитокиновая терапия.** Дисрегуляции синтеза цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), отводят доминирующее место в патогенезе АГ, поэтому одной из стратегий терапии больных АГ является проведение антицитокиновой терапии.

Хорошо изученным препаратом с антицитокиновой активностью является пероральный ингибитор фосфодиэстеразы пентоксифиллин. Назначение пентоксифиллина 101 пациенту с тяжелым течением АГ способствовало снижению показателя госпитальной смертности на 40% у пациентов преимущественно за счет уменьшения вероятности развития гепаторенального синдрома. Последний был причиной 50% летальных исходов

в группе пентоксифиллина (всего 12 летальных исходов в группе) и в 91,7% – в группе плацебо (общее количество смертей в группе – 24).

Существуют специфические ингибиторы TNF $\alpha$  – инфликсимаб и этанерцепт. Первое клиническое исследование инфликсимаба было проведено с участием 20 больных с гистологически подтвержденным АГ и значением ДФМ в пределах  $\geq 32$  и <55 (высокий риск смерти при ДФМ >93), которые были рандомизированы для приема 5 мг/кг инфликсимаба и 40 мг/сут преднизолона (n=11) или проведения монотерапии преднизолоном. В ходе исследования не было зафиксировано достоверной межгрупповой разницы в показателях смертности, но отмечено существенное снижение значений прогностических маркеров, включая уровень цитокинов и шкалу ДФМ, у пациентов, получавших комбинированную терапию инфликсимабом и преднизолоном.

В другом многоцентровом исследовании с участием 32 пациентов с гистологически доказанным АГ и ДФМ  $\geq 32$  изучалась эффективность терапии преднизолоном (40 мг/сут в течение 4 нед) по сравнению с преднизолоном и инфликсимабом (10 мг/кг в 1-й день, повторное введение на 2-й и 4-й неделе после включения в исследование). Проведение этого исследования было прекращено досрочно в связи с высокой смертностью пациентов в исследуемой группе (7 смертей в группе инфликсимаба по сравнению с 3 летальными исходами в группе преднизолона). 4 из 7 летальных исходов в группе инфликсимаба имели инфекционный генез (1 случай смерти в группе преднизолона). Впоследствии дизайн исследования был подвергнут серьезной критике, а используемая доза инфликсимаба признана предрасполагающей к развитию инфекционных осложнений.

Эффективность этанерцепта (введенного 6 раз в течение 3 нед) была протестирована в исследовании с участием 48 пациентов с умеренным или тяжелым течением АГ (MELD >15). Показатель смертности пациентов, принимавших этанерцепт, достоверно не отличался от такового в группе плацебо; в группе этанерцепта был отмечен рост показателя летальных исходов через 6 мес от начала терапии.

Несмотря на доминирующую роль цитокиновой дисрегуляции в патогенезе АГ, наличие препаратов с антицитокиновыми свойствами, возможность и целесообразность применения парентеральных форм ингибиторов TNF $\alpha$  у больных АГ остается недоказанной. Внесение этих препаратов в стандарты терапии больных АГ возможно только при наличии убедительных положительных результатов рандомизированных исследований.

**Комбинированная терапия.** Мнения об эффективности последовательной и комбинированной терапии у пациентов с АБП противоречивы. Назначение пентоксифиллина 29 пациентам с тяжелым течением АГ (ДФМ  $\geq 32$ ), у которых проводимая ранее терапия КС была отменена по причине падения уровня общего билирубина на 1-й неделе терапии преднизолоном, не подтвердило эффективность последовательной терапии с применением пентоксифиллина. У больных, получавших пентоксифиллин, не было зафиксировано улучшения 2-месячной выживаемости по сравнению с этим показателем у предварительно пролеченных пациентов (больные, продолжавшие получать преднизолон, несмотря на недостаточный билирубиновый ответ), что явилось доводом против двухступенчатой терапии с ранним добавлением пентоксифиллина. Результаты пилотного исследования, в котором изучали эффективность комбинированной терапии с применением КС и энтерального питания у 13 больных тяжелым АГ, свидетельствуют о снижении показателя общей смертности на 15%, что может быть расценено как аргумент в пользу комбинированной терапии.

**Альтернативное лечение.** Для лечения АГ использовались различные альтернативные стратегии, однако ни одна из них, включая применение антиоксидантов (витамина Е, силимарина, комбинации антиоксидантов), колхицина, стимуляторов регенерации печени (инсулина, глюкагона), анаболических стероидов (оксандролон, тестостерона), блокаторов кальциевых каналов (амлодипина) и лецитина, не показала достоверной эффективности. В настоящее время изучается эффективность агрессивной тактики ведения больных АГ – применения молекулярной адсорбционной рециркуляционной системы.

Рекомендованный алгоритм ведения пациентов с АГ представлен на рисунке 1.

