

# Алкохолни увреждания на черния дроб

**Н. Наумовски, И. Маринова**

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Д-р Г. Странски" - гр. Плевен

Алкохолните увреждания на черния дроб (АЧУ) имат позната етиология, но сложна и не напълно изяснена патогенеза. Те са със значителна заболяемост и смъртност и са широко разпространени<sup>[1]</sup>.

Европейците се отличават с най-високото ниво на алкохолна консумация в света - 11 литра чист алкохол на възрастен за година. Един на 15 възрастни в Европа страда от сериозно заболяване поради алкохолна консумация, превръщайки я в третата причина за ранна смърт и заболяемост след тютюнопушенето и артериалната хипертония<sup>[2]</sup>.

Продължителната ексцесивна употреба на алкохол може да доведе до увреждане на черния дроб. Алкохолните увреждания на черния дроб са представени от широк спектър клинични заболявания и морфологични промени, които се простират от стеатоза, през възпаление и некроза (алкохолен хепатит) до прогресираща фиброза (цироза). Освен това, прекомерната алкохолна консумация подпомага развитието и на други чернодробни заболявания, като хроничен вирусен хепатит, повишава риска от хепатоцелуларен карцином.

Наблюдава се повишена заболяемост и смъртност от инфекциозни заболявания и повишен риск от мозъчни, сърдечно-съдови, панкреасни, бъбречни и онкологични заболявания (карцином на горния респираторен тракт, черния дроб, дебелото черво, млечните жлези<sup>[3]</sup>).

Въпреки че е доказана връзката между алкохолната консумация и АЧУ, не е определено количеството алкохол, което със сигурност ще доведе до чернодробно увреждане. Приема се, че ежедневната употреба на етанол, надхвърляща 40-80 г за мъже и 20-40 г за жени за 10-12 г. може да доведе до АЧУ<sup>[1]</sup>. По-голямата част от дългогодишните алкохолици развиват стеатоза, 10-35% развиват хепатит, а 8-20% цироза.

## ■ Метаболизъм на алкохола<sup>[1,3-7]</sup>

Около 70-80% от алкохола се резорбира в дуоденума и йеюна, а останалите 20% в стомаха, дебелото черво и устната кухина. В добре кръвоснабдените органи, като мозък, бял дроб, черен дроб, концентрацията на алкохол бързо се изравнява с тази в серума. Тъй като мастната тъкан слабо поглъща алкохола, при затлъстели лица алкохолната концентрация в серума се задържа в по-високи пикови стойности. Черният дроб метаболизира до 90-98% от приетия алкохол и само 2-10% се елиминират през белия дроб, бъбреците и кожата. Нормалният черен дроб е в състояние да метаболизира 160-180 г чист алкохол дневно. Три са ензимните системи, които участват в разграждането на алкохола в хепатоцита<sup>[4]</sup>:

■ Цитозолната алкохолна дехидрогеназа (АДХ) - тя работи на "максимална скорост" приблизително 0.1 g/kg/h за двата пола; вариациите в нейните изоензимни форми са отговорни за индивидуалните различия в нивото на елиминиране на етанола<sup>[5]</sup>.

■ Микрозомна етанол-оксидираща система (МЕОС) - разположена е в ендоплазматичния ретикулум на хепатоцита. Хроничната консумация на алкохол води до пролиферация на ендоплазматичния ретикулум, а това на свой ред до активи-

рания на МЕОС 5-10 пъти. Основният ензим в микрозомалната оксидираща система е P-450 2E1 (CYP2E1), отговорен също и за биотрансформацията на някои лекарства като парацетамол, ацетаминофен, халоалкани, нитрозамини. CYP2E1 се индуцира от алкохол и нивото на метаболизиран чрез този път алкохол се повишава при прекомерна и продължителна алкохолна консумация<sup>[4,5]</sup>.

■ Каталаза - установява се в пероксизомите на хепатоцита<sup>[4]</sup>.

Разграждането на алкохол в хепатоцита се осъществява в три основни фази:

■ Оксидиране на алкохола под въздействие на АДХ до ацеталдехид.

