

Т.Г. Раевнева, И.В. Нагорнов, А.А. Ключарева,
Д.Д. Можак, Е.М. Малюта, С.В. Семеняко

ОСТРЫЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ У ГОСПИТАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
УЗ «2 городская клиническая больница»,
УЗ «3 городская клиническая больница»,
УЗ «10 городская клиническая больница», г. Минск

Острый алкогольный гепатит является распространенной и тяжелой патологией. В статье представлены данные о клинических особенностях острого алкогольного гепатита у госпитальных пациентов.

Ключевые слова: острый алкогольный гепатит, синдром системного воспалительного ответа.

*T.G. Rayeuneva, I.V. Nagornov, A.A. Klyuchareva,
D.D. Mojako, E.M. Malyuta, S.V. Semenico*

ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS IN HOSPITAL PATIENTS: CLINICAL FEATURES AND COURSE

Acute alcoholic hepatitis is a common and serious disease. The article presents the clinical features of acute alcoholic hepatitis in hospital patients. One-third of patients with acute alcoholic hepatitis ascertained systemic inflammatory response syndrome.

Key words: acute alcoholic hepatitis, systemic inflammatory response syndrome.

Несмотря на достижения гепатологии в предшествующие десятилетия в фундаментальных и прикладных направлениях, смертность от алкогольных поражений печени остается, по-прежнему, очень высокой.

Истинную распространенность алкогольной болезни печени трудно оценить. Исследование населения во Франции показало, что алкоголь был вероятной причиной одной трети случаев фиброза печени в возрасте старше 45 лет [1]. Согласно собственным данным алкогольный цирроз печени диагностирован у 41,4% госпитальных пациентов с циррозами печени, алкоголь+другие причины – у 13,8% (n=123), всего 55,2%.

Эффективным инструментом для оценки бремени алкогольной болезни печени остается показатель смертности от цирроза печени. По данным Всемирной организации здравоохранения фактическое потребление алкоголя на душу населения прямо взаимосвязано со смертностью от цирроза печени [2]. Rehm J. и коллеги в метаанализе продемонстрировали, что смертность от цирроза печени возрастает при превышении ежедневной дозы алкоголя в 24 и 12 г соответственно для мужчин и женщин [3].

Тенденции в употреблении алкоголя и его последствия существенно различаются в странах Европы. По данным ВОЗ за 2000-2005 год, опубликованных в 2010 году, летальность от цирроза печени в странах Европы также различается (см.рис.1) [4].

В целом потребление алкоголя занимает третье место как причина преждевременной смерти и нетрудоспособности в Европейском союзе после курения табака и высокого артериаль-

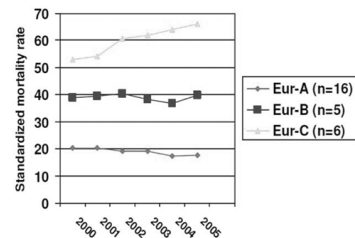


Рисунок 1. Смертность от цирроза печени среди мужчин в трех группах европейских стран (n=27), 2000-2005. Данные ВОЗ, 2010 год.

Eur-A: 27 стран с очень низкой детской смертностью и низкой взрослой смертностью: Андорра, Австрия, Бельгия, Хорватия, Кипр, Чешская Республика, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Исландия, Ирландия, Израиль, Италия, Люксембург, Мальта, Монако, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Сан-Марино, Словения, Испания, Швеция, Швейцария и Соединенное Королевство.

Eur-B: 17 стран с низкой детской и взрослой смертностью: Албания, Армения, Азербайджан, Босния и Герцеговина, Болгария, Грузия, Кыргызстан, Черногория, Польша, Румыния, Сербия, Словакия, Таджикистан, Македония, Турция, Туркменистан, Узбекистан.

Eur-C: 9 стран с низкой детской, но высокой взрослой смертностью: Белоруссия, Эстония, Венгрия, Казахстан, Латвия, Литва, Республика Молдова, Российская Федерация и Украина [2].

ного давления [2].

