

как для профилактики развития ЖКБ и холестероза желчного пузыря, так и для лечения этих заболеваний.

Литература

1. Корнеева ОН, Драпкина ОМ. Уксусохолевая кислота и статины при лечении метаболического синдрома. *Рос. мед. вестн.* 2007; 3: 26–31.
2. Ильченко АА. Желчнокаменная болезнь. М: Анахарис, 2004.
3. Mendez C, Marsano L. *Advanced Therapy in gastroenterology and liver disease*. Bayless Theodore, 2005.
4. Подымова СД. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение. РМЖ. 2005; 2: 61–5.
5. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3–20.
6. Mezey E. *Digestive disease library*. The Johns Hopkins University, 2007.
7. Звенигородская ЛА, Овсянникова ОН, Самсонова НГ. Применение Гепабене в лечении холестероза желчного пузыря и стеатогепатита у больных с метаболическим синдромом. *Труды научного конгресса*. 2007; 6: 17–24.
8. Савельев ВС, Петухов ВА, Бодян БВ. Холестероз желчного пузыря. М: Веди, 2002; 119.
9. Иванченкова РА, Свиридов АВ. Патогенез холестероза желчного пузыря: обзор. *Клиническая медицина*. 2002; 2: 14–9.
10. Орлова ЮН. Холестероз желчного пузыря. Клинико-сопроводительное исследование. Автореф. ... канд. мед. наук. М, 2004.
11. Никитина МН, Пиманов СИ. Ультразвуковая диагностика холестероза желчного пузыря. *SonoAce-International* 2004; 12: 10–5.
12. *Ultrasound in Gastroenterology and Hepatology*. M. Gebel (Ed). Berlin: Blackwell-Wiss, 1999.
13. Mendez-Sanchez N, Arrese M. Current concept in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Intern* 2007; 27: 423–33.

Современный взгляд на проблему диагностики и лечения алкогольного стеатогепатита

С.Н.Мехтиев, В.Б.Гриневич, Ю.А.Кравчук, С.В.Карпов, А.В.Широких
2-я кафедра ТУВ Военно-медицинской академии, Москва

Актуальность

Алкогольная болезнь печени (АБП) – это заболевание, которое характеризуется широким распространением в популяции, имеет большое клинико-социальное значение вследствие значительного числа трудопотерь, инвалидизации больных, а также развития цирроза печени (ЦП). Как причину ЦП, одного из тяжелейших с фатальным исходом заболеваний, алкоголь относят к основным этиологическим факторам во всем мире [1–4]. Так, более 80% ЦП у пациентов в госпиталях США обусловлены чрезмерным потреблением спиртных напитков [5–7]. Кроме этого, отмечен рост частоты алкогольных поражений печени, в том числе и цирроза, в таких странах, как Япония, Китай и Индия, которые традиционно отличались низким употреблением алкоголя [8–10].

Относительно нашей страны этот вопрос продолжает оставаться традиционно проблематичным, прежде всего вследствие сложностей учета и занижения регистрации алкогольной этиологии всех заболеваний. Поэтому возможна оценка по косвенным данным, свидетельствующим о том, что среди всех стационарных терапевтических пациентов алкогольный фактор является причиной декомпенсации не менее чем в 40% случаев. Среди причин госпитализации больных ЦП он составляет не менее 80% [11–14].

Безопасное количество алкоголя

Количество алкоголя, которое принято считать безопасным, вызывает множество споров. К примеру, рекомендации ВОЗ и Королевского колледжа врачей Великобритании называют безопасным прием 21-ой единицы алкоголя для мужчин и 14 для женщин в неделю. Единица, или порция, алкоголя равна 30 г 40% напитка (водка), 100 г 9–11% (сухое вино) и 200 г 3–5% (пиво) [15]. Причем указанные дозы являются безопасными только для европеоидов. Исследование, проведенное в Англии в 1994 г, продемонстрировало, что прием алкоголя у 27% мужчин и 13% женщин превышал указанные безопасные количества. В Италии при обследовании 6534 человек было установлено, что риск АБП увеличивается при употреблении более 30 г этианола в сутки, а также при ежедневном приеме алкоголя (несколько раз за сутки). В исследовании, проведенном в Дании (13 285 человек), установлено, что риск АБП возрастает при 7–13-кратном приеме алкоголя в неделю у женщин и 14–27-кратном – у мужчин, т.е. окончательного ответа по поводу безвредного количества еще не сформировано, однако существуют общие рекомендации относительно безопасных доз для европеоидов [1, 16].

Сложности диагностики

алкогольного стеатогепатита

Диагноз АБП в большинстве случаев основывается на анамнезе, биохимических показателях (гамма-глутамилтранспептидаза – ГГТП, IgA, коэффициент Де Ритиса, билирубин, Фибромакс-тест), данных пункционной гепатобиопсии, при ее возможном проведении. Среди высокоспецифичных в отношении алкогольной этиологии поражения печени лабораторных показателей рассматривают углевододефицитный (десализированный) трансферрин сыворотки крови (чувствительность 70–90%) и ацетальдегидомодифицированный гемоглобин (чувствительность 70–80%), которые, однако, пока недоступны в отечественной повседневной клинической практике [1, 3, 16, 17].