■ Оксидиране на ацеталдехида под въздействие на митохондриалната ацеталдехид-дехидрогеназа (ААДХ) до ацетат. При човек са изолирани няколко класа изоензими (клас 1-9), като най-важен е ААДХ II. Той липсва при 50% от японците. Това води до натрупване на ацеталдехид в чернодробните клетки със съответните морфологични и клинични прояви. ААДХ може да бъде блокирана от някои лекарства като дисулфирам, метронидазол, цефалоспорици, чиято верига съдържа N-methyl-thiotetrazole участък.



Именно по тази причина ефектът на дисулфирама върху ААДХ е използван в лечението на алкохол-зависими пациенти за отказване от алкохолната зависимост<sup>[3,6]</sup>.

- Оксидиране на ацетата до  $\text{CO}_2$  и вода в периферните тъкани.

Ензимното разграждане на алкохола в първите две фази изисква присъствие на НАД като ко-фактор, който се редуцира до НАДН. Неговото натрупване предизвиква множество метаболитни нарушения в хепатоцитата: хиперлактацидемия, хиперурикемия, инхибира се неогликогенезата, което може да доведе до хипогликемия, намалява оксидирането на мастните киселини, увеличава се продукцията на мастни киселини, стимулира се кетогенезата, намалява се продукцията и същевременно се увеличава катаболизъмът на тестостерона, повишава се продукцията на естрогени и стероиди с естрогенов ефект<sup>[4,7]</sup>.

При консумацията на големи количества алкохол се активират ензимите на МЕОС и каталазата. Оксидирането на алкохола в МЕОС изисква присъствие на НАДФ, който приемайки водороден атом се превръща в редуцираната си форма НАДФН. Това на свой ред задълбочава нарушенията в редокс-потенциала на чернодробната клетка. В чернодробния паренхим консумацията на кислород нараства и настъпва оксидативен стрес<sup>[4]</sup>. Макар че връзката между алкохола и чернодробните заболявания е известна още от античността, точният механизъм на АЧУ подлежи на много обсъждания и полемки. Генетични, хранителни, метаболитни, имунологични фактори и цитокини участват в патогенезата на АЧУ<sup>[1]</sup>.

## ■ Патогенеза на АЧУ

- Генетични фактори<sup>[1,8-10]</sup>

Макар че съществуват данни, които доказват ролята на генетичната

предиспозиция за АЧУ, механизмите, по които генетичните фактори оказват своето влияние, са комплексни и трудни за определяне.

Генетичната детерминанта играе важна роля в развитието на алкохолната зависимост и свързаните с нея увреждания в 50-60% от случаите. Всъщност малка част от алкохолиците развиват тежко чернодробно заболяване. При много алкохолици не се наблюдават прогресиращи чернодробни заболявания. Освен това, алкохолната зависимост не е задължително условие за развитието на АЧУ. Още повече, тежестта на уврежданията невинаги корелира с количеството приет алкохол. Изглежда, че факторите на средата също имат водеща роля в развитието на АЧУ. Наблюденията при хора с определени HLA B8,40 фенотипове показват впечатляващи резултати, дължащи се на полиморфизъм на колагена, АДХ, АЛДХ, СУРЕ1. Проучванията на генния полиморфизъм предполагат, че гените, кодиращи ензимите, метаболизиращи етанола и ацеталдехида, са свързани с предиспозицията за алкохолната зависимост и развитието на АЧУ, въпреки че тези резултати не са окончателни<sup>[1,8]</sup>.

Генетичните фактори, които несъмнено влияят за възприемчивостта към заболяване са полът и етническата принадлежност. Въпреки че по-голямата част от пациентите са мъже, жените са по-податливи на токсичния ефект на алкохола и съществува значимо по-висок риск за развитие на цироза дори при прием на по-ниски дози алкохол. Не са напълно изяснени причините за това предразположение, но се предполага, че роля имат по-ниската активност на стомашната АДХ, естрогените, които повишават чревния пермеабилитет и порталните нива на ендотоксини, както и чувствителността на Купферовите клетки към ендотоксини<sup>[1,9]</sup>.

Доказано е, че някои етнически групи са по-предразположени към АЧУ и са с по-висока смъртност, вслед-

ствие на алкохолна цироза, както е при негроидната раса и испанците, които са с двойно по-високи серумни нива на аспартат аминотрансферазата и гама глутамил-транспептидазата в сравнение с бялата раса<sup>[1,9]</sup>.

