

## **Учебный модуль. Алкогольная болезнь печени.**

### **Часть 2: Клиническое течение, оценка степени тяжести повреждения печени, лечение.**

*Автор модуля: проф. Маевская М.В.*

*ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)*

#### **КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

**Стеатоз** (жировая инфильтрация печени, жировой гепатоз), К.70.0 – начальная стадия алкогольной болезни печени (АБП), обратимое состояние, при котором гепатоциты накапливают капли триглицеридов. Жировая инфильтрация печени развивается приблизительно у 90% лиц, употребляющих около 60 г этанола в сутки.

В большинстве случаев стеатоз протекает без каких-либо клинических проявлений. Пациенты могут отмечать снижение аппетита, ощущение дискомфорта после еды, тупую боль в правом подреберье. Функция печени, как правило, не нарушена. В биохимических тестах крови могут наблюдаться повышение ГГТП (гамма-глутамилтранспептидазы), незначительное повышение АСТ (аспарагиновой трансаминазы), коэффициент Де Ритиса  $> 1$  (отношение АСТ/АЛТ).

При пальпации печень может быть увеличена, с гладкой поверхностью и закругленным краем.

При ультразвуковом исследовании обнаруживается характерная гиперэхогенная структура печени. Печень при стеатозе плохо поглощает рентгеновское излучение, что проявляется в снижении ее рентгенологической плотности при КТ (компьютерной томографии) до 30 единиц Хаунсфилда и

ниже.

Как было указано выше, магнитнорезонансная спектроскопия - метод, который позволяет наиболее точно количественно определить стеатоз печени, но его высокая стоимость, трудная доступность и необходимость окончательной валидации препятствуют рутинному использованию в клинической практике.

При соблюдении абстиненции в течение 4-6 недель накопленные триглицериды метаболизируются и стеатоз, как правило, разрешается. Однако в 5-15% случаев несмотря на абстиненцию наблюдается прогрессирование фиброза с последующей трансформацией в цирроз. При продолжении приема алкоголя в гепатотоксичных дозах (см часть 1 учебного модуля) риск прогрессирования АБП существенно возрастает [1,2].

**Алкогольный гепатит** (алкогольный стеатогепатит), K70.1; K70.4; K70.9

Алкогольный гепатит представляет собой прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, которое может развиваться на любом этапе АБП, чаще - на фоне стеатоза, иногда - на фоне уже сформированного цирроза печени, при длительном систематическом употреблении «опасных» доз этанола. Соответственно, иногда используется термин «алкогольный стеатогепатит». Частота алкогольного гепатита составляет от 10 до 35% среди госпитализированных пациентов с АБП. Среди больных алкогольным циррозом печени на долю пациентов с АГ приходится около 20% [1,2,3].

Клиническая картина определяется признаками печеночной недостаточности. Больные предъявляют жалобы на общую слабость, повышение температуры тела, желтушное окрашивание кожи и склер, боль в области правого подреберья за счет растяжения глиссоновой капсулы вследствие воспалительного отека и жировой инфильтрации печени, что приводит к увеличению ее размеров; иногда - периферические отеки и увеличение объема живота.

Зачастую анамнестические данные указывают на длительное злоупотребление спиртными напитками и алкогольный эксцесс, после

которого заболевание манифестирует клинико-лабораторными признаками печеночной недостаточности и системного воспалительного ответа.

При осмотре нередко обнаруживаются стигмы длительного злоупотребления алкоголем: “*facies alcoholica*”, яркие телеангиоэктазии, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, увеличение околоушных слюнных желез, атрофия мышц плечевого пояса. У пациентов с алкогольным гепатитом могут быть признаки печеночной энцефалопатии разной степени выраженности и геморрагического синдрома (синяки, кровоточивость слизистых, желудочно-кишечные кровотечения) в рамках клинических проявлений печеночной недостаточности. При осмотре живота можно обнаружить расширение вен передней брюшной стенки, отеки, асцит, увеличенную, иногда болезненную при пальпации печень. При массивном воспалительном отеке печени возможно развитие обратимой портальной гипертензии с асцитом и спленомегалией. Иногда формируется внутрипеченочный холестаз с повышением активности ЩФ.

В лабораторных показателях можно обнаружить признаки системного воспалительного ответа: нейтрофильный лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка, ускорение СОЭ; диспротеинемию, повышение уровня фибриногена, ферритина; воспалительной реакции со стороны паренхимы печени: повышение АСТ, АЛТ (аланиновой трансаминазы), билирубина (обычно за счет его обеих фракций), коэффициент Де Ритиса  $\geq 1$ ; признаки печеночной недостаточности: снижение сывороточного альбумина, удлинение протромбинового времени и МНО (международного нормализованного отношения).

