

# Алкогольный стеатоз и хронический алкогольный гепатит: особенности патогенеза и тактика лечения

А.В.Широких<sup>1</sup>, С.С.Вялов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Главный военный клинический госпиталь ВВ МВД России;

<sup>2</sup>Европейский медицинский центр, Москва

## Проблема

Алкогольная болезнь печени (АБП) включает последовательность поражения печеночной ткани, типичную для всех заболеваний печени: стеатоз, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз печени. Количество случаев данного заболевания, несмотря на всевозможные политические меры, призванные сократить потребление алкоголя в стране, продолжает возрастать. Так, распространенность алкогольной зависимости, по данным разных авторов, составляет порядка 7–9% населения, причем чаще встречается среди мужчин. Алкогольный гепатит выявляется более чем у 35% лиц, злоупотребляющих алкоголем, а цирроз печени развивается у 1/3 лиц через 10–20 лет после начала злоупотребления алкоголем [1].

Потребление алкоголя населением неуклонно возрастает и за период с 1946 по 2000 г. выросло с 3 до 21 л на человека в год, т.е. в 7 раз. В соответствии с данными заболеваемости Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко за этот же период времени число пациентов с циррозами увеличилось в 2 раза. Смертность от острого алкогольного гепатита в 2 раза превышает показатели вирусного гепатита [2, 3].

Основным патогенетическим механизмом развивающихся алкогольных поражений печени служит прямое токсическое действие алкоголя на гепатоциты. Попадающий в организм этанол проходит ряд метаболических изменений и превращается в ацетальдегид. Накопление в клетках продуктов распада алкоголя способствует перекисному окислению липидов (ПОЛ), нарушениям транспорта веществ в митохондриях, декомпенсации восстанавливающих систем и стимулирует синтез коллагена звездчатыми клетками, приводя к развитию фиброза и цирроза печени [4].

ПОЛ напрямую воздействует на клеточные мембраны гепатоцитов, приводя к нарушению транспорта через мембраны и разрушению поврежденных клеток. Развиваются изменения жирового обмена, в печени накапливаются триглицериды. При этом печень является мишенью, одно из основных поражений которой – избыточное отложение жира в гепатоцитах. В последующем происходят изменение функциональной активности клеток печени и перестройка метаболических процессов, способствующая развитию морфологических изменений по типу дистрофии и накопления жира клетками. Все указанные изменения ведут к активации синтеза фактора некроза опухолей (ФНО), развитию гепатита и фибротических изменений в печени [5].

Кроме повреждающего эффекта, в ответ на поступление алкоголя запускаются процессы защиты и регенерации печени через активацию рецепторов интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-22, системы STAT-белков. Изучен механизм действия ФНО-α, приводящий к апоптозу гепатоцитов через активацию кислой сфингомиелиназы (рис. 1) [6, 7].

Схожие морфологически поражения печени могут наблюдаться при лекарственных гепатитах, неалкогольных поражениях печени, септических, энтероген-

Рис. 1. Звенья патогенеза алкогольного поражения печени.

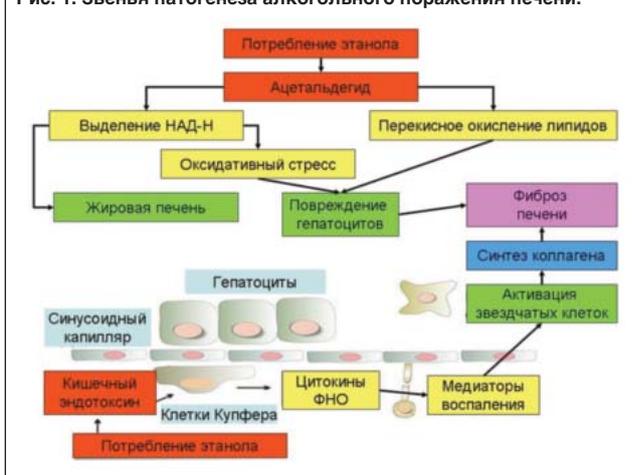


Таблица 1. Риски при употреблении токсических доз алкоголя для мужчин

Доза чистого этанола, г/сут	Характер патологии
До 50	Не вызывает патологии
50–80	Стеатоз, стеатогепатит
Более 80	Цирроз печени у 5–15%

ных, аутоиммунных гепатитах. Однако указанные заболевания встречаются намного реже [8, 9].

