



С О В Е Т  
ГЕПАТОЛОГОВ

# Дифференцированный подход к лечению алкогольной болезни печени

**На сегодняшний день распространенность алкогольного гепатита в мире приобрела характер эпидемии. Несмотря на то что за последние годы употребление алкоголя в развитых странах значительно сократилось, статистические данные по-прежнему остаются неутешительными. Так, в США критериям алкоголизма соответствуют 13,8 млн жителей, из них у более чем 2 млн человек отмечается поражение печени.**

Согласно зарубежным рекомендациям по ведению пациентов с алкогольным поражением печени существует три подхода к лечению данного заболевания:

- **полный отказ от алкоголя;**
- **назначение противовоспалительной и противомембранной терапии (на стадии тяжелого алкогольного гепатита);**
- **трансплантация печени (при необратимом диффузном поражении печени).**

Большинство пациентов не нуждаются в трансплантации печени, но, к сожалению, не могут полностью отказаться от употребления алкоголя либо находят в той стадии заболевания, когда соблюдение абстиненции принципиально не влияет на их прогноз.



О принципах лечения алкогольной болезни печени у данной категории больных рассказал профессор кафедры поликлинической терапии и куратор цикла «Клиническая гепатология» ФПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук Алексей Олегович Буверов в ходе XIV Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины (5-6 апреля, г. Киев).

— Алкогольное поражение печени занимает особое место среди заболеваний гепатобилиарной зоны. Данная патология связана с высоким риском развития цирроза печени и летального исхода.

С практической точки зрения выделяют три основные формы алкогольной болезни печени: алкогольный стеатоз, алкогольный гепатит и алкогольный цирроз.

Именно гепатит является той стадией алкогольной болезни печени, когда терапевтическое воздействие действительно может быть эффективным. В отечественной литературе алкогольный гепатит часто подразделяют на острый и хронический. Между тем следует признать, что граница между малоактивным острым гепатитом средней тяжести и высокоактивным хроническим гепатитом нечеткая. С клинической точки зрения более целесообразно классифицировать алкогольный гепатит по степени тяжести: тяжелый, средней тяжести и легкий.

85% этанола окисляются цитозольным ферментом алкогольдегидрогеназой в желудке и печени до ацетальдегида. Именно это вещество обуславливает значительную часть токсических эффектов этанола. Под воздействием ацетальдегида усиливается перекисное окисление липидов и формируются стойкие комплексы соединения с белками, в результате чего повышается проницаемость мембран, нарушается трансмембранный транспорт и функционирование клеточных рецепторов. У пациентов, длительно употребляющих алкоголь, повышается проницаемость кишечной стенки, что сопровождается транслокацией продуктов жизнедеятельности микрофлоры в мезентериальный кровоток и вызывает регионарную и системную выработку TNFα и других провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, 6, 8). Активация иммунной системы за счет гаптенного механизма, когда ацетальдегид соединяется с иммунными комплексами и становится неоантигеном, проявляется в повышении активности звездчатых клеток с последующей продукцией ими коллагена, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию печеночного фиброза.

Помимо токсического воздействия алкоголя, в развитии тяжелых форм алкогольной болезни печени играют роль следующие факторы:

- **женский пол;**
- **генетические особенности метаболизирующих этанол ферментов;**
- **трофологическая недостаточность (у пациентов в состоянии истинного запоя);**
- **дисбаланс питательных веществ (избыток жиров и недостаток белков, углеводов и витаминов в рационе);**
- **наличие вирусного поражения печени (вирусные гепатиты В и С).**

**Основными стигмами алкогольной болезни печени, которые позволяют поставить диагноз уже при первом осмотре пациента, являются facies alcoholica, мелкоузловатый тремор, телеангиэктазии, гинекомастия, полинейропатия.**

Почти всегда выявляется поражение других органов-мишеней – в первую очередь поджелудочной железы, сердца, почек, центральной и периферической нервной системы.

Диагностика степени поражения печени включает лабораторные и инструментальные методы исследования.

Биохимический анализ крови позволяет выявить:

- **характерный нейтрофильный лейкоцитоз;**
- **повышение скорости оседания эритроцитов;**
- **макроцитоз эритроцитов;**
- **возрастание уровня общего билирубина (преимущественно за счет прямой фракции);**
- **повышение активности трансаминаз, γ-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы.**

В тех случаях, когда проводится биопсия печени, при гистологическом исследовании удается обнаружить картину стеатогепатита с признаками баллонной и жировой дистрофии. Иногда можно обнаружить тельца Мэллори, а также фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон различной степени выраженности.