Гистологическая картина при алкогольном гепатите характеризуется сочетанием крупнокапельного стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов (признак повреждения клеток), фокального некроза, а также инфильтрацией печеночной дольки преимущественно нейтрофилами; визуализируются тельца Мэллори, при электронной микроскопии можно выявить гигантские митохондрии; может обнаруживаться фиброз различной степени

выраженности с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон, нередко - внутрипеченочный холестаза [1,2].

Алкогольный гепатит в ряде случаев сопровождается высокой летальностью (до 50% в течение первых 28 дней болезни). В этих ситуациях его называют «алкогольным гепатитом тяжелого течения», для его диагностики существуют специальные прогностические индексы, по результатам изучения которых пациентам назначается специфическая терапия преимущественно кортикостероидами [1,2,4].

### **Оценка тяжести алкогольного гепатита и краткосрочный жизненный прогноз.**

Для оценки тяжести течения алкогольного гепатита применяются следующие прогностические индексы: индекс Мэддрей (Maddrey score), шкала Глазго оценки тяжести алкогольного гепатита (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score), шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease), шкала ABIC (Age, serum Bilirubin, INR, serum Creatinine).

Индекс Мэддрей (Maddrey score) представляет собой дискриминантную функцию (DF):

$$DF = 4,6 \times (\text{ПВ}_{\text{больного}} - \text{ПВ}_{\text{контроля}}) + \text{СБ},$$

где ПВ – протромбиновое время (с); СБ – уровень сывороточного билирубина (мг/дл).

Интерпретация результатов: при значении  $DF \geq 32$  вероятность летального исхода в отсутствие специфического лечения в течение ближайшего месяца варьирует от 35 до 50%. Данное значение принято в качестве критерия тяжелого алкогольного гепатита [1,2,4].

Шкала Глазго оценки тяжести алкогольного гепатита (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score – GAHS), предложенная в 2005 г., дает возможность оценить состояние пациента с учетом его возраста, количества лейкоцитов в крови, МНО, уровня в сыворотке крови общего билирубина и мочевины (табл. 1).

Таблица 1: Шкала Глазго оценки тяжести алкогольного гепатита (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score – GAHS)

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, лет	<50	≥50	-
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	<15	≥15	-
Мочевина, ммоль/л	<5	≥5	-
МНО	<1,5	1,5-2,0	>2
Билирубин, мг/дл (мкмоль/л)	<7,3 (125)	7,3-14,6 (125-250)	>14,6 (250)

Интерпретация результатов: 8 баллов–неблагоприятный прогноз для жизни; > 9баллов–выживаемость к 28-му дню составляет 46%, к 84-му дню–40%.

[1,2,3]

Шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease).

Данная числовая шкала принята в США с 2002 г. для определения очередности трансплантации печени (в связи с ограниченным количеством донорских органов).

$MELD = 11,2 \times \ln(\text{МНО}) + 9,57 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43$ , где МНО – международное нормализованное отношение;  $\ln$  – натуральный логарифм. Нижняя граница нормы для каждого показателя – 1, максимальное значение для уровня креатинина – 4; если пациент находится на гемодиализе, то уровень креатинина принимается за 4. Неблагоприятный прогноз для жизни ассоциирован со значением MELD >18, что при алкогольном гепатите служит основанием для решения вопроса о специфической терапии. Чем выше значение индекса, тем тяжелее протекает заболевание печени (табл. 2).

Таблица 2. Клиническое значение шкалы MELD

<b>Индекс MELD, баллы</b>	<b>Период, мес.</b>	<b>Выживаемость, %</b>
<b>10</b>	<b>3</b>	<b>74</b>
	<b>6</b>	<b>66</b>
	<b>12</b>	<b>59</b>

<b>20</b>	<b>3</b>	<b>52</b>
	<b>6</b>	<b>40</b>
	<b>12</b>	<b>30</b>
<b>30</b>	<b>3</b>	<b>11</b>
	<b>6</b>	<b>5</b>
	<b>12</b>	<b>2</b>

Шкала ABIC (ABIC score) включает такие параметры, как возраст, сывороточный билирубин, МНО, сывороточный креатинин. Позволяет выделить пациентов низкого, среднего и высокого риска летального исхода через 90 дней (выживаемость – 100, 70 и 25% соответственно).

$ABIC = \text{возраст} \times 0,1 + \text{СБ} \times 0,08 + \text{СК} \times 0,3 + \text{МНО} \times 0,8$ , где СБ – сывороточный билирубин (мг/дл); СК – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл); МНО – международное нормализованное отношение.