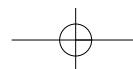
В рамках нозологии АБП выделяют три основные формы – алкогольный жировой гепатоз (ЖГ), алкогольный гепатит и алкогольный ЦП. Если по поводу гепатоза и финальной стадии заболевания – цирроза – принципиальных разнотечений в литературе нет, то в отношении гепатита до настоящего момента клинические и классификационные критерии не определены. Так, ряд авторов данный этап заболевания рассматривают в рамках двух форм: острого алкогольного гепатита (ОАГ) и хронического или алкогольного стеатогепатита (АСГ) [4, 11, 16–18].

Причем большинство иностранных литературных источников в исследовательском и терапевтическом плане рассматривают ОАГ, тогда как работ, посвященных диагностике и лечению АСГ, значительно меньше. При этом применяемый термин "алкогольный гепатит" чаще всего является синонимом ОАГ. В то же время с клинических позиций АСГ существует, что подтверждается включением его в классификацию болезней человека МКБ-10 [14, 16, 19].

Следует заметить, что сложность оценки ОАГ связана с тем, что он может развиваться на любом этапе АБП, в том числе и на фоне АСГ, что еще более запутывает практических врачей, прежде всего в плане формулировки диагноза.

Эта проблема также усугубляется еще и тем, что точно определения ОАГ и АСГ и их диагностических критериев в литературе не описано, а ряд исследователей опускают данную форму, что также усложняет взаимопонимание между специалистами.

Так, Л.Г. Виноградова (1985 г.) предлагала под термином АСГ обозначать "рецидивы ОАГ, возникающие на фоне не полностью завершившейся предшествующей атаки ОАГ и приводящие к своеобразному поражению печени с чертами хронического гепатита", что не всегда вносит ясность в определение данной нозологии [16, 19, 20].



По нашему мнению, формулируя диагноз АСГ, можно идти от обратного, методом исключения ОАГ и ЦП. По всей видимости, наиболее оптимальной является позиция, свидетельствующая о том, что АСГ развивается при длительном систематическом (нередко ежедневном) употреблении этианола в субтоксичных (для данного индивида) дозах, без продолжительных алкогольных эксцессов (запоев) [11, 19]. Наиболее важным отличием АСГ от ОАГ является принципиально другой прогноз заболевания. Так, обострение или атака АСГ, как правило, не приводят к прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности (ПКН), печеночной энцефалопатии (кома) и гепато-рениальному синдрому. Наиболее важным с прогностической точки зрения является темп развития ЦП.

На практике для постановки диагноза АСГ можно использовать клинические и лабораторно-инструментальные признаки, связанные с употреблением алкоголя. К ним относят следующие:

1) клиническая картина заболевания в виде астении, умеренной желтухи, диспепсии, гепатомегалии, при отсутствии лихорадки, асцита и других симптомов ОАГ и ЦП;

2) умеренное нарушение основных функциональных проб печени (синдромы цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и ПКН, коэффициент Мэддрия строго менее 32);

3) жировое и некротическое поражение печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной, магнитно-резонансной томографии, морфологического исследования;

4) данные об употреблении алкоголя (количество, продолжительность) со слов больного, родственников, сотрудников по работе, соседей [4, 11, 17, 21].

Правила формулировки диагноза в принципе могут соответствовать принятым критериям при вирусных гепатитах, с возможным добавлением степени стеатоза, например: АСГ, а далее:

- умеренная активность (10 баллов по Метавир или A2 по Фибромакс-тесту);
- умеренный фиброз (2 по Метавир или F2 по Фибромакс-тесту);
- умеренный стеатоз (по данным УЗИ или по Брулит, или S2 по Фибромакс-тесту).

Патогенез АСГ

По фармакологическим свойствам этианол не является прямым повреждающим агентом в отношении печени, обладая при этом дозозависимым свойством угнетать деятельность центральной нервной системы вплоть до развития комы. Агрессивным действием на печень обладают продукты его метаболизма [17, 21–23].

Точные механизмы АБП и, в частности, АСГ неизвестны, однако установлено, что важную роль играют избыточное накопление жира в печени, окислительный стресс и иммуноопосредованное повреждение печени. Патогенез АСГ условно разделяют на две стадии или, как их называют в литературе, толчка [21, 22, 24].