Установено е, че токсичността на алкохола се повишава с възрастта. Това се обяснява както с дефект в митохондриалния транспорт, така и с понижената функция на гладкия ендоплазматичен ретикулум и метаболизъм на СУР2Е1-зависимото микрозомално етанолово окисление<sup>[10]</sup>.

- Недохранване<sup>[1,11]</sup>

В миналото се отдаваше голяма роля на недоимъчното белтъчно хранене за развитието на чернодробните увреждания. Тези възгледи бяха променени в началото на седемдесетте години след проучването на *Lieber u DeCarli*, извършено върху бабоини, което демонстрира, че алкохолната консумация може да причини стеатохепатит и цироза дори при пълноценен хранителен режим. Въпреки това, някои проучвания доказват, че ентералното и парентералното хранене при пациенти с алкохолен хепатит може да подобри преживяемостта. Освен това, недохранването може да засили оксидативния стрес поради изчерпване на ендогенните антиоксиданти - глутатион, вит. А, вит. Е и вит. С. Често са понижени нивата на фолат, тиамин, пиридоксин, което може да е причина за анемия, нарушение на когнитивните способности, нощна слепота.

- Токсичен ефект върху клетъчните мембрани<sup>[5,8,10,11]</sup>

Етанолът и неговият метаболит ацеталдехидът имат доказано увреждащо действие върху клетъчните мембрани в черния дроб. Етанолът може да промени пропускливостта на клетъчните мембрани, променяйки активността на мембрано-свързаните ензими и транспортни протеини. Етаноловият ефект върху митохондриалните мембрани е отговорен за т.нар гигантски митохонд-



рии - megamitochondria, наблюдавани при пациенти с алкохолен хепатит.

Ацеталдехидът е основният медиатор на АЧУ. Вредните ефекти на ацеталдехида включват нарушение на бета-окислението на мастните киселини в митохондриите, формиране на свободни радикали и изчерпване на митохондриалния глутатион. В допълнение ацеталдехидът се свързва ковалентно с някои чернодробни макромолекули, като амини и тиоли в хепатоцитната мембрана, и с някои ензими. Това свързване може да отключи имуен отговор чрез формиране на неоантигени, понижаване на интрацелуларния транспорт чрез преципитацията на интермедиерни филаменти и други цитоскелетни елементи и стимулиране на чернодробните stellate cells да продуцират колаген. Ацетатът също участва в синтезата на мастни киселини и кетони или се оксидира в цикъла на Krebs и електронната транспортна верига.

### ■ Хиперметаболично състояние на хепатоцит<sup>[1,11]</sup>

Чернодробното увреждане е най-изявено в перивенуларната област - зона 3 на чернодробното делче по Рапопорт. Тази зона е силно чувствителна на хипоксични ноксис. Етанолът индуцира хиперметаболично състояние на хепатоцита отчасти поради факта, че етаноловият метаболизъм по пътя на MEOS не води до спечелване на енергия чрез формиране на АТР. По-скоро този път води до загуба на енергия под формата на топлина. В някои проучвания тиреостатиците като пропилиурацил, намаляващи основния метаболизъм, имат доказан благоприятен ефект в лечението на алкохолния хепатит.

### ■ Образуване на свободни радикали и оксидативна увреда<sup>[1,8,11,12]</sup>

Свободните радикали, супероксидният и хидропероксидният са продукт на метаболизирането на етанола чрез микрозомалния и пероксизомалния път. В допълнение ацеталдехидът реа-

гира с глутатиона и намалява нивата на този ключов елемент в хепатоцитната защита срещу свободните радикали. Останалите елементи на антиоксидантната защита, включващи селен, цинк и вит. А и Е, често са редуцирани при индивиди с алкохолизъм. Пероксидацията на мембранните липиди съпровожда чернодробното алкохолно увреждане и вероятно участва в клетъчната смърт и възпаление. В резултат на липидното окисление се образува 4-hydroxynonenal, който стимулира фиброгенезата.

### ■ Стеатоза<sup>[7,11]</sup>

Оксидацията на етанола се завършва с участието на NAD. Неговото изчерпване инхибира окислението на мастните киселини и по този начин предизвиква акумулация на масти в хепатоцитите (стеатоза).