Интерпретация результатов:

$ABIC \leq 6,71$  – низкий риск летального исхода;  $ABIC 6,71-9,0$  – средний риск

летального исхода; ABIC >9,0 – высокий риск летального исхода. Шкала ABIC также применяется для оценки прогноза жизни пациента с алкогольным гепатитом тяжелого течения через год от начала заболевания (используются аналогичные указанным выше пограничные значения), что дает возможность оценивать необходимость выполнения трансплантации печени

*Ограничение для применения данной шкалы:* валидизирована только в Испании, не позволяет четко выделить кандидатов для лечения глюкокортикостероидами (ГКС).

Индекс Лилль (Lille model) используется для стратификации пациентов согласно ответу на лечение ГКС, рассчитывается по 6 переменным: возраст, креатинин, альбумин, протромбиновое время/МНО, билирубин в день начала приема ГКС, билирубин на 7-й день приема ГКС [1,2,4].

Расчет индекса:

$$R = 3,19 - 0,101 \times \text{возраст} + 0,147 \times A_0 + 0,0165 \times (СБ_1 - СБ_7) - 0,206 \times ПН - 0,0065 \times СБ_0 - 0,0096 \times \text{МНО},$$

где  $A_0$  – альбумин в день 0 (г/л);  $СБ_0$ ,  $СБ_1$ ,  $СБ_7$  – сывороточный билирубин в дни 0, 1 и 7 соответственно; МНО – международное нормализованное отношение; ПН – коэффициент, связанный с наличием или отсутствием почечной недостаточности: при уровне сывороточного креатинина ниже 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) или клиренсе креатинина менее 40 мл/мин ПН = 0 (нет почечной недостаточности); при превышении вышеуказанных величин определяется почечная недостаточность и коэффициент ПН = 1.

Интерпретация результатов:  $R \leq 0,16$  – полный ответ;  $R = 0,16 - 0,56$  – частичный ответ;  $R \geq 0,56$  – отсутствие ответа.

Значение индекса Лилль: вероятность 6-месячного выживания пациентов с  $R \geq 0,45$  составляет приблизительно 25%, в то время как вероятность 6-месячного выживания пациентов с  $R < 0,45$  составляет 85% [1,2,4].

## **Алкогольный цирроз печени.**

Цирроз печени (ЦП) представляет собой финальную стадию АБП. Риск развития алкогольного ЦП повышается пропорционально увеличению дозы принимаемого алкоголя и длительности его применения.

В случае сохраненной функции печени самочувствие больных может оставаться удовлетворительным, ряд пациентов предъявляют жалобы на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, боли и ощущение тяжести в области правого подреберья. При декомпенсации портальной гипертензии и функции печени появляются соответствующие клинические признаки: желтуха, печеночная энцефалопатия, геморрагический синдром, отечно-асцитический синдром.

При объективном осмотре обнаруживаются стигмы длительного злоупотребления алкоголем (контрактура Дюпюитрена, увеличение околоушных слюнных желез и другие), телеангиоэктазии, гинекомастия, расширение вен передней брюшной стенки, спленомегалия, асцит, периферические отеки. Печень увеличенная, плотная, болезненная. При лабораторном исследовании обнаруживаются изменения, характерные для печеночной недостаточности. Данные инструментального обследования подтверждают наличие портальной гипертензии и цирроза печени. На данной стадии АБП часто отмечается полиорганность поражения: алкогольная полинейропатия, панкреатит, кардиомиопатия и т.д.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ АБП.**

В круг дифференциального диагноза должны быть включены следующие заболевания: неалкогольный стеатогепатит (особенно у лиц с факторами риска его развития: ожирение, сахарный диабет 2 типа и т.п.), лекарственное поражение печени, острые вирусные гепатиты, болезнь Вильсона, аутоиммунные болезни печени, недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина. Для исключения указанных заболеваний необходим тщательный сбор анамнеза, рациональное использование лабораторных тестов, инструментальных методов, в ряде случаев - выполнение биопсии печени (рисунок 1).



Рисунок 1. Дифференциальный диагноз АБП. Рациональное лабораторно-инструментальное обследование [4].



## ЛЕЧЕНИЕ АБП.

### Общие меры.

Абстиненция - это первоочередная и одна из основных терапевтических мер при любой форме и стадии АБП. Продолжение приема алкоголя значительно ухудшает жизненный прогноз пациента: существует риск прогрессирования заболевания печени, развития выраженного фиброза и цирроза, осложнений портальной гипертензии, гепатоцеллюлярного рака и рака других локализаций (колоректального, верхних отделов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и т.д.) [5]. При полном отказе от приема алкоголя возможны нормализация гистологической картины печени, снижение давления в воротной вене, прекращение прогрессирования цирроза, предотвращение осложнений и улучшение жизненного прогноза пациента. При невозможности полного отказа от приема алкоголя, уменьшение его дозы также несет в себе положительный потенциал.

