

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В статье представлены направления и задачи диагностики острого алкогольного гепатита. Представлены возможности терапии с точки зрения доказательной медицины.*

**Ключевые слова:** острый алкогольный гепатит, ассоциированные состояния, абстинентный синдром.

**T.G. Raevneva**

### **DIAGNOSTIC AND TREATMENT ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS**

*In article the directions and problems of diagnostics of acute alcoholic hepatitis are described. Possibilities of therapy from the point of view of evidential medicine are presented.*

**Key words:** the acute alcoholic hepatitis, the associated conditions, the withdrawal syndrome.

Алкогольная болезнь печени представляет собой распространенную во всем мире проблему. Пагубное влияние алкоголя на организм отдельного индивидуума и общество в целом многолико и касается биологических, медицинских, поведенческих и социальных аспектов. Одной из медицинских проблем является острый алкогольный гепатит (ОАГ). ОАГ может возникать на любом этапе алкогольной болезни печени. Среди известных форм алкогольной болезни печени ОАГ занимает особое место как в связи с высоким риском непосредственного летального исхода, так и вследствие существенного вклада в прогрессирование фонового хронического поражения печени.

Клинический синдром желтухи в сочетании с лабораторными синдромами цитолиза и/или холестаза у лиц, злоупотребляющих алкоголем, называют острым алкогольным гепатитом (ОАГ) [1]. Хотя клиническая манифестация может быть острой, это неточный термин. Формированию такой картины, как правило, предшествует длительное злоупотребление алкоголем и наличие обширного фиброза или цирроза печени в морфологической картине заболевания (acute-on-chronic liver disease).

**Целью диагностики ОАГ** является максимально точное обозначение медицинских, поведенческих и прогностических моментов в клиническом диагнозе пациента. В этой связи задачи диагностики ОАГ могут быть представлены следующим образом:

- установление факта и типа употребления алкоголя в предшествующий госпитализации период;
- диагностика абстинентного синдрома или угрозы его развития;
- определение варианта острого алкогольного гепатита и оценка его тяжести;
- диагностика ассоциированных с острым алкогольным гепатитом заболеваний;
- диагностика состояний - «масок» острого алкогольного гепатита.

**Установление факта и типа употребления** алкоголя в предшествующий госпитализации период. При сборе анамнеза у пациента или сопровождающих его лиц необходимо уточнить: за сколько дней до госпитализации употреблялся алкоголь; какой вид алкогольного напитка; какое количество в сутки; какой промежуток времени длился период пьянства. Затем в соответствии с полученной информацией необходимо определить риск

развития алкогольного поражения печени: низкий, умеренный или высокий.

**Диагностика абстинентного синдрома или угрозы его развития.** Абстиненция является составной частью синдрома физической зависимости от алкоголя и диагностируется при наличии  $\geq 2$  признаков после прекращения употребления алкоголя или уменьшения его дозы [2]:

- вегетативная гиперреактивность (потливость, тахикардия);
- тремор рук;
- бессонница;
- тошнота или рвота;
- транзиторные визуальные, осязательные или слуховые галлюцинации;
- психомоторное возбуждение;
- тонико-клонические судороги.

Клиника абстинентного синдрома развивается, как правило, в течение первых 24-48 лишения и может быть представлена широким спектром вегетативных и психических отклонений от минимальных проявлений до тяжелой формы. Чувство разбитости, «бегающие глаза», неспособность концентрировать внимание характерны для минимально выраженного абстинентного синдрома. При умеренно выраженной абстиненции нарушен зрительный контакт с врачом, отмечается нарастание ажитации, увеличение частоты пульса и дыхания, бессонница, анорексия. Выраженный абстинентный синдром сопровождается затрудненным зрительным контактом с врачом, инсомнией, анорексией, эпизодами нарушения сознания по глубине или качеству. Возможны галлюцинации. При тяжелой абстиненции наблюдается выраженная гиперреактивность, тахикардия, одышка, гипергидроз, отсутствие зрительного контакта, галлюцинации, возможны судороги, полное отсутствие сна и аппетита.

