**Общие принципы лечения острого алкогольного гепатита**

А.О. Буеверов

**О**ткрытие новых этиологических факторов и расшифровка патогенеза болезней печени в последние два десятилетия не позволили уменьшить роль алкоголя, как одно из основных причин развития печеночной недостаточности. Истинную распространенность алкогольной болезни печени (АБП) вряд ли когда–либо удастся установить по причине, по крайней мере, двух обстоятельств:

1) сообщаемое пациентом количество употребляемого алкоголя во многих случаях в несколько раз меньше реального;

2) в патогенез АБП нередко вовлечены дополнительные факторы (вирусная инфекция, ожирение, гиперлипидемия, трофологическая недостаточность, лекарственные препараты и т.д.). Вместе с тем, по кумулятивным литературным данным, каждый четвертый больной с хроническим поражением печени страдает АБП. Острый алкогольный гепатит (ОАГ) занимает особое место в ряду нозологических вариантов АБП как в связи с высоким риском непосредственного летального исхода, так и вследствие существенного вклада в прогрессирование фонового хронического поражения печени.

Механизмы повреждения печени этанолом и его метаболитами 85% этанола окисляется цитозольным ферментом алкогольдегидрогеназой желудка и печени до ацетальдегида. Ацетальдегид, в свою очередь, при помощи печеночного митохондриального фермента альдегидегидрогеназы подвергается дальнейшему окислению до ацетата через стадию ацетил–СоА. В обеих реакциях в качестве кофермента участвует никотинамиддинуклеотид (НАД), который, присоединяя протон, восстанавливается до НАД.Н. 10–15% этанола окисляется до ацетальдегида в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулума микросомальной этанолокислительной системой (МЭОС). Основной компонент МЭОС – цитохром Р450 2Е1, который участвует в метаболизме не только алкоголя, но и ряда лекарственных препаратов, в том числе парацетамола (ацетаминофена). При усиленной нагрузке на МЭОС она проявляет свойства самоиндукции, что в значительной степени обусловливает повышение толерантности к алкоголю на определенном этапе хронического злоупотребления спиртными напитками.

Интенсивная работа МЭОС ведет к повышенномуобразованию токсичных метаболитов лекарств, что может явиться причиной поражения печени при применении даже терапевтических доз медикаментов. Так, под воздействием МЭОС около 1% парацетамола превращается в N–ацетил–пара–бензохинонимин, истощающий запасы клеточного глутатиона, что ведет к тяжелым поражениям печени, вплоть до фульминантной печеночной недостаточности.

**Токсическое действие ацетальдегида**

Ацетальдегид, образующийся в печени под воздействием как алкогольдегидрогеназы, так и МЭОС, обусловливает значительную часть токсических эффектов этанола. Основные из этих эффектов приведены ниже:

• усиление перекисного окисления липидов;

• нарушение электронно–транспортной цепи в митохондриях;

• подавление репарации ДНК;

• нарушение функции микротрубочек;

• образование комплексов с белками;

• стимуляция продукции активных форм кислорода;

• индукция иммунопатологических реакций;

• стимуляция синтеза коллагена.

Одним из важнейших гепатотоксических эффектов ацетальдегида, проявляющегося в результате усиления перекисного окисления липидов и формирования стойких комплексных соединений с белками, является нарушение функции важнейшего структурного компонента клеточных мебран – фосфолипидов. Это ведет к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, функционирования клеточных рецепторов и мебраносвязанных ферментов. Образование ацетальдегид–белковых комплексов нарушает полимеризацию тубулина микротрубочек, что находит отражение в патоморфологическом феномене, носящем название алкогольного гиалина или телец Мэллори.

Ввиду того, что микротрубочки участвуют во внутриклеточном транспорте и секреции белков, нарушение их функции ведет к задержке белков и воды с формированием баллонной дистрофии гепатоцитов. На экспериментальных моделях и при изучении биоптатов больных алкогольным гепатитом показано, что подавление репарации ДНК при хроническом употреблении этанола ведет к усилению апоптоза гепатоцитов.