До настоящего времени продолжается обсуждение вопросов токсической дозы, вида алкоголя и особенностей употребления алкоголя.

В Соединенных Штатах выделяют три типа питья в зависимости от риска развития алкогольной болезни печени: умеренный, низкий и высокий риск [5].

- Умеренное питье подразумевает употребление до 2 напитков в день для мужчин и до 1 напитка в день для женщин. Очевидно, определение умеренного питья может несколько различаться в зависимости от национальных традиций.

- Низкий риск предполагает употребление для здоровых мужчин в возрасте до 65 лет не более чем 4 напитка в любой день и 14 в неделю, и для здоровых женщин (и мужчин старше 65 лет) не более 3 напитков в любой день и 7 в неделю.

- Рискованное питье включает загульное пьянство и хроническое пьянство. Загульное пьянство («слишком быстро и слишком много») для здорового взрослого соответствует потреблению 5 или больше напитков (мужчина), или 4 или больше напитков (женщина) в течение 2 часов. Хроническое пьянство – пьющий слишком много и слишком часто.

Что такое стандартный напиток в Соединенных Штатах?

Стандартный напиток равен 14,0 граммам (0,6 унции) чистого алкоголя. Это количество чистого алкоголя содержит:

- 280 г пива
- 76 г вина
- 35 г крепкого алкоголя (например, джин, ром, водка или виски)

Загульное пьянство признано образцом питья, влекущим за собой наиболее тяжелые последствия, поскольку может привести к гипогликемии и тяжелому лактацидозу; ускорить острый тяжелый алкогольный гепатит на фоне хронического поражения печени.

Алкогольная болезнь печени формируется при сочетании внешнесредовых и генетических факторов. Среди внешнесредовых факторов, способствующих прогрессированию заболевания, определено значение типа пьянства, избыточной массы тела, инфицирование HBV и HCV. **Уточнен и генетический фактор** (возможно один из нескольких), ответственный за развитие алкогольной болезни печени. Так, Sticel F. и коллеги показали, что гомозиготное и гетерозиготное носительство гена PNPLA3 rs738409 (G) аллели является **первым подтвержденным генетическим фактором риска прогрессирования алкогольной болезни печени** [6].

Выделяют **три основные формы алкогольной болезни** печени: стеатоз, острый алкогольный гепатит и цирроз печени. Вариант алкогольной болезни печени, который наблюдают при сочетании остро алкогольного гепатита и существующего алкогольного цирроза печени, называют «острое хроническое повреждение печени» (**acute-on-chronic liver failure**) [7].

Острый алкогольный гепатит (ОАГ) занимает особое место в ряду нозологических вариантов алкогольной болезни печени как в связи с высоким риском непосредственного летального исхода, так и вследствие существенного вклада в прогрессирование фонового хронического поражения печени. Сложность оценки ОАГ связана с тем, что он может возникать на любом этапе алкогольной болезни печени. При этом развитие данной формы заболевания значительно усугубляет прогноз, сопровождающаяся высокой летальностью и требуя проведения неотложных лечебных мероприятий.

Острый алкогольный гепатит – это острое прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, развивающееся на любом этапе алкогольной болезни печени при длительном (от 3 дней до 12 недель), частом (возможно ежедневном) употреблении токсических доз этанола, как правило, на фоне патологического пристрастия к нему, и характеризующееся высокой частотой фатальных осложнений – прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии, гепато-рениального синдрома и др. [8].

В **патогенезе** ОАГ имеют значение прямое токсическое воздействие алкоголя и его метаболитов (ацетальдегида, ацетата и др.) на печень и опосредованное в результате множества вызванных патологических реакций, ведущими из которых являются оксидативный стресс, цитокиновая атака и иммунное воспаление.

Стеатоз печени формируется в результате нарушения метаболизма липидов под воздействием алкоголя:

- увеличение катаболизма липидов, поступающих из жировой ткани в печень;
- синтез novo жирных кислот в печени;
- уменьшение β -окисления жирных кислот в печени;
- уменьшение транспорта жирных кислот из печени [9].