Необходимо выделить пациентов с угрозой развития синдрома абстиненции. С этой целью могут применяться тесты CAGE, Short Alcohol Dependence Data, Michigan Alcohol Screening Test и др. Некоторые тесты демонстрируют невысокую специфичность, некоторые специфичны, но громоздки и не могут по этой причине использоваться при госпитализации пациентов. Оптимальным по информативности и лаконичности является тест FAST, информативность которого приближается к более сложным тестам.

**Определение тяжести острого алкогольного гепатита.** Симптомы ОАГ могут быть обусловлены несколькими причинами: собственно ОАГ, фоновым циррозом печени, ассоциированными заболеваниями, абстинентным синдромом. Для ОАГ характерна желтуха, боль или тяжесть в правом подреберье, лихорадка, тахикардия, увеличение печени, тошнота, рвота, анорексия, дефицит массы тела. Расширенные вены передней брюшной стенки, пальмарная эритема, асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, гинекомастия у мужчин, аменорея у женщин, увеличение слюнных желез – наличие такого симптомокомплекса указывает на цирроз печени.

Лабораторно в сыворотке крови определяется превышение уровня аспаратаминотрансферазы в 2-6 раз от верхней границы нормы; отношение АсАТ/АлАТ более 2; низкий альбумин, повышение международного нормализованного отношения; лейкопения или лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости определяется увеличение размеров печени, повышение эхогенности ее структуры; отечность стенок желчного пузыря; изменения структуры поджелудочной железы. Спленомегалия и асцит также могут присутствовать у пациентов с ОАГ и отражать остро возникший синдром портальной гипертензии на фоне тяжелого гепатита (может быть транзиторным) или стойкий синдром портальной гипертензии в результате сформированного цирроза печени.

У нетяжелых пациентов нет необходимости неотложной этиологической и морфологической верификации диагноза, так как не требуется определенная терапия. В то же время при тяжелых вариантах, таких как холестатический и фульминантный, обязательна этиологическая расшифровка, и очень желательна морфологическая верификация диагноза.

Прогноз при остром алкогольном гепатите определяют с помощью специфических шкал, таких как дискриминантная функция Мэддрей, счет Лилля, счет Глазго; и не специфической – счет MELD [3].

**Диагностика ассоциированных** с острым алкогольным гепатитом заболеваний. Ассоциированные заболевания обусловлены как присоединением инфекции, так и токсическим воздействием алкоголя на другие органы и системы.

Для ОАГ характерны следующие инфекционные процессы: инфекции мочевыводящих путей, спонтанный бактериальный перитонит, бактериальная пневмония, туберкулез, сепсис, абсцессы легкого, грибковые инфекции. Неинфекционные заболевания представлены желудочно-кишечными кровотечениями, хроническим гастритом, панкреатитом, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями.

Системные токсические эффекты алкоголя обуславливают повреждение сердечной мышцы, скелетной мускулатуры, развитие остеопении, энцефалопатии, тубулоинтерстициального нефрита, периферической и вегетативной нейропатии, увеличивают риск геморрагических инсультов. Как правило, системные токсические эффекты алкоголя дозозависимы. Так диастолическая дисфункция левого желудочка наблюдается при суммарной дозе в течение жизни 5кг этанола на кг массы тела у трети пациентов, систолическая – 9 кг этанола на кг массы тела у 10-20%. При превышении такой

дозы возрастает риск фатальных нарушений ритма [4].

Поэтому при диагностике соматического статуса пациентам с ОАГ необходимо выполнение ряда обязательных исследований: рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, визуализационная и лабораторная оценка структуры и функции поджелудочной железы, общий анализ крови с подсчетом абсолютного количества лимфоцитов, констатация антропометрических и лабораторных данных трофологического статуса. При наличии показаний (или в плановом порядке) выполняется компьютерная томография головного мозга, эхокардиография, биопсия мышц, электромиография, денситометрия костной ткани и др.