**Нарушение липидного обмена**

Окисление этанола обусловливает повышенный расход кофермента НАД + и увеличение соотношения НАД.Н:НАД. Последнее приводит к повышенному синтезу глицеро–3–фосфата и, как следствие, усилению эстерификации жирных кислот и синтеза триглицеридов, что служит начальным этапом развития гиперлипидемии и жировой дистрофии печени. Наряду с этим нарастание концентрации НАД.Н сопровождается снижением скорости ? –окисления жирных кислот, что также способствует их отложению в печени.

**Нарушение функции митохондрий**

Хроническое употребление алкоголя способствует снижению активности митохондриальных ферментов и разобщению окисления и фосфорилирования в электронно–транспортной цепи, что, в свою очередь, приводит к уменьшению синтеза АТФ. В роли непосредственных «виновников» указанных нарушений выступают ацетальдегид и жирные кислоты. Развитие микровезикулярного стеатоза печени, одного из наиболее тяжелых осложнений АБП, связывают с повреждением ДНК митохондрий продуктами перекисного окисления липидов.

**Повышение клеточного редокс–потенциала**

Увеличение соотношения НАД.Н:НАД ведет к повышеному синтезу лактата из пирувата, обусловливающему развитие лактат–ацидоза, наиболее резко выраженного при тяжелых формах ОАГ.

**Гипоксия и фиброз**

Как известно, в классической печеночной дольке выделяют три зоны. К зоне 1 относятся клетки печени, окружающие портальную венулу и печеночную артериолу, к зоне 3 – клетки, окружающие печеночную или центральную венулу; зона 2 занимает промежуточное положение. Высокая потребность гепатоцитов в кислороде обусловливает прогрессирующее уменьшение концентрации последнего в печеночной дольке от зоны 1 (окружение портального тракта) к зоне 3 (окружение центральной венулы). Следовательно, гепатоциты, локализованные в зоне 3, наиболее подвержены последствиям гипоксии – фиброзу и некрозу. Более того, максимальное количество цитохрома Р450 2Е1, в составе МЭОС участвующего в метаболизме этанола, обнаруживается именно в зоне 3. Механизмы этанол–индуцированного фиброгенеза до конца не расшифрованы, однако установлено, что при АБП формирование цирроза может происходить именно путем прогрессирования фиброза в отсутствие выраженного воспаления. Важное звено фиброгенеза – активация цитокинов, среди которых особое внимание уделяется трансформирующему фактору роста (TGF ? ), под воздействием которого происходит трансформация жиронакапливающих клеток Ито в фибробласты, продуцирующие преимущественно коллаген 3 типа. Другим стимулятором коллагенообразования служат продукты перекисного окисления липидов.

**Иммунные механизмы**

Реакции клеточного и гуморального иммуного ответа не только играют существенную роль в повреждении печени при злоупотреблении алкоголем, но и в значительной степени могут объяснить случаи прогрессирования заболевания печени после прекращения употребления спиртных напитков. В то же время выраженные иммунологические сдвиги у больных АБП в большинстве случаев обусловлены иными причинами, нежели непосредственное действие этанола (в частности, инфекцией гепатотропными вирусами). Участие гуморальных механизмов проявляется в первую очередь в повышении уровня сывороточных иммуноглобулинов, преимущественно за счет IgA, и отложение IgA в стенке печеночных синусоидов. Кроме того, в невысоком титре выявляются сывороточные антитела к компонентам ядра и гладкой мускулатуре, а также антитела к неоантигенам (алкогольному гиалину и ацетальдегид–u1073 белковым комплексам). Отражением клеточных механизмов служит циркуляция цитотоксических лимфоцитов у больных ОАГ. CD4 и CD8–лимфоциты обнаруживаются также в воспалительных печеночных инфильтратах, наряду с повышенной мембранной экспрессией молекул HLA I и II классов. В роли антигенов–мишеней в данном случае, по–видимому, также выступают продукты взаимодействия метаболитов этанола и клеточных структур. Это подтверждается корреляцией количества ацетальдегид–белковых комплексов в биоптатах печени с параметрами активности заболевания. У больных АБП выявляют повышенные концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ–1, ИЛ–2, ИЛ–6), туморнекротизирующего фактора (ТNF– ? ), которые участвуют во взаимодействии иммунокомпетентных клеток. Кроме того, ТNF– ? и ИЛ–8 через стимуляцию продукции активных форм кислорода и оксида азота вызывают повреждение клеток–мишеней, обусловливая картину полиорганной недостаточности при ОАГ. На стадии цирроза в качестве мощного стимулятора перечисленных цитокинов присоединяется бактериальный эндотоксин, в избыточных количествах проникающий в системную циркуляцию вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки. Ускоренному прогрессированию патологических изменений печени способствуют: 1) генетические особенности метаболизирующих этанол ферментов, в частности, наличие аномального аллеля альдегиддегидрогеназы; 2) женский пол; 3) нутритивный дисбаланс (избыток жиров и недостаток белков, углеводов и витаминов в рационе); 4) инфекция гепатотропными вирусами (особенно HCV); 5) прием гепатотоксичных препаратов.