I стадия формирования АСГ

Метаболизм алкоголя после всасывания из желудочно-кишечного тракта, где происходит первая его встреча с желудочной алкогольдегидрогеназой (АДГ), происходит в гепатоцитах, где этианол при активном расходе естественного антиоксиданта глутатиона окисляется до ацетальдегида (ААД) при помощи печеночной АДГ. ААД там же метаболизируется до ацетата при участии следующего фермента цепи – ацетальдегиддегидрогеназы (АЦДГ). Ацетат представляет собой жирную кислоту (ЖК), являющуюся предшественником триглицеридов (ТГ). Следует учитывать, что система АДГ–АЦДГ генетически детерминирована на метаболизм строго ограниченного количества алкоголя. В случаях его регулярного поступления в организм в большем количестве активи-

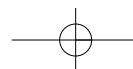


Таблица 1. Сравнительная эффективность гепатопротекторов

Механизм действия	Урсодеоксихолевая кислота	Метадоксил	Липоевая кислота	Адеметионин	ЭФЛ	Силимарин	Артишок
Блокирует действие ААД	+	+++	?	+	?	?	?
Восстанавливает глутатион	+	++	++	+++	?	?	?
Обратное развитие ЖГ	++	++	+++	+	+	?	+
Блокирует ПОЛ	+++	++	+++	+	++	?	++
Восстанавливает мембранны гепатоцитов	+++	+	+	+++	+++	++	+
Разрешает холестаз	+++	-	-	+++	-	-	++
Блокирует иммунные реакции	+++	-	-	-	-	-	-
Обратное развитие фиброза	+	-	+	-	++	++	-

Таблица 2. Рабочая схема этапной терапии АСГ

Этап АСГ	Терапия АСГ
I	Урсодеоксихолевая кислота внутрь 10 мг/кг/сут; метадоксил 1000 мг/сут внутрь; α -липоевая кислота 600 ЕД/сут внутрь; длительность не менее 3 мес; возможно добавление Эсссливер Форте по 3 капсулы/сут, внутрь рекомендуется добавление эубикора по 2 пакетика 3 раза в день, 3 мес и более, а также витаминных комплексов
II	Урсодеоксихолевая кислота внутрь 15 мг/кг/сут; метадоксил 600 мг/сут, внутривенно; α -липоевая кислота 600 ЕД/сут внутривенно; адеметионин 800 мг/сут внутривенно; длительность введения внутривенных средств 2–4 нед, с последующим переходом на пероральный прием с общей длительностью не менее 6 мес
III	Урсодеоксихолевая кислота внутрь 15 мг/кг/сут; Эсссливер Форте 3–6 капсул/сут внутрь, силимарин 210–420 мг/сут внутрь; длительность приема 6–12 мес

зируются другие, альтернативные пути метаболизма этанола. Вначале эти реакции окисления связаны с образованием НАДН и НАД и повреждением восстановительного потенциала клетки. Это приводит к тому, что ЖК избыточно накапливаются в гепатоцитах с формированием первого этапа заболевания – ЖГ [18, 25].

Данный факт усугубляется тем, что регулярное поступление ААД приводит к нарушению синтеза Апо-липопротеинов (Апо-ЛП) класса В, синтезируемых в печени, и витаминов группы В, особенно В₁₂. Витамин В₁₂ в свою очередь является коферментом ферментной системы, отвечающей за сборку ТГ и Апо-ЛП транспортной формы ЖК – липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), т.е., *вначале поражение печени связано с прямым повреждающим действием ААД, истощением запасов глутатиона и развитием ЖГ*.

Следует также учитывать факт кишечного дисбиоза, который встречается более чем у 70% населения России. Данное состояние кишечника на первом этапе заболевания сопряжено с нарушенным синтезом Апо-ЛП класса А и С, что в ряде случаев как независимый фактор может приводить к формированию ЖГ [26–28].

Поэтому важным аспектом патогенеза АСГ является развитие повреждающего действия метаболитов этанола на фоне нарушений кишечного микробиоценоза, который сам способен инициировать ЖГ.

II стадия формирования АСГ

Развитие II стадии заболевания сопряжено с активацией альтернативных систем метаболизма этанола и в первую очередь микросомальной системы его окисления (МЭОС) цитохрома Р-450, в особенности его изофермента CYP 2E1. Указанная система в норме также участвует в активном метаболизме примерно 10–15% поступающего алкоголя, однако в качестве резерва в организме заложена способность к активации этой системы, когда ее способности по обработке этанола возрастают в 8–10 раз. В результате активации CYP 2E1 этанол метаболизируется с образованием реактивных форм кислорода (супероксид-анион-радикал, H₂O₂, синглетный кислород, гидроксил-радикал, алcoxил-радикал, пероксил-радикал, нитроксил-радикал). Образование избыточного количества реактивных фракций кислорода приводит к большому расходу и истощению антиоксидантных систем печени, включающих глутатион, каталазу, супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу [25, 29].

В дальнейшем супероксиды взаимодействуют с липидами, инициируя процессы их перекисного окисления (ПОЛ). Следствием является синтез свободных радикалов (молекул водорода и кислорода с неспаренным электроном), усугубляющих оксидативный стресс, что морфологически соответствует проявлениям гепатита [18, 25].