Алкогольное поражение печени развивается при употреблении гепатотоксических доз спиртных напитков. Таковыми считаются 40 г/сут в пересчете на чистый алкоголь. Это составляет 50 мл 40% водки или коньяка, 200 мл 10% сухого вина или шампанского, 500 мл 5% светлого пива. Для женщин гепатотоксические дозы в 1/2 меньше, чем для мужчин. Количество чистого алкоголя рассчитывается по формуле Widmark:  $об\% \times 0,8 = \text{количество алкоголя в } 100 \text{ мл/г}$ .

Безусловно, что при оценке гепатотоксической дозы алкоголя необходимо учитывать разные факторы, такие как количество и длительность употребления алкоголя, предпочитаемые спиртные напитки, пол, возраст, этническую принадлежность, наличие наследственных заболеваний печени (болезни обмена веществ, пигментов, минералов), инфицирование гепатотропными вирусами [10, 11].

При этом риск развития поражений печени напрямую зависит от количества употребляемого алкоголя (табл. 1). Так, циррогенный уровень употребления алкоголя составляет от 80 г чистого этанола в сутки. По данным работ британских авторов, при злоупотреблении алкоголем резко возрастает риск развития опухолей [12].

Важным представляется общность патогенеза алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени,

протекающих в последовательности печеночного континуума. Разными являются только пусковые механизмы (рис. 2). Поражение печени начинается со стеатоза без воспалительных изменений, впоследствии развивается алкогольный гепатит, сопровождающийся повышением уровней трансаминаз и выраженными воспалительными изменениями. При прогрессировании стеатоза в печени выявляются воспалительно-некротические изменения, которые морфологически схожи с проявлениями гепатита, что позволяет классифицировать его как алкогольный гепатит (стеатогепатит). С исходами заболеваний в фиброз и цирроз печени с развитием портальной гипертензии и печеночной недостаточности [13, 14].

**Клиническая картина и диагностика**

Особенность пациентов с болезнями печени в отличие от большинства другой патологии являются скудная клиническая симптоматика и практически полное отсутствие жалоб со стороны пациента.

При постановке диагноза используется сетка LeGo для определения клинических признаков злоупотребления алкоголем и хронической алкогольной интоксикации (табл. 2).

Термин «острый алкогольный гепатит» был впервые использован A.Beckett, A.Livingstone и K.Hill, которые в 1961 г. описали развитие желтухи с болями в животе, лихорадкой, снижением аппетита и лейкоцитозом после длительного злоупотребления алкоголем. Однако эти признаки специфичны для острого поражения печени. При хронических состояниях около 1/3 пациентов отмечают невыраженные дискомфортные ощущения в правом подреберье (которые с определенной точностью невозможно связать с поражением печени), вероятно обусловленные прямым или косвенным вовлечением в процесс капсулы органа.

При тяжелом поражении или на поздних стадиях заболевания в клинической картине отмечается развитие гепатомегалии, асцита, варикозного поражения вен и стигм хронического алкоголизма. К данной группе признаков относятся желтушность кожных покровов, телеангиэктазии, гинекомастия, алкогольный паротит, facies alcoholic, контрактура Дюпоитрена, «голова медузы» (расширение вен передней брюшной стенки), атрофия мышц плечевого пояса.

При инструментальной диагностике в связи с большей доступностью метода основное место отводится ультразвуковым методикам. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени чаще отмечаются повышенные эхогенности, диффузные изменения паренхимы или признаки жировой инфильтрации печени и гепатомегалия, а также признаки портальной гипертензии [15, 16].

Клиническая диагностика заболеваний печени строится на основании печеночных синдромов: синдром цитолиза, синдром холестаза, синдром печеночно-клеточной недостаточности.

Для алкогольного гепатоза и гепатита характерны также изменения общего анализа крови, реализующиеся в изменении эритроцитов по типу макроцитоза. Показатели среднего объема эритроцитов превышают 98–100 нм. При алкогольном гепатите может выявляться лейкоцитоз.

Среди лабораторных показателей регистрируется умеренное (до 3–5 норм) или выраженное (более 5 норм) повышение трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). В случае повышения АЛТ, более выраженного по сравнению с АСТ, в интервале 2 норм, позволяет дифференцировать неалкогольные и алкогольные стеатогепатиты. При алкогольных поражениях печени основное значение в диагностике отводится повышению АСТ>АЛТ (индекс де Ритиса). ГГТ и ЩФ, так же как и уровень билирубина, имеют тенденцию к повышению при вовлечении в патологический процесс желчевыводящих путей и развитии явлений холестаза, что не



**Таблица 2. Сетка клинических симптомов LeGo (с изменениями, С.С.Вялов)**

Ожирение или дефицит массы тела	Транзиторная артериальная гипертензия
Тремор	Полинейропатия
Мышечная атрофия	Гипергидроз кожи лица, ладоней
Гинекомастия	Алкогольный паротит
Контрактура Дюпоитрена	Гиперемия лица с расширением капилляров
Гепатомегалия	Телеангиэктазии
Пальмарная эритема	Венозное полнокровие конъюнктивы

всегда позволяет использовать эти показатели для дифференциальной диагностики алкогольных и неалкогольных поражений печени. При этом, по данным разных авторов, при алкогольном гепатите ГГТ рассматривается как маркер длительного употребления алкоголя. Однако этот показатель недостаточно специфичен [17].

