

Патогенез и ведение алкогольного цирроза печени

Алкоголизм является глобальной проблемой здравоохранения. Заболевание характеризуется поражением практически всех органов и систем, но в первую очередь печени, которая метаболизирует большую часть проглатываемого алкоголя. Среди лиц, употребляющих более 70 алкогольных единиц (1 единица ≈ 0,33 л пива с содержанием алкоголя 4%) в неделю на протяжении 20 лет, у 19% развивается алкогольная болезнь печени (АБП) и у 7% – цирроз печени (ЦП). Пороговой величиной употребления алкоголя в неделю для развития АБП считается 7–13 единиц для женщин и 14–28 единиц для мужчин. В зависимости от гистологической картины АБП может проявляться как стеатоз; гепатит; ЦП; гепатит, накладывающийся на ранний ЦП. На момент появления первых симптомов АБП у многих пациентов выясняется, что заболевание уже прогрессировало в ЦП. Риск развития ЦП в значительной степени зависит от прошлого и настоящего употребления алкоголя.

Патогенез алкогольного фиброза и цирроза

В цитозоле гепатоцита этанол под действием алкогольдегидрогеназы (АДГ) превращается в ацетальдгид, который затем в митохондриях под влиянием ацетальдегиддегидрогеназы (АЛДГ) метаболизируется до ацетата. Полиморфизм генов АДГ и АЛДГ в разных популяциях мира коррелирует с распространенностью АБП и ЦП. Этанол индуцирует цитохром CYP2E1, в результате чего в гепатоцитах продуцируются активные формы кислорода (АФК), которые вызывают оксидативный стресс – предположительно, ведущий фактор развития АБП и ЦП. Продукция АФК сопровождается снижением отношения глутатион/глутатиондисульфид. На гистологическом уровне повреждение гепатоцита наиболее выражено в периферических регионах, где возникает периферический фиброз (склерозирующий гиалиновый фиброз, или перивенулярный фиброз). Важным маркером алкогольного повреждения печени являются тельца Мэллори, однако они не имеют патогенетического значения.

АФК стимулируют печеночные звездчатые клетки, которые при фиброзе печени являются источником экстрацеллюлярного матрикса. В результате активации звездчатые клетки пролиферируют, что способствует фиброгенезу. Установлено, что активация инициируется преимущественно вследствие паракринной стимуляции купферовскими клетками, гепатоцитами, синусоидальными эндотелием и тромбоцитами. Недавно в звездчатых клетках были обнаружены рецепторы бактериальных липополисахаридов и Toll-подобные рецепторы 4 типа (TLR-4), что подтверждает их роль

в фиброгенезе. TLR-4 повышают передачу сигналов посредством $TGF\beta_1$ – основного фиброгенного цитокина в печени.

Определенное значение в алкогольном фиброгенезе имеют и другие медиаторы. В культуре звездчатых клеток ацетальдгид (но не этанол) проявляет собственную фиброгенную активность. В эксперименте на грызунах, получавших пищу с алкоголем, установлено повышение уровней альдегидов, которые являются нестабильными промежуточными соединениями в реакции между АФК и клеточными белками. Кроме того, в различных исследованиях было доказано, что в гемодинамических изменениях, свойственных пациентам с ЦП, значимую роль играют провоспалительные цитокины, в частности TNF α и интерлейкин-6.

Клинические проявления и диагностика алкогольного цирроза

Клиническая картина ЦП алкогольной этиологии может варьировать от бессимптомного течения до декомпенсации печеночной функции с развитием осложнений. Диагноз не вызывает сомнений у лиц с длительным анамнезом злоупотребления алкоголем при наличии симптомов, таких как недостаточность питания, увеличение околушных желез, сосудистые «звездочки», пальмарная эритема, гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, перераспределение воды и электролитов, феминизация, невропатия и энцефалопатия.

При лабораторных исследованиях обычно обнаруживаются непропорциональное повышение аспаратаминотрансферазы по сравнению с аланинаминотрансферазой, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, увеличение протромбинового и частичного тромбопластинового времени. Снижение количества и функции тромбоцитов возникает вследствие гиперспленизма.