Активация данной системы обусловлена генетически запрограммированной реакцией организма на окисление избыточного жира в организме. Отсутствие при этом локализованной мишени провоцирует повреждение различных жировых компонентов клеток, в том числе фосфолипидного слоя мембран. Недостаток свободного пула фосфолипидов в организме при повышенном расходе и окислении приводит к формированию их дефицита [18, 25, 29].

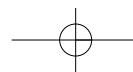
Причинами вовлечения в метаболизм алкоголя МЭОС являются продолжающееся поступление большего, чем может метаболизировать система АГД–АЦДГ, количества этанола, избыточное накопление ЖК в гепатоцитах, наличие антигенной и токсической атаки печени, присутствующей на фоне кишечного дисбиоза. В качестве элементов гепатотоксичности рассматриваются кишечный эндотоксин, всасывание которого значительно повышается на фоне приема алкоголя, фактор некроза опухоли (ФНО- α) и токсичные продукты метаболизма ААД кишечной микрофлорой [18, 25, 30].

Приходится также учитывать способность ААД блокировать систему переносчиков на синусоидальной и каналикулярной мембранах гепатоцита с повреждением систем внутригепатоцитарного транспорта и формированием вначале внутриклеточного, а в дальнейшем и дальневодного холестаза [1, 15]. Следует заметить, что холестаз сам по себе является независимым фактором прогрессирования повреждающего действия ААД и ускоренного формирования фиброза в ткани печени [31, 32].

Приоритетным патогенетическим механизмом на этом этапе является развитие ПОЛ, повреждение мембран гепатоцита, в том числе на фоне дефицита свободного пула фосфолипидов, и, что наиболее важно, нарушение систем выведения желчи с развитием холестаза.

Дальнейший метаболизм ААД происходит в виде его ковалентного связывания с белками с формированием антигенных субстанций. У людей и животных, подвергающихся длительному воздействию этанола, регистрируется постоянная циркуляция антител к подобным субстанциям с формированием аутоиммунного ответа. Модифицированные ААД белки выступают в качестве неоантителов, провоцируя гуморальный и клеточный иммунный ответ, что приводит к аутоиммунному повреждению печени и системным реакциям [24, 33].

Повышение экспрессии провоспалительных цитокинов – ФНО- α , трансформирующего фактора роста β , интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6 и снижение экспрессии таких противовоспалительных цитокинов, как ИЛ-4, при АСГ стимулирует звездчатые клетки печени, которые продуцируют коллаген, способствуя развитию печеночного фиброза и цирроза [1, 24, 33], т.е., *на данном этапе основными повреждающими механизмами в отношении печени*



ни следует рассматривать развитие аутоиммунных реакций и фиброзных процессов в органе.

Кроме собственно биохимических и иммунологических аспектов патогенеза АСГ, при развитии поражения печени имеют значение ее анатомические особенности. Так как пиковая действие АДГ регистрируется в 3-й зоне ацинуса, то и концентрация АД максимально повышена в этой области. В 3-й зоне заканчиваются и терминальные вены, делая ее наиболее чувствительной к гипоксии, что наряду с высокой концентрацией АД способствует формированию повреждения именно данной локализации [3, 5].

Дополнительным фактором, усугубляющим нарушения функции печени при АБП, является избыточное отложение железа в гепатоцитах. Это может быть обусловлено дефицитом фолиевой кислоты, увеличивающим абсорбцию железа, а окислительный стресс приводит к повышению свободного железа в гепатоците [3, 19].

Таким образом, все многообразие механизмов воздействия алкоголя и в особенности его метаболитов на печень может быть сведено к следующим аспектам:

- повреждающее действие АД,
- избыточный расход и дефицит глутамина,
- развитие ЖГ,
- наличие фонового и усугубление имеющегося кишечного дисбиона,
- развитие ПОЛ,
- повреждение мембран гепатоцита на фоне дефицита фосфолипидов,
- нарушение желчеоттока и формирование холестаза,
- иммунное повреждение клеток печени,
- развитие фиброза печеночной ткани.

Этапы АСГ

Несмотря на то что ранее уже были рассмотрены стадии АСГ, исходя из особенностей патогенеза авторы условно разделили течение заболевания на 3 этапа. Данная попытка была предпринята с целью более дифференцированного выбора вариантов терапии, хотя понятно, что эти процессы в большинстве случаев идут параллельно.

I этап – ранний, заключается в развитии ЖГ, который в большинстве случаев формируется на фоне имеющихся нарушений кишечного дисбиона. Клинические проявления этого этапа, как правило, неспецифичны, за исключением наличия астеновегетативного синдрома. К возможным лабораторным признакам можно отнести повышение среднего объема эритроцитов и ГТТП до 2 норм. При УЗИ выявляется гепатомегалия, гиперэхогенная печень с дистальным затуханием эхосигнала, а при гепатобиопсии – крупнокапельное ожирение гепатоцитов [3, 17, 19, 21].