Натрупването на масти в хепатоцитите може да е налице в дните с алкохолен прием, а при алкохолна абстиненция нормалното редокс-състояние се възстановява, липидите се мобилизират и това слага край на стеатозата. Макар че стеатозата като цяло е доброкачествено и обратимо състояние, руптурата на мастно-натоварените хепатоцити може да доведе до фокално възпаление с последващо разрастване на съединителна тъкан и фиброза, т.е. да доведе до прогресивно чернодробно увреждане. Анаеробният метаболизъм на етанола може да доведе до формиране на етилови естери на мастните киселини, които вероятно участват в патогенезата на алкохолните чернодробни увреждания.

### ■ Роля на имунната система<sup>[1,8,11,13]</sup>

Активният алкохолен хепатит често персистира месеци след преустановяване на алкохолната консумация. Той дори може да се влоши в първите няколко седмици от абстиненцията. Тези наблюдения показват участието на имунологични механизми в перпетуализацията на увредата. Нивата на серумните имуноглобулини, особено на IgA са завишени при лица с доказан алкохолен хепатит. В някои индивиди се

установяват антитела срещу ацеталдехид-модифицираните цитоскелетни протеини. Автоантителата, включително антинуклеарни и anti-single-stranded или anti-double-stranded DNA антитела, също са открити при пациенти с АЧУ. Пациентите са с понижени периферни нива на лимфоцитите и повишено съотношение между Т-хелперните и Т-супресорните клетки, което говори за участие на лимфоцитите в клетъчно-медиацията възпалителен процес. Имуносупресивната терапия с глюкокортикостероиди подобрява преживяемостта и ускорява оздравителния процес при пациенти с тежък алкохолен хепатит.

Алкохолната консумация понижават пермеабилитета на тънкочревната лигавица, което позволява постъпването в кръвта на някои бактериални продукти - напр. ендотоксини. Достигайки до черния дроб, те стимулират Купферовите клетки за продукция на цитокини, като: Interleukin 1 (IL-1), който продуцира инфламаторния отговор, стимулира растежа и диференциацията на имунните клетки; Interleukin 6 (IL-6) - стимулира съзряването на клетките, произвеждащи антитела, Tumor necrosis factor alpha - стимулира неутрофилите и макрофагите, индуцира продукцията на другите цитокини, свързва се с клетъчната апоптоза хемокини - Interleukin 8 (IL-8), който привлича неутрофилите на мястото на възпалението, в същото време се наблюдават понижени нива на имунорегулаторните цитокини, като Interleukin 10 (IL-10), който инхибира пролиферацията на някои инфламаторни клетки, редуцира продукцията на цитокини. Други цитокини, участващи в имунния отговор, са моноцитен хемоатрактантен протеин 1, макрофаг-инфламаторен протеин 1. Някои цитокини имат ефекти извън свързаните с възпалителния процес. Tumor necrosis factor alpha повлиява липидния метаболизъм както в черния дроб, така и в периферията. Той повишава освобождаването на свободни мастни киселини от мастната тъкан, повишава липогенезата в хепатоцита и инхибира бета-окислението на мастните киселини. Други цитокини могат да нарушат транспорта и сек-



рецията на триглицеридите.

### ■ Роля на съпътстващите вирусни инфекции<sup>[1,11,12,14]</sup>

Алкохолната консумация може да доведе до екзацербация на чернодробното увреждане, причинено от други патогенетични фактори, включително хепатитни вируси. Епидемиологични проучвания показват, че рискът от развитие на цироза при пациенти с хроничен хепатит С се увеличава неколкосткратно при прекомерен прием на алкохол. Освен това, насложените инфекции са най-честата причина за смърт при пациенти с алкохолен хепатит.

### ■ Морфологични еквиваленти на АЧУ

Алкохолната чернодробна болест е сборно понятие и обхваща морфологичните диагнози: стеатоза, алкохолен хепатит и цироза.

