

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
3-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Е. И. АДАМЕНКО

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616.36–004.4 (075.8)
ББК 54.13 я 73
А 28

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 20.05.2009 г., протокол № 9

Р е ц е н з е н т ы: гл. внештат. гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Беларусь д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. Н. Силивончик; гл. внештат. инфекционист Министерства здравоохранения Республики Беларусь, зав. каф. инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета д-р мед. наук, проф. И. А. Карпов

Адаменко, Е. И.

А 28 Алкогольная болезнь печени : учеб.-метод. пособие / Е. И. Адаменко. – Минск : БГМУ, 2009. – 14 с.

ISBN 978–985–528–072–0.

Содержит определения состояний, критерии диагноза, методы диагностики, основные положения и алгоритмы лечения больных с алкогольной болезнью печени.

Предназначено для студентов 4–6-го курсов лечебного и педиатрического факультетов, врачей-интернов и преподавателей.

УДК 616.36–004.4 (075.8)
ББК 54.13 я 73

ISBN 978–985–528–072–0

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2009

Список сокращений

АЛТ — аланиновая аминотрансфераза

АМА — антимитохондриальные антитела

АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза

АЧЛ — абсолютное число лимфоцитов

В/в — внутривенно

В/м — внутримышечно

ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

КТ — компьютерная томография

ОАГ — острый алкогольный гепатит

ТКЖС — толщина кожно-жировой складки над трицепсом

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЩФ — щелочная фосфатаза

MCV — средний объем эритроцита

Алкогольная болезнь печени. Определение и классификация

Термин «алкогольная болезнь печени» объединяет широкий диапазон клинико-морфологических проявлений, обусловленных токсическим воздействием алкоголя: от мягких при стеатозе до тяжелых, угрожающих жизни форм алкогольного гепатита и цирроза. Диагностика алкогольной болезни сопряжена с трудностями, обусловленными отсутствием абсолютно надежных маркеров злоупотребления алкоголем и точных критериев диагностики.

Алкогольная болезнь печени прогрессирует с развитием последовательных форм: от жировой дистрофии печени до гепатита и цирроза.

Классификация алкогольной болезни печени (МКБ-10):

- K70 Алкогольная болезнь печени.
- K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени (жирная печень).
- K70.1 Алкогольный гепатит.
- K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени.
- K70.3 Алкогольный цирроз печени.
- K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность.
- K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

Характеристика форм

Отдельные формы алкогольной болезни трудно различимы между собой. Единственным точным диагностическим методом является биопсия печени. Морфологические формы — жировая дистрофия (крупнокапельное ожирение), гепатит, цирроз — часто сопутствуют друг другу. При всех типах поражения часто наблюдается каналикулярный холестаз. На фоне любой из форм поражения печени, в том числе цирроза, может развиваться острый алкогольный гепатит.

Алкогольная жировая дистрофия печени (синонимы: жирная печень, стеатоз, жировой гепатоз) характеризуется крупнокапельным отложением нейтрального жира в гепатоцитах.

Алкогольный гепатит — воспалительно-дистрофическое поражение печени, которое всегда развивается на фоне ее жировой дистрофии (стеатогепатит). В клинической практике используются 2 системы градации алкогольного гепатита. Одна из них предполагает выделение алкогольного гепатита острого и хронического, вторая — алкогольного гепатита легкой, средней степени и тяжелого (без подразделения на острый и хронический).

Хотя в целом формы острого и хронического гепатита различаются по длительности, в отношении алкогольного гепатита это понятие не только временное. У пациентов часто трудно различить острый и хронический гепатит, однако при средней степени тяжести и тяжелом течении обычно используют понятие «острый алкогольный гепатит».

Острый алкогольный гепатит (ОАГ) рассматривается как особая форма алкогольной болезни, имеющая важнейшее клиническое значение в силу серьезности прогноза. Данная форма алкогольного гепатита развивается при употреблении больших доз алкоголя на фоне любой формы алкогольной болезни печени (жировой дистрофии, хронического гепатита, фиброза, цирроза) и существенно осложняет ее течение. Спектр клинических проявлений ОАГ широк: от легких безжелтушных форм до тяжелых, фульминантных, заканчивающихся комой и смертью. ОАГ способствует прогрессированию алкогольной болезни печени. Начальная морфологическая картина у таких больных может изменяться под влиянием эпизодов ОАГ, то есть у таких пациентов заболевание имеет более яркие признаки.

