

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Современные подходы к диагностике и лечению алкогольного гепатита

**Алкогольный гепатит (АГ) – это клинический синдром у пациентов, хронически и активно злоупотребляющих алкоголем, который проявляется печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Из-за высокой смертности, связанной с этим состоянием, а также ввиду отсутствия адекватных фармакологических методов лечения в последние годы прилагаются большие усилия для разработки новых терапевтических подходов. В этом обзоре рассматриваются проблемы, связанные с ведением АГ, а также перспективные направления в данной области.**



С.М. Ткач

Алкогольный цирроз печени – восьмая из наиболее распространенных причин смертности в США и вторая по значимости причина смертности среди заболеваний ЖКТ. И это не удивительно, поскольку распространенность хронического алкоголизма в развитых странах высока. Так, например, большинство американцев употребляют алкоголь, причем в одном из десяти случаев речь идет о «тяжелом» пьянстве ( $\geq 3$  напитков в день). К счастью, только у меньшинства из тяжело пьющих людей развиваются клинически значимые заболевания печени. Причины этого неясны, хотя демографические и генетические факторы, такие как пол, этническая принадлежность, количество употребляемого алкоголя ( $\geq 5$  напитков за один раз), алиментарный статус, включая ожирение, сопутствующие заболевания печени, в частности вирусный гепатит С (ВГС), и полиморфизм гена пататинподобной фосфолипазы-3, безусловно, играют свою роль. Недавнее исследование Бекера и др. показывает, что молодые люди, женщины и лица, тяготеющие к тяжелому эпизодическому пьянству, также склонны к развитию алкогольного гепатита.

## Диагностика алкогольного гепатита

При отсутствии точных и доступных подтверждающих тестов одна из основных проблем в диагностике АГ связана с выявлением подробной истории употребления алкоголя. У чрезмерно пьющих пациентов с ожирением для выяснения, является ли причиной заболевания печени алкогольный стеатогепатит или неалкогольный стеатогепатит, может быть использован алкогольно-неалкогольный индекс (АНИ). При его вычислении используют индекс массы тела, средний объем эритроцитов, соотношение аспартатаминотрансферазы (АсАт) к аланинаминотрансферазе (АлАт) и пол. Высокий средний объем эритроцитов, соотношение АсАт/АлАт  $> 1$ , низкий индекс массы тела и мужской пол чаще указывают на алкогольную этиологию, что выражается положительным баллом АНИ; отрицательная оценка предполагает неалкогольный стеатогепатит. Калькулятор АНИ доступен на сайте (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html>) и может быть полезным в переубеждении пациентов, сомневающих, что «минимальное количество» алкоголя, которое они принимают, на самом деле является чрезмерным и вредным. Определить уровень алкоголя в крови можно только в течение нескольких часов после его употребления, причем это зависит от количества и скорости потребления напитков (скорость выведения алкоголя составляет около 7 г/ч). Мочевой этиловый глюкуронид может быть использован для обнаружения алкоголя в течение предыдущих 3–4 дней. Еще больше потенциал измерения этилового глюкуронида в образцах волос, так как может коррелировать с употреблением алкоголя в течение нескольких месяцев. Тем не менее объективный анализ биологических образцов для выявления длительного и интенсивного употребления этанола до сих пор остается неудовлетворенной клинической потребностью.

Пациенты, хронически и активно злоупотребляющие алкоголем, имеют, как правило, некоторые признаки и симптомы в течение 3 недель до появления жалоб. Они могут быть неспецифическими или отражать результаты запущенного заболевания печени. Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, анемия, гипербилирубинемия ( $> 20,5$  ммоль/л) и повышенные уровни АсАт и АлАт (редко выше 400 МЕ/л) с соотношением АсАт/АлАт  $> 2$  часто присутствуют при АГ. Примерно 8% пациентов с АГ могут иметь серологические маркеры гепатита С, а у 7% больных развивается гепаторенальный синдром с повышением уровня сывороточного креатинина.