#### Рекомендации

8. Всем пациентам с АГ рекомендовано воздерживаться от употребления алкоголя (класс I, уровень B).

Продолжение на стр. 34.

R. O'Shea, S. Dasarathy, A. McCullough

## Алкогольная болезнь печени

Продолжение. Начало на стр. 31.



Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с АГ

9. У всех пациентов с АГ или АБП в терминальной стадии должна быть проведена оценка нутритивной (в т. ч. белковой) недостаточности, а также недостатка витаминов и минералов. Пациентам с тяжелым течением заболевания должна проводиться энтеральная нутритивная терапия (класс I, уровень B).

10. Состояние пациентов с АГ легкой или средней степени тяжести (ДФМ < 32, без печеночной энцефалопатии, с нормализацией концентрации билирубина или снижением показателей ДФМ в течение 1-й недели госпитализации) должно тщательно мониторироваться; такие пациенты, вероятно, не будут нуждаться в проведении специфических медицинских вмешательств, за исключением нутритивной терапии и поддержания абстиненции (класс III, уровень A).

11. У пациентов с тяжелым АГ (ДФМ ≥ 32, с/без печеночной энцефалопатии), не имеющих противопоказаний к применению КС, должна быть рассмотрена необходимость назначения преднизолона 4-недельным курсом (40 мг/сут на протяжении 28 дней с последующей полной отменой препарата или постепенным снижением дозировки в течение 2 нед) (класс I, уровень A).

12. Пациентам с тяжелым течением заболевания (ДФМ ≥ 32) рекомендован пентоксифиллин (400 мг перорально 3 р/сут на протяжении 4 нед), особенно при наличии у них противопоказаний к назначению КС.

## Долгосрочное ведение АБП

Рекомендованный алгоритм лечения АБП представлен на рисунке 2.

**Нутритивная терапия.** Пациенты с АБП часто страдают от белковой недостаточности, наличие которой ассоциировано с высоким риском развития осложнений цирроза печени (инфекции, энцефалопатии, асцита) и неблагоприятным исходом заболевания.

В 13 исследованиях (7 рандомизированных и 6 открытых) изучали эффективность проведения пероральной и энтеральной нутритивной терапии сроком от 3 дней до 12 мес у больных алкогольным циррозом печени. Достоверность большинства исследований была ограничена небольшим размером выборки и кратким сроком терапии. Результаты наблюдения за 35 пациентами с алкогольным циррозом печени, госпитализированными по причине тяжелой белковой недостаточности или декомпенсации заболевания и получавшими энтеральное питание на протяжении 3-4 нед, выявили тенденцию к улучшению выживаемости ( $p < 0,065$ ), показали снижение выраженности печеночной энцефалопатии, улучшение печеночных проб и значений шкалы Child-Pugh по сравнению с таковыми у больных циррозом печени, получавших стандартное пероральное питание. Долгосрочное исследование эффективности применения сбалансированной азотистой диеты с использованием смеси аминокислот с разветвленной цепью на протяжении 3-6 мес у пациентов с хронической печеночной энцефалопатией подтвердило снижение выраженности энцефалопатии, улучшение показателей азотистого баланса и нормализацию сывороточной концентрации билирубина по сравнению с дополнительным внесением



Рис. 2. Алгоритм лечения АБП

казеина в рацион питания больных. Дополнительное обогащение рациона белком (1000 ккал) способствовало снижению частоты госпитализаций, связанных с инфекционными осложнениями, у пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом печени.

Многочисленный пероральный прием пищи с обязательным завтраком и легкими закусками в ночное время более эффективен по сравнению с обычным режимом питания (белок – 1,2-1,5 г/кг, калорийность – 35-40 ккал/кг). В случае обострения заболевания или его интермиттирующего течения рекомендуется увеличить потребление белка из расчета 1,5 г/кг и общей калорийности 40 ккал/кг.

## Рекомендации

13. Больные алкогольным циррозом печени должны получать питание через равные промежутки времени; обязательны приемы пищи в ночное время, а также в утренние часы для улучшения показателей азотистого баланса (класс I, уровень A).

**Медикаментозная терапия.** В лечении АБП было апробировано большое количество лекарственных средств, включая пропилтиоурацил. Кокрановский обзор 6 рандомизированных контролируемых исследований применения пропилтиоурацила с общим количеством пациентов 710 человек не подтвердил эффективности этого препарата в отношении улучшения гистологической картины, а также показателей общей смертности и смертности, обусловленной поражением печени.

Изучалась эффективность применения S-аденозил-L-метионина у больных АБП. Результаты одного исследования продемонстрировали достоверное улучшение выживаемости больных алкогольным циррозом печени (стадия A и B по шкале Child-Pugh), принимавших S-аденозил L-метионин, по сравнению с соответствующим показателем у пациентов группы плацебо. Положительные результаты применения S-аденозил L-метионина у пациентов с АБП, полученные в нескольких клинических исследованиях, не были подтверждены Кокрановской группой.