Из инструментальных методов для выявления ЦП и локальных новообразований печени используются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография (МРТ). В типичных случаях выявляется гепатомегалия, притупление края печени, неровная поверхность и грубая структура печени. МРТ можно использовать для дифференциальной диагностики алкогольного цирроза от ЦП вследствие вирусных гепатитов по увеличению хвостатой доли и наличию правой задней печеночной борозды. У пациентов с предполагаемым алкогольным циррозом и низким соотношением фосфодиэстеразы/аденозинтрифосфата алкогольную этиологию заболевания помогает верифицировать магнитно-резонансная спектроскопия печени с фосфором-31. Этот метод также позволяет оценить печеночный метаболизм фосфолипидов, благодаря чему может использоваться для дифференциации цирроза и стеатоза.

У пациентов с поздними стадиями ЦП диагноз обычно устанавливается на основании анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных, однако у больных без типичных проявлений требуется биопсия печени. Кроме того, этот метод позволяет исключить другие заболевания печени и оценить тяжесть сопутствующего алкогольного гепатита. При гистологическом исследовании биоптатов цирроз характеризуется искажением архитектуры печени и формированием регенераторных узлов. Обратимость алкогольного фиброза является большей по сравнению с другими причинами фиброза при

условии наличия выраженного воспалительного компонента вследствие недавнего злоупотребления алкоголем. К гистологическим предикторам необратимости ЦП относятся микронодулярный цирроз и утолщенные септы. Алкогольный гепатит и цирроз проявляются сначала в периферической зоне с последующим прогрессированием в панлобулярный фиброз (при продолжении потребления алкоголя). Следовательно, периферический фиброз может служить ранним маркером прогрессирования в ЦП.

У пациентов с вирусными гепатитами в качестве неинвазивной оценки фиброза все чаще используется транзитная эластография, однако этот метод не позволяет получить достоверные результаты при сопутствующем гепатите и циррозе.

Осложнения алкогольного цирроза

Пациенты с алкогольным циррозом имеют высокий риск развития осложнений, значительно сокращающих их продолжительность жизни. У большинства больных осложнения выявляют уже на момент установления диагноза ЦП, который в таких случаях считается декомпенсированным. Профилактика и лечение осложнений могут повышать выживаемость. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся продолжение потребления алкоголя и наличие воспаления печени. Например, у пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом, продолжающих пить, 5-летняя выживаемость без трансплантации составляет 30% по сравнению с 60% у больных, полностью отказавшихся от потребления алкоголя.

Асцит (скопление жидкости в брюшной полости) возникает вследствие портальной гипертензии и является самым частым осложнением ЦП. Механизм задержки натрия и воды включает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы. Нарушение экскреции натрия с мочой при ЦП коррелирует с функцией печени. Кроме того, при ЦП отмечается неосмотическая гиперсекреция антидиуретического гормона. Раннее выявление асцита, возможное с помощью УЗИ, играет большую роль в оценке прогноза.

Кровотечения из варикозно расширенных вен возникают у 25–40% пациентов с ЦП; 1-летняя летальность при этом осложнении составляет 20%.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – потенциально обратимое нарушение функции головного мозга у пациентов с декомпенсированной функцией печени. Диагноз устанавливают после исключения других неврологических и метаболических заболеваний. Выявление ПЭ может быть затруднено у пациентов с АБП, имеющих первичные неврологические симптомы как проявление диффузной центральной и периферической невропатии.

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – инфицирование асцитической жидкости без признаков интраабдоминального хирургически излечимого источника, обычно развивается у пациентов с поздними стадиями ЦП. Диагностические критерии СБП включают положительные результаты культурального исследования асцитической жидкости и повышенное абсолютное содержание полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости (≥ 250 клеток/ mm^3). Последний симптом является показанием для начала эмпирической антибиотикотерапии.

Гепаторенальный синдром (ГРС) – острая почечная недостаточность, развивающаяся у пациентов с ЦП и тяжелым алкогольным гепатитом. ГРС является итогом снижения почечной перфузии в условиях прогрессирования печеночной дисфункции. Диагноз устанавливают методом исключения других причин дисфункции почек. В отсутствие улучшения основного заболевания или трансплантации печени прогноз ГРС неблагоприятный.

Гепатопульмональный синдром (ГПС) диагностируется у пациентов с триадой, включающей заболевание печени, повышение альвеолярно-артериального градиента при дыхании атмосферным воздухом и наличие признаков дилатации внутрилегочных сосудов. Распространенность ГПС при ЦП варьирует от 4 до 47%. У пациентов с ЦП обычно присутствует легкая гипоксемия, возникающая вследствие сдавления легочной паренхимы жидкостью в брюшной или плевральной полости. ГПС следует подозревать у больных с тяжелой гипоксемией ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.) в отсутствие кардиопульмонального заболевания.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). ЦП является мощным фактором риска развития ГЦК. У пациентов с небольшими узлами (< 3 см) симптомы, как правило, отсутствуют. Развитие ГЦК следует подозревать у больных с ЦП при повышении α -фетопротеина (АФП) в сыворотке, однако сывороточный уровень АФП может оставаться нормальным у 40% пациентов с начальными стадиями ГЦК. Повышение АФП является более достоверным маркером ГЦК при вирусной этиологии поражения печени по сравнению с алкогольной.