II этап – формирование собственно АСГ на фоне ЖГ, когда накапливается большое количество АД, вследствие чего истощаются запасы глутамина, повреждаются мембранны гепатоцита, манифестирует ПОЛ, нарушается желчоотток. Клиническими синдромами данного этапа являются различной степени выраженности интоксикации, холестаз, астеновегетативный, диспепсический и целый ряд других проявлений. К вероятным лабораторным характеристикам относятся макроцитарная анемия, лейкоцитоз, повышение иммуноглобулина А, биохимические синдромы цитолиза с преобладанием аспартатамино-трансферазы (АСТ) над аланинаминотрансферазой (АЛТ), холестаза. При биопсии печени дополнительно к проявлениям ЖГ выявляются некротическое поражение гепатоцитов, тельца Мэллори, отек и нейтрофильная инфильтрация [2, 16, 18, 21].

III этап – развитие иммунных реакций и прогрессирование фиброгенеза печеночной ткани вследствие всего комплекса причин. Эта фаза болезни манифестирует, как правило, при длительном, более 5 лет, анамнезе регулярного употребления алкоголя. Среди клинических проявлений данного этапа начинают преобладать признаки поражения других органов и систем, например нарушения внешне- и внутрисекреторной функции поджелудочной железы, что также затрудняет верификацию диагноза. Среди изменений лабораторных показателей, в дополнение к вышеизложенным, можно отметить нарушение белкового состава крови с преобладанием гамма-глобулинов,

появление или нарастание биохимических признаков иммунного воспаления и ПКН. Морфологически в печени на фоне некоторого снижения активности некротического поражения выявляются прогрессирование выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрации долек, перисинусоидального и периваскулярного фиброза сосудов с сохранением цитоархитектоники печени [3, 4, 16, 21].

Терапия АСГ

Лечение АСГ основывается на традиционных принципах с учетом зависимости от этиологического фактора, наличия фоновых заболеваний и факторов риска.

Основными составляющими лечения являются режим и устранение провоцирующих факторов, в первую очередь алкоголя, сбалансированная диета, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов, коррекция метаболических нарушений, в первую очередь гиперлипидемии и гипергликемии, использование пробиотиков и гепатопротекторов [2, 3, 17, 21, 34].

В отношении отмены алкоголя перспективными для терапии следует рассматривать пациентов со строгой abstиненцией, так как в противном случае нельзя исключить продолжение потребления и вероятность взаимодействия лекарственных препаратов с этианолом.

Сбалансированная диета при АСГ наряду с исключением тугоплавких жиров и легкоусвояемых углеводов предполагает ее насыщение белком в дозе не менее 1–1,5 г на 1 кг идеальной массы тела. Кроме этого, рекомендуются липотропные продукты, способствующие желчеоттoku (овсяная и гречневая крупы, изделия из творога, нежирные сорта рыбы), а также продукты, содержащие естественные пробиотики и витамины. Важен и суточный калораж пищи. В тех случаях, когда аппетит у пациента снижен и суточный калораж не превышает 1500–2000 ккал, вероятность летального исхода при повышении активности заболевания достоверно повышается [35, 36]. Поэтому, особенно в тяжелых случаях, вариантом базисного лечения следует рассматривать безопасные полиферментные препараты и варианты энтерального и парентерального питания.

В плане отмены гепатотоксичных препаратов следует обращать внимание прежде всего на нестероидные противовоспалительные препараты, а также на все медленно-метаболизирующиеся в печени лекарственные вещества. Наиболее актуальными из последних являются фармакологические агенты психотропного, антидепрессивного действия, слабительные и целый ряд других средств.

В большинстве случаев препараты антибактериального действия обладают гепатотоксическим эффектом, поэтому от их активного использования следует воздерживаться. Во всех остальных случаях, когда нет прямых показаний для применения антибиотиков, кишечную санацию у больных АСГ следует проводить пробиотиками.

Гепатопротекторы как самостоятельный фармакологический класс выделяют преимущественно в нашей стране. В большинстве западных стран после проведения контролируемых исследований многие из них были исключены из активного использования специалистами. В этой связи существует настоятельная необходимость определения позиций врачей, участвующих в лечении данной группы пациентов, в оценке показаний к их использованию.

В большинстве случаев данный класс лекарственных веществ используется при наличии ЖГ, небольшой активности гепатита (отсутствии значительного, менее 5 норм, повышения трансамина), при невысоком коэффициенте Меддрай (менее 32), отсутствии показаний к применению глюкокортикоидов, т.е. собственно при отсутствии ОАГ и ЦП. Заметим, что данное описание как раз характерно для АСГ [1, 2, 4, 17, 19, 32, 34].

