

**Алкогольная болезнь печени (АБП) – одно из немногих заболеваний, которое не имеет географических границ: чрезмерное употребление алкогольных напитков не проходит бесследно ни для жителей Европы, ни для обитателей Японии или Америки. Жировой гепатоз, алкогольный гепатит (АГ), цирроз печени (ЦП) – все эти патологические состояния связаны с нарушением работы печени при приеме больших доз алкоголя. Считается, что ежедневное потребление мужчинами >80 г этанола приводит к развитию клинически явному заболеванию печени, однако для появления ранних признаков АБП достаточно приема гораздо меньших доз алкоголя – 30 г этанола в сутки (W. Kim et al., 2002).**

## Факторы риска и естественное течение

Известными факторами риска АБП являются женский пол, неполноценное питание (дефицит белка и витаминов), инфицирование гепатотропными вирусами, наличие избыточной массы тела, генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих этанол (Т.Д. Звягинцева, 2010). На основании этих факторов разработана экологическая модель профилактики АБП (рис.).

Естественное течение АБП проходит несколько стадий: жировую инфильтрацию печени (стеатоз), АГ и ЦП. Благоприятной особенностью АБП является полное исчезновение патологических изменений при условии отказа от приема алкоголя (абстиненции).

**Однако обратное развитие поврежденных гепатоцитов возможно только на стадии стеатоза печени; при наличии АГ исключение вредного влияния алкоголя только в 27% случаев приводит к желаемому регрессу гистологических изменений в печени, а в 18% случаев все равно происходит трансформация гепатита в ЦП (R. O'Shea et al., 2010).**

## Клиническая картина, диагностика

На начальных этапах заболевания самочувствие пациента практически не изменяется, а активность компенсаторно-приспособительных реакций позволяет предотвратить повышение уровня печеночных ферментов. В ряде случаев может иметь место увеличение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП, маркера токсического поражения печени) и появление признаков формирующейся психологической/физической зависимости от алкогольных напитков.

Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к избыточному накоплению жира в печени. Как правило, состояние пациентов остается относительно удовлетворительным, но при этом появляется чувство тяжести и дискомфорта в правом подреберье, нарушается переносимость жирной пищи и спиртных напитков.

Объективный осмотр и лабораторно-инструментальное обследование выявляют:

- умеренно выраженную гепатомегалию;
- незначительное повышение активности аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ);
- гиперхолестеринемию/гипертриглицеридемию;
- гиперэхогенные включения в структуре печени.

При продолжении употребления алкогольных напитков в высоких дозах развивается фиброз печени, и заболевание переходит в следующую стадию – АГ. Легкое течение хронического АГ мало чем отличается от клиники стеатоза, однако более активные формы АГ сопровождаются следующими симптомами:

- тупой ноющей болью в правом подреберье;
- тошнотой;
- диарей;
- слабостью.

В ходе лабораторного исследования выявляют стойкое повышение АСТ, АЛТ (с характерным 2-кратным преобладанием АСТ над АЛТ), ГГТП, в ряде случаев возможно умеренное увеличение показателей синдрома холестаза и появление УЗИ-признаков формирующейся портальной гипертензии. Тяжелое течение АГ сопровождается нарастанием биохимических проявлений печеночной недостаточности.

В ряде случаев АГ может протекать остро и манифестировать диспепсическим, абдоминальным болевым синдромом, лихорадкой, лейкоцитозом с миелоидной реакцией, что нередко служит поводом для обращения в хирургический стационар. Этот вариант течения АБП часто выделяют в отдельную форму – острый алкогольный гепатит (ОАГ). Отличительной особенностью ОАГ является возможность его развития на любом этапе АБП, но в подавляющем большинстве случаев клиника ОАГ развивается после тяжелого запоя у больных с уже существующим ЦП.

На стадии алкогольного ЦП появляется «богатая» и легко узнаваемая клиническая симптоматика, в основе которой лежит развитие портальной гипертензии и печеночноклеточной недостаточности.

## Лечение

Основными принципами лечения АБП является определение стадии заболевания и установление специфических целей терапии. Ключевым моментом в ведении больных АБП является полный отказ от приема алкогольных напитков. Для облегчения достижения и поддержания абстиненции могут назначаться различные лекарственные средства (налтрексон, акампросат). Кроме поддержания строгой абстиненции, действующее руководство АСГ по лечению АБП также предусматривает коррекцию нутритивной (белковой, витаминной) недостаточности, назначение кортикостероидов (преднизолона 40 мг/сут на протяжении 4 нед с последующей отменой) и антицитокиновых препаратов (пентоксифиллина 400 мг 3 р/сут на протяжении 4 нед; инфликсимаба или этанерцепта) больным с тяжелым АГ.