В отличие от АБП при неалкогольной наблюдается увеличение общего холестерина сыворотки за счет липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Такие пациенты зачастую уже наблюдаются у кардиолога. Иногда в подобной ситуации появляется необходимость дифференцировать повышение трансаминаз, вызванное стеатогепатитом, от транзитного повышения трансаминаз вследствие приема снижающих холестерин препаратов, статинов. В решении этого вопроса может помочь тщательное изучение анамнеза, время начала приема препаратов, предыдущие результаты обследований, в том числе УЗИ.

Кроме изменения трансаминаз, при алкогольном гепатите средней тяжести и тяжелого течения наблюдаются признаки гипокоагуляции и гипоальбуминемии. Из прочих изменений биохимических показателей при алкогольных поражениях печени заслуживает внимания повышение уровня мочевины и секреторных иммуноглобулинов А.

Одним из маркеров нарушения функции синтетической функции печени является гаптоглобин, контролирующий процессы воспаления и регулируемый цитокинами, влияющий на пролиферацию лимфоцитов в участке воспаления, перекисное окисление, свободно-радикальное окисление, обмен железа [18].

При наблюдении пациентов с заболеваниями печени алкогольного генеза бывает необходимым направление пациентов к специалистам для диагностики сопутствующих поражений центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы и почек. Часто поражение печени, вызванное алкоголем, сочетается с заболеваниями желудка и поджелудочной железы (табл. 3).

Система органов	Сопутствующие поражения
Желудочно-кишечный тракт	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
	Атрофический гастрит
	Острый и хронический панкреатит
	Варикозное расширение вен пищевода
	Желчнокаменная болезнь
	Рефлюксная болезнь
	Синдром мальабсорбции
Сердечно-сосудистая система	Аритмии
	Алкогольная кардиомиопатия
	Артериальная гипертензия
Нервная система	Алкогольная полинейропатия
	Печеночная/алкогольная энцефалопатия
	Эпилепсия
	Миодистрофия
Эндокринная система	Гинекомастия/феминизация
	Импотенция/атрофия яичек
	Спонтанные гипогликемии
	Сахарный диабет
	Подагра и нарушение обмена пуринов
	Дислипидемия и ожирение
	Остеопороз (у женщин)
	Хроническая железо-, витамин В-, фолиевоедефицитная анемия
Кровь и гомеостаз	Тромбоцитопения
	Вторичный иммунодефицит
	Хронический бронхит
Дыхательная система	Хроническая обструктивная болезнь легких
	Бронхоэктатическая болезнь
	Пневмонии
	Хронический гломерулонефрит
Мочевыделительная система	Пиелонефрит
	Мочекаменная болезнь

«Золотым стандартом» диагностики алкогольной жировой болезни печени является пункционная биопсия печени. При морфологическом исследовании обнаруживаются стеатоз, баллонная и жировая дистрофия, тельца Мэллори, лобулярное воспаление, фиброз. Однако рекомендовать биопсию для уточнения или постановки окончательного диагноза не представляется возможным из-за сложности выполнения процедуры, необходимости госпитализации, высокого риска развития осложнений, а также высокой стоимости самой процедуры. В связи с этими аспектами, активным сопротивлением со стороны пациентов к проведению инвазивной диагностики отдельного внимания заслуживают неинвазивные методики, позволяющие с достаточной степенью достоверности верифицировать изменение структуры печени, признаки стеатоза и фиброза (табл. 4). К таким методам относятся непрякая ультразвуковая эластометрия, комплексные лабораторные методы диагностики [19, 20].

Вопросы дифференциальной диагностики связаны с исключением поражений печени другой этиологии и выявлением фактов злоупотребления алкоголем. Западная медицинская школа в диагностике алкогольного генеза заболеваний печени широко использует опросники, например CAGE и AUDIT, однако их диагностическая ценность в условиях российских реалий представляется весьма спорной.