**Необходимость биопсии печени для диагностики АГ вызывает споры. Если в Европе этот метод диагностики является обычным делом, то в США биопсия печени ограничивается случаями диагностической неопределенности, и даже в таких случаях она используется только тогда, когда для терапии применяются лекарства с потенциальной токсичностью, такие как кортикостероиды.**

При наличии коагулопатии, как правило, для получения биопсии используется трансюгулярный путь. В то время как классические гистологические изменения АГ хорошо описаны, недавние исследования показали, что специфические гистологические результаты, такие как стаз билирубина в протоках, окологлобулярный фиброз, плотная инфильтрация нейтрофилов и гигантские митохондрии, могут указывать на худший прогноз.

## Оценка тяжести заболевания

С целью выявления пациентов с высоким риском смертности были разработаны различные шкалы оценки тяжести заболевания. Все современные подобные системы имеют ограничения, но шкала дискриминантной функции Maddrey (mDF) используется наиболее широко. Включение протромбинового времени, выраженного в секундах, является недостатком оценки по шкале mDF, так как оно может значительно варьировать в зависимости от чувствительности реагента тромбопластина, используемого для теста. Кроме того, пациенты с mDF менее 32 расцениваются как имеющие нетяжелую болезнь, хотя они все равно находятся в зоне риска повышенной смертности. Шкала модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), которая использует международное нормализованное отношение (МНО), креатинин и уровень билирубина в сыворотке в качестве переменных, имеет преимущество перед шкалой Maddrey, так как может предсказывать вероятность выживания у конкретного пациента независимо от количества баллов. Американская ассоциация по изучению заболевания печени рекомендует рассматривать оценку по MELD  $> 18$  как порог для начала терапии аналогично результатам других исследований, которые предлагают для этого количество баллов  $\geq 20$ . Исследования показали, что обе шкалы (MELD и mDF) имеют аналогичную точность.

Шкала алкогольного гепатита Глазго (GAHS) и шкала ABIC (возраст, билирубин, МНО, креатинин) ограничены недостаточным международным подтверждением, но могут быть использованы для дальнейшей стратификации риска пациентов. Оценка по шкале Lille учитывает возраст, функцию почек, уровень альбумина, билирубина в сыворотке крови и его изменения на 7-й день, протромбиновое время. Оценка  $> 0,45$  после 1 недели терапии ассоциирована с 75% смертностью в течение 6 месяцев. В клинической практике обычно mDF  $\geq 32$  или MELD  $\geq 20$  используются для начала лечения стероидами, а оценка по Lille применяется как контрольный показатель для прекращения такого лечения. В случае одинаковой тяжести заболевания пациенты с АГ и ВГС имеют худший исход, чем пациенты только с АГ, хотя ни одна из текущих моделей выживаемости не включает ВГС в качестве переменной. К тому же употребление алкоголя  $> 120$  г/день, инфекции и желудочно-кишечные кровотечения также указывают на плохой прогноз.

## Поддерживающее лечение алкогольного гепатита

**Воздержание от алкоголя.** Основное внимание уделяется профилактике употребления алкоголя.

**Воздержание от алкоголя – наиболее важный фактор прогнозирования долгосрочных результатов у больных, перенесших хотя бы один острый эпизод АГ. Инструменты, используемые для поддержания такого состояния, включают мотивационное интервьюирование и когнитивно-поведенческую терапию.**

Мотивационное интервьюирование – процесс поощрения изменений в поведении – нацелено на модифицирование образа жизни. Когнитивно-поведенческая терапия как структурированная целенаправленная форма психотерапии направлена на понимание того, как мыслительный процесс способствовал нездоровому поведению, и играет важную роль в поддержании алкогольной абстиненции. Стационарное лечение алкоголизма рекомендуется пациентам с историей осложненного синдрома отмены, тяжелыми сопутствующими психическими расстройствами и нестабильной ситуацией дома. Стационарное лечение показано также в случае, если амбулаторное лечение алкоголизма не имеет успеха. Несмотря на то что стационарная детоксикация может быть экономически эффективной, за рубежом она имеет, как правило, ограничения со стороны страхового покрытия. Частота рецидивов после выздоровления от острого эпизода АГ находится в диапазоне от 10 до 70%.