Алкогольный фиброз и склероз печени. Для алкогольного поражения печени характерно раннее развитие перивенулярного и перисинусоидального склероза, что является причиной раннего появления портальной гипертензии.

Цирроз печени является конечной стадией алкогольной болезни печени и развивается приблизительно у 15 % лиц, злоупотребляющих алкоголем, в период между 10 и 20 годами.

У больных алкогольным циррозом печени чаще, чем в популяции в целом, регистрируются маркеры вирусных гепатитов — HBV, HCV, HDV.

Патогенез

Формирование поражения печени обеспечивает этанол и продукты его метаболизма, прежде всего ацетальдегид, который запускает процесс перекисного окисления липидов, сопровождающийся разрушением клеточных мембран, вызывает образование неоантигенов и истощение запасов глутатиона (основного антиоксиданта в печени), некротически-воспалительные изменения в печени, стимулирует синтез цитокинов, запускает механизм фиброзообразования.

Некоторые принципиальные моменты патофизиологии (характеристики):

1. Формирование поражения печени обеспечивают этанол и продукты его метаболизма, прежде всего ацетальдегид.

2. Употребление алкоголя сопровождается мобилизацией жирных кислот из жировой ткани, увеличением синтеза и уменьшением распада жирных кислот в печени.

3. Один из морфологических признаков — алкогольный гиалин (тельца Мэллори).

4. Раннее развитие перивенулярного и перисинусоидального склероза.

5. Частое развитие портальной гипертензии.

6. Морфологические формы — стеатоз, гепатит, цирроз печени — часто сопутствуют друг другу.

7. Отдельные формы алкогольной болезни трудно различимы между собой; единственным точным диагностическим методом является биопсия печени.

8. При всех типах поражения часто наблюдается каналикулярный холестаз.

9. Алкогольный гепатит всегда развивается на фоне жировой дистрофии печени, по определению — стеатогепатит.

10. На фоне любой из форм поражения печени может развиваться ОАГ.

11. Начальная морфологическая картина может изменяться под влиянием эпизодов ОАГ.

Диагноз и дифференциальный диагноз

При установлении *диагноза* алкогольной болезни печени принципиальное значение имеют две составляющие:

- доказательство алкогольной этиологии;
- установление формы алкогольной болезни.

Диагностика алкогольной болезни печени должна быть комплексной и включать в себя сбор анамнеза, клиническое исследование больного, лабораторное и инструментальное исследование, в сложных случаях — биопсию печени.

Доказательство алкогольной этиологии заболевания печени.

Единое мнение относительно дозы алкоголя, способной вызывать алкогольную болезнь печени, отсутствует. Порог развития алкогольной болезни для женщин ниже, чем для мужчин. Алкогольная болезнь печени возникает у людей, которые могут не иметь алкогольной зависимости, но хорошо переносить и употреблять большие дозы алкоголя на протяжении многих лет. Развитие алкогольной болезни печени не зависит от типа спиртных напитков. Главным доказательством алкогольной этиологии заболевания печени является употребление алкоголя в опасных дозах. Точные дозы и длительность злоупотребления алкоголем не установлены

и оценить их трудно. Постоянное употребление алкоголя опаснее, чем эпизодическое.

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения:

1. Употребление менее 2 доз алкоголя (1 стандартная доза = 10 г этилового спирта) в день для женщин и 4 для мужчин с наличием не менее 2 полностью трезвых дней в неделю следует считать потреблением с низким риском (умеренное или ответственное потребление).

2. Дозы алкоголя, создающие опасность для здоровья: более 2 доз алкоголя в день для женщин и 4 доз — для мужчин (при этом оговаривается необходимость не менее 2 полностью трезвых дней в неделю).

3. Употребление алкоголя, создающее опасность для здоровья: потребление любого количества алкоголя беременными или кормящими женщинами; детьми и подростками до 18 лет; людьми, которые больны или получают лекарства, и лицами, выполняющими работу, при которой не разрешено потреблять алкоголь.

К факторам риска развития алкогольной болезни печени относится также генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих этанол, что определяет различия в скорости элиминации алкоголя.

Учитывая склонность пациентов скрывать злоупотребление спиртными напитками, предложены опросники для выявления скрытого пристрастия к алкоголю. Наиболее широко в клинической практике получил распространение CAGE-опросник (рис.). Положительный ответ на 2 и более вопроса свидетельствует о скрытом пристрастии к алкоголю.

