



Последипломный образовательный курс EASL
«Ведение острых критических состояний в гепатологии»
По материалам 45-го конгресса Европейской ассоциации
по изучению печени (EASL), 14-15 апреля, г. Вена (Австрия)



Ф. Матурен, отделение патологии пищеварительной системы Клиники им. Клода Урье, г. Лилль, Франция

Патогенез, прогноз и лечение острого алкогольного гепатита

Острый алкогольный гепатит (ОАГ) представляет одну из наиболее тяжелых форм алкогольного повреждения печени.

Механизмы алкогольиндуцированного повреждения печени

Гистологически ОАГ характеризуется очагами повреждения, обычно расположенными в 3-й зоне дольки, в виде некроза и баллонирования гепатоцитов, инфильтрации полиморфно-ядерными нейтрофилами (ПМН) и внутриклеточных включений — телец Мэллори.

В пользу значения воспалительного процесса в патогенезе ОАГ свидетельствует ряд аргументов. Так, у пациентов с этим заболеванием часто обнаруживаются признаки острофазного ответа и иммунологические нарушения. Однако тот факт, что ОАГ развивается далеко не у всех больных, злоупотребляющих алкоголем, а также отсутствие до настоящего времени достоверных животных моделей с этой патологией позволяет говорить о роли других факторов в патогенезе данного заболевания. Некоторые авторы описывают патогенетический процесс ОАГ как «модель двух ударов», в которой второй удар связан преимущественно с эндотоксинами и провоспалительными цитокинами. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что липополисахариды (ЛПС) и провоспалительные цитокины являются главными эффекторными молекулами алкогольиндуцированного повреждения печени. Кроме того, при тяжелом ОАГ нарушается баланс между про- и противовоспалительными медиаторами.

Ключевым элементом алкогольиндуцированного повреждения печени является активация клеток Купфера. В экспериментальных моделях алкогольной болезни печени (АБП) введение гадолиния хлорида (токсического вещества, избирательно поражающего клетки Купфера) предотвращало повреждение печени. При алкогольиндуцированном повреждении печени ЛПС — главный компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий — вызывает избыточную продукцию провоспалительных цитокинов клетками Купфера. ЛПС взаимодействуют со своим специфическим переносчиком — липополисахаридсвязывающим белком (ЛСБ) путем связывания комплекса ЛПС-ЛСБ с комплексом рецепторов ЛПС, состоящим из трех белков: TLR4, CD14 и MD2. Нисходящий сигнальный путь TLR4 включает активацию раннего ростового ответа-1 (Egr-1), ядерного фактора транскрипции каппа В (NFkB) и TIR-содержащего адаптера TLR4, индуцирующего интерферон β (TRIF). Egr-1 играет ключевую роль в ЛПС-стимулированной продукции фактора некроза опухоли альфа (TNFα); у мышей отсутствие Egr-1 предотвращает алкогольиндуцированное повреждение печени. В многочисленных исследованиях с использованием животных моделей АБП наблюдалось повышение уровней эндотоксинов в плазме, коррелирующее с тяжестью патологического процесса. Хроническое употребление больших доз алкоголя вызывает увеличение проницаемости кишечника для бактерий и их токсинов. В свою очередь, снижение уровней эндотоксинов путем назначения антибиотиков и пробиотиков (лактобактерий) минимизирует раннее повреждение печени. У мышей отсутствие рецепторов CD14 и TLR4 практически полностью предотвращает развитие патологии печени, связанной с алкоголем. В целом приведенные выше данные свидетельствуют о важной роли эндотоксинов в алкогольиндуцированном повреждении печени.

Другим важным механизмом алкогольиндуцированного повреждения печени является окислительный стресс, возникающий вследствие

активации цитохрома P450 2E1 (CYP2E1). Окислительный стресс сопровождается повреждением митохондрий, активацией апоптоза, зависящего от эндоплазматического ретикула, и стимуляцией синтеза липидов. Данные, полученные на животных моделях АБП и у пациентов с ОАГ, указывают на ведущую роль TNFα, который продуцируют клетки Купфера. Участие окислительного стресса в TNF-индуцированной цитотоксичности при алкогольиндуцированном повреждении печени опосредовано повышенным образованием реактивных радикалов кислорода. Перекисный потенциал TNFα в гепатоцитах ограничен митохондриями, т. е. эти органеллы являются мишенью TNFα. Хроническое употребление алкоголя вызывает избирательное истощение в митохондриях глутатиона, ответственного за «судьбу» гепатоцитов в условиях действия TNFα. Было показано, что TNFα может индуцировать некроз и апоптоз только тех клеток, в митохондриях которых уровень глутатиона резко снижен.