Регулярное посещение встреч Общества анонимных алкоголиков, добровольной программы на духовной основе, также полезно в поддержании абстиненции.

Роль лекарственных препаратов в поддержании абстиненции до конца не выяснена, поэтому их рекомендуют нечасто. Баклофен, антагонист гамма-аминомасляной кислоты, показал себя в рандомизированных исследованиях эффективным и безопасным средством в поддержании более высокой степени абстиненции и более длительных периодов воздержания, сокращении частоты повторных госпитализаций в больницы, а также улучшении функции печени у пациентов с циррозом печени по сравнению с больными, получавшими плацебо. Тем не менее в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у пациентов с алкогольным циррозом печени баклофен и плацебо были схожи в достижении абстиненции. Использование мощного психологического вмешательства в обеих группах, а также процент дней тяжелого пьянства по отношению к другим видам употребления алкоголя в качестве конечной точки могут объяснить различия между этим и другими исследованиями. Хотя баклофен широко не используется в клинической практике, он все же может применяться у пациентов, которые не в состоянии соблюдать основанные на изменении поведения вмешательства. Обычная доза баклофена – 5 мг 3 раза в день, при хорошей переносимости дозу увеличивают до 10 мг 3 раза в день. Поскольку большинство данных об использовании баклофена относятся к больным с алкогольным циррозом печени, необходимы дальнейшие исследования для изучения пользы применения препарата у лиц, перенесших острый АГ, где в качестве первичной конечной точки рассматривались бы долгосрочное выживание или потребность в трансплантации печени (ТП).

**Поддерживающая терапия и питание.** Пациенты с АГ и оценкой по mDF  $< 3$  получают в настоящее время симптоматическое лечение синдрома отмены и поддерживающую терапию осложненной портальной гипертензией. Хотя значение конкретной прогностической оценки не обязательно диктует госпитализацию, пациентам с тяжелым АГ и имеющим осложнения требуется стационарное лечение; к последним относят прежде всего наличие инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, печеночную энцефалопатию и острое повреждение почек.

Продолжение на стр. 28.

# Современные подходы к диагностике и лечению алкогольного гепатита

Продолжение. Начало на стр. 27.

Дополнительное питание у больных АГ предпочтительнее проводить энтеральным (естественным) путем, поскольку он дешевле, сохраняет целостность слизистой оболочки кишечника и, следовательно, уменьшает риск бактериальной транслокации и инфекций. Потребление белка ограничивать не следует, если пациенты хорошо его переносят.

## Фармакотерапия при алкогольном гепатите

**Кортикостероиды.** Кортикостероиды – широко используемые препараты для лечения тяжелого АГ. Тем не менее 13 РКИ, оценивающих их эффективность в течение последних 40 лет, показали противоречивые результаты. Метаанализ индивидуальных данных пациентов из 5 РКИ, которые использовали кортикостероиды в лечении тяжелого АГ, показал 50% относительное улучшение выживаемости приблизительно на 1 месяц (65 против 85% выживаемости среди пациентов с лечением и без него), при этом удалось спасти жизнь одному из пяти пациентов. Несмотря на эти задокументированные положительные данные, практические обзоры утверждают, что в США при ведении АГ врачи предпочитают стероидам пентоксифиллин. Кроме того, нет единого мнения о том, как вести АГ при сопутствующем ВГС. Начальная доза стероидов составляет 40 мг преднизолона в день перорально или 32 мг метилпреднизолона в день парентерально (у пациентов, не способных принимать препарат перорально) в течение 4 недель. В течение последующих 4 недель дозу стероидов, как правило, уменьшают, хотя идеальная схема снижения дозировки до сих пор не изучена.

Продолжающийся рост уровня билирубина в сыворотке крови в течение 5–10 дней до начала стероидной терапии и оценка по Lille >0,45 после 1 недели лечения указывают на худший исход.