Также используются разные шкалы и индексы для оценки прогноза заболевания. Наиболее часто используется индекс Мэддрей, основанный на показателях протромбинового времени (ПВ) и уровне билирубина. Оценка тяжести алкогольного гепатита может проводиться и по шкале Глазго (Glasgow alcoholic score – GAMS), основывающейся на возрасте, количестве лей-

коцитов, уровнях билирубина, мочевины и ПВ (табл. 5). Для определения показаний к трансплантации печени была исследована шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease), использующая для расчетов уровни креатинина и билирубина [21].

Развитие алкогольного гепатита значительно ухудшает прогноз заболевания, резко увеличивая смертность. При достижении абстиненции у пациентов с алкогольным гепатитом только у 27% пациентов наблюдается нормализация показателей. В то время как гепатит прогрессирует в цирроз печени у 18% пациентов [22].

## Лечение

При выявлении АБП этиотропным лечением является длительный отказ от употребления алкоголя и ограничение любых видов гепатотоксичности. В стадии алкогольного стеатоза отказ от алкоголя может привести к значительному или полному регрессу заболевания.

Среди методов лечения АБП вне периода острого гепатита важное место должно быть уделено лечебно-профилактическим мероприятиям, уменьшению влияния факторов риска, изменению питания, увеличению физической активности. Назначается диета с коридором калорийности 2000–2200 ккал/сут, высоким содержанием белков 70–100 г/сут (1,0–1,2 г/кг массы), жиров 100–120 г/сут, углеводов 300 г/сут.

В диете необходимо высокое содержание витаминов группы В (тиамин В<sub>1</sub>, никотиновая кислота В<sub>3</sub>, пиридоксин В<sub>6</sub>, фолиевая кислота В<sub>9</sub>, цианокобаламин В<sub>12</sub>), жирорастворимых витаминов А, D, Е, витамина С (аскорбиновая кислота) [23, 24].

Медикаментозная терапия в настоящее время продолжает изучаться. В связи с многообразием звеньев патогенеза терапия алкогольных поражений печени

Стадия	Объективно	Обследования
Алкогольный стеатоз	Минимальные симптомы	Минимальный цитоллиз
	Отсутствие симптомов	Минимальные повышения ЩФ, ГГТ, билирубина
	Диффузные изменения на УЗИ	
Алкогольный гепатит	Астения	Макроцитоз
	Зуд	Лейкоцитоз
	Желтушность кожи и слизистых	Выраженный цитоллиз (АСТ>АЛТ)
	Изменение цвета кала и мочи	Повышение ГГТ, билирубина
	Гепатомегалия	Удлинение ПВ
Алкогольный цирроз	Возможны: отеки, коагулопатии	
	Желтушность кожи и слизистых	Макроцитоз
	Телеангиэктазии	Макроцитарная анемия
	Гинекомастия	Лейкоцитоз
	Асцит	Удлинение ПВ
	Энцефалопатия	Снижение ПТИ
	Полинейропатия	Повышение билирубина
	УЗИ: признаки цирроза	Гипоальбуминемия
Портальная гипертензия	Возможна гипонатриемия	
Расширение вен пищевода	Повышение креатинина	

Примечание. ПТИ – протромбиновый индекс.

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Возраст, лет	<50		≥0
Лейкоциты, млн	<15		≥15
Мочевина, ммоль/л	<5		≥5
Билирубин, мг/дл	<7,3	7,3–14,6	>14,6
ПВ пациента/контроль	<1,5	1,5–2,0	≥2
<b>Индекс Мэддрей</b>			
$MDF = 4,6 \times (ПВ \text{ пациента} - ПВ\text{-контроль}) + \text{Билирубин сыв. (мг\%)}$			

Группа препаратов	Препараты
ГКС (по индексу Мэддрей)	Преднизолон, метипреднизолон
Ингибиторы ФНО	Пентоксифиллин
Гепатопротекторы	ЭФЛ, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота
Восполнение дефицитов	Витамины группы В
Антиоксиданты	α-Липоевая кислота, витамин Е

по современным представлениям должна быть многокомпонентной (табл. 6). Терапевтическое воздействие у таких пациентов должно быть направлено на восстановление структуры печени, детоксикацию продуктов метаболизма этанола, дезинтоксикацию, борьбу с ПОЛ и провоспалительным влиянием ФНО [25, 26].

Выбор препарата и тактики лечения определяется в зависимости от стадии заболевания. Лечение алкогольного стеатоза, хронического алкогольного гепатита осуществляется преимущественно с использованием гепатопротекторов и препаратов, корректирующих дефицитные состояния. Острый алкогольный гепатит требует лечения в условиях стационара, поскольку сопровождается высокой летальностью до 20% случаев.