Клинические варианты острого алкогольного гепатита ОАГ обычно развивается после тяжелого запоя у больных с уже существующим циррозом печени, что обусловливает суммирование симптоматики и значительно ухудшает прогноз.

Латентный вариант , как следует из его названия, не дает самостоятельной клинической картины и диагностируется по повышению трансаминаз у больного, злоупотребляющего алкоголем. Для подтверждения диагноза требуется биопсия печени.

Желтушный вариант встречается наиболее часто.У пациентов отмечаются выраженная слабость, анорексия, тупая боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея, похудание, желтуха; последняя не сопровождается кожным зудом. Приблизительно у половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, часто достигающая фебрильных цифр. Печень увеличена почти во всех случаях, уплотнена, с гладкой поверхностью (при циррозе бугристая), болезненна. Выявление выраженной спленомегалии, асцита, телеангиэктазий, пальмарной эритемы, астериксиса свидетельствуют о наличии фонового цирроза. Часто развиваются сопутствующие бактериальные инфекции: пневмония, мочевая инфекция, спонтанный бактериальный перитонит, септицемия. Последние, наряду с гепаторенальным синдромом, нередко выступают в роли непосредственной причины смерти.

Холестатический вариант наблюдается в 5–13% случаев и сопровождается выраженным зудом, желтухой, обесцвечиванием кала, потемнением мочи. При наличии лихорадки и боли в правом подреберье клиническая картина трудно отличима от острого холангита. Холестатический ОАГ характеризуется затяжным течением.

Фульминантный ОАГ отличается быстрым прогрессированием симптоматики: желтухи, геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности. К летальному исходу приводит обычно печеночная кома или гепаторенальный синдром.

Лабораторные показатели . Характерен нейтрофильный лейкоцитоз, достигающий 20–40 тыс. в 1 мкл, повышение СОЭ до 40–50 мм/ч. Изменения красной крови обычно проявляются макроцитозом. Билирубин повышается преимущественно за счет прямой фракции, достигая особенно высоких показателей при холестатической форме. Активность трансаминаз может возрастать как в разы, так и в десятки раз, при этом соотношение АСТ:АЛТ превышает 2. Многократно повышается активность ? –глутамилтранспептидазы, при холестатической форме вместе с щелочной фосфатазой. Обычно повышена концентрация IgA. При наличии цирроза и тяжелом течении ОАГ нарастают биохимические признаки печеночной недостаточности: увеличение протромбинового времени (снижение протромбинового индекса), снижение сывороточной концентрации альбумина, гипераммониемия. На развернутой стадии ОАГ, как правило, имеются противопоказания к пункционной биопсии печени. Если последняя все же выполняется, то при гистологическом исследовании визуализируются гепатоциты в состоянии баллонной и жировой дистрофии. Иногда можно обнаружить тельца Мэллори, которые представляют собой при окраске гематоксилин–эозином пурпурно–красные цитоплазматические включения, состоящие из конденсированных промежуточных микрофиламентов цитоскелета. Имеется в той или иной степени выраженный фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон. Типичный признак – массивная лобулярная инфильтрация с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов и участками фокальных некрозов. В различной степени выражен внутрипеченочный холестаз.