Около 25% пациентов с тяжелым АГ на момент предъявления жалоб инфицированы. В случае их надлежащего лечения антибиотиками применение стероидов демонстрирует 70% выживаемость, примерно такую же, как и у неинфицированных пациентов. Приблизительно у четверти пациентов после начала терапии развивается инфекция, особенно если они не отвечают на лечение стероидами (42 против 11%,  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, у пациентов, которые резистентны к стероидам после недели лечения, рекомендуется их отмена. До начала терапии следует пролечить гепаторенальный синдром (ГРС), потому что пациенты с необратимым ГРС хуже отвечают на кортикостероиды по сравнению с обратимым (0 против 44%,  $p < 0,001$ ). Нужно отметить, что гистологические изменения в печени могут сохраняться в течение нескольких месяцев после клинического и биохимического разрешения АГ.

**Пентоксифиллин.** Пентоксифиллин, ингибитор фосфодиэстеразы, в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней обеспечивал примерно 50% выживаемость у пациентов с тяжелым АГ и превосходил по эффективности кортикостероиды. Тем не менее метаанализ 5 РКИ не смог подтвердить преимущество терапии пентоксифиллином. Одним из убедительных выводов является положительный эффект пентоксифиллина в профилактике ГРС, хотя механизм его действия при АГ остается неясным. Поскольку на фоне приема пентоксифиллина снижается уровень фактора некроза опухоли (ФНО), предполагается, что он действует путем нейтрализации рецепторов последнего или регулирует уровень циклических нуклеотидов, опосредованно оказывая положительный эффект при АГ и предупреждая развитие ГРС.

В объединенных данных 5 РКИ пентоксифиллин не показал преимуществ в сочетании со стероидами по сравнению с лечением только стероидами или при его использовании в качестве резервного препарата у пациентов, резистентных к стероидам.

В настоящее время пентоксифиллин остается вариантом терапии в случае противопоказаний к кортикостероидам, хотя во многих центрах его относят к препаратам первой линии для тяжелых больных АГ.

Сегодня в Великобритании проводится большое мультицентровое клиническое исследование «Стероиды или пентоксифиллин при АГ» ([www.stopah.com](http://www.stopah.com)), которое предполагает участие 1200 пациентов (по 300 на каждые 4 группы: кортикостероиды, пентоксифиллин, кортикостероиды и пентоксифиллин, отсутствие лечения). Результаты этого исследования, по-видимому, смогут более точно определить роль стероидов и пентоксифиллина в лечении тяжелого АГ.

**Ингибиторы фактора некроза опухоли-α.** Поскольку ФНО играет большую роль в патогенезе АГ, в лечении последнего оценивались два анти-ФНО агента (инфликсимаб и этанерцепт), которые не показали положительного эффекта. Более того, исследование, оценивающее этанерцепт, было закрыто преждевременно из-за увеличения количества смертей в группе лечения, в основном из-за интеркуррентных инфекций. Помимо активации бронхолегочного воспаления, ФНО также стимулирует гены фактора роста гепатоцитов и регенерации. Ингибирование этих путей, вероятно, делает пациентов более восприимчивыми к инфекциям и неблагоприятному исходу. Таким образом, анти-ФНО агенты для лечения АГ не рекомендуются.

**Антиоксиданты.** Алкоголь повышает содержание активных форм кислорода и увеличивает оксидативный стресс. Первоначальные исследования, которые изучали эффективность антиоксидантной смеси витаминов Е и N-ацетилцистеина, не показали какого-либо их преимущества. В недавнем РКИ при участии 174 пациентов с АГ использование N-ацетилцистеина в сочетании с кортикостероидами выявило лучшую выживаемость только на 1–2 месяца по сравнению с лечением только стероидами. И тем не менее пациенты, адъювантно получавшие N-ацетилцистеин, реже умирали от инфекций. Положительный эффект комбинации может быть кажущимся из-за высокой 35% смертности в группе, получавшей лечение стероидами, по сравнению с ожидаемой 15%. Прежде чем рекомендовать рутинное добавление N-ацетилцистеина к стероидам в клинической практике, необходимы дополнительные исследования.

**S-адметионин (SAM).** Известно, что основной токсический метаболит алкоголя – ацетальдегид блокирует систему восстановления глутатиона, вызывая повреждение гепатоцитов продуктами перекисного окисления липидов. SAM, являясь донатором сульфгидрильной группы, способствует устранению дефицита глутатиона.