Врач любого профиля должен уделить внимание алкогольному анамнезу пациента.

- 1) Выполнить скрининг посредством вопросника AUDIT-C. В случае,

если тест окажется положительным (для мужчин  $\geq 4$  баллов, для женщин -  $\geq 3$  баллов), протестировать пациента посредством полной версии вопросника AUDIT. В случае положительного результата (пациент любого пола набирает 8 и более баллов), существует большая вероятность того, что стиль употребления алкоголя оказывает негативное влияние на организм данного пациента.

- 2) Согласно результатам скрининга, необходимо информировать пациента о том, что злоупотребление алкоголем сопряжено с риском развития более 200 различных заболеваний, в том числе - злокачественных опухолей. Желательно подкрепить данную информацию иллюстративными материалами. Пример таких материалов в 1-й части учебного модуля.
- 3) Дополнить сбор алкогольного анамнеза полезно тестированием пациента посредством вопросника CAGE
- 4) Если у пациента вследствие его стиля употребления алкоголя существует риск нанесения вреда здоровью, то врач/медицинский/социальный работник должны провести с пациентом краткое профилактическое консультирование. Для этого врач/медицинский/социальный работник должны обладать соответствующим навыком

### **Нутритивная поддержка.**

В подавляющем большинстве случаев у лиц, злоупотребляющих алкоголем, имеют место алиментарные нарушения. Наиболее часто встречаются выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D. Тяжесть нутритивных нарушений коррелирует с тяжестью заболевания и жизненным прогнозом [1,2]. Пациентам с АБП показано полноценное энтеральное питание, при необходимости возможно энтеральное зондовое или парентеральное питание. Больным рекомендуется калорийный пищевой рацион (не менее 2000 ккал/сут), с высоким содержанием белка (1,0-1,25 г на 1 кг массы тела в сутки), жиров (70-140 г) и углеводов (280-325 г). Необходимо помнить, что при

наличии признаков печеночной энцефалопатии количество белка в рационе следует ограничивать только в индивидуальных случаях белковой интолерантности. Оно должно составлять не менее 60 г/сут, в основном за счет белков растительного происхождения и лактальбумина.

### **Тиамин (витамин В1).**

Недостаток тиамина (поступает в организм с пищей) вследствие хронического употребления алкоголя служит одним из факторов повреждения головного мозга. Тиамин - ко-фактор, участвующий в метаболизме углеводов, его дефицит влияет на многочисленные клеточные функции, в частности, снижается утилизация глюкозы нейронами и повреждаются митохондрии. Накопление глутамата в результате снижения активности альфа-кетоглутаратдегидрогеназы на фоне дефицита энергии оказывает нейротоксическое действие. Вследствие этого происходит уменьшение числа нейронов, демиелинизация и глиоз области перивентрикулярного серого вещества.

Хроническое употребление алкоголя приводит к неадекватному потреблению тиамина с продуктами питания, уменьшает его абсорбцию из желудочно-кишечного тракта, ухудшает использование тиамина клетками. Более того, существуют различия между индивидуумами в восприимчивости к дефициту тиамина.

Клинически при хронической алкогольной интоксикации дефицит тиамина реализуется в синдром Вернике-Корсакова, который включает в себя два компонента: острую алкогольную энцефалопатию Вернике (проявляется тошнотой, рвотой, нистагмом, амнезией, спутанностью сознания, мышечными нарушениями и т.д.) и хроническую алкогольную энцефалопатию - Корсаковский психоз (амнезия, конфабуляции, галлюцинации и т.д.) Признаки психоза Корсакова появляются, когда угасают симптомы энцефалопатии Вернике. Если быстро и эффективно лечить энцефалопатию Вернике, последующая стадия может не развиваться.

---

Неотложная терапия энцефалопатии Вернике:

Тиамин в дозе 500 мг три раза в день в течение 2-3 дней в/в капельно, далее - 250 мг в сутки внутривенно капельно столь длительно, сколь это необходимо в зависимости от динамики симптомов в каждом конкретном случае; далее - 50 - 100 мг тиамин перорально столь длительно, сколь это необходимо.

Профилактика энцефалопатии Вернике и лечения дефицита тиамин: стандартная доза тиамин - 100 мг в сутки внутривенно в течение 3 - 7 дней, далее перорально 50 - 100 мг тиамин столь длительно, сколь это необходимо.

Продолжительность инфузии тиамин - 30 минут

Дополнительная терапия:

коррекция электролитных нарушений: введение калия и магния; введение пиридоксина, цианокобаламина, никотиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, фолиевой кислоты. Возможно пероральное назначение поливитаминных смесей [6].