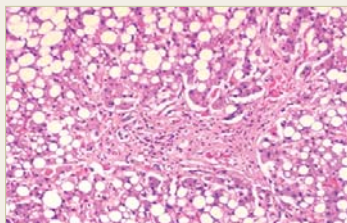
### ■ Чернодробна стеатоза<sup>[5,10,14,15,16]</sup>

Тя е най-ранният и чест отговор на черния дроб към алкохола, среща се при около 90% от хроничната алкохолна употреба. Обикновено се развива след прием на умерено или прекомерно количество алкохол дори за кратък период от време. Основно тя е доброкачествена, но острите форми могат да прогресират до хепатит и цироза. Неусложнената стеатоза може да бъде напълно обратима след абстинентен период от 4-6 седмици. Характерен патоморфологичен белег е натрупването на липиди под формата на мастни капки в хепатоцитите, разположени в т.нар. хипоксемични зони (Фиг. 1). При тежка стеатоза се засягат и хепатоцитите около порталните пространства (дифузна стеатоза). Най-често се открива едрокапчестата стеатоза.

Клинично най-често се проявява с неразположение, обща слабост, анорексия, гадене, абдоминален дискомфорт и хепатомегалия, която може да е придружена с чувство на тежест в

ФИГУРА 1

Хистоморфологични промени при алкохолна стеатоза



дясното подреброе. В редки случаи може да се наблюдава тежка холестаза с иктер. Често заболяването се открива при алкохолна увреда на други органи - панкреас, сърце, мозък, периферни нерви. В диференциално диагностичен план може да се обсъждат неалкохолни стеатозни хепатити, лекарствено индуцирани заболявания на черния дроб (валпроева киселина, антивирусни агенти като зидовудин), остра стеатоза по време на бременността, вродени дефекти на метаболизма като дефект в митохондриалното бета-окисление, Reye синдром.

При лабораторните изследвания може да се установят леко до умерено повишени нива на серумната GGT и/или аминотрансферазите. Освен това, може да се наблюдават макроцитоза (повишени нива на MCV); понижени нива на серумния трансферин, което е чувствителен и специфичен тест за алкохолизъм при пациенти, приемащи над 60 g/дн. чист алкохол; хипертриглицеридемия, стеатоза, хемолиза, коремни болки и температура, т.нар. Zieve синдром, може да се асоциира с алкохолната злоупотреба.

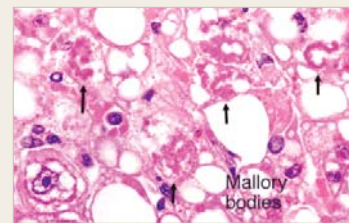
От инструменталните изследвания важна роля имат абдоминалната ехография с диагностична специфичност 85-100%; чернодробната биопсия е задължителна с оглед поставяне на точна морфологична диагноза; компютърната томография и ядрено-магнитният резонанс.

### ■ Алкохолен хепатит<sup>[5,11,15,16,17]</sup>

Алкохолният хепатит представля-

ФИГУРА 2

Хистоморфологични промени в черния дроб при алкохолен хепатит



ва прогресивно възпалително заболяване на черния дроб, предизвикано от системен дългогодишен прием на алкохол. Той протича с некроза и възпаление със или без стеатоза. Микроскопските изследвания на черен дроб се характеризират с изразена централобуларна балонна некроза на хепатоцитите, инфилтрация от неутрофилни клетки и телца на Mallory в цитоплазмата на хепатоцитите, центрилобуларна и перисинусоидална фиброза. Наличието на мегамитохондрии в стеатозен черен дроб е показателно за алкохолна злоупотреба. Те изглеждат кръгли или с форма на пура под светлинен микроскоп (Фиг. 2).

Алкохолният хепатит обикновено персистира и прогресира до цироза, но ако се спре приемът на алкохол е възможно той бавно да отзвучи, понякога без остатъчни прояви. Клинично тежестта на алкохолния хепатит варира широко: от асимптомна до много тежка, с летален изход. Астенията е чест и изразен симптом, горно-диспептичният синдром е обичаен, загуба на тегло, налице са фебрилитет, диария, жълтеница, хепатомегалия, болка в дясното подреброе, асцит, чернодробна недостатъчност, енцефалопатия, по-рядко гастроинтестинален кръвоизлив от езофагиални варици. Възможно е да се наблюдава кървене от горния дитестивен тракт, което се дължи на стомашна ерозия или пептична язва на фона на коагулопатия. Може да се наблюдават ритъмни нарушения, които да причинят внезапна сърдечна смърт, тахипнея с първична респираторна алкалоза, нарушения в





кръвосъсирването. Жълтеницата при алкохолици може да се дължи и на друга причина - хемолиза, панкреатит.