К имеющимся в арсенале врача средствам с указанным механизмом действия могут быть отнесены урсодеокси-холевая кислота, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), липоевая кислота, адеметионин, метадоксил, производные силимарина, препараты артишока и т.д. При этом ответ на вопрос: какой из них использовать первым, какой – вторым, какие комбинации наиболее оптимальны, в литературе нет. Большинство исследовательских работ посвящено, как правило, изучению эффективности одного

лекарственного средства, что при наличии разнотечений в диагнозах и без учета этапа заболевания носит односторонний характер.

Безусловно, нельзя полностью полагаться только на контролируемые исследования, которые проводятся преимущественно на мононозологических пациентах с жесткими критериями включения. На практике в большинстве случаев приходится иметь дело с больными, имеющими 2, 3 заболевания и более, в том числе связанных с употреблением алкоголя.

Поэтому приводимые подходы в лечении пациентов с АСГ основаны прежде всего на собственном опыте, опыте коллег и формальной терапевтической логике, которые приходится вкупе использовать при отсутствии конкретных ответов и рекомендаций, базирующихся на результатах контролируемых исследований.

Формирование терапевтического подхода, использующего гепатопротекторы, как правило, основывается на двух принципах. Первый – это определение патогенетической потребности в лекарственном средстве с отвечающим механизмом действия, второй – выбор конкретного препарата, у которого данный эффект максимален. При этом необходимо также учитывать вопросы безопасности и исключени полипрагмазии у пациента с АСГ [1, 2, 4, 19, 32, 34].

На этапе рассмотрения патогенеза АСГ мы конкретизировали основные повреждающие механизмы, на купирование которых и могут быть направлены гепатопротекторы. Следует отметить, что авторами уже предложен вариант сравнительной оценки препаратов этой группы с определением их индивидуальной эффективности по звеньям патогенеза (табл. 1) [37].

С учетом полукаличественной оценки гепатопротекторов и их различной эффективности эти препараты также могут быть назначены в зависимости от этапа патологического процесса.

На I этапе наиболее перспективными являются средства, способствующие обратному развитию ЖГ – урсодеоксихолевая и липоевая кислоты, метадоксил. Как препараты резерва здесь могут рассматриваться ЭФЛ, в частности препарат Эссливер Форте, преимуществом которого является наличие входящих в его состав витаминных комплексов. Все указанные лекарственные вещества можно использовать перорально. Дополнительно к гепатопротекторам рекомендуется добавление препаратов пребиотического плана в течение 3 мес и более, а также поливитаминных комплексов [39, 39].

На II этапе средствами выбора являются препараты, обладающие способностью блокировать действие ААД, ПОЛ, восстанавливать запасы глутатиона, мембранны гепатоцитов и желчевыводящий, разрешая холестаз. При этом к группе первой линии, дополнительно к метадоксилу, урсодеоксихолевой и липоевой кислотам, может быть отнесен аденометионин. В отношении использования ЭФЛ на данном этапе существует несколько мнений, не позволяющих, однако, полностью исключить вероятность усугубления холестаза, что предполагает воздержание от их активного использования. На данном этапе АСГ терапию целесообразно начинать с парентерального приема лекарственных веществ.

На III этапе первоочередным средством продолжает оставаться урсодеоксихолевая кислота, у которой единственной доказано иммуномодулирующее действие, а также ЭФЛ и производные силимарина. Следует отметить, что антифибротическое действие всех указанных лекарственных средств является опосредованным и доказано только экспериментально, преимущественно на животных.

Ограничение использования производных силимарина на ранних этапах АСГ связано с имеющимися данными о метаболизме этих лекарственных веществ, сопряженном с избыточным расходом эндогенного глутатиона.

Для уточнения изложенного подхода подробнее остановимся на механизмах и дозах некоторых из рекомендованных лекарственных средств.

Урсодеоксихолевая кислота

Как следует из приведенной схемы, все этапы терапии АСГ включают урсодеоксихолевую кислоту. Эффектив-

ность этого лекарственного средства связана с его способностью подавлять активность провоспалительных цитокинов и оказывать антихолестатическое действие, обусловленное стимуляцией экзоцитоза путем активации кальций-зависимой альфа-протеинкиназы и снижением концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот (холевая, литохолевая, дезоксихолевая) [18, 31, 32, 43].

Помимо этого, получены данные о выраженном иммуномодулирующем эффекте урсодеоксихолевой кислоты, снижении уровня ПОЛ и усилении антиоксидантной защиты у больных АСГ. Иммуномодулирующая активность препарата связана со снижением уровня аберрантных антигенов – главного комплекса гистосовместимости, и возможностью уменьшения на гепатоциты "атаки" иммунокомпетентных Ig и цитотоксичных Т-лимфоцитов [32, 40].