Кокрановский обзор 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 434 пациентов не показал положительного влияния S-аденозил L-метионина на показатели как общей смертности, так и смертности, обусловленной поражением печени; не обоснована возможность применения этого препарата с целью профилактики развития осложнений; не отмечено уменьшения необходимости в проведении трансплантации печени (ТП).

Единичное клиническое исследование эффективности колхицина, обладающего противовоспалительной и антифибротической активностью, назначенного больным алкогольным циррозом печени, продемонстрировало значительное уменьшение фиброзных изменений в печени. Систематический Кокрановский метаанализ 15 рандомизированных исследований с участием 1714 пациентов (в том числе с алкогольным фиброзом печени, АГ и/или алкогольным циррозом, а также вирусно-индуцированным и криптогенным циррозом) не подтвердил влияния терапии колхицином на снижение

показателей общей смертности или летальности, обусловленной поражением печени, не выявил положительной динамики печеночных проб или улучшения гистологической картины. В метаанализе также был отмечен высокий риск развития побочных эффектов при применении колхицина.

Недостаточная доказательная база применения талидомида, мизопростола, адипонектина, пробиотиков не позволяет рекомендовать эти препараты в качестве стандарта лечения больных АБП.

**Дополнительные и альтернативные стратегии.** Рассматривается возможность применения различных альтернативных стратегий в лечении АБП. Считается, что применение силимарина, обладающего антиоксидантными свойствами, предупреждает прогрессирование АБП. В 6 исследованиях изучали влияние силимарина на нормализацию печеночных проб и улучшение гистологической картины у больных АБП. Между тем Кокрановский систематический обзор и метаанализ 13 исследований, изучавших эффективность применения силимарина при АБП и других заболеваниях печени, отметил низкую методологическую подготовку многих работ. При использовании данных хорошо спланированных исследований Кокрановской группой был сделан вывод об отсутствии достоверного влияния силимарина на состояние пациентов с АБП.

## Рекомендации

14. Пропилтиоурацил и колхицин не должны использоваться для лечения больных АБП; S-аденозил-L-метионин может назначаться пациентам с АБП только при проведении клинических исследований (класс III, уровень A).

15. Альтернативные стратегии лечения не обеспечивают улучшения состояния пациентов с острой или хронической формой АБП и не должны использоваться за рамками клинических исследований (класс III, уровень A).

## Трансплантация печени при АБП

АБП занимает второе место среди показаний к проведению ТП в западных странах. Несмотря на это, 95% больных с терминальной стадией АБП никогда не будут внесены в список кандидатов на проведение ТП. Этот факт обусловлен особенностями течения АБП, такими как самоиндуцированность, возможность рецидива злоупотребления алкоголем, значительное повреждение других органов и систем.

Минимальным критерием внесения пациента в список ожидания ТП является соблюдение строгой абстиненции на протяжении 6 мес (срока, необходимого для устранения химической зависимости тканей). У пациентов, следующих рекомендации полного отказа от потребления алкоголя, значительное клиническое улучшение может сделать проведение ТП излишней. Однако требование о фиксированном сроке абстиненции не может предотвратить злоупотребление алкоголем в будущем у больных алкоголизмом – кандидатов на ТП. Несмотря на более тяжелое течение раннего послеоперационного периода после проведения ТП у пациентов с АБП (длительное пребывание в отделениях реанимации, необходимость переливания большого объема препаратов крови), показатели общей выживаемости у больных АБП были сопоставимы с таковыми у пациентов с неалкогольной болезнью печени.

Больные, которым была проведена ТП по поводу АБП, имеют высокий риск рецидива злоупотребления алкоголем. Некоторые ученые высказывают мнение о минимальных последствиях для реципиентов редкого употребления небольших доз алкоголя, но это предположение лишено какой-либо доказательной базы. Вероятность рецидива злоупотребления алкоголем составляет 11-49% в течение 3-5 лет после проведения ТП. В целом только небольшая часть пациентов, страдавших АБП и перенесших ТП, возвращается к злоупотреблению алкоголем.

## Рекомендации

16. Пациентам с заболеванием печени в терминальной стадии на фоне алкогольного цирроза проведение трансплантации печени должно быть рекомендовано на таких же основаниях, как и пациентам с декомпенсированной патологией печени иного генеза, после тщательной оценки медицинской и психологической готовности пациентов к проведению процедуры. Эта оценка должна обязательно включать определение вероятности соблюдения длительной абстиненции (класс I, уровень B).

Руководство печатается в сокращении.  
O'Shea R. Alcoholic Liver Disease. ACG Practice Guidelines / O'Shea R., Dasarathy S., McCullough A. // Am J Gastroenterol. – 2010. – № 105. – P. 14-32.

Перевела с англ. Лада Матвеева