### Выбор гепатопротектора

В лечении алкогольного стеатоза и хронических поражений печени алкогольного генеза традиционно применяются препараты, относящиеся по отечественным классификациям к группе гепатопротекторов. Гепатопротекторы назначаются по разным схемам, так же как витамины и антиоксиданты. Желчегонные препараты используются по показаниям при появлении симптомов холестаза.

Поскольку одним из главных звеньев развития жировых поражений печени является поражение гепатоци-

тов, основным компонентом патогенетического лечения должна быть гепатопротективная терапия. На сегодняшний день существует большое количество гепатопротекторов, однако все препараты для восстановления печени имеют разную эффективность и профиль безопасности. В настоящее время для лечения заболеваний печени широко используются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) [27–29].

Фосфатидилхолин (ФХ), являющийся основной фракцией ЭФЛ, необходим для функционирования всех клеток организма. Однако, по данным исследований с использованием радиоактивных изотопов, установлено его преимущественное накопление при пероральном и внутривенном применении в тканях печени [30].

В организме присутствуют ФХ с насыщенными жирными кислотами, и только порядка 1,0–1,5% составляют полиненасыщенные кислоты. При терапии ЭФЛ замечаются на дилинолеилфосфатидилхолин, что обеспечивает определенные терапевтические эффекты.

ЭФЛ/ФХ при АБП обеспечивает защиту и восстановление клеточных мембран от повреждения и после повреждения, обусловленного токсическим действием метаболитов алкоголя, малонового альдегида и ацетальдегида.

За счет наличия непредельных связей в молекуле ЭФЛ обладают местным антиоксидантным действием, нейтрализуют продукты перекисного окисления и другие окислительные процессы, индуцируемые употреб-

лением гепатотоксичных доз алкоголя. Действие ФХ реализуется не только в области внешних клеточных мембран, но и во внутренних, например, митохондриальных мембранах. Применение ФХ оказывает протективное действие на внутриклеточные мембранные структуры, митохондрии, лизосомы, пероксисомы.

Длительное применение ЭФЛ подавляет активацию звездчатых клеток печени, синтез ФНО и коллагена, как следствие – тормозит развитие фибротических изменений ткани печени [31, 32].

С момента выявления эффектов ЭФЛ и внедрения в клиническую практику было проведено около 250 клинических исследований, в которых оценивалась эффективность в изменении динамики клинической картины, лабораторных и морфологических показателей, а также влияние на прогноз формирования цирроза. Общее число пациентов в исследованиях насчитывает 13 тыс.

По результатам исследований ЭФЛ/ФХ продемонстрирована эффективность в лечении неалкогольной жировой болезни печени, стеатоза разного генеза, цитолитических изменений, а также токсического, алкогольного и лекарственного поражения печени [33, 34].

Одним из широко применяемых и исследованных лекарственных средств, содержащих ЭФЛ, является препарат Эссливер Форте. Особенностью препарата является его комбинированный состав, включающий ЭФЛ 300 мг, тиамин мононитрат (витамин В<sub>1</sub>) 6 мг, рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) 6 мг, пиридоксин гидрохлорид (витамин В<sub>6</sub>) 6 мг, цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) 6 мкг, никотинамид (витамин В<sub>3</sub>) 30 мг, токоферола ацетат (витамин Е) 6 мг.

Данные компоненты выполняют роль коферментов в углеводном и жировом обмене, метаболизме аминокислот, нуклеотидов, а также оказывают дополнительный антиоксидантный эффект.

Витамины группы В выполняют важную роль в обмене углеводов: выступают в роли коферментов в цикле Кребса и β-окисления жирных кислот. Никотинамид служит для синтеза коферментов никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат, принимающих участие в переносе электронов в реакциях окисления и восстановления, протекающих в митохондриях. Рибофлавин необходим для проявления действия пиридоксина и никотиновой кислоты. При дефиците этих витаминов отмечаются нарушение хода реакций окисления и избыточное накопление жирных кислот в клетке в виде триглицеридов.

Наличие в его составе витаминов группы В и витамина Е крайне необходимо пациентам с поражением печени алкогольного генеза, у которых уже на раннем этапе развивается их дефицит. При применении препарата отмечается уменьшение выраженности астеновегетативного синдрома и уменьшения жалоб со стороны гепатобилиарной системы, нормализация уровня маркеров цитолиза, восстановления функций белково-синтетической функции печени и многие другие положительные терапевтические эффекты, повышающие качество жизни пациентов с АБП [35, 36].