На фоне применения SAM у больных с алкогольным циррозом печени повышаются исходно сниженные уровни глутатиона, цистеина и таурина в сыворотке крови и ткани печени, что свидетельствует о выраженном улучшении и нормализации метаболических процессов. Кроме того, он достоверно снижает повышенные уровни билирубина, трансаминаз и γ-глутамил-трансферазы, способствуя увеличению продолжительности жизни больных с алкогольным циррозом печени. Эффект дополнительного применения SAM при алкогольной болезни печени (АБП) исследовали в ряде животных моделей и нескольких клинических испытаниях. В целом результаты доклинических исследований были положительными.

В изолированной перфузируемой печени крыс SAM уменьшал токсичность этанола путем восстановления митохондриального и общего печеночного глутатиона. Выявлено также повышение изначально сниженного уровня SAM и глутатиона у бабуинов и крыс, которые получали этанол. Кроме того, SAM снижал печеночный фиброгенез, возникающий после того, как крысы подвергли воздействию четыреххлористого углерода; восстанавливал митохондриальную внутреннюю мембранную текучесть гепатоцитов и нормализовал митохондриальную переработку глутатиона у крыс, которые получали этанол; предотвращал ФНО-опосредованное снижение уровня глутатиона, уменьшая интенсивность стеатоза, некроза гепатоцитов и повышая уровень АлАт у мышей, которые получали этанол.

Воодушевленные вышеизложенными данными, несколько групп исследователей провели клинические испытания эффективности терапии с применением SAM у пациентов с АБП. Крупнейшим среди них было двухлетнее испанское многоцентровое исследование,

где оценивали эффект перорального приема SAM у 123 пациентов с циррозом печени на фоне АБП. 62 рандомизированных случайным образом пациента (53 мужчины и 9 женщин) получали SAM (1,2 г/сут), а 61 (53 мужчины и 8 женщин) – плацебо. Примерно четверть пациентов также страдали хроническим вирусным гепатитом. Конечные точки исследования включали общую смертность, частоту трансплантации печени, осложнения заболевания и изменение биохимических показателей. Общая летальность/трансплантация в группе пациентов, получавших плацебо, составила 30%, а среди получавших терапию с применением SAM – 16% ( $p = 0,077$ ). В тех случаях, когда из анализа были исключены наиболее тяжелые пациенты (стадия С по шкале Чайльд-Пью), эффект был значительно выше – соответственно 29 и 12% ( $p = 0,025$ ). В недавно проведенном североамериканском исследовании 37 абстинентных пациентов с АБП были распределены случайным образом в группы, получавшие 1,2 г/сут SAM или плацебо в течение 6 мес. Авторы пришли к выводу, что использование SAM в лечении АБП было более эффективным, чем плацебо.

**Прочие медикаменты и стратегии.** Оксандролон, анаболический стероид, улучшает мышечную силу и алиментарный статус. В РКИ оксандролон повышал долгосрочную, но не краткосрочную выживаемость у пациентов с умеренным АГ. Хотя этот препарат официально не показан для лечения АГ, некоторые авторы рекомендуют его при рефрактерном к кортикостероидам АГ на основе личного опыта. Гранулоцитарферез (техника, позволяющая удалить до 60% активированных гранулоцитов и моноцитов из циркулирующей крови) в группе из 6 пациентов с тяжелым АГ (5 из них не отвечали на стероиды) хорошо переносился и оказывал клинический эффект. Альбуминовый диализ с помощью системы рециркуляции молекулярного адсорбента улучшал функции печени и почек, гемодинамику и градиент венозного давления печени, хотя и без четкого улучшения выживаемости.