Среди известных механизмов действия урсодеоксихолевой кислоты наиболее значимым для больных с АСГ является его способность встраиваться в мембрану гепатоцита, вызывая стабилизацию ее структуры. Результаты нескольких контролируемых исследований указывают на гепатопротективное действие препарата, когда на фоне терапии регистрировалось значительное улучшение лабораторных (трансаминазы, ГГТП, билирубин) и морфологических показателей. Урсодеоксихолевая кислота абсолютно сочетается, не взаимодействуя с другими лекарственными средствами и этанолом, что особенно важно у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания и продолжающих употреблять алкоголь [31, 40–42].

Применение урсодеоксихолевой кислоты имеет особенности в зависимости от этапа АСГ. Стого говоря, четкие схемы приема препарата не определены но, основываясь на собственном опыте и результатах других исследователей, может быть рассмотрено несколько вариантов.

Так, вначале у больных ЖГ достаточно однократного, через 1 ч после ужина, приема препарата в суточной дозе 10 мг/кг в течение не менее 3 мес.

На втором этапе, особенно при наличии признаков холестаза, рекомендуется 3-кратный прием 15 мг/кг за 30 мин до еды, длительность приема также регулируется динамикой нарушений желчеоттока, как правило, не менее 6 мес.

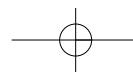
Третий этап, сопряженный с аутоиммунными и фиброзными изменениями в печени, требует длительного, 6–12 мес и более, приема препарата. При этом вначале (3–6 мес) это, как правило, 3-кратный прием 15 мг/кг, а в дальнейшем переходят на поддерживающую дозу 10 мг/кг, возможен однократный прием.

ЭФЛ

ЭФЛ представляют собой очищенную смесь полиненасыщенных фосфолипидов (преимущественно фосфатидилхолина), получаемых из бобов сои. Использование ЭФЛ восстанавливает дефицит пула фосфолипидов в организме, которые идут в качестве строительного материала для клеточных мембран, поддерживающей их текучесть, а также являются мишенью для продуктов ПОЛ, уменьшая проявления окислительного стресса [1, 11, 44].

Кроме этого, в экспериментах на бабуинах была показана способность полиненасыщенных фосфолипидов предотвращать развитие фиброза и ЦП. Данный эффект был связан как с мембранны-протективным механизмом, способностью ЭФЛ встраиваться в звездчатые клетки, уменьшая их способность к коллагенообразованию, так и с повышением активности фермента коллагеназы, замедляющей синтез коллагена [1, 15].

Одним из оптимальных препаратов ЭФЛ является Эссливер Форте, который в отличие от других лекарственных средств этой группы содержит смесь фосфолипидов, обладающих способностью к взаимопревращению, и витаминный комплекс. Учитывая то, что эссенциальные фосфолипиды обладают синергической антиоксидантной активностью, наличие в препарате Эссливер Форте нескольких видов фосфолипидов является дополнительным преимуществом. Такой состав обеспечивает Эссливер Форте широкий спектр терапевтических свойств. Наличие в его составе витаминов группы В и витамина Е особо актуаль-



но у пациентов с АСГ, у которых уже на раннем этапе развивается их дефицит [45].

Эссливер Форте выпускается в капсулах, поэтому рассматриваются варианты его перорального приема на I этапе в качестве препарата резерва в течение 1–3 мес, а на III – как средства антифибротического действия, общей длительностью 3–6 мес. 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 АБП.

В заключение для практического применения может быть предложена рабочая схема терапии пациента с АСГ (табл. 2).

Таким образом, современная диагностика АСГ должна базироваться на необходимости дифференцирования этой формы АБП с ОАГ и ЦП. При этом с учетом патогенетических принципов возможно выделение этапов заболевания.

Специфическая гепатопротективная терапия АСГ в свою очередь должна быть направлена на определенные этапы патогенеза. Предложенная схема комплексного лечения, как и все схемы, не лишена недостатков, требует дальнейшего обсуждения, экспериментальной и практической оценки. Однако, по мнению авторов, она имеет патогенетическую обоснованность и позволяет специалисту самостоятельно определиться с выбором, дозой и длительностью приема соответствующего гепатопротектора.