**Медикаментозная терапия.**

**Специфическая терапия алкогольного гепатита тяжелого течения (индекс Мэддрей  $\geq 32$ , MELD  $\geq 18$  GASH  $\geq 8$ )**

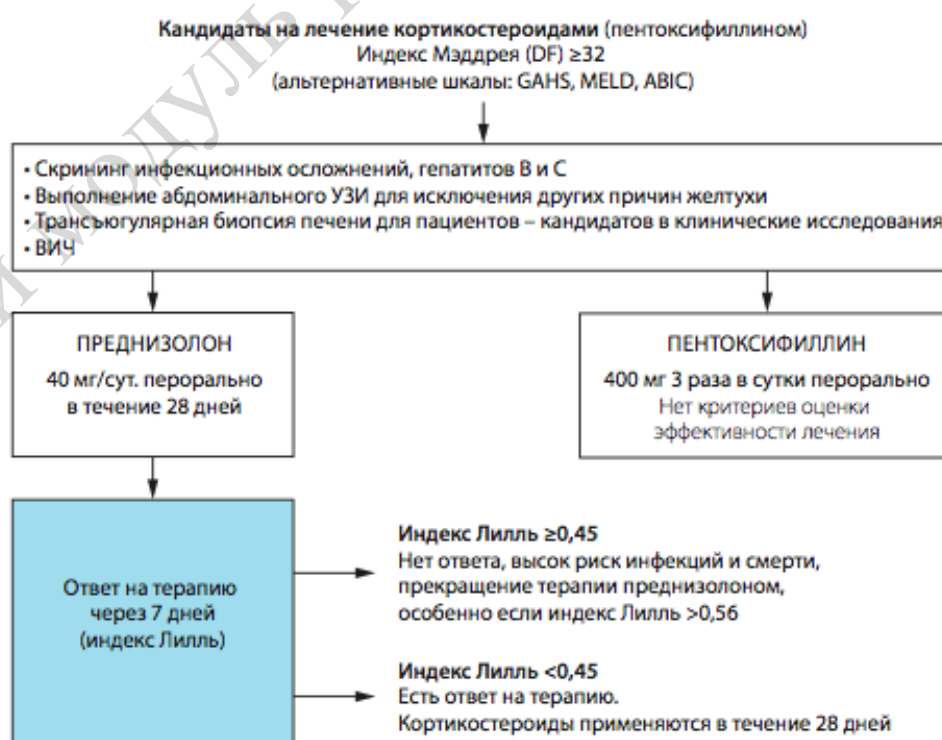
Терапия 1-й линии для пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения (индекс Мэддрей  $\geq 32$ , MELD  $\geq 18$  GASH  $\geq 8$ ) - преднизолон, который назначается в пероральной форме в суточной дозе 40 мг на период 28 дней.

Оценка эффективности данного вида терапии проводится на 7-й день от ее начала посредством индекса Лилль (Lille model). Если индекс Лилль  $< 0,45$ , то лечение преднизолоном в указанной дозе продолжается в течение 28 дней с последующей полной отменой препарата в течение 2-х недель. Если индекс Лилль  $\geq 0,45$ , то лечение преднизолоном прекращается в виду его неэффективности. Согласно опубликованному в 2015 г исследованию MR Thursz и соавт [7] преднизолон в указанной дозе приводит к недостоверному уменьшению краткосрочной смертности (в течение 28 дней) и не оказывает

влияния на исход заболевания через 90 дней или через год от его манифестации. По данным этого же исследования в группе пациентов, получавших лечение преднизолоном в сравнении с группой плацебо достоверно чаще встречались серьезные инфекции. Соответственно, до начала лечения преднизолоном пациенты должны быть скринированы на инфекции и желудочно-кишечные кровотечения. В случае выявления указанных осложнений, целесообразно их купировать до назначения терапии преднизолоном. Пентоксифиллин - препарат второй линии для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения, назначается в дозе 400 мг x 3 раза в сутки перорально пациентам с противопоказаниями к терапии преднизолоном. Есть данные о том, что пентоксифиллин уменьшает риск развития гепаторенального синдрома у пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения и не влияет существенно на показатель смертности [8,9]

Схема лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения показана на рисунке 2.

Рисунок 2. Схема лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения [1,2,4]



В тех ситуациях, когда пациенты не отвечают на терапию преднизолоном, комбинировать его с пентоксифиллином не рационально, поскольку данная комбинация не влияет на показатель 6-ти месячной выживаемости. Тем не менее, гепаторенальный синдром достоверно реже встречается у пациентов, получающих пентоксифиллин [8,9].