Тежестта на клиничната картина корелира с морфологичните промени (хепатомегалия, хепатоцелуларна некроза, левкоцитна инфилтрация, алкохол-ен хиалин) и с лабораторните отклонения. Чести лабораторни находки са: умерено увеличение на серумните аминотрансферази с доминиране на ASAT (съотношението ASAT/ALAT > 2 е индикатор за алкохолно чернодробно увреждане) рядко надминава повече от 300 (много важно за разграничаването на алкохолната от вирусната или токсичната нокса (ако е над 300 се касае за неалкохолно остро увреждане, като съотношение над 3 е много суспектно за това); холестазата - повишение на GGT, директна хипербилирубинемия, билирубинурия; удължаване на протромбиновото време; хипоалбуминемия; левкоцитоза; макроцитоза; анемия. Освен тези показатели, е възможно да се установят хипогликемия; алкохолна кетоацидоза; повишени нива на пикочната киселина - повишено съотношение лактат/пируват, което може да доведе до хиперлактацидемия и вторична хиперурикемия; дислипидемия - хипертриглицеридемия; електролитни нарушения и метаболитна ацидоза - хипокалиемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия; азотемия - уреята и серумният креатинин могат да са повишени; етил-глюкоронид - нов биомаркер за алкохолна злоупотреба; серумната концентрация на TIMP - тъканен инхибитор на металопроотеиназа - е по-добър маркер за перивенуларна фиброза и разграничаване от стеатозата в сравнение със серумния про-колаген пептид. За оценка на тежестта на алкохолния хепатит се използва точковата система на Maddrey - 4.6x (протромбиновото време - контролно време, изразено в секунди) + серумен билирубин, изразен в mg/dl.

В диференциално-диагностичен план може да се разглеждат хепатит В, хепатит С, хроничен панкреатит.

*Инструментални изследвания:* хе-

патитът не е ехографска диагноза, но изследването има голяма стойност за диференциалната диагноза на жълтениците и стадия на чернодробното заболяване; диагнозата алкохолен хепатит може да се постави само хистологично с помощта на пункционна чернодробна биопсия.

### ■ Алкохолна цироза<sup>[5,15,16,18]</sup>

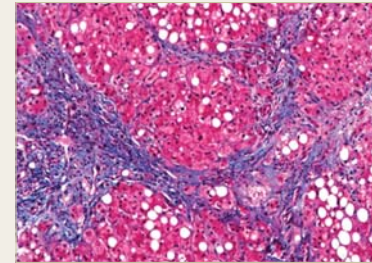
Цирозата е дифузен процес в черния дроб, характеризира се с фиброза и регенераторни възли, развиващи се вследствие на чернодробноклетъчна некроза. Тя е крайният изход на хроничните чернодробни увреждания. Среща се при около 20-25% от алкохолиците. По своята патоморфология тя е микронодуларна - регенераторните възли са < 3 mm, почти еднотипни по големина, понякога може да е комбинирана микро- и макронодуларна (Фиг. 3 и 4).

Началото на заболяването остава незабелязано и се проявява с неспецифични симптоми като умора, анорексия, загуба на тегло, субфебрилитет, тежест или тъпи болки в дясното подребрие, гадене, метеоризъм, коремна дискомфорт. Характерни са жълтеницата и увеличеният черен дроб. По-често се наблюдават съдови звезди, палмарен еритем, контрактури на Дюпюитрен, гинекомастия и Хвостекова диатеза - женски тип окосмяване. Висока е честотата на ендокринните нарушения - захарен диабет, полова слабост и тестикуларна атрофия. Съчетанието на чернодробна цироза, гинекомастия и тестикуларна атрофия се наричат синдром на Silvestrini Corda. Хепатоцелуларният карцином може да възникне при дългогодишни алкохолни цирози.