Жесткие диагностические критерии ОАГ не разработаны. H. Tilg и A. Kaser (2002) к числу характерных симптомов тяжелого ОАГ относят следующие:

• лихорадка;

• гепатомегалия;

• желтуха;

• анорексия;

• коагулопатия;

• энцефалопатия;

• лейкоцитоз;

• преобладание активности АСТ.

Для своевременной диагностики важно учитывать значительное и быстрое ухудшение состояния пациента по сравнению с исходным, а также длительный алкогольный анамнез. С целью определения тяжести гепатита чаще всего применяется т.н. индекс Мэддрей, вычисляемый как 4,6 х (разность между протромбиновым временем у больного и в контроле) + сывороточный билирубин в ммоль/л . У больных со значением этого коэффициента более 32 вероятность летального исхода во время текущей госпитализации превышает 50%. При появлении или усилении фоновой печеночной энцефалопатии ОАГ всегда должен рассматриваться, как тяжелый, что требует соответствующейкоррекции терапии.

**Подходы к лечению**

Лечение любой формы АБП предусматривает элиминацию этиологического фактора, то есть прекращение употребления алкоголя . Однако следует учитывать, что реально полностью отказываются от алкоголя после сообщения диагноза АБП не более одной трети пациентов; еще приблизительно столько же значительно сокращают количество употребляемых спиртных напитков, в то время как около 30% вообще игнорируют рекомендации врача. Последняя категория преимущественно представлена больными алкоголизмом, которые требуют совместной работы гепатолога и нарколога. Неблагоприятный прогноз у них определяется невозможностью убедить больного в необходимости абстиненции вследствие алкогольной зависимости, с одной стороны, и наличием противопоказаний к назначению рекомендованных наркологом нейролептиков вследствие печеночной недостаточности, с другой.

Большое значение придается своевременной коррекции трофологического статуса больного ОАГ. Как известно, именно алкогольный цирроз ведет к развитию наиболее ранней и тяжелой трофологической недостаточности по сравнению с другими нозологическими формами поражения печени. Эндогенное истощение, обусловленное снижением запасов гликогена в печени, усугубляется экзогенным истощением больных, восполняющих энергетический дефицит «пустыми» алкогольными калориями в условиях повышенной потребности в питательных веществах, витаминах и микроэлементах. Исследование, выполненное в США (Mendenhall C. et al., 1995), выявило ту или иную степень дефицита питания практически у каждого больного ОАГ, при этом тяжесть поражения печени коррелировала с выраженностью трофологической недостаточности. Следует обратить внимание, что среднее употребление алкоголя в исследованной группе составило 228 г/день (почти 50% получаемой энергии исходило от алкоголя). В связи с этим важным компонентом лечения является адекватное поступление питательных веществ .

Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 калорий в сутки, с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела и достаточным количеством витаминов (особенно группы В и фолиевойкислоты, дефицит которых наиболее часто наблюдается у алкоголиков). При анорексии применяется энтеральное зондовое или парентеральное питание. В упомянутой выше значительной группе пациентов с ОАГ продемонстрирована корреляция количества потребляемых калорий с выживаемостью. Среди больных, добровольно принимавших более 3000 ккал в сутки, практически не было летальных исходов, в то время как в подгруппе, употреблявшей менее 1000 ккал/сут, они составили более 80%. Положительный клинический эффект парентеральных инфузий аминокислот обусловлен, помимо нормализации соотношения аминокислот, уменьшением белкового катаболизма в печени и мышцах, а также улучшением обменных процессов в головном мозге. Следует также учитывать, что аминокислоты с разветвленной цепью – важный источник белка для больных с печеночной энцефалопатией, которым требуется ограничение пищевого белка.