CAGE-опросник
1. Пытались ли Вы бросить пить?
2. Раздражает ли Вас критика Вашего пьянства?
3. Испытываете ли Вы чувство вины после приема алкоголя накануне?
4. Трудно ли Вам проснуться после принятого накануне алкоголя?

Рис. Скрининг алкоголизма

Лабораторная диагностика. Для алкогольного поражения печени не существует ни одного специфичного лабораторного теста, который позволил бы со 100%-ной вероятностью поставить данный диагноз. Вместе с тем ряд тестов и особенно их комбинация повышают диагностическую значимость.

При алкогольной болезни печени могут быть повышены следующие лабораторные показатели: аланиновая аминотрансфераза (АЛТ), аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП, чувствительность — 55 %, специфичность — 85 %), щелочная фосфатаза (ЩФ), средний объем эритроцита (МСV, чувствительность — 65–73 %,

специфичность — 90–95 %), соли мочевой кислоты, триглицериды, лейкоциты.

Наиболее предпочтительны для диагностики алкогольного поражения печени ГГТП и МСV. У пациентов с алкогольной болезнью печени часто регистрируется очень высокий уровень ГГТП. Это объясняют индукцией алкоголем образования фермента в печени и ранним развитием холестаза на фоне стеатоза. Период полужизни ГГТП относительно велик — 26 дней, поэтому через 2 нед. абстиненции показатель снижается только у 50 %, а нормализуется лишь спустя 5 нед.

Повышенный уровень ГГТП может наблюдаться и при неалкогольной болезни печени (включая жировую печень), ожирении, сахарном диабете и лекарственной терапии препаратами, индуцирующими ферменты (например, противосудорожными).

Выявляется повышение активности трансаминаз, причем характерно превышение активности АСТ над АЛТ в два и более раз, что отличает данную форму поражения печени от вирусных.

Установление формы алкогольной болезни. Точное установление возможно только благодаря морфологическому исследованию. Биопсия печени не является рутинным методом исследования и на практике выполняется далеко не всегда. Клиницист устанавливает форму на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Формы алкогольной болезни следующие:

1. *Алкогольная жировая дистрофия печени.*

Критерии: увеличение печени, изменение структуры по данным УЗИ, отсутствие отклонения лабораторных тестов (АЛТ, АСТ, ГГТП, МСV).

Протекает бессимптомно и диагностируется при обнаружении гепатомегалии. Появление диспепсии и болевого синдрома обычно связано с недавним употреблением больших доз алкоголя.

2. *Алкогольный гепатит.*

Критерии: изменение структуры печени по данным УЗИ, отклонение лабораторных тестов (АЛТ, АСТ, ГГТП).

3. *Острый алкогольный гепатит.*

Установление диагноза ОАГ имеет важное значение в отношении лечения и прогноза.

Критерии: изменение структуры печени по данным УЗИ, отклонение лабораторных тестов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, МСV; нейтрофильный лейкоцитоз, как правило, активность АСТ преобладает над активностью АЛТ в 2 раза и более).

Лейкоцитоз у больного ОАГ может быть со сдвигом влево и без такового, что, вероятно, обусловлено токсическим воздействием этанола. Однако необходимо помнить о высокой вероятности у больных алкогольной болезнью печени бактериальных инфекций (пневмония, инфекция

мочевыводящих путей, спонтанный бактериальный перитонит, инфекционный эндокардит, сепсис и др.), а также возможности острой хирургической патологии.

С целью определения тяжести клинического гепатита чаще всего применяют так называемый индекс Maddrey, вычисляемый как:

$$DF = 4,6 \times (\text{разность между показателями протромбинового времени у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина в мг\%}.$$

У пациентов со значением данного индекса более 32 вероятность летального исхода во время текущей госпитализации превышает 50 %.

При появлении или увеличении тяжести печеночной энцефалопатии ОАГ должен расцениваться как тяжелый (табл. 1).

Таблица 1

Тяжесть ОАГ

Степень тяжести	Характеристика
Легкая	Только отклонения лабораторных тестов
Средняя	Отклонения лабораторных тестов, желтуха, утомляемость, потеря аппетита, признаки пониженного питания, повышение температуры тела
Тяжелая (больные употребляют очень большие дозы алкоголя и не принимают пищу)	Отклонения лабораторных тестов, анорексия, лихорадка, желтуха, многократная рвота, боли в животе, признаки печеночной недостаточности

4. *Хронический алкогольный гепатит.* Диагноз обоснован при умеренно выраженном цитолизе у злоупотребляющего алкоголем пациента, если отсутствуют маркеры портальной гипертензии, печеночной недостаточности, морфологических признаков цирротической трансформации печени.