Ряд наблюдений указывает на важную роль взаимодействия между нейтрофилами и цитокинами при ОАГ. Инфильтраты ПМН, окружающие зоны некроза гепатоцитов, могут высвобождать множество токсических субстанций и цитокинов. Кроме того, у пациентов с ОАГ наблюдаются высокие плазменные уровни провоспалительных цитокинов, таких как TNFα, интерлейкин-1, 6 и 8, которые коррелируют с неблагоприятным прогнозом. Эти цитокины могут продуцироваться локально клетками Купфера, гепатоцитами и инфильтрирующими нейтрофилами. Одним из основных факторов, вызывающих миграцию нейтрофилов из крови в очаг воспаления, является модуляция экспрессии молекул адгезии на ПМН и эндотелиоцитах. В частности, провоспалительные цитокины вызывают «слушивание» L-лектина CD62-L и повышают экспрессию β₂-интегрина CD11b/CD18 на поверхности ПМН, что способствует их трансэндотелиальной миграции. Нарушенная экспрессия этих молекул адгезии может влиять на миграцию ПМН и вызывать избыточное высвобождение реактивных радикалов кислорода, вызывая таким образом повреждение ткани печени. У пациентов с тяжелым ОАГ нейтрофилы периферической крови находятся в активированном состоянии, что отражается в повышенной продукции H₂O₂ и снижении экспрессии L-селектина на поверхности клеток.

Прогноз тяжелого алкогольного гепатита

Поиск путей повышения эффективности терапии ОАГ является приоритетом для многих исследователей, так как эта патология ассоциируется с высокой ранней летальностью (при тяжелых формах внутрибольничная летальность составляет 50-75%). Оценка влияния терапии на ближайшую выживаемость требует выделения подгруппы пациентов с высоким риском смерти в первые 1-2 мес. Первая шкала для оценки тяжести ОАГ в виде дискриминантной функции была разработана Maddrey и соавт.; впоследствии она была модифицирована этими же авторами для более широкого использования. Модифицированная дискриминантная функция (DF), позволяющая выявлять пациентов с высоким риском смерти, рассчитывается по формуле: $4,6 \times (\text{протромбиновое время} - \text{контрольное время [с]}) + \text{билирубин сыворотки [мкмоль/л]} / 17$. Спонтанная (т. е. в отсутствие терапии) выживаемость больных с DF ≥ 32 составляет 50-65%, а у пациентов

с DF ≤ 32 достигает 90% в первые 28 дней. Таким образом, оценка влияния терапии на ближайшую выживаемость пациентов с DF < 32 является нерациональным подходом, поэтому в соответствующие исследования включали только больных с DF ≥ 32.

В настоящее время используется ряд других систем, позволяющих прогнозировать выживаемость пациентов с ОАГ; с помощью некоторых из них можно стратифицировать таких больных на три группы — с хорошим, промежуточным и плохим прогнозом, тогда как шкала Maddrey разделяет пациентов только на две группы — с тяжелой и нетяжелой формой ОАГ. В недавно завершившихся исследованиях было показано, что для эффективного прогнозирования выживаемости пациентов с этим заболеванием можно использовать три шкалы: MELD (model of end-stage liver disease), GAHS (Glasgow alcoholic hepatitis score, шкала Глазго) и ABIC.

Лечение

Улучшение выживаемости пациентов с ОАГ невозможно без применения лекарственных препаратов, позволяющих уменьшить повреждение печени.

Руководство Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) рекомендует назначать глюкокортикостероиды (ГКС) пациентам с тяжелым ОАГ по критериям Maddrey. Однако многие авторы продолжают считать эффективность ГКС сомнительной. Тем не менее мета-анализ трех крупнейших рандомизированных контролируемых исследований (Mendenhall, Carithers и Ramond) с участием пациентов с DF ≥ 32 показал, что:

- на 28-й день выживаемость пациентов, получавших ГКС, была значительно лучше, чем в группе плацебо ($84,6 \pm 3,4$ vs $65,1 \pm 4,8\%$; $p=0,001$);
- независимыми предикторами выживаемости на 28-й день были лечение ГКС, возраст и уровень креатинина;
- лечение ГКС вызывало быстрое улучшение печеночной функции начиная с 7-го дня терапии.