Одним из хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике аминокислотных растворов является Гепасол А , в состав которого входят L–аргинин (28,9 г/л) и L–аспарагиновая кислота (1,33 г/л), яблочная кислота (14,7 г/л), сорбит (50 г/л), рибофлавин (12 мг/л), декспантенол (20 мг/л), пиридоксин (80 мг/л), никотинамид (100 мг/л). Аргинин используется в терапии гипераммониемии, т.к. является предшественником орнитина в цикле мочевины в печени. Аргинин и яблочная кислота снижают повышенный уровень фенолов в крови за счет высокой способности соединения фенолов с глюкуроновой кислотой. Яблочная кислота и сорбит обеспечивают организм энергией. Никотинамид образуется в организме из никотиновой кислоты. Служит для синтеза коферментов НАД и НАДФ, необходимых для переноса электронов в реакциях окисления и восстановления, а также дегидрогенизации. Пиридоксин необходим для метаболизма аминокислот, углеводов и жиров. Декспантенол включается в коэнзим А, который необходим для различных ферментных реакций в организме. Декспантенол участвует в метаболизме углеводов, жирных кислот, глюконеогенезе, в синтезе стерола, стероидных гормонов, порфирина. Действие компонентов препарата обеспечивает его особую эффективность при печеночной прекоме и коме, циррозе печени, печеночной энцефалопатии, а также при повышении уровня аммиака в сыворотке крови после массивных повреждений ткани. Гепасол А вводят внутривенно капельно в средней дозе около 500 мл со скоростью 40 капель в минуту. Введение можно повторять каждые 12 ч. Гепасол А хорошо переносится; показан пациентам с ПЭ II–IV стадии. Основными противопоказаниями к назначению препарата являются острая и хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и 12–перстной кишки в фазе обострения.

Полиненасыщенные («эссенциальные») фосфолипиды обладают способностью уменьшать жировые изменения печени, элиминировать свободные радикалы и подавлять активацию звездчатых клеток печени. Данные свойства продемонстрированы как на животных моделях, так и на больных АБП (Lieber C.S., 1988, 2001). Адеметионин , восстанавливающий структуру и свойства клеточных мембран, а также восстанавливающий запасы внутриклеточного глутатиона, по некоторым данным, повышает выживаемость и отодвигает сроки трансплантации печени при тяжелых формах АБП, в т.ч. при ОАГ (Mato J.M., 1997, 1999). Патогенетически обосновано, особенно при холестатическом варианте ОАГ, применение урсодезоксихолевой кислоты , однако данных по ее клинической эффективности на сегодняшний день недостаточно. Отношение к глюкокортикоидам при ОАГ остается неоднозначным. Данные мета–анализа 13 рандомизированных контролированных исследований указывают на достоверное повышение непосредственной выживаемости больных тяжелым ОАГ (с индексом Мэддрей >32 и/или печеночной энцефалопатией). Стандартный курс составляет 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона per os в день в течение 4 недель. Важно отметить, что эти данные относятся к выживаемости в текущую госпитализацию, так как различия между основной и контрольной группами нивелируются через 1–2 года, что обусловлено декомпенсацией фонового цирроза и/или повторными эпизодами ОАГ. При назначении преднизолона необходим тщательный мониторинг пациента в связи с повышенным риском инфекционных осложнений, желудочно–кишечных кровотечений, гипергликемии и почечной недостаточности. В последние годы накопившиеся данные о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ОАГ послужили основанием для внедрения в клиническую практику препаратов с антицитокиновыми свойствами .

При тяжелых формах АБП с целью снижения эндотоксинемии и профилактики бактериальной инфекции целесообразно назначение коротких курсов антибактериальных препаратов . Наличие асцита, гипоальбуминемии, печеночной энцефалопатии у больного ОАГ требует их коррекции с помощью соответствующих лекарственных средств. Таким образом, современные технологии парентерального питания и инфузионно–трансфузионной терапии (Гепасол А) являются неотъемлемой частью комплексной интенсивной терапии при лечении острого алкогольного гепатита. Четкое представление о патофизиологических сдвигах в организме больных с острым алкогольным гепатитом, а также конкретное представление цели при применении трансфузионных средств являются важными предпосылками для успешного лечения курируемых больных.

**Список литературы**

1. Буклис Э.Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органовпищеварения // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2004. – № 2.– С. 10–15.

2. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Росс. ж. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – № 6. – С. 65–68.

3. Tilg H., Kaser A. Management of acute alcoholic hepatitis // In: Prevention and Intervention in Liver Disease. – IASL–EASL Postgraduate Course. – Madrid. – 2002. – P. 28–37.