**К сожалению, биопсия печени не позволяет провести четкий дифференциальный диагноз между алкогольным и неалкогольным поражением печени, особенно учитывая то, что у многих пациентов существует смешанное поражение.**

Лечение любой формы алкогольной болезни печени предусматривает элиминацию этиологического фактора, то есть прекращение употребления алкоголя.

При выборе тактики лечения основным является определение этиологии поражения печени и его стадии. В 2002 г. на одной из сессий съезда Европейской ассоциации по изучению печени в г. Мадриде были предложены критерии диагноза тяжелого алкогольного гепатита. Каждый из них в отдельности не характеризуется специфичностью, но в совокупности они дают весьма яркую клинико-лабораторную картину. Именно желтуха позволяет с первого взгляда хотя бы ориентировочно отличить тяжелый алкогольный гепатит от нетяжелого. К другим признакам относятся лихорадка, выраженная гепатомегалия, анорексия, выраженность которой часто коррелирует с тяжестью гепатита, коагулопатия, энцефалопатия, лейкоцитоз, резко выраженное преобладание активности аспарагиновой трансаминазы над аланиновой. Кроме того, в диагностике важное значение придается анамнестическим данным, таким как употребление большого количества алкоголя, нередко в форме истинного запоя или псевдозапоя, быстрое ухудшение клинико-лабораторных показателей по сравнению с исходными.

Безусловно, важным звеном в лечении пациентов с алкогольным поражением печени является коррекция трофологического статуса. Наличие у пациента ожирения не гарантирует того, что у него нет трофологической недостаточности. Эндогенное истощение, обусловленное снижением запасов гликогена в печени, усугубляется экзогенным истощением пациентов. Результаты исследования С. Mendenhall и соавт. (1995) показали, что у пациентов, рацион которых имел энергетическую ценность 3000 ккал и выше, летальность составила менее 10%, в то время как у больных, которые употребляли пищу ценностью менее 1000 ккал в сутки, – 80%.

**Следует помнить, что энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал с содержанием белка приблизительно 1 г на 1 кг массы тела и достаточным количеством витаминов (в особенности группы В и фолиевой кислоты).**

При анорексии применяется энтеральное зондовое или парентеральное питание.

Ключевая роль TNFα в развитии алкогольного гепатита позволяет рассматривать его в качестве мишени для терапевтического воздействия. Следовательно, обосновано применение средств, подавляющих активность TNFα. С данной целью используются лекарственные препараты, обладающие антицитокиновой активностью: пентоксифиллин (неселективный ингибитор фосфодиэстераз) и инфликсимаб (анти-TNF-антитела). Следует помнить, что TNFα, помимо того что усиливает повреждение гепатоцитов вследствие индукции апоптоза, при присоединении к соответствующим рецепторам также участвует в регенерации печени. Поэтому прием пентоксифиллина замедляет процесс восстановления ткани печени. Пентоксифиллин назначается перорально в высокой дозе – 400 мг 3 р/день. Эта доза не всегда хорошо переносится пациентами, нередко вызывая тяжелую тошноту и рвоту. Парентерально препарат вводить, к сожалению, нельзя, так как, попав в кровь, он связывается с любыми рецепторами и не поступает в печень. Комбинированное



применение пентоксифиллина с преднизолоном не имеет преимуществ перед монотерапией преднизолоном.

Глюкокортикоиды широко используются в лечении алкогольного гепатита с нарушением функции печени (индекс Маддри более 32), однако их применение целесообразно лишь в пределах короткого интервала времени (в среднем 4 нед) и ограничено побочными действиями (риск развития кровотечения, инфекционных осложнений). На сегодняшний день доказано, что эти препараты повышают краткосрочную выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом.

Долгосрочные наблюдения демонстрируют, что различия в выживаемости между группами пациентов, которые получают или не получают терапию глюкокортикоидами, постепенно нивелируются и показатели уравниваются через 1-2 года. Причиной являются повторные обострения алкогольного гепатита, потому что большинство пациентов не прекращают употреблять алкоголь.