Алкоголь и его метаболиты, индуцируя эндотоксинемию, активируют купферовские клетки и тем самым запускают процесс воспаления с повреждением гепатоцитов и последующим избыточным фиброгенезом.

Известны типичные **морфологические признаки** алкогольной болезни печени:

- жировая инфильтрация (мелко- и крупнокапельная во 2-й и 3-й зонах ациноса);
- балонная дистрофия гепатоцитов;
- ацидофильные тельца – тельца Мэллори или алкогольный гиалин в виде конденсированных микрофиламентов;
- гигантские митохондрии;
- колагенизация 3-й зоны (перивенулярный фиброз);
- нейтрофильная инфильтрация;
- канальцевый холестаз;
- повышенное отложение гемосидерина в печени [10].

Гистологическое исследование позволяет в ряде случаев верифицировать этиологию заболевания, а также дифференцировать «острое» на – хроническое повреждение печени» и хроническое декомпенсированное заболевание.

Клинически ОАГ представлен четырьмя вариантами: латентным, желтушным, холестатическим, фульминантным. Латентный и желтушный варианты протекают более благоприятно. Холестатический и фульминантный варианты относят к тяжелым.

Латентный вариант, как следует из его названия, не дает самостоятельной клинической картины или проявляется нерезкими диспепсическими расстройствами, без желтухи и выраженных отклонений печеночной функции и диагностируется выявлением гепатомегалии, а также по повышению трансаминаз, наличию анемии или стойкого лейкоцитоза у пациента, злоупотребляющего алкоголем.

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 свидетельствует о наличии фонового цирроза. Часто развиваются сопутствующие бактериальные инфекции: пневмония, мочевиная инфекция, спонтанный бактериальный перитонит, септицемия.

Более редкой является холестатическая форма, сопровождающаяся выраженным кожным зудом, интенсивной желтухой, обесцвечиванием кала и потемнением мочи, повышением температуры тела. Наблюдаются резкое повышение содержания билирубина, холестерина, активности щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы в сочетании с умеренным повышением активности аминотрансфераз сыворотки. Такой вариант необходимо дифференцировать с механической желтухой и бактериальным холангитом. Холестатическая форма может принимать затяжное течение. Ухудшение в этом случае наступает после выписки из стационара.

Оригинальные научные публикации

Фульминантная форма ОАГ носит фатальный, молниеносный характер и является отражением острого массивного некроза гепатоцитов. Клинически проявляется стремительным нарастанием желтухи, высокой лихорадкой, спутанностью сознания, появлением характерного печеночного запаха изо рта. Характерно присоединение диссеминированного внутрисосудистого свертывания, почечной недостаточности, гипогликемии, развиваются инфекционные осложнения, отек мозга.

Таким образом, острый алкогольный гепатит представляет собой пример **классического воспаления** в результате воздействия внешнего фактора и может приводить к тяжелым последствиям в виде временной и стойкой утраты трудоспособности и высокой летальности.

Целью данного исследования было определить варианты острого алкогольного гепатита у госпитальных пациентов, особенности его течения и клиническую значимость у данной группы пациентов нарушений цитокинового баланса.

Материал и методы

Исследование было проспективным, наблюдательным, многоцентровым. Выполнено на базе учреждений здравоохранения 2,3 и 10 клинические больницы г. Минска в течение 2010-2012 гг. Период наблюдения – текущая госпитализация.

Критерии включения:

- наличие клинико-биохимических и инструментальных признаков поражения печени;
- указание на употребление алкоголя, как минимум, в предшествующую неделю в гепатотоксических дозах и/или обнаружение алкоголя и его метаболитов в крови и моче.

Критерии исключения:

- возраст <18 лет;
- наличие синдрома портальной гипертензии в результате подпеченочного или надпеченочного гемодинамического блока.