Для улучшения качества лечения тяжелого ОАГ нами был предложен простой критерий, позволяющий идентифицировать пациентов, которые с большой вероятностью получают пользу от ГКС (т. е. отвечающих на терапию ГКС). Этот критерий, названный ранним изменением уровней билирубина (early change in bilirubin levels — ECVL), определяется как ECVL на 7-й день, при котором уровни билирубина ниже, чем в первый день лечения. ECVL на 7-й день наблюдался у 73% пациентов. Через 6 мес выживаемость пациентов с ECVL была значительно выше по сравнению с таковой у больных без ECVL (83 vs 23%). Мы разработали прогностическую модель — т. н. Лилльскую шкалу, позволяющую в раннем периоде после госпитализации идентифицировать пациентов, которым показана альтернативная терапия. Оценка по Лилльской шкале определяется как $3,19 - 0,101 \times \text{возраст [годы]} + 0,147 \times \text{альбумин в день госпитализации [г/л]} + 0,0165 \times \text{изменение билирубина [мкмоль/л]} - 0,0096 \times \text{протромбиновое время [с]}$. У пациентов, получавших растворы альбумина инфузионно, следует использовать последнее значение альбумина до введения раствора. Оценка по Лилльской шкале составляет от 0 до 1 при использовании формулы $\text{Exp}(-R) / (1 + \text{Exp}[-R])$ и может быть рассчитана в режиме онлайн на www.lillemodel.com. Наибольшей прогностической ценностью

обладает значение 0,45. Через 7 дней лечения 60% пациентов имели оценку < 0,45 и 40% — ≥ 0,45. Выживаемость больных с оценкой ≥ 0,45 была значительно ниже по сравнению с пациентами с оценкой < 0,45 ($24,2 \pm 3,8$ vs $85,0 \pm 2,6\%$). Вычислив оценку по Лилльской шкале, можно уже на 7-й день идентифицировать пациентов, не отвечающих на терапию ГКС. Лилльская шкала обладает более высокой диагностической точностью по сравнению с ECVL и шкалой Глазго (77 vs 62,5 vs 64,5% соответственно).

Инфекционные осложнения в ближайшем периоде у пациентов с тяжелым ОАГ развиваются примерно в 50% случаев. Важно различать инфекцию, уже имеющуюся при поступлении, и инфекцию, которая развилась после начала терапии ГКС. С инфекционным процессом поступают практически 25% больных, что подчеркивает необходимость систематического скрининга независимо от клинических симптомов.

У пациентов, получающих ГКС, отсутствие ответа на лечение является главным предиктором инфекционных осложнений (последние развиваются у 42,5% не ответивших на терапию ГКС по сравнению с 11,1% у ответивших). Наиболее вероятно, что на ближайшую выживаемость влияет не сама инфекция, а ассоциированное с ней отсутствие ответа на лечение ГКС. Таким образом, инфекционный процесс является следствием отсутствия улучшения печеночной функции, оцениваемого по ответу на терапию. Чем тяжелее ОАГ, тем выше риск развития инфекционных осложнений.

У пациентов с тяжелым ОАГ, не ответивших на терапию ГКС, альтернативным препаратом является пентоксифиллин — ингибитор синтеза TNFα. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов, получавших пентоксифиллин, ближайшая выживаемость была значительно лучше по сравнению с больными группы плацебо — $46,1$ vs 24% ($p=0,04$). Благоприятное влияние этого препарата на выживаемость, видимо, обусловлено значительным снижением частоты развития гепаторенального синдрома: среди умерших больных он наблюдался у 50% пациентов группы пентоксифиллина и у 91,7% участников группы плацебо ($p=0,009$). Следовательно, в отличие от кортикостероидов эффект пентоксифиллина обусловлен не улучшением функции печени, а профилактикой гепаторенальной дисфункции.

Поскольку большинство летальных исходов ОАГ происходит в первые 2 мес, привлекательным подходом представляется ранняя трансплантация печени (ТП), однако при этом нарушается общепринятое правило 6-месячной абстиненции до ТП. Учитывая острую нехватку органов, занесение всех больных тяжелым ОАГ, не ответивших на лекарственную терапию, в список кандидатов на пересадку печени является нерациональным и неэтичным. Согласно последнему французскому консенсусу по пересадке печени изучение эффективности ранней ТП рекомендуется с использованием прогностических моделей, специально разработанных для больных ОАГ, и только у пациентов, соответствующих строгим критериям, таким как молодой возраст, отсутствие сопутствующих заболеваний, высокая вероятность интеграции в социум и наличие членов семьи, способных оказывать поддержку на протяжении всей программы трансплантации.

Список литературы находится в редакции.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