В пилотном рандомизированном исследовании изучалась эффективность будесонида в дозе 9мг в сутки перорально в сравнении со стандартной терапией преднизолоном 40 мг в сутки перорально у 37 пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения. Продолжительность терапии составила 28 дней с оценкой эффективности лечения на 7-й день посредством индекса Лилль. Не получено достоверной разницы в показателе краткосрочной выживаемости (28 дней) в обеих группах ( $p = 0,857$ ). Однако у пациентов, получавших буденофальк, количество побочных эффектов было достоверно ниже, чем у пациентов на лечении преднизолоном (70% vs. 26,7%,  $p = 0,011$ ). Гепато-ренальный синдром встречался достоверное чаще в группе преднизолона ( $p = 0,033$ ) [10].

В другом пилотном рандомизированном исследовании изучалась эффективность преднизолона 40 мг в сутки в комбинации с адеметионином (800 мг внутривенно в сутки) у 40 пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении со стандартной терапией преднизолоном 40 мг в сутки. Не получено достоверной разницы в показателе краткосрочной выживаемости (28 дней) в обеих группах ( $p = 0,151$ ). Тем не менее, ответ на терапию у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и адеметионином согласно индексу Лилль был достоверно лучше ( $p=0,044$ ), а частота развития гепато-ренального синдрома была достоверно ниже ( $p=0,035$ ) [11].

Моноклональные антитела против фактора некроза опухолей альфа (ФНО $\alpha$ ) и этанерцепт

Эффективность антагонистов ФНО $\alpha$  была доказана в двух рандомизированных контролируемых исследованиях. Оказалось, что

данный класс препаратов способствует развитию тяжелых инфекционных осложнений при алкогольном гепатите тяжелого течения и смерти пациентов и не рекомендуется в настоящее время к применению в клинической практике [1,12].

#### **N-Ацетилцистеин**

N-Ацетилцистеин в комбинации с глюкокортикостероидами способен улучшать краткосрочную выживаемость (28 дней болезни) пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией глюкокортикостероидами. Частота развития гепаторенального синдрома и инфекционных осложнений в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, была меньше. Однако, 6-ти месячная выживаемость в обеих группах была одинакова [1].

Трансплантация печени - единственный метод лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения, не ответивших на терапию преднизолоном. Операция должна выполняться незамедлительно и существующее правило для лиц с АБП «абстиненция в течение не менее 6 мес. до трансплантации» в этой ситуации не приемлема. Результаты трансплантации печени считаются хорошими, а возврат к приему алкоголя у таких пациентов наблюдается редко. Доступность этого метода лечения очень ограничена [12,13]

#### **Лечебная тактика при алкогольном гепатите средней тяжести (индекс Мэддрей < 32)**

Пациенты с алкогольным гепатитом средней тяжести (не тяжелого течения, т.е. индекс Мэддрей < 32) не нуждаются в назначении ГКС. Им необходимо воздержание от приема алкоголя и полноценное питание. Среди медикаментозных препаратов могут использоваться следующие:

Адеметионин (S-аденозилметионин, SAdMe).

В мета-анализе, представленном к публикации в 2015 г [14], показано, что адеметионин снижает уровень общего билирубина и АСТ и рекомендуется к применению вследствие хорошего профиля безопасности. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 37 пациентов с гистологически подтвержденной АБП, которые получали в течение 6-ти месяцев адеметионин или плацебо, было показано, что пероральное введение адеметионина в дозе 1200 мг в сутки достоверно повышало уровень эндогенного адеметионина, что свидетельствует о его системном эффекте. Небольшое количество пациентов, включенных в исследование, не дает оснований однозначно судить о его эффекте на гистологическую картину АБП. [15]. В 2018 г. опубликованы результаты проспективного открытого мультицентрового исследования эффективности адеметионина в дозе 500 мг, который вводился в части случаев - последовательно, т.е. сначала внутривенно, потом перорально; в части случаев - перорально. Всего включено 72 пациента с АБП без признаков нарушения функции печени, с маркерами внутрипеченочного холестаза, курс лечения составил 8 недель. В результате лечения все пациенты отметили клиническое улучшение, у всех уменьшился уровень ЩФ. Профиль безопасности был хорошим [16].

Дополнительное благоприятное действие адеметионина связано с его антидепрессивным эффектом. Стандартная схема применения адеметионина предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 400 - 500 - 800 мг в день однократно в течение 2-3 недель; возможен внутримышечный путь введения. Затем больного переводят на пероральный прием препарата по 400 мг или 500 мг трижды в день на протяжении 4-х недель и более. С целью повышения биодоступности рекомендуется принимать препарат между приемами пищи. Максимальный курс лечения не ограничен, серьезные побочные эффекты не описаны.