**Диагностика состояний - «масок»** острого алкогольного гепатита. В многопрофильной больнице возможно поступление пациентов с «масками» острого алкогольного гепатита. Такими масками могут выступать гипертонический криз, пароксизмальные нарушения ритма, острая сердечная недостаточность и др.

**Задачи лечения** пациентов с ОАГ состоят из:

- купирования угрожающих жизни состояний;
- выведения из состояния абстиненции;
- лечения собственно поражения печени;
- лечения бактериальных инфекций;
- коррекции трофологического статуса;
- лечения ассоциированных заболеваний
- и планирования дальнейшего врачебного менеджмента.

**ОАГ** может осложниться печеночной энцефалопатией, печеночно-клеточной недостаточностью, в том числе геморрагическим синдромом, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, гепаторенальным синдромом, острой сердечной недостаточностью, отеком головного мозга и др. Купирование угрожающих жизни состояний осуществляется совместно с реаниматологом и в соответствии со стандартами.

**Для лечения абстинентного синдрома** назначаются бензодиазепины. Для большинства пациентов рекомендуется использование бензодиазепинов длительного действия (хлордиазепоксид, диазепам). Положительными моментами применения этих препаратов является их липофильность и, соответственно, более равномерное распределение в центральной нервной системе; а так же меньший риск синдрома отмены при коротком курсе. В то же время непредсказуемый метаболизм при тяжелом ОАГ делает их назначение у таких пациентов весьма проблематичным [5]. С точки зрения метаболизма предпочтительнее лоразепам (связывается с глюкуроновой кислотой даже на фоне ОАГ). В случаях тяжелого абстинентного синдрома может использоваться галоперидол в сочетании с бензодиазепинами «Клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами» МЗ РБ, опубликованном в 2011 году, уточнены показания для госпитализации пациентов с абстинентным синдромом: осложненное его течение, наличие соматической патологии, отсутствие родственников, способных участвовать в уходе. Здесь же для лечения абстинентного синдрома рекомендуются следующие лекарственные средства: тиамин в дозе 100-300 мг в сутки; диазепам в дозе 20-80 мг в сутки при любом состоянии отмены; пропранолол в дозе 40-80 мг в сутки при выраженной вегетативной реактив-

## В помощь практикующему врачу

ности; галоперидол в дозе 2-10 мг в сутки и мидазолам 2,5 – 15 мг в сутки при делирии. Указанная доза назначается в первые сутки лечения. Каждый последующий день доза уменьшается на 25%.

**Лечение собственно поражения печени.** Терапия первой линии у пациентов с тяжелым ОАГ включает **глюкокортикостероиды** (ГКС). Доказано их влияние на улучшение краткосрочного прогноза в дозе 0,5 мг/кг в день по преднизолону в течение 26 дней [6]. Противопоказано назначение ГКС при наличии неконтролируемого инфекционного процесса. При тяжести ОАГ менее 32 баллов по шкале Мэддрей эффективность ГКС не доказана. Отвечают на терапию около 60% пациентов. Поэтому в сроки до 7 дней необходимо оценить эффективность терапии и в случае отсутствия улучшения отменить ГКС.

**Пентоксифиллин**, обладая свойствами антиоксиданта и неспецифического ингибитора цитокинового каскада, не улучшая собственно функцию печени, тем не менее, улучшает долгосрочный прогноз у пациентов с тяжелым ОАГ, уменьшая частоту развития гепаторенального синдрома в дозе по 400 мг 3 раза в день внутрь [7]. Преимуществом терапии ГКС + пентоксифиллин в сравнении с ГКС, а так же эффективность пентоксифиллина у пациентов, не ответивших на ГКС доказано не было. Пентоксифиллин рекомендуется назначать пациентам с неконтролируемым инфекционным процессом, как терапию 1-й линии.

С 2005 года изучается возможность применения **моноклональных антител** (инфликсимаб, этанерцепт) в терапии тяжелого ОАГ, как «терапии отчаяния». Однако лечение биологическими агентами связано с увеличением летальности в результате инфекционных осложнений и отрицательным влиянием на регенерацию печени [8].