При проведении длительной терапии пациентам с АБП, кроме нутритивной терапии, могут назначаться различные медикаментозные препараты. Ранее считалось необходимым назначать пропилтиоурацил с целью уменьшения гипоксического повреждения печени.

**В руководстве АСГ по лечению АБП (2010) указано, что пропилтиоурацил и колхицин не должны использоваться в терапии АБП, так как эти препараты не улучшают гистологическое состояние печени и не влияют на показатели общей смертности.**

В том же руководстве отмечается отсутствие достоверного влияния силимарина на состояние больных АБП.

После купирования обострения АГ пациент должен находиться под врачебным наблюдением для предотвращения прогрессирования АБП. Для замедления дальнейшего развития АБП желателно использовать препараты,

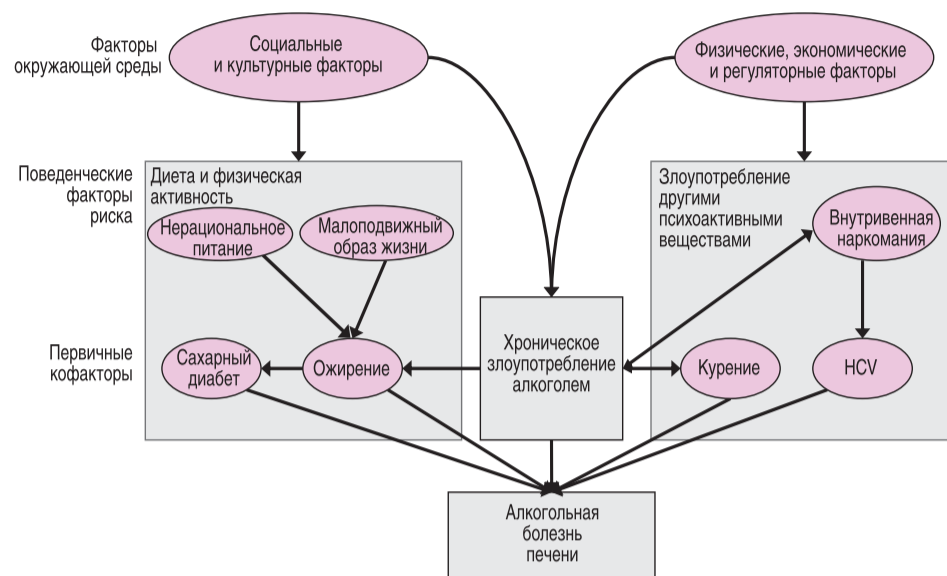


Рис. Экологическая модель профилактики алкогольной болезни печени

обладающие наибольшей доказательной базой. С доказательной точки зрения наиболее значимыми являются результаты исследования, выполненного группой испанских ученых под руководством J. Mato (1999).

В этом рандомизированном двойном слепом испытании приняли участие 123 больных алкогольным ЦП, при этом в 84% случаев диагноз был подтвержден гистологически. Степень тяжести ЦП у большинства пациентов, принявших участие в исследовании, согласно классификации по Чайлду-Пью оценили как класс А (n=75), у остальных участников поражение печени расценивали как класс В и С (n=40 и n=8 соответственно). Больных рандомизировали для перорального приема 1200 мг S-аденозилметионина в сутки или плацебо на протяжении 2 лет.

Изучив динамику общей смертности и частоты выполнения трансплантации печени в обеих группах, ученые зафиксировали 30% снижение этих показателей в группе плацебо и 16% их уменьшение в группе адеметионина (различия статистически не достоверны; p=0,077). Исследователи предположили, что включение в анализ результатов наблюдения за всеми пациентами, столь различными по степени тяжести ЦП и, соответственно, прогнозу заболевания, могло повлиять на полученные данные. Исключив из анализа сведения, полученные у больных ЦП класса С (уравняв тем самым анализируемые когорты по тяжести заболевания), ученые получили совершенно противоположные данные. Оказалось, что показатель общей смертности / частоты выполнения трансплантации печени в группе плацебо значительно превосходил таковой в группе адеметионина (29 vs 12%; p=0,025), а показатели 2-летней выживаемости (определенной как время до летального исхода или трансплантации печени) были достоверно выше у пациентов, принимавших адеметионин (p=0,046).