#### Эссенциальные фосфолипиды

Тридцать клинических исследований о применении эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) при различных стадиях АБП было опубликовано с 1988



г. и семнадцать - с 2000г. Из них в 11 исследованиях изучалась эффективность ЭФЛ при алкогольном стеатозе печени, в 6-ти - при алкогольном гепатите, в 1-м исследовании - при алкогольном циррозе, в 1-м исследовании - при выраженном фиброзе. В большинстве случаев пациенты придерживались абстиненции в период лечения, доза ЭФЛ в среднем составила 1,8 г в сутки перорально, продолжительность лечения - от 4-х до 6-ти недель. Только в одном исследовании есть данные о влиянии ЭФЛ на смертность при АБП, которая в группе лечения составила 22,6%, в группе контроля - 39,2% [17]. По данным 4-х исследований систематического обзора с включением 146 пациентов на фоне применения ЭФЛ наблюдалось улучшение общего состояния пациентов, уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания и улучшение лабораторных показателей. Анализ результатов дает основание предположить, что из каждых ста пациентов с АБП/стеатозом печени, принимающих ЭФЛ, лечение будет успешным в 41-м случае. Влияние ЭФЛ на гистологическую картину при АБП изучалось у 923 пациентов в 3-х исследованиях, согласно мета-анализу ЭФЛ не улучшали гистологическую картину печени, но препятствовали ее прогрессированию ( $P=0.02$ ) [18]

В исследование Lieber CS и соавт. [19] было включено 789 лиц из медицинских центров Ветеранов войн (США), злоупотреблявших алкоголем (в среднем - 192 г этанола в сутки, т.е. около 16 стандартных доз) в течение 19 лет, с признаками выраженного фиброза печени. Эти лица были рандомизированы в две группы: одна получала ЭФЛ в дозе 4,5 г в день в течение 4 - 6 лет, другая - плацебо. Парные биопсии печени были выполнены 412 пациентам. Не получено четкого эффекта ЭФЛ на гистологическую картину. Однако следует отметить, что благодаря психологической поддержке, которая проводилась по методике КПК (кратких психологических консультирований) количество спиртного у включенных в исследование лиц сократилось до ~2.5 стандартных доз в день (~30 г этанола в день). В группе ЭФЛ не отмечалось прогрессирования фиброза печени. Асцит встречался реже в группе ЭФЛ среди пациентов, которые не сократили прием алкоголя в период наблюдения.

В целом, ЭФЛ способствуют разрешению АБП, включая клинические симптомы, лабораторные показатели, методы визуальной диагностики. Профиль безопасности ЭФЛ высок, серьезных побочных эффектов не обнаружено. Интерес также представляет сочетание ЭФЛ с другими соединениями [20], например, метионином, метаболизм которого нарушается при систематическом употреблении алкоголя. Алкоголь ингибирует активность метионин синтазы, вовлеченной в метилирование гомоцистеина. В качестве компенсации может активироваться альтернативный путь и, соответственно, фермент бетаин гомоцистеин метилтрансфераза, который реметилюет гомоцистеин с образованием метионина и поддерживает уровень адеметионина - ключевого метилирующего агента. Нарушения в обмене метионина приводят к различным негативным последствиям: накоплению липидов в гепатоцитах, апоптозу, аккумуляции поврежденных белков и оксидативному стрессу.

Соответственно введение таким пациентам комбинации ЭФЛ с метионином представляется рациональным [20].

Комбинированные препараты.

В РФ зарегистрирован комбинированный препарат, который содержит ЭФЛ (300 мг) и метионин (100 мг) в одной капсуле. Согласно инструкции, применяется при АБП [21].

Результаты реальной клинической практики применения данного соединения в рамках программы GOLD, показали, что на фоне терапии комбинацией ЭФЛ (300 мг) и Метионина (100 мг) в одной таблетке в течение 3-х месяцев улучшается общее состояние пациентов (уменьшается боль и ощущение тяжести в правом подреберье), статистически значимо снижаются уровни показателей печеночной панели (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий и прямой билирубин), улучшаются параметры липидного обмена (снижается общий холестерин, ТГ, липопротеиды низкой плотности). Профиль безопасности препарата высок, побочных действий во время лечения не зарегистрировано [22].

## Лечение алкогольного цирроза печени

Рандомизированное контролируемое исследование группы J. Mato [23] продемонстрировало, что применение адеметионина при алкогольном циррозе классов А и В по Чайлду-Пью в дозе 1200 мг в сутки перорально на протяжении 2-х лет обуславливает достоверно более низкую летальность или потребность в трансплантации печени в сравнении с группой плацебо (12% и 29% соответственно). В свете накопленных данных можно предположить, что положительный эффект адеметионина на течение алкогольного цирроза связан с его мембранопротективным и антиоксидантным действием, а также с подавлением продукции провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ ) [24].