Прогноз и предиктивные модели

Прогноз ЦП зависит от следующих факторов: этиологии, тяжести, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний. Для оценки прогноза в целом, вероятности развития осложнений и хирургического риска используют классификацию Child-Pugh, основанную на пяти параметрах (асцит, билирубин, альбумин, протромбиновое время и энцефалопатия). Однолетняя выживаемость у пациентов с циррозом А, В и С по этой классификации составляет 100, 80 и 45% соответственно. Для оценки исхода ЦП также используется модель терминальной стадии болезни печени (MELD), в которой учитываются билирубин, креатинин, международное нормализованное отношение и этиология цирроза.

Уточнить прогноз можно с помощью гистологического исследования биоптатов печени (например, наличие гепатита при ЦП ассоциируется с повышенной смертностью). Кроме того, у пациентов с алкогольным гепатитом на фоне ЦП обычно повышены суммарные уровни асимметричного диметиларгинина и его стереоизомера. Для определения тяжести течения и риска смерти при алкогольном гепатите применяются дискриминантная функция Маддри, шкала Глазго и Лилльская модель.

Профилактика и лечение алкогольного цирроза

Профилактика и лечение ЦП алкогольной этиологии включает абстиненцию, нутритивную поддержку, трансплантацию печени, психологическую поддержку, отказ от курения, избегание назначения гепатотоксических препаратов и вакцинацию (против гепатита А, В, пневмококка, гриппа). Среди вышеуказанных мер важнейшей является абстиненция, которая даже у пациентов

с ЦП может предотвратить прогрессирование заболевания и является абсолютным условием проведения трансплантации печени. У пациентов, отказавшихся от алкоголя, снижается или нормализуется артериальное давление, уменьшается асцит и улучшается гистологическая картина печени.

У пациентов с ЦП в качестве индикатора статуса питания используется уровень альбумина в сыворотке. С целью улучшения нутритивного баланса рекомендуется частое кормление малыми порциями с обязательным завтраком; желателен прием пищи в ночное время. Как часть нутритивной поддержки проводится заместительная терапия микронутриентами и витаминами. Сбалансированное питание улучшает краткосрочную выживаемость и отдаленные исходы пациентов с компенсированным и декомпенсированным ЦП.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Американской гастроэнтерологической коллегии (ACG) рацион пациента с ЦП должен содержать больше белка (1,2-1,5 г/кг) и иметь более высокую энергетическую ценность (35-40 ккал/кг). Такой подход повышает эффективность азотистого метаболизма, снижает необходимость в госпитализации и риск осложнений. Пациентам, у которых на фоне протеиновой диеты развилась энцефалопатия, рекомендуется назначение аминокислот с разветвленной цепью.

У больных с декомпенсированным циррозом следует рассмотреть возможность проведения ортотопической трансплантации печени (ОТП), которая повышает выживаемость, улучшает качество жизни и является экономически выгодным вмешательством. Условием внесения в очередь на трансплантацию является полное воздержание от алкоголя на протяжении не менее 6 мес. У пациентов с АБП, перенесших ОТП, повышен риск развития рака легких, печени и ротоглотки.

При тяжелом алкогольном гепатите кортикостероиды могут улучшать краткосрочную выживаемость, однако польза от лечения этими препаратами алкогольного гепатита на фоне ЦП не установлена. У пациентов с поздними стадиями ЦП пентоксифиллин в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес может снижать риск бактериальных инфекций, почечной недостаточности и ПЭ, но не влияет на краткосрочную смертность.

Профилактика и лечение осложнений алкогольного цирроза

Асцит. Нестероидные противовоспалительные препараты могут вызывать задержку натрия, поэтому их назначения следует избегать. Рекомендуется ограничить поступление натрия до 88 мэкв (2000 мг) в день, учитывая натрий, который содержится во всех продуктах питания, жидкостях и лекарственных препаратах. Снижение функции печени сопровождается снижением экскреции натрия с мочой, что требует назначения диуретиков. Цель терапии – уменьшение асцита без истощения объема циркулирующей крови. Лечение асцита улучшает качество жизни и защищает от СБП.