**N-ацетилцистеин**, являясь поставщиком глутатиона для гепатоцитов и антиоксидантом, применяется в клинике внутренних болезней как муколитическое средство. Применение N-ацетилцистеина у пациентов с тяжелым ОАГ в сочетании с ГКС улучшает краткосрочный прогноз, снижает риск развития гепаторенального синдрома и неконтролируемого инфекционного процесса, однако не улучшает 6-месячную выживаемость. Предлагаемая доза N-ацетилцистеина от 50 до 150 мг/кг массы тела внутривенно на 1000 мл 5% глюкозы в течение 4 часов [9].

**Лечение бактериальной инфекции**, которая присутствует у большинства пациентов при госпитализации, назначают антибактериальный препарат широкого спектра действия без потенциального гепато- и нефротоксического эффекта (цефалоспорины III поколения, ципрофлоксацин и др.). Для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии показана деконтаминация кишечника (рифаксимин, метронидазол и др.).

**Коррекция трофологического статуса** включает обязательное назначение витаминов группы В (предпочтительно внутривенно), а так же жирорастворимых витаминов. Ежедневное потребление белка с пищей должно быть увеличено до 1,5 г/кг массы тела. При отсутствии возможности приема пищи показано парентеральное питание.

ОАГ обычно рассматривается как противопоказание для **трансплантации печени** в течение, как минимум 6 месяцев исключения алкоголя. Такая практика

социально оправдана и позволяет минимизировать риск рецидива употребления алкоголя. Однако, недавно европейская группа начала программу ранней трансплантации печени у пациентов с первым эпизодом ОАГ, не ответивших на консервативную терапию, и получила обнадеживающие результаты. В связи с чем, дискутируется вопрос о возможности пересмотра научным и клиническим сообществом 6-месячного срока воздержания у пациентов с первым эпизодом тяжелого ОАГ после взвешенного коллегиального решения мультидисциплинарной бригады врачей (гепатологи, хирурги, психиатры) с участием семьи пациента [10].

**Исключение алкоголя** жизненно важно на любых стадиях алкогольной болезни печени, включая и ОАГ. У пациентов с ОАГ или декомпенсированным циррозом печени для лечения алкогольной зависимости эффективность и безопасность медикаментозного лечения доказана только для баклофена. Такое лечение осуществляется совместно с психиатром или наркологом. «Клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами» МЗ РБ для лечения алкогольной зависимости рекомендован налтрексон в виде инъекций пролонгированного действия в дозе 380 мг 1 раз в 4 недели.

При планировании долгосрочной тактики ведения пациента с ОАГ необходимо так же исключить другие этиологические факторы заболеваний печени: неалкогольный стеатогепатит (синдром избыточного бактериального роста, инсулинрезистентности); применение гепатотоксичных препаратов (амиодарон, нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат, противотуберкулезные препараты и др.).

### Литература

1. Hadengue, A. Alcoholic steatohepatitis. *EASL Postgraduate course «Alcoholic liver disease»*. - Barcelona.-2012. -P-103-111.
2. McKeon, A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry*.- 2008.-79.-P-854-862.
3. Dunn, W, Jamil LH, Brown LS et al. MELD accurately Predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*.-2005.-41.-P-353-358.
4. Urbano-Márquez, A, Fernández-Solà J. The effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve*.- 2004.- 30.-P-689-707.
5. Barri, E, Tome S, Rodriguez I, Gude F et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcoholism: Clinical Experimental Research*.- 2004.- 28.-P- 131-136.
6. Maddrey, WC, B.J., Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI, Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 1978. 75: p. 193-9.
7. Akriviadis, E, B.R., Briggs W, Han S et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*.- 2000.-119.- P- 1637-1648.
8. Naveau, S, Dharancy S, Mathurin P et al. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*.- 2004.- 39.- P- 1390-1397.
9. Moreno, C, L.P., Hittlet A, Lasser L et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol*.- 2010.- 53.-P- 1117-1122.
10. Mathurin, P, Samuel D, Dumortier J et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*.- 2011.- 365.-19.-P- 1790-800.

Поступила 28.06.2013 г.