Препарат содержит ЭФЛ и разные витамины, что, принимая во внимание развивающийся у пациентов с АБП дефицит витаминов, важно с патогенетической точки зрения. Такой состав обеспечивает препарату Эссливер Форте широкий спектр терапевтических свойств. При применении препарата отмечается положительная динамика: уменьшение выраженности астеновегетативного синдрома, жалоб со стороны гепатобилиарной системы, нормализация трансаминаз, восстановление белково-синтетической функции печени, повышающие качество жизни пациентов с АБП [37–39].

В литературе описано сравнительное многоцентровое исследование эффективности Эссливера Форте у

больных с АБП, алкогольным стеатозом, хроническим алкогольным гепатитом. Были выявлены статистически и клинически значимое снижение выраженности астеновегетативного синдрома, нормализация уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общего белка, альбумина,  $\gamma$ -глобулинов, протромбина и улучшение ультразвуковой картины (уменьшение размеров печени и снижение эхогенности). Также наблюдалась статистически значимая положительная динамика для глюкозы, общего билирубина и непрямой фракции билирубина, амилазы. Отмечены восстановление белково-синтетической функции печени и синтеза факторов свертывания крови, значимое улучшение оценок качества жизни [40–43].

Применение эффективной комбинации ЭФЛ и витаминов группы В при лечении патологии печени алкогольного генеза оказывается предпочтительным [44, 45].

Назначение **глюкокортикостероидов** (ГКС) показано при тяжелом течении АБП в стадии алкогольного гепатита. Традиционно для определения показаний к назначению ГКС используются интенсивность цитолитических процессов и уровень трансаминаз более 10 норм.

Для четкого определения показаний к назначению применяется расчетная формула индекса Мэддрей (MDF). При значении индекса более 32, когда вероятность летального исхода в течение 1 мес 30–50%, терапия ГКС показана. В ряде случаев более удобно представляется шкала MELD, в соответствии с которой неблагоприятный прогноз связан с уровнем индекса более 18. В подобных случаях назначается преднизолон 40 мг/сут или метилпреднизолон 32 мг/сут на 1 мес с последующей отменой постепенно в течение 2 нед [46].

**Пентоксифиллин** в дозировке 400 мг в 3 приема перорально длительно назначается как патогенетическая терапия с целью снижения продукции ФНО. В тяжелых случаях острого алкогольного гепатита показано применение антител к ФНО (инфликсимаб), более чем на 80% улучшающих 15-месячную выживаемость пациентов [47].

В лечении острого алкогольного гепатита применяются **антибактериальные препараты** с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений, частота возникновения которых в острый период является высокой. Применение антибактериальных препаратов показано с патогенетической точки зрения для уменьшения эндотоксинемии, вызывающей активацию Купферовых клеток и повышение синтеза ФНО. Среди противомикробных препаратов для коррекции системных и выраженных бактериальных осложнений предпочтение отдается цефалоспорином, для профилактики осложнений и коррекции легких нарушений используются не всасывающиеся препараты – рифаксимин и нифураксозид.

Для текущего контроля состояния используется определение уровня трансаминаз как показателей цитолиза. Затем осуществляется текущий контроль состояния печени через 48–72 ч после начала терапии, последующий контроль – на 7-й день, далее – каждые 2–3 нед и по завершении курса терапии. Для коррекции состояния печени используются гепатопротекторы с учетом преобладающего механизма поражения [48].

## Выводы

1. В лечении АБП отказ от алкоголя, изменение образа жизни, увеличение мышечной массы и снижение массы тела являются важнейшими вопросами в комплексе с проведением медикаментозной терапии у данных пациентов, являясь безопасной и рациональной тактикой ведения пациентов.
2. Препаратом выбора при АБП может стать эффективная комбинация ЭФЛ и витаминов группы В (препарат Эссливер Форте). Результаты многочисленных исследований препарата Эссливер Форте явились обоснованием его использования при хроническом алкогольном гепатите и других заболеваниях печени.