Лечение осложнений цирроза печени не зависит от этиологии заболеваний и должно проводиться согласно современным клиническим рекомендациям, которые разработаны Российским обществом по изучению печени и представлены на его сайте: [http://rsls.ru/files/recomend\\_cirrosis7.01.15-5.pdf](http://rsls.ru/files/recomend_cirrosis7.01.15-5.pdf) [25]

**ПЕРЕЙТИ К  
ТЕСТИРОВАНИЮ\***

\*нажимая на кнопку, я принимаю соглашение на [обработку персональных данных](#)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcohol-related liver disease. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 154–181
- 2 В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская, Ч.С. Павлов, Ю.П. Сиволап, В.Д. Луньков, М.С. Жаркова, Р.В. Масленников. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых больных с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017;27(6):20-40
- 3 Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтера, 2007. – С. 85–118.
- 4 В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская, М.С.Жаркова, И.Н.Тихонов, Е.А.Федосьина, Ч.С.Павлов: Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Справочные материалы. Москва. «МЕДпресс-информ», 2016 г., СС 43-54
- 5 Alcohol & Digestive Cancers: Time for Change, 04 July, 2017 <https://www.ueg.eu/news/news/news-details/article/alcohol-digestive-cancers-time-for-change/>
- 6 Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. Alcohol Alcohol. 2002; 37(6):513-21 (ISSN: 0735-0414)
- 7 Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, Downs N, Gleeson D, MacGilchrist A, Grant A, Hood S, Masson S, McCune A, Mellor J, O'Grady J, Patch D, Ratcliffe I, Roderick P, Stanton L, Vergis N, Wright M, Ryder S, Forrest EH; STOPAH Trial, Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1412278.
- 8 Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 310: 1033-1041
- 9 Тарасова О.И., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П., Моисеев В.С. Пентоксифиллин в лечении острого алкогольного гепатита тяжёлого течения. // Клиническая фармакология и терапия. - 2008. – т. 17, - №1. – С. 16 -20.
- 10 Komkova I.I., Tkachenko P.E., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Budesonide in Severe Alcoholic Hepatitis: Results of the Original Research , American Journal of Clinical Medicine Research, 2016, Vol. 4, No. 1, 7-10
- 11 Tkachenko P, Maevskaya M, Pavlov A. Prednisolone plus S-adenosil-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. Hepatology International 2016; June; DOI 10.1007/s12072-016-9751-4

- 12 Arsene D, Farooq O, Bataller R New therapeutic Targets in Alcoholic Hepatitis, *Hepatol Int.* 2016 Jul; 10(4): 538–552.
- 13 Donckier V, Lucidi V, Gustot T, Moreno C. Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. *Hepatol.* 2014 Apr;60(4):866-71. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.015.
- 14 Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q (2015) S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10(3): e0122124
- 15 Medici V, Virata MC, Peerson JM, Stabler SP, French SW, Gregory JF III, Albanese A, Bowlus CL, Devaraj S, Panacek E, et al. S-adenosylmethionine treatment of alcoholic liver disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011 Nov;35(11):1960-5.
- 16 Ivashkin V, Maevskaya M, Kobalava Z, Uspenskiy Y, Fominih Y, Rozanov A, Tolkacheva V, Sotnikova T, Alikhanov B, Gorbacheva I, Ershova O, Znakhyrenko A, Sokolov K, suntje Sander-Struckmeier S. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 2018 Feb 08 DOI: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3
- 17 Panos MZ, Polson R, Johnson R, Portmann B, Williams R. Polyunsaturated phosphatidyl choline for acute alcoholic hepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1990;2(5):351–355
- 18 Gundermann K-J, Gundermann S, Drozdik M, Mohan Prasad V. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2016;9:105-117. doi:10.2147/CEG.S96362.
- 19 Lieber CS, Weiss DG, Grozmann R, Paronetto F, Schenker S, Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group II. Veterans affairs cooperative study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(11):1765–1772
- 20 Kharbanda KK, Alcoholic liver disease and methionine, *Semin Liver Dis* 2009, May;29(2):155-65). Halsted CH, Medici V. Vitamin-Dependent Methionine Metabolism and Alcoholic Liver Disease. *Advances in Nutrition.* 2011;2(5):421-427. doi:10.3945/an.111.000661.
- 21 [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_39886.htm#sostav](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_39886.htm#sostav)
- 22 Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Широкова Е.Н., Морозова М.А, Опыт применения препарата Эслидин® у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного звена (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin® «GOLD») , *ПМЖ*, 21, 2015 с 1272-1276

- 23 Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial J. Hepatol. 1999; 30: 1081–1089.
- 24 McClain C, Hill D, Song Z, et al. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. Alcohol 2002; 27:185-92.
- 25 Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол, 2016, 26(4) стр 71-102

Учебный модуль размещен на [www.rsis.ru](http://www.rsis.ru)