**Таким образом, длительный прием адеметионина может улучшить показатели выживаемости и отсрочить необходимость в проведении трансплантации печени, особенно у больных с более легким течением заболевания.**

Адеметионин является активным метаболитом метионина (незаменимой аминокислоты, входящей в состав биологически активных веществ). Установлено, что заболевания печени сопровождаются уменьшением концентрации адеметионина и его активных метаболитов (глутатиона, таурина, цистеина и др.). Снижение уровня адеметионина негативно сказывается на активности биохимических реакций:

- трансметилирования (необходимых для синтеза фосфатидилхолина);
- транссульфурирования мембран гепатоцитов (для образования антиоксиданта глутатиона);
- аминопропилирования (опосредующих функционирование рибосом и синтез белка в гепатоците).

Показано, что снижение концентрации адеметионина приводит к повышению восприимчивости гепатоцитов к воздействию свободных радикалов, эндогенных и экзогенных веществ, а восстановление его недостатка позволяет предотвратить повреждение ткани печени и предупредить прогрессирование заболевания.

**Нарушение синтеза эндогенного адеметионина зафиксировано и при АБП, поэтому заместительная терапия препаратом, содержащим S-аденозил-L-метионин, при этой патологии патогенетически обоснована.**

В настоящее время единственным зарегистрированным в Украине лекарственным препаратом, содержащим адеметионин, является Гептрал (Abbott). Основными показаниями к применению Гептрала являются хронический гепатит, внутриспеченочный холестаза, ЦП, печеночная энцефалопатия, депрессивный и абстинентный синдромы. Гептрал – быстродействующий гепатопротектор, поэтому назначается относительно коротким курсом терапии. Больным АБП Гептрал, как правило, назначают в дозе 400-800 мг в/в или в/м на протяжении 15-20 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1200 мг/сут 4 нед на протяжении длительного периода времени.

Подготовила Лада Матвеева



# Я болезнь печени

## Клинический случай

**М.А. Морозова,**

ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»

**Пациентка А.,** 38 лет, была госпитализирована в клинику Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с жалобами на желтушное окрашивание кожи и склер, повышение температуры тела до 37,8 °С, увеличение живота в объеме.

**Анамнез.** Пациентка систематически употребляла крепкие спиртные напитки в течение 10 лет. Заболевание манифестировало появлением вышеуказанных жалоб после очередного принятия алкогольных напитков. Пациентка была госпитализирована в университетскую клинику для обследования, уточнения стадии заболевания, подбора адекватной терапии.

**Объективный осмотр.** Состояние пациентки средней тяжести, температура тела 38,0 °С, сознание ясное, признаков печеночной энцефалопатии нет. При беседе с больной отмечено ожидание негативного результата лечения, подавленность и апатичность. Со стороны органов дыхания и кровообращения патологических изменений не выявлено. При пальпации органов брюшной полости зафиксирована гепатомегалия (печень выступала из-под края правой реберной дуги на 5 см), селезенка не увеличена, выявлен ненапряженный асцит.

В связи с подавленным настроением пациентке было предложено заполнить опросник Бека (шкалу для оценки выраженности депрессии; по результатам была диагностирована выраженная депрессия), а также опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test; выявлена алкогольная зависимость). На основании наличия лихорадки, желтухи, данных о злоупотреблении алкоголем в анамнезе, гепатомегалии, асцита был сформулирован **предварительный диагноз:** острый алкогольный гепатит.

**Обследование.** Направлено на уточнение стадии и тяжести заболевания. В клиническом анализе крови имели место проявления гиперхромной макроцитарной анемии, лейкоцитоза, повышенная СОЭ. В биохимическом анализе крови отмечено повышение активности маркеров цитолиза, холестаза; выявлены признаки нарушения синтетической функции печени: гипоальбуминемия, снижение протромбинового времени. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные. При инструментальном обследовании были выявлены гепатомегалия, незначительное расширение вен портальной системы, однако признаки варикозного расширения вен пищевода не обнаружены.