При алкохолна цироза промените в ASAT съответстват на тези при стеатоза, а на ALP - при алкохолен хепатит. Стойностите на ASAT и ALP са само леко завишени. Отношението ASAT/ALAT (индекс на De Ritis) престава да има диагностична стойност при сформирана алкохолна цироза. При активност на цирозата ензимните отклоне-

**ФИГУРА 3**

**Хистоморфологични промени при алкохолна цироза - наблюдават се мастни отлагания и фиброзни повлекла**



**ФИГУРА 4**

**Чернодробна цироза - макроскопски препарат**



ния отговарят на алкохолния хепатит. Серумната холинестераза е снижена. При цироза намалява нивото на триглицеридите и естерификацията на холестерола, налице е хипоалбуминемия, ниски стойности на протромбиновия индекс и тромбоцитите. Наблюдава се поликлонална гамопатия с увеличена IgG и IgM, но при доминиране на IgA. Повишени са нивата на про-колаген III пропептид, ламинин, колаген IV тип. С ултразвуковото изследване могат да се установят асцитът и сплено-мегалията. Чернодробната биопсия е необходима за определяне степента на чернодробната увреда и по-нататъшно прогнозиране. Медикаментозното лечение е насочено към ограничаване на цитолизата, стабилизиране на хепатоцитните мембрани, ограничаване на имунната агресия, осигуряване на условия за регенерация и ограничаване на фиброгенезата.

При клинично компенсирана алкохолна цироза, 5-годишната преживяемост е около 90%, а под 70% е при те-



зи пациенти, които продължават с алкохолната консумция. Когато чернодробното увреждане е в декомпенсиран стадий, 5-годишната преживяемост пада под 30%<sup>[1]</sup>.

## ■ Лечение на АЧУ<sup>[4,14,15,18,19,20]</sup>

### ■ Спиране на алкохола.

Съществуват няколко медикамента, които се използват за подпомагане на абстинентната фаза. Първият, разработен за тази цел медикамент е бил disulfiram, но последвалите проучвания не доказват неговата ефективност. Понастоящем се използват Naltrexoneis - опиоиден антагонист, контролиращ непреодолимата нужда от прием на алкохол и acetylhomotaurine (Acamprosate) - структурен аналог на инхибиторния невротрансмитер гама-аминомаслена киселина, редуциращ симптомите, характерни за абстинентния период<sup>[7-14]</sup>. Със същата цел се прилагат и лекарства, които се използват основно с друга индикация - baclofen или topiramate<sup>[11-19]</sup>, но са нужни още проучвания, които да затвърдят ползата от тях.

Дори болните с алкохолна цироза в стадий С по Child-Pugh преживяват 3 г. в 75% от случаите, ако спрат приема на алкохол. В противен случай всички пациенти умират до 3 г. в този стадий. Спирането на алкохолната консумация няма ефект единствено в случаите с вече преживян кръвоизлив от веници на хранопровода.

■ Богата на белтъчини и въглехидрати диета: белтъци 100 г/дн. - предимно месо и млечни белтъци, мазнини, предимно от растителен произход - 70-80 г/дн. и въглехидрати - 300-400 г/дн. или общо за деня 2500-3000 kcal. При енцефалопатия се преминава изключително на въглехидратна храна. Приемът на сол се ограничава до 4-3.5 г/дн., а при асцит до 2 г/дн. Кориригират се водно-електролитните на-

рушения и ацидозата.

■ Инфузии на левулоза и глюкоза.

■ При инфекции - антибиотици (cefotaxime).

■ Хепатопротективни средства:

При енцефалопатия се прилага Нера-Merz. Терапията с Transmetil е показана и ефективна при всички алкохолни чернодробни увреждания. Той е хепатопротектор, антиоксидант и има антихолинестеразен ефект. Essentiale е фосфолипид с мембранопротективно действие; Silymarin (Carsil, Legalon) е стабилизатор на хепатоцитните мембрани. Подобрява белтъчния синтез в хепатоцита, а във високи дози има и антиоксидантно действие и забавя перисинусоидалното отлагане на колаген тип IV в прециротичния стадий, има противовъзпалителен и имуностимулиращ ефект; Cianidanol (Catergen, Biocaticin) - действа като антиоксидант и имуномодулятор; Timopacis (Нераген) - стимулира синтезата на глутатион и други протеини.

■ Антиоксиданти - един от най-важните антиоксиданти е глутатионът, използва се медикаментът S-adenosyl L-methionine-Ademetionine.