## Трансплантация печени при алкогольном гепатите

Вокруг медицинских и этических вопросов ТП при АГ ведется много споров. Придерживаясь принципа, что длительность воздержания от алкоголя до трансплантации может предсказать абстиненцию после нее, многие центры по ТП у пациентов с АГ до принятия решения требуют 6-месячного воздержания от алкоголя. Тем не менее данные о периоде предтрансплантационной абстиненции и риске рецидива после ТП противоречивы. В объединенном анализе 32 исследований 6-месячное предтрансплантационное воздержание не было прогностическим параметром рецидива, в то время как другие факторы, а именно понимание пациента, социальная поддержка и наличие/отсутствие сопутствующих психических расстройств, являлись более сильными предикторами. Хотя рецидив после трансплантации возникает примерно в 60–70% случаев, опасное употребление алкоголя ( $\geq 2$  напитка/сутки) наблюдалось только в 15–20%. Кроме того, риск отторжения трансплантата или повторного цирроза среди людей с опасным употреблением алкоголя составил лишь около 20% (<5% пациентов после трансплантации). То есть такое сложное заболевание, как алкоголизм, в отношении рецидива после ТП вряд ли определяется одним параметром; поэтому 6-месячное правило, по-видимому, является чрезмерно упрощенным. Тут необходимо более глубокое понимание поведенческих аспектов, чтобы активно проводить политику трансплантации при АГ.

В связи с этим французские исследователи недавно бросили вызов 6-месячному правилу, и в проспективном исследовании «случай-контроль» у 26 пациентов с тяжелым АГ, которые не реагировали на медикаментозную терапию, продемонстрировали преимущества ТП печени. Пациенты были отобраны после очень тщательной социально-психологической оценки работниками соцслужб, гепатологами-трансплантологами, анестезиологами и хирургами-трансплантологами. При сопоставлении с 52 пациентами группы сравнения у лиц, подвергшихся ТП, наблюдалась лучшая выживаемость в течение 1 месяца (96 против 85%) и 1 года (73 против 26%,  $p < 0,05$ ). Только три пациента самостоятельно сообщили о рецидиве, двое больных периодически употребляли алкоголь (на 45-й и 366-й день), еще один заявил об опасном употреблении алкоголя на

момент 965-дневного наблюдения. Отторжения трансплантата, связанного с употреблением алкоголя, не наблюдалось. В целом схожая 5-летняя приживаемость трансплантата печени (85 против 87%,  $p=0,21$ ) и выживаемость (91 против 89%,  $p=0,35$ ) отмечались у 55 пациентов после ТП при АГ по сравнению со 165 пациентами после ТП при алкогольном циррозе печени. Хотя исследования показывают, что ТП в тщательно отобранной когорте пациентов с АГ может быть эффективной, необходимы дальнейшие исследования для проверки и уточнения критериев, по которым ее следует проводить.

#### Современные подходы к ведению алкогольного гепатита

- Особое внимание следует уделять диагностике АГ у пациентов, хронически и активно злоупотребляющих алкоголем и с недавно начавшейся желтухой.
- Биопсия печени рекомендуется в основном при неопределенном клиническом диагнозе.
- Пациентам с легкой формой АГ показаны диета, алкогольное воздержание, консультирование по абстиненции и поддерживающая терапия, направленная на профилактику осложнений заболевания печени.
- При тяжелой форме заболевания ( $mDF >32$  или  $MELD \geq 20$ ) дополнительно должна применяться фармакотерапия, включающая кортикостероиды или пентоксифиллин в зависимости от предпочтений пациента и врача, а также наличия противопоказаний к кортикостероидам.
- При отсутствии эффекта лечение кортикостероидами должно быть прекращено после первой недели (оценка по Lille  $>0,45$ ). У таких пациентов допустимо применение новых препаратов, а для тщательно отобранных больных можно рассматривать ТП.

#### Перспективные направления

Из-за существующих ограничений в лечении больных АГ сегодня по-прежнему остро необходимы новые более эффективные средства, направленные на несколько

потенциально важных путей патогенеза АГ, соответствующих трем патофизиологическим категориям: нарушение кишечной барьерной функции, что приводит к бактериальной и эндотоксической транслокации; активация врожденного иммунитета в печени; гепатоцеллюлярный апоптоз, некроз и повреждение.