Для определения степени тяжести состояния пациентки рассчитали значения индекса Maddrey, который был равен 30,9 балла. По шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease) оценка составила 17 баллов, по шкале Глазго (шкала оценки тяжести алкогольного гепатита) – 7 баллов. Основываясь на данных шкал MELD и Глазго, прогноз для жизни пациентки был расценен как благоприятный.

**Клинический диагноз.** Алкогольный гепатит, средней степени тяжести, печеночная недостаточность, желтуха, гипоальбуминемия, гипокоагуляция.

**Несмотря на современные рекомендации, в которых указывается, что при таких значениях вышеуказанных шкал пациенты могут быть оставлены без медикаментозной поддержки, на наш взгляд, такие больные должны получать полноценное питание и соблюдать абстиненцию. Наш клинический опыт свидетельствует о том, что оставлять этих пациентов без медикаментозной поддержки, особенно в условиях стационара, абсолютно недопустимо.**

**Лечение.** S-аденозил-L-метионин 800 мг в/в на протяжении 6 дней, впоследствии больной рекомендовали длительный пероральный прием этого препарата в дозе 400 мг 2 р/сут. На фоне проводимой терапии на момент завершения курса стационарного лечения была отмечена выраженная положительная динамика: улучшились биохимические показатели, нормализовалось настроение, снизился уровень депрессии (на момент выписки по шкале Бека оценка составила 5 баллов).

*Таким образом, S-аденозил-L-метионин целесообразно включить в схему лечения больных алкогольным гепатитом средней степени тяжести с пограничными значениями прогностических индексов для более быстрой реабилитации и снижения уровня сыровоточных трансаминаз.*

## ГЕПТРАЛ® адеметионин С заботой о жизни



«**Уже через 7 дней достоверно улучшает клинические и биохимические показатели у пациентов с внутрипеченочным холестазом<sup>1</sup>**»

«**Проявляет быстрый антидепрессивный эффект (в течение 3-7 дней)<sup>2</sup>**»

«**Улучшает выживаемость пациентов с алкогольным циррозом печени<sup>3</sup>**»

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ГЕПТРАЛ®

Регистрационное удостоверение: № УА/6993/01/01, № УА/6993/02/01

**Состав.** 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адеметионина.

**Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код АТС А16А А02.

**Показания.** Хронический гепатит, внутрипеченочный холестаз (в том числе холестаз беременных), цирроз печени, печеночная энцефалопатия, депрессивные синдромы, абстинентный синдром.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

**Способ применения и дозы.** Лечение может быть начато с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределять на 2-3 приема. Лечение депрессивных синдромов. Начальная терапия: по 400 мг в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 15-20 дней. Поддерживающая терапия: по 2-3 таблетки в сутки (800-1200 мг/сутки). Лечение заболеваний печени. Начальная терапия: по 400-800 мг в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 2-х недель. Поддерживающая терапия: по 2-4 таблетки в сутки (800-1600 мг/сутки). Длительность терапии определяется врачом индивидуально.

**Побочные реакции.** По данным 22-х проведенных клинических исследований лечения адеметионином побочные реакции наблюдались у 7,2% от общего числа пациентов. Наиболее часто сообщалось о тошноте, боли в животе, диарее. В клинических исследованиях сообщалось о развитии следующих побочных явлений, причинную связь которых с препаратом не всегда было возможным установить: инфекции мочевыводящих путей; спутанность сознания, бессонница; головокружение, головная боль, парестезии; приливы, поверхностный флебит; вздутие живота, боль в животе, диарей, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота; печеночная колика, цирроз печени; гипертермия; зуд, кожная сыпь; артралгия, мышечные судороги; астения, озноб, реакции в месте введения, гриппоподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипертермия. При постмаркетинговом применении наблюдались анафилактические реакции, отек гортани, реакции в месте введения (очень редко с некрозом кожи), сыпь, ангионевротический отек.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызвало каких-либо побочных реакций. Адеметионин применяют в I и II триместре беременности только в случае крайней необходимости. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца.

**Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены.

**Особенности применения.** Не следует применять препарат в случае изменения его цвета. Таблетку Гептрала® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом.

**Взаимодействие.** Было сообщено о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае дискутируется, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

**Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

<sup>1</sup> Fiorelli G. Current Therapeutic Research, 1999, 60(6): 335-348.

<sup>2</sup> George I. Papakostas Current Psychiatry Reports 2003, 5:460-466.

<sup>3</sup> Mato J.M. Journal Of Hepatology, 1999; 30: 1081-1089.