■ Антицитокинова терапия - имайки предвид участието на имунната система, тези медикаменти имат важна роля в патогенетичното лечение. Използват се pentoxifylline - орален фосфодиестеразен инхибитор, който инхибира и продукцията на TNF-infliximab - моноклонално анти-TNF антитяло и etanercept - протеин съдържащ ligand-binding дела на човешки TNF-рецептор, свързан с Fc-участъка на човешки IgG1<sup>[7-14]</sup>.

■ Витамини - В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, а при продължителна холестаза - Д, Е. Вит. А не бива да се прилага, тъй като индуцираният от алкохола митохондриален ензим цитохром P-450 метаболизира ретинола до токсични метаболити; essentiale с мембранопротективното си действие има ефект в 30-40% от случаите с хроничен алкохолен хепатит.

■ При хеморагична диатеза и ниски стойности на протромбиновия индекс се назначава вит. К.

■ Според *Orego* три са основните индикации за лечение с кортикостероиди - жълтеница, енцефалопатия и ниски стойности на протромбиновия индекс, но тази терапия крие сериозен риск от кървене. Контраиндикация за прилагането на такава терапия е наличието на инфекциозен процес. В няколко големи рандомизирани проучвания, извършени върху пациенти с чернодробна енцефалопатия и/или DF of >32, е установено, че кортикостероидите подобряват преживяемостта макар и с една година<sup>[13-20]</sup>.

Алкохолната чернодробна болест е честа индикация за чернодробна трансплантация, но тя е показана само в случаите след доказана абстиненция минимум от 6 месеца. ■

## КНИГОПИС:

1. Gramenzi. A. Caputo F, Biselli M.; Kuria F.; Loggi E.; Andreone P.; Bernardi M. Alcoholic Liver Disease-Pathophysiological Aspects and Risk Factors 11/14/2006.
2. Alcoholic Liver Disease: Epidemiology, Risk Factors and Disease Profile, EASL 2010.
3. Alcohol metabolism: an update, U.S. Department of Health & Human Services National Institutes of Health National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Number 72, April 2007.
4. Мендизова А. Алкохолни увреждания на черния дроб. Наръчник по гастроентерология под ред на Н Григоров и А Мендизова. 299-311, София 1997.
5. Bouneva I, I Abou-Assi S, Heuman D, Anastasios A. Mihas, MD, FACP, Alcoholic liver disease, Hospital physician October 2003.
6. Krahenbuhl S, Metabolism of ethanol in humans, Clinical Pharmacology & Toxicology, University Hospital, Basel, Switzerland.
7. Lieber C. S., Metabolism of Alcohol, Clin Liver Dis 9 (2005) 1-35.
8. Lieber CS, Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over the last 50 years, Alcohol Research and Treatment Center, Section of Liver Disease and Nutrition, Bronx VA Medical Center, Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku "Vol 50 2005, Annales academiæ medicæ bialostocensis.
9. Mann E., Smart R., Govoni. R The Epidemiology of Alcoholic Liver Disease, Vol. 27, No. 3, 2003.
10. Mohammad K Ismail, Caroline Riely, Alcoholic Fatty Liver Sep 15, 2008.
11. Mihas A, Hung P, Heuman D, Alcoholic Hepatitis: Jun 30, 2008.
12. Narayanan Menon K.V., Gores G.J., Shah V.H., Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Alcoholic Liver Disease; Mayo Clin Proc. 2001; 76:1021-1029.
13. McClain C, Sheldlofsky S, Barve S, Hill D, Cytokines and alcoholic liver disease Vol. 21, No. 4, 1997.
14. O' Shea R, Dasarathy S, McCullough A; Alcoholic Liver Disease The American Journal of gastroenterology Vol 105:14-32 January 2010.
15. Кръстев, Н. Алкохолни увреждания на черния дроб, Клинична хепатология, 96-118, Пловдив 2008.
16. Walsh K., Alexander G. Alcoholic liver disease, Postgrad Med J 2000; 76:280-286.
17. Update on ETOH hepatitis, JVD 11/02.
18. Стойнов, С. Чернодробни цирози. В: Клиника и Терапия на Втрешните болести. Под ред. Д. Димитраков. Пловдив, 2006, 379-393.
19. Lucey R., MD, Management of Alcoholic Liver Disease Michael FR.
20. Day C, Treatment of Alcoholic Liver Disease Institute of Cellular Medicine, Liver transplantation 13, S69-S75, 2007.