## Литература

1. Mandayam S, Jamal M, Morgan T. *Epidemiology of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis* 2004; 24: 217–32.
2. Хазанов АИ, Плюснин С.В., Белякин С.А. *Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени. РЖГТК*. 2009; 19 (1): 43–52.
3. Лопаткина Т.Н. *Алкогольная болезнь печени*. 2012.
4. Crabb DW. *Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. Keio Med* 1999; 48: 184–8.
5. Kurose I, Higuchi H, Mirura S. *Oxidative stress-mediated apoptosis of hepatocytes exposed to acute ethanol intoxication. Hepatology* 1997; 25: 368–78.
6. Khoruts A, Stabnik L, McClain CJ. *Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentration in chronic alcoholic patients. Hepatology* 1991; 13: 557–62.
7. Вялов С.С. *Изменение спектра иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени. Кардиосонология*. 2011; 2 (3): 67–73.
8. Махов В.М., Соколова А.А. *Жировая дистрофия печени и стеатогепатит – возможность смешанного варианта. РМЖ* 2011; 5: 282.
9. Вялов С.С. *Лекарственные поражения печени и особенности гепатотоксичности в клинике кожных болезней. Cons. Med. Дерматология*. 2012; 1: 16–22.
10. Seitz HK. *Alkoholische Lebererkrankungen. Gastroenterologie in klinik und praxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag* 2007; p. 207–18.
11. Мехтиев С.Н., Гриневич В.В., Кравчук Ю.А. и др. *Современный взгляд на проблему диагностики, прогноза и лечения алкогольного гепатита. Лечащий врач*. 2009; 8.
12. Savolain V, Liesto K, Mannikko A et al. *Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 1112–7.
13. Lieber Ch. *Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatment. J Hepatol* 2000; 32: 113–28.
14. Комкова И.И., Жаркова М.С., Маевская М.В. *Новые направления в изучении алкогольной болезни печени. РЖГТК/2011; 21 (6): 33–41.*
15. Верткин А.Л., Москвичев В.Г. *Алкоголь-ассоциированные заболевания печени: клиника, лечение и прогноз для жизни. Доктор.ру*. 2005; 5.
16. Ильченко Л.Ю. *Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика, лечение. Лечащий врач*. 2007; 6.
17. Полунина Т.Е. *Неалкогольная жировая болезнь печени. Cons. Med. Гастроэнтерология*. 2009; 2.
18. Маевская М.В., Буеверов А.О. *Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии. РЖГТК*. 2009; 19 (2): 14–9.
19. Вялов С.С. *Использование скрининговых методов для выявления стеатогепатоза. Тезисы XVII конгр. «Гепатология сегодня»*. М., 2012; с. 40.
20. Павлов А.И., Хазанов А.И. *Лабораторная диагностика интоксикации алкоголем у лиц с алкогольной болезнью печени. РЖГТК*. 2010; 20 (1): 44–51.
21. Топорков А.С. *Алгоритм диагностики и лечения токсических и алкогольных поражений печени. РМЖ*. 2004; 7: 445.
22. Wakim-Fleming J, Mullen K. *Long-term management of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis* 2005; 9 (1): 135–49.
23. Вялов С.С. *Клинико-патофизиологические аспекты гепатопротективной терапии у лиц молодого возраста. Доктор.ру*. 2011; 5 (64): 42–8.
24. O'Shea, McCullough D. *Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines. Hepatology* 2010; 51: 307–28.
25. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. *Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. РЖГТК*. 2007; 17 (6): 1–10.
26. Шульпекова Ю.О. *Алгоритм обследования и лечения пациентов с гепатитами и гепатозами. РМЖ* 2008; 7: 513.
27. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. *Гепатопротекция при терапии хронического гепатита алкогольной этиологии. Cons. Med. Гастроэнтерология*. 2009; 8(11).
28. Vylov SS. *Polyphenols effect on inflammation and liver fibrosis. GASL Annual Scientific Meeting, A25; Liver and inflammation, Regensburg, Germany, 2011.*
29. Вялов С.С. *Влияние комплексной терапии фосфолипидами и метионином на липидный спектр при стеатогепатозе. РЖГТК*. 2011; 5: 82.

30. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdzik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep* 2011; 63 (3): 643–59.
31. Подымова С.Д. Механизмы алкогольного повреждения печени и их фармакологическая коррекция эссенциальными фосфолипидами. *Мат-лы конф. «Алкогольная болезнь печени. Пути фармакологической коррекции»*. М., 1999.
32. Подымова С.Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени. *Cons. Med.* 2001.
33. Kidd PM. Phosphatidylcholine: a superior protector against liver damage. *Alim Med Rev* 1996; 1 (4): 258–74.
34. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека*. 2003; 10: 40–7.
35. Скворцова Т.Э., Куцевич М.Н., Кудряшова Г.П. Сравнительная оценка эффективности препаратов гепабене и эссливер-форте в лечении жировой дистрофии печени. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2003; 1: 132.
36. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. *Гепатопротекторы: от теории к практике*. М., 2012.
37. Полунина Т.Е., Маев И.В. Алкогольная болезнь печени. *Cons. Med.* 2008; 1.
38. Вялов С.С. Комбинированная терапия НАЖБП: суммация гепатопротективного эффекта. *РЖГТК*. 2011; 5: 83.
39. Щербенков И.М. Рациональная терапия алкогольной болезни печени. *Cons. Med. Гастроэнтерология*. 2011; 2.
40. Агаркова Е.В. Применение Эссливера форте в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной зоны. *РМЖ*. 2008; 2: 68–71.
41. Василенко И.А., Долгова Г.В., Сорокоумова Г.М. и др. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов Эссенциале форте Н, Фосфоглив, Эссливер форте. *РМЖ*. 2010; 6: 352–55.
42. Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л. и др. Эффективность применения Эссливера форте при болезнях желчевыводящей системы. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2004; 5.
43. Сергеева С.А., Озерова И.Н. Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов Эссенциале форте и Эссливер форте. *Фармация*. 2001; 3: 32–3.
44. Поливанов В.А. Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эссливер Форте и Эссенциале Форте Н. *Фармакоэкономика*. 2009; 1: 7–11.
45. Маевская М.В., Буеверов А.О. Лечение алкогольной болезни печени. *Метод. рекомендации*. 2011.
46. Louvet A et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348–54.
47. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterol* 2000; 119: 1637–48.
48. Шульпекова Ю.О. Таргетная терапия заболеваний печени. *Cons. Med. Гастроэнтерология*. 2009; 5.

## Функциональные расстройства билиарного тракта после холецистэктомии и способы их лечения

М.Ф.Осипенко, Н.Б.Волошина, Н.В.Литвинова, Ю.В.Макарова, Я.А.Фролов

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ

**Ж**елчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из социально значимых проблем медицины вследствие высокого уровня распространенности, частым выявлением в наиболее активном возрасте и высокими показателями нетрудоспособности [1, 9]. Одним из наиболее известных и давно применяемых методов лечения данной патологии является холецистэктомия (ХЭ). В мире накоплен большой опыт проведения ХЭ, однако в разные сроки после операции у 4,3–79,2% больных или сохранялся болевой синдром, или появлялись новые разнообразные симптомы, нередко требующие лечения [2–6, 14, 17, 19, 20, 22]. Для обозначения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после ХЭ с 30-х годов прошлого столетия стал использоваться термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС). Со временем стало понятно, что это собирательный термин, объединяющий группу заболеваний и состояний, возникающих или усиливающихся после ХЭ. В настоящее время одной из причин ПХЭС является дисфункция сфинктера Одди (СО), развивающаяся после ХЭ, обусловленная нарушением тонуса сфинктера общего желчного протока, панкреатического протока или общего сфинктера, препятствующим нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (ДПК), при отсутствии органических препятствий.

Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что удаление функционирующего желчного пузыря (ЖП) приводит к нарушению функции сфинктерного аппарата желчных путей. ЖП является координатором деятельности сфинктерного аппарата билиарного тракта, принимает участие в модуляции ответа СО на воздействие гастроинтестинальных гормонов. Экспериментально доказано уменьшение реакции СО в ответ на холецистокинин после уда-

ления ЖП [7]. В связи с этим возможно предположить влияние ХЭ на процессы желчеобразования и желчевыделения.

### Собственные наблюдения

Нами проведено проспективное когортное открытое обсервационное исследование, направленное на выявление симптомов, специфичных для патологии билиарного тракта у пациентов с ЖКБ до, через 6 мес и через 3 года после ХЭ [12, 13]. В исследование включались пациенты с симптомным и бессимптомным течением ЖКБ перед разными вариантами ХЭ. Согласно Римским рекомендациям 2006 г. специфичным симптомом для патологии билиарного тракта считали биллиарные боли, характеризующиеся умеренной или высокой интенсивностью (вплоть до госпитализации) с локализацией в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота, продолжительностью 30 мин и более. Болевой симптом не уменьшался после дефекации, при перемене положения, после приема антацидов. Эпизоды болей 30 мин и более носят рецидивирующий характер. Боли могут сочетаться с одним или более из следующих симптомов: тошнота и/или рвота; иррадиация в спину и/или правую подлопаточную область; пробуждение пациента в середине ночи, что отличает функциональные заболевания билиарного тракта от других функциональных заболеваний, обычно исключаящих любую «ночную» симптоматику.

Всего до ХЭ были обследованы 145 пациентов (126 женщин и 19 мужчин, средний возраст – 56,8±14,2 года). Через 6 мес после ХЭ обследованы 126 больных (110 женщин и 16 мужчин, средний возраст – 56,9±14,6 года), а через 3 года после ХЭ удалось установить контакт со 117 пациентами (100 женщин и 17 мужчин, средний возраст – 59,1±3,2 года).