В исследование включено 74 пациента в возрасте от 23 до 66 лет. У всех выполнено рутинное клинико-лабораторное исследование; определены серологические маркеры вирусных гепатитов В и С; ультразвуковое исследование органов брюшной полости и грудной клетки выполнены по показаниям. В 9 случаях проанализированы результаты аутопсии. У 15 пациентов исследовано содержание в моче растворимого рецептора интерлейкина 2 - p55(sIL -2 R - p55) и интерлейкина 8 (IL -8) методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета «STATISTICA 6», адаптированного для медико-биологических исследований, и представлена описательной статистикой, сравнительным и корреляционным анализом.

Результаты и обсуждение

Достоверно чаще с острым алкогольным гепатитом были госпитализированы мужчины, чем женщины (86,5% против 13,5%, $p < 0,05$). У 4 пациентов в дополнении к ОАГ обнаружены серологические маркеры mixed HBV+HCV инфекции. Средний возраст пациентов $49,6 \pm 10,77$ лет (минимум 23, максимум 70 лет). Латентный вариант ОАГ констатирован у 31,1% пациентов; желтушный – у 33,8%; холестатический – у 29,7%; фульминантный – у 5,4%. Возраст старше 40 лет достоверно чаще отмечен при латентном ($p = 0,0020$; Fisher exactly test), желтушном ($p = 0,0020$; Fisher exactly test), холестатическом ($p = 0,0188$; Fisher exactly test) чем при фульминантном варианте ОАГ (см. рис. 2). ОАГ диагностирован у 8 (10,1%) и ОАГ в сочетании с хроническим заболеванием печени («acute-on-chronic liver failure») у 66 (89,9%).

Клиническая характеристика пациентов с ОАГ представлена в таблице 1. Тяжесть ОАГ оценивалась по шкале MELD [11]. При поступлении пациенты с латентным вариантом продемонстрировали счет $14,2 \pm 5,18$; желтушным – $18,0 \pm 4,28$; холестатическим – $20,6 \pm 8,70$; фульминантным – $31,5 \pm 7,23$. В то же время счет более 20 баллов по шкале MELD при латентном варианте был определен у 3 из 23; желтушном – 7 из 25; холестатическом – 11 из 22; фульминантном 4 из 4. Достоверно

чаще счет более 20 баллов по шкале MELD при поступлении отмечен у пациентов при желтушном варианте ($p = 0,0267$; Fisher exactly test), холестатическом ($p = 0,0106$; Fisher exactly test) и фульминантном ($p = 0,0020$; Fisher exactly test) в сравнении с латентным. Достоверно чаще при поступлении счет более 20 баллов представили пациенты с фульминантным вариантом ОАГ, чем при желтушном ($p = 0,0139$; Fisher exactly test). Достоверных различий между частотой изучаемого признака в группах пациентов с фульминантным и холестатическим вариантом не отмечено ($p = 0,134$; Fisher exactly test).

Развернутая клиника абстинентного синдрома отмечена у 29 (39,1%) пациентов. Абстинентный синдром мы наблюдали при всех вариантах течения ОАГ без достоверных различий в их частоте ($p > 0,05$ Fisher exactly test для всех пропорций).

Для алкогольных поражений печени характерны ассоциированные состояния, обусловленные как присоединением инфекции, так и токсическим воздействием алкоголя на другие органы и системы. Мы наблюдали: хронический панкреатит у 19; острый деструктивный панкреатит у 2; полинейропатии у 12; кровотечение из варикозных вен пищевода у 29; гепатоцеллюлярная карцинома у 2; острая бактериальная деструкция легких у 1; кардиомиопатия у 16; специфический тип сахарного диабета у 7. В целом, ассоциированные с ОАГ состояния отмечены у большинства пациентов при всех вариантах течения ОАГ без достоверных различий ($p > 0,05$ Fisher exactly test для всех пропорций) (см. рис.3).

В ряде случаев ОАГ может скрываться под видом другой соматической патологии. В нашем исследовании 2 пациента госпитализированы в клинику по поводу пароксизма мерцательной аритмии; 2 – по поводу гипертонического криза.