Поскольку у пациентов с АГ повышена интестинальная проницаемость для кишечных бактерий, то селективное кишечное обеззараживание при помощи невосстанавливаемых и системных антибиотиков, таких как рифаксимин и норфлоксацин, снижает уровень эндотоксинов в плазме и улучшает клинические исходы. Кроме того, пробиотики, такие как бифидобактерии и лактобациллы, восстанавливают кишечную флору и улучшают фагоцитарную активность нейтрофилов, показатели ферментов печени и прогностические оценки у пациентов с алкогольным циррозом и легкой степенью алкогольного стеатогепатита. В дальнейшем это направление будет изучаться глубже. В частности, у пациентов с тяжелым АГ будут исследовать эффективность антител к липополисахаридам (LPS), содержащимся в коровьем молозиве (Imm 124-E), различных пробиотиков и цинка (минерала, который улучшает кишечную барьерную функцию). Таким образом, восстановление функции кишечного барьера и ослабление последствий действия кишечных эндотоксинов представляет собой важное перспективное направление в лечении АГ.

Кроме того, сегодня широко признан тот факт, что активация врожденного иммунного ответа, особенно клеток Купфера, является ключевым моментом в процессе алкогольного поражения печени. На животных моделях алкогольного поражения печени показано, что ингибирование функции макрофагов оказывает положительный эффект. Макрофаги играют ключевую роль в усилении LPS-индуцированного поражения печени, так как LPS активирует клетки Купфера, что приводит к увеличению производства интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , который, в свою очередь, активирует другие воспалительные клетки. Одним из средств, изучаемых в этом отношении, является анакинра – антагонист рецептора IL-1. Последние работы показали его впечатляющий эффект в доклинических моделях АГ. Это средство пройдет испытание в сочетании с пентоксифиллином и цинком у пациентов с тяжелым АГ. Еще один подход в будущих исследованиях будет сосредоточен на другом регуляторном белке макрофагов – факторе ингибирования миграции макрофагов.

Таким образом, это направление также является перспективным для будущих методов лечения АГ.

И наконец, ослабление этанол-индуцированного гепатоцеллюлярного повреждения, которое представляет собой давнюю цель при АГ. В недавних исследованиях генома определили несколько генов-мишеней с повышенной экспрессией в этом механизме патогенеза АГ. Поскольку различные подходы к непосредственному ингибированию ФНО не увенчались успехом, новые исследования будут сосредоточены на альтернативных механизмах повреждения клеток. Одно из них фокусируется на новом классе препаратов, ингибирующих каспазы, – молекулы, индуцирующие смерть гепатоцитов. Ингибирование этих молекул теоретически должно блокировать алкоголь-индуцированное повреждение гепатоцитов без блокировки положительного воздействия ФНО на регенерацию печени и функцию иммунных клеток. Кроме того, ингибирование каспаз имеет потенциал для ослабления активации врожденного клеточного иммунитета и некровоспаления. В настоящее время начали изучать эффективность эмикасана – средства, ингибирующего панкаспазы. Его действие будет сравнивать с плацебо у пациентов с тяжелым АГ, которые имеют противопоказания к терапии кортикостероидами. Другое тестируемое средство, касающееся этого механизма патогенеза, это обетихолевая кислота – агонист FXR (фарнезоидного X-рецептора). Активация FXR имеет потенциально положительный эффект при ряде заболеваний печени, включая первичный билиарный цирроз. Механизм этого положительного эффекта еще точно не известен, но может быть связан с понижением оксидативного стресса и/или улучшением обмена желчных солей.

Еще одной интересной молекулой для лечения АГ является IL-22. Этот цитокин показал гепатопротекторное и мощное антиоксидантное, антиапоптотическое и антистеатическое действие в доклинических моделях заболеваний печени. Его использование в терапии АГ будет изучено уже в ближайшее время. В целом для совершенствования подходов к ведению алкогольной болезни печени, особенно АГ, в настоящее время выделено больше ресурсов. Ожидается, что эти инициативы в обозримом будущем приведут к улучшению лечения этого тяжелого и нередко летального заболевания.

Список литературы находится в редакции.



# Здоров'я України<sup>®</sup>

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

повна версія всіх номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні  
номери