Кровотечение из варикозно расширенных вен. Пациенты с алкогольным циррозом должны быть подвергнуты эндоскопическому обследованию для выявления варикозных узлов и оценки риска кровотечений. Пациентам с небольшими узлами и высоким риском кровотечений, а также больным с ЦП стадии В или С и варикозными узлами рекомендуется назначать неселективные β-блокаторы для профилактики прогрессирования варикоза и снижения риска первого кровотечения. При среднего размера и больших варикозных узлах возможно назначение неселективных β-блокаторов или эндоскопическое лигирование. Лечение острого кровотечения из варикозного узла у пациентов с циррозом

стадии А или В и у больных с градиентом давления в печеночной вене (ГДПВ) <20 мм рт. ст. состоит из эндоскопического лигирования на фоне введения вазоконстриктора плюс краткосрочная профилактика норфлоксацином или цефтриаксоном. У пациентов с циррозом стадии С или ГДПВ ≥20 мм рт. ст. обычно требуется более агрессивная тактика. У больных, не ответивших на предыдущее лечение, в качестве терапии «спасения» рекомендуется раннее трансъюгулярное портосистемное шунтирование. При остром кровотечении из варикозно расширенных вен желудка может применяться эндоскопическая обтурация с бутилицанакилатом.

ПЭ. В большинстве случаев печеночной энцефалопатии можно установить отягчающий фактор, ускоривший ее развитие. К таким факторами относятся запор, инфекция, гастроинтестинальное кровотечение, повышенное потребление белка, гипокалиемический алкалоз, гипоксия и прием седативных препаратов. Коррекция этих факторов приводит к быстрой и стойкой редукции симптомов ПЭ. Тем не менее при острой ПЭ ограничивать белок в рационе не рекомендуется. Повышение аммония в сыворотке обнаруживается у 60-80% пациентов с ПЭ. Снижение аммониемии уменьшает выраженность ПЭ. С этой целью чаще всего используется лактулоза (в том числе в виде клизм); также применяются не всасывающиеся антибиотики, такие как рифаксимин.

СБП. Рациональное применение диуретиков повышает опсоническую активность асцитической жидкости и может предотвращать развитие СБП. Профилактическим эффектом также обладает агрессивная антибиотикотерапия других очагов инфекции. При установлении диагноза СБП антибиотики следует назначать как можно раньше для максимизации выживаемости больных. Эмпирическая антибактериальная терапия может быть начата при необъяснимых лихорадке, абдоминальной боли, напряженности живота, нарушении психического статуса или содержании полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости ≥250 клеток/мм³. При положительной культуре в большинстве случаев высеваются кишечные бактерии, такие как *Escherichia coli* и *Klebsiella*. В качестве эмпирической антибиотикотерапии рекомендуется использовать цефалоспорины III поколения. При получении выраженного клинического ответа повторный анализ асцитической жидкости обычно не требуется. Доказано, что эффективность 5- и 10-дневной антибактериальной терапии одинакова.

ГРС. Триггерами развития ГРС могут выступать гастроинтестинальное кровотечение, инфекция, слишком быстрый диурез. Комбинация системного вазоконстриктора мидодрина и ингибитора высвобождения эндогенных вазодилаторов октреотида (но не октреотид в монотерапии) улучшает почечную и системную гемодинамику. Положительный эффект также может быть получен путем назначения аналогов вазопрессина на фоне восполнения объема плазмы.

ГПС. На сегодня отсутствуют лекарственные препараты, способные значительно улучшать насыщение крови кислородом. Пациентам с тяжелой и рефрактерной гипоксемией показана ОТП.

ГЦК. Пациенты с алкогольным циррозом нуждаются в периодическом наблюдении, так как ранняя диагностика ГЦК ассоциируется с лучшими результатами лечения.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Yi-W. Huang, S.-S. Yang, J.-H. Kao.
Hepatic Medicine: Evidence and Research 2011; 3: 1-11

Перевел с англ. Алексей Терещенко



КАРСИЛ®

надасть печінці нових сил!

Показання до застосування*:

- Токсичні ураження печінки: для підтримуючого лікування у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки або циррозом печінки

Дія – гепатопротекторна та антитоксична

Карсил® Форте – гепатопротектор із зручною кратністю прийому!

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2010

Представництво АД «Софарма» в Україні
пр. Московський, д. 9, 4 корпус,
2 этаж, офіс 4-203
Київ, 04073,
тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71