Являясь примером классического воспаления, ОАГ может приобретать признаки системного воспаления [12]. В нашем исследовании признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) констатированы у 24 пациентов (32,4%). При

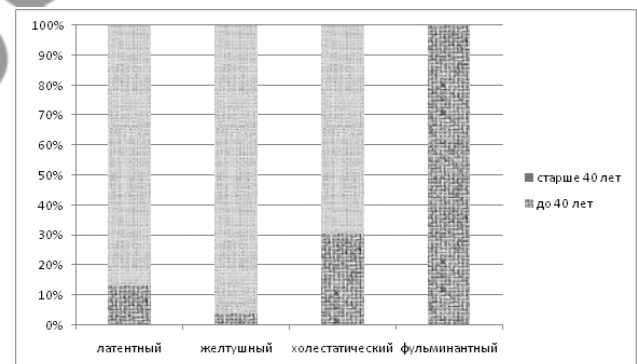


Рисунок 2. Распределение по возрасту пациентов с острым алкогольным гепатитом при различных его вариантах.

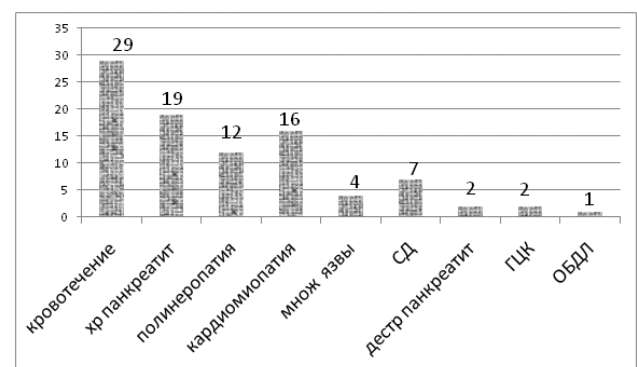


Рисунок 3. Ассоциированные состояния у пациентов с острым алкогольным гепатитом. СД – сахарный диабет, специфический тип; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ОбДЛ – острая бактериальная деструкция легких.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с острым алкогольным гепатитом

| | Варианты острого алкогольного гепатита | | | |
|-----------------------------|--|-----------|-----------------|---------------|
| | латентный | желтушный | холестатический | фульминантный |
| Абстиненция | 9 | 7 | 10 | 3 |
| Ассоциированные состояния | 23 | 23 | 22 | 4 |
| «Маски» | 4 | 0 | 1 | 0 |
| Дефицит висцерального белка | 14 | 23 | 20 | 2 |
| ССВО | 2 | 9 | 9 | 4 |
| Известный исход | Умерли 0 | Умерли 2 | Умерли 3 | Умерли 4 |
| Всего | 23 | 25 | 22 | 4 |

сравнительном анализе установлено, что ССВО достоверно чаще наблюдался при фульминантном течении, чем при латентном ($p=0,0009$; Fisher exactly test), желтушном ($p=0,0301$; Fisher exactly test). При холестатическом и фульминантном течении достоверных различий в частоте ССВО не выявлено ($p=0,0957$; Fisher exactly test).

Проанализированы результаты определения уровня sIL-2 p 55 и IL 8 в пробах мочи. Средний уровень sIL-2 p 55 составил $25,7 \pm 29,80$ нг/мл (минимально 2,0; максимально 113). При коррелятивном анализе выявлена сильно выраженная прямая зависимость между повышенным уровнем sIL-2 p 55 и альтеративным воспалением (острая бактериальная деструкция легких) (k Spearman $=0,55$; $p=0,0302$).

Установлено, что при наличии уровня sIL-2 p 55 >60 нг/мл в моче у пациента развивается системное воспаление альтеративной направленности в текущую госпитализацию. На основании полученных данных предложен способ диагностики системного воспаления с преобладанием альтерации у госпитальных пациентов с острым алкогольным гепатитом путем исследования уровня sIL-2 p 55 в образцах мочи госпитальных пациентов с острым алкогольным гепатитом методом иммуноферментного анализа, отличающийся тем, что при выявлении уровня рецептора sIL-2 p 55 >60 нг/мл диагностируют системное воспаление в направлении альтерации. Диагностическая точность метода представлена диагностической чувствительностью $=0,50$; диагностической специфичностью $=0,93$; отношением правдоподобия положительного результата $=7,14$; отношением правдоподобия отрицательного результата $=0,50$. Информативность теста соответствует диапазону «полезный» для диагностики (отношение правдоподобия положительного результата >2 и <5 и отношение правдоподобия отрицательного результата $<0,2$ и $\leq 0,5$).