**По данным различных исследований, снижение уровня билирубина на фоне лечения преднизолоном четко коррелирует с выживаемостью. Так, если у пациента на 6-9-й день после начала введения преднизолона уровень билирубина снизился, то вероятность летального исхода на 56-й день у него составляет 11%. Если уровень билирубина остался прежним, то летальность составляет 60%.**

Преднизолон применяется в дозе 30-40 мг в день. Затем через 7 дней проводится биохимическое определение уровня билирубина. При снижении показателя на 25% терапию преднизолоном продолжают на протяжении 30 дней. Если положительная динамика не отмечается, то необходима монотерапия пентоксифиллином с отменой преднизолона.

В лечении алкогольного гепатита широко используются гепатопротекторы. Это весьма обширная группа разнородных по строению молекулы и механизмам действия препаратов. Из них хотелось бы выделить адеметионин (Гептрал, Abbott), обладающий следующими эффектами:

- **детоксикационным;**
- **регенерирующим;**
- **антиоксидантным;**
- **антифибротическим;**
- **нейропротекторным;**
- **способностью воздействовать как метаболический субстрат важнейших биохимических реакций в организме.**

Основной механизм действия адеметионина заключается в активации внутриклеточной реакции синтеза глутатиона. Глутатион же, как известно, является естественным защитным фактором, который предупреждает повреждение печени. При достаточном количестве глутатиона гепатоцит менее подвержен токсическому действию метаболитов этанола, и при определенных условиях может происходить их детоксикация. Активация синтеза глутатиона на фоне терапии адеметионином в суточной дозе 800 мг в течение 7-14 дней внутривенно с переходом к приему в таблетированной форме по 400-800 мг (1-2 табл.) в течение 14 дней приводит к восстановлению функции печени и нормализации клинико-лабораторных показателей.

**По некоторым данным, адеметионин повышает выживаемость и отодвигает сроки трансплантации печени при тяжелых формах острого алкогольного гепатита (J.M. Mato, 1997, 1999).**

В исследовании с участием больных алкогольным циррозом печени, который явился следствием повторных обострений алкогольного гепатита, также показано влияние адеметионина на выживаемость.

У большинства пациентов цирроз печени соответствовал критериям класса А или В по классификации Child-Pugh. В 84% случаев цирроз был подтвержден гистологически. Равное количество пациентов в обеих группах продолжали употреблять алкоголь, тем самым данное исследование приближало результаты к реальной клинической практике. Пациенты были разделены на две группы: в основной группе был назначен адеметионин (Гептрал) в дозе 400 мг 3 р/день перорально; контрольная группа получала плацебо. Через 2 года наблюдалось выраженное различие выживаемости пациентов. Так, в контрольной группе этот показатель составил 73%, в основной – 90%. Подобные результаты, с точки зрения доказательной медицины, демонстрируют эффективность Гептрала в повышении выживаемости на терминальной стадии алкогольного поражения печени.

После нормализации состояния пациент выписывается из стационара. В дальнейшем его прогноз определяется соблюдением режима абстиненции. При полном отказе от употребления алкоголя цирроз печени развивается в 15-20% случаев, выживаемость в течение 2 лет составляет 90%. Продолжение алкоголизации грозит пациенту развитием цирроза в 30-40% случаев, а двухлетняя выживаемость, к сожалению, составляет всего 15%.

**Таким образом, в настоящее время существует большое количество возможностей для диагностики и лечения алкогольной болезни печени. Знание патогенеза и стадийности заболевания помогает врачу оценить в каждом конкретном случае клиническую ситуацию, составить ближайший и отдаленный прогноз. Соблюдение современных принципов лечения позволяет замедлить прогрессирование процесса и улучшить качество жизни пациентов.**

Подготовила **Анастасия Лазаренко**



# ГЕПТРАЛ®

адеметионин

## С заботой о жизни



«**Уже через 7 дней достоверно улучшает клинические и биохимические показатели у пациентов с внутрисеченочным 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: № ЦА/6993/01/01, № ЦА/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, внутрисеченочный 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, причину связи 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, диарея, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота, печеночная колика, цирроз печени, гипертириоз, зуд, кожная сыпь, эритемия, 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 вызывало 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.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Лабораториз С.А.» в Украине:  
01032, г. Киев, ул. Жилинская, 110, 2 этаж  
тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

**Abbott**  
A Promise for Life