Литература

1. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашикин В.Т. Алкогольная болезнь печени. *Рус. мед. журн.* 2001; 3 (2): 61–4.
2. Сухарева Г.В. Алкогольная болезнь печени. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2003; 5 (3): 26–7.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. Пер. с англ. Под ред. ЗГАпросиной, НАМухина. М.: ГЭОТАР-медицина, 1999; 864 с.
4. Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени. *Рос. мед. вести.* 2002; 1: 18–23.
5. Блюгер А.Ф. Крупникова Э.З. Хронические диффузные заболевания печени. Л.: Медицина, 1975; 134с.
6. Colloover S, Doberneberg D, Grant B. Trends in Mortality from cirrosis and alcoholism. United States 1945–1983. *JAMA* 1986; 256: 337–8.
7. Curnan WG, Telkman LT. Alcoholic fatty liver. *Clin Biochem* 2000; 4: 879–81.
8. Калинин А.В. Настоящее и будущее клинической гепатологии. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. М.* 2001; 8–14.
9. Огуров П.П., Покровский А.Б., Успенский А.Е. Эпидемиология алкоголизма. Материалы Всерос. форума "Алкоголь и здоровье населения России 1900–2000". М., 1998; 167–73.
10. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь. *Тер. архив.* 2001; 1: 65–7.
11. Медведев В.Н., Кораблин Н.И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение остого и хронического алкогольного гепатита. *Consilium Medicum* 2002; 4 (7): 28–34.
12. Иванец Н.Н., Кошкина Е.А. Медико-социальные последствия злоупотребления алкоголем в России. Алкогольная болезнь. Ред-федеративный сборник ВИНИТИ. М., 2000; 1: 3–8.
13. Кошкина Е.А. Эпидемиология алкоголизма в России на современном этапе. *Consilium Medicum* 2001; 3 (3): 89–92.
14. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени. *Consilium Medicum* 2001; 6: 256–8.
15. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2001; 1: 34–6.
16. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения. М.: Мед. лит., 2000; 560 с.
17. Ильченко Л.Ю. Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика и лечение. *Лечебный врач.* 2007; 6: 14–9.
18. Буеверов А.О. Алкогольная болезнь печени. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9): 23–5.
19. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. *Клиническая гастроэнтерология.* М.: Медицинское информационное агентство, 1998; 647с.
20. Сюткин В.Е., Шипов О.Ю., Петухова С.В., Иванников И.О. Оптимизация диагностики активного алкогольного гепатита у больных алкогольным циррозом печени. *Экспериментальная и клин. гастроэнтерол.* 2003; 1: 133–4.
21. John H. Bloo. *Заболевания печени, связанные с приемом алкоголя, алкогольный синдром отмены. Секреты гастроэнтерологии:* Пер. с англ. М.: ЗАО "Издательство Бином", 1999; 247–68.
22. Афанасьев В.В., Рубитель Л.Т., Афанасьев Л.Т. *Острая интоксикация этиловым алкоголем.* СПб.: Интермедиа, 2002; 96 с.
23. Шукит М. Алкоголизм. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: Пер. с англ. М.: Практика – Мак – Гроу – Хилл (совместное издание). 2002; 3039–45.
24. Никишин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Сторожаков Г.И. Иммунные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени. *Гепатологический форум.* 2005; 4: 8–11.
25. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепат., колопрокт.* 2002; 4: 21–5.
26. Акимкин В.Г., Заболотнова Г.И., Антонова Г.К. и др. Микроэкологоческие нарушения флоры толстого кишечника у больных гастроэнтерологического профиля. *Дисбактериозы и зубиотики.* М., 1996; 1.
27. Митрохин С.Д. *Дисбактериоз: современный взгляд на проблему.* *Consilium Medicum* 2000; 2 (5): 144–5.
28. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. *Рос. мед. журн.* 2003; 11 (3): 26–8.
29. Pessaire D. *Liver failure and mitochondrial disease.* W.F.Balisteri, K.Lindsay, S.Stucker, editors. *AASLD 1999 Postgraduate Course.* Dallas, 1999; 147–57.
30. Астахин А.В., Левитан Б.Н., Дудина О.С. Концентрация фактора некроза опухоли-α при хронических гепатитах. *Экспериментальная и клин. гастроэнтерол.* 2003; 1: 122.
31. Повыкова С.Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций. *Consilium Medicum* 2004; 6 (2).
32. Надинская М.Ю. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Consilium Medicum* 2002; 4 (6).
33. Messingham WKA, Faunce D, Kovacs EJ. *Alcohol injury and cellular immunity.* *Alcohol* 2002; 28: 137–49.
34. Хазанов А.И. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики и принципы лечения. *Рос. мед. вести.* 2004; 3: 4–12.
35. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. Рига: Звайне, 1984; 256 с.
36. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М.: Медицина, 1986; 256 с.
37. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. *Клин. гастроэнтерол.* М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
38. Теоретическое и практическое обоснование клинического применения препарата Эубикор при заболеваниях органов пищеварения (методическое пособие). СПб., 2002; 28 с.
39. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добринин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбактериоза кишечника в обще-терапевтической практике. Учебно-методическое пособие. СПб., 2003; 36 с.
40. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодекоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2003; 5 (6).
41. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодекоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2005; 7 (6).
42. Beuers U, Boyer JL, Baumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998; 28: 1449–53.
43. Plevris JN, Hayes PC, Bouchier IAD. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 653–6.
44. Гундерман К.И. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. *Клин. перспективы гастроэнтеролог., гепатол.* 2002; 3: 21–4.
45. Скворцова Т.Э., Кучевич М.Н., Кудряшова Г.П. Сравнительная оценка эффективности препаратов гепабене и эссливер-форте в лечении жировой дистрофии печени. *Экспериментальная и клин. гастроэнтерол.* 2003; 1: 132.

— * —