Таким образом, определение уровня sIL-2 p 55 позволяет диагностировать развитие ассоциированных с острым алкогольным гепатитом критических состояний – системное воспаление альтеративного характера.

Средний уровень IL 8 составил $148,0 \pm 521$ нг/мл (минимально 10; максимально 2032). Выявлена прямая сильно выраженная зависимость между повышенным уровнем IL 8 в моче и пролиферативным воспалением (k Spearman $=0,61$; $p=0,138$) (в нашем исследовании гепатоцеллюлярная карцинома).

Изучены известные исходы заболевания в текущую госпитализацию. В группе с латентным вариантом ОАГ во всех случаях была достигнута стабилизация. Достоверно чаще неблагоприятный исход наблюдался в группе фульминантного варианта ОАГ чем при желтушном ($p=0,0007$; Fisher exactly test) и холестатическом ($p=0,0023$; Fisher exactly test). Достоверных различий по частоте изучаемого признака между группами желтушного и холестатического вариантов не наблюдалось ($p=0,6589$; Fisher exactly test).

Летальность при желтушном варианте составила 36%; при холестатическом - 41%; при фульминантном - 100%.

Таким образом, острый алкогольный гепатит представляет собой распространенную, тяжелую и коварную патологию.

У 89,9% госпитальных пациентов острый алкогольный гепатит протекал на фоне цирроза печени.

Абстинентный синдром развился у 39,1% больных с острым алкогольным гепатитом.

В нашем исследовании тяжело протекали желтушный и холестатический вариант с летальностью 36-41% в текущую госпитализацию. Фатальным был фульминантный гепатит у всех пациентов. Фульминантный гепатит достоверно чаще встречался у пациентов в возрасте до 40 лет, чем у старших пациентов ($p<0,05$).

Практически все пациенты имели ассоциированные с алкогольной болезнью печени состояния (98%).

У трети пациентов острый алкогольный гепатит протекал с синдромом системного воспалительного ответа (32,4%), достоверно чаще при фульминантном, чем при латентном ($p=0,0009$) и желтушном ($p=0,0301$).

Определение уровня sIL-2 p 55 позволяет одновременно диагностировать развитие деструктивных процессов, ассоциированных с острым алкогольным гепатитом, и как следствие критических состояний у госпитальных пациентов.

Определение повышенного уровня IL 8 (более 10 норм) может быть полезно в клинике для констатации злокачественного новообразования.

Литература

1. Roulot D, Costes JL, Buycck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, Le Clesiau H, Beaugrand M. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. Gut 2011;60:977-84.
2. WHO. Global Status Report on Alcohol 2004. Geneva: World Health Organization; 2004.
3. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Rev 2010;29:437-45.
4. WHO. European Status Report on Alcohol and Health 2010. Copenhagen; 2010.
5. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. Hepatology. 2007;46:2032-9. Review.
6. Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. Gut 2012;61:150-9.
7. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). Hepatol Int. 2009;3(1):269-82.
8. Gao B., and Bataller R. 2011. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology 141:1572-1585.
9. Sozio M., and Crabb D.W. 2008. Alcohol and lipid metabolism. Am J PhysiolEndocrinolMetab 295:E10-16.
10. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. Development and validation of a novel histological classification with prognostic value for alcoholic hepatitis. Hepatology 2011;54:968A.
11. Dunn W, J.L., Brown LS, Wiesner RH, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology, 2005-41-p. 353-358.
12. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) // JAMA. - 1992. — Vol. 268, № 24. — С. 3452–3455.

Поступила 14.01.2013 г.