5. *Фиброз печени.*

Критерии: без морфологического исследования диагноз не устанавливается.

По мнению ряда авторов, выделение фиброза в качестве клинического варианта алкогольной болезни печени нецелесообразно, учитывая отсутствие характерных клинико-биохимических признаков.

6. *Цирроз печени.*

Критерии: изменение структуры печени и сосудистого рисунка по данным УЗИ, увеличение селезенки, расширение диаметра вен портальной системы (vv. portae, lienalis), выявление варикозных вен пищевода или желудка, эктопических варикозных вен (в области ворот селезенки и др.), то есть наличие всех характерных клинических и биохимических симптомов печеночной недостаточности и портальной гипертензии любой этиологии.

В клинической практике важно оценить тяжесть цирроза печени (табл. 2).

Большой проблемой пациентов с алкогольной болезнью печени являются нарушение статуса питания и нутритивная недостаточность, которая отмечается у 90 % больных, усугубляет течение заболевания и является независимым плохим прогностическим фактором (табл. 3).

Таблица 2

Шкала тяжести цирроза печени по Child–Pugh

Признаки	1 пункт	2 пункта	3 пункта
Асцит	Нет	Легкий	Выраженный
Энцефалопатия	Нет	I и II ст.	III и IV ст.
Сывороточный альбумин, г/л	>35	28–35	<28
Сывороточный билирубин, мкм/л	<34	34–51	>51
Протромбиновый индекс, %	>70	40–70	<40

Примечание. Класс А — 5–6 пунктов, класс В — 7–9 пунктов, класс С — 10–15 пунктов

Таблица 3

Критерии и степень нутритивной недостаточности

Критерии	Норма	Степень недостаточности			
		легкая	средняя	тяжелая	
Дефицит массы тела, % от ИМТ	–	10–15	16–25	>26	
ТКЖС, мм	Мужчины	>11,3	10–11,3	7,5–10	<7,5
	Женщины	>14,9	13,2–14,9	9,9–13,2	<9,9
Индекс масса/рост	20–25	20	18	16	
Альбумин, г/л	35–50	30–35	25–30	<25	
Трансферрин, г/л	2,0–2,5	1,7–2,0	1,4–1,7	<1,4	
АЧЛ, /мм ³	1600–4000	1200–1600	800–1200	<800	

Дифференциальный диагноз представляет большие трудности из-за отсутствия специфичных для алкогольной болезни печени симптомов и трудности установления фактов употребления алкоголя в опасных дозах (табл. 4).

Таблица 4

Дифференциальный диагноз алкогольной болезни печени

Заболевания и состояния	Диагностические тесты
Вирусный гепатит и цирроз печени	Маркеры вирусных гепатитов
Неалкогольная жировая болезнь печени	Признаки метаболического синдрома
Первичный гемохроматоз	Ферритин сыворотки крови
Болезнь Вильсона–Коновалова	Церулоплазмин, экскреция меди с мочой
Дефицит α_1 -антитрипсина	α_1 -Антитрипсин
Первичный билиарный цирроз печени	ЩФ, АМА
Токсическое поражение печени	Анамнез
Заболевания желчевыводящих путей	УЗИ, КТ

Следует учитывать возможность наличия у больного нескольких факторов поражения печени.

Лечение

Специфические лекарственные препараты отсутствуют. Для лечения заболеваний печени и осложнений цирроза печени используются следующие группы препаратов:

А. С гепатопротективными свойствами:

1. Силибинин — внутрь.
2. Эссенциальные фосфолипиды — в/в, внутрь.
3. Урсодезоксихолевая кислота — внутрь.
4. Адеметионин — в/в, внутрь.

Б. Для лечения отечно-асцитического синдрома:

1. Фуросемид — внутрь.
2. Спиринолактон — внутрь.

В. Для лечения портосистемной энцефалопатии:

1. Лактулоза — внутрь.
2. Метронидазол — внутрь.
3. Орнитин — в/в, внутрь.
4. Разветвленные аминокислоты — в/в, внутрь.

Г. Для лечения спонтанного бактериального перитонита:

1. Цефотаксим — в/в, в/м.
2. Офлоксацин — внутрь.

Д. Для профилактики варикозных кровотечений: пропранолол — внутрь.

Е. Для лечения холестаза:

1. Урсодезоксихолевая кислота — внутрь.
2. Адеметионин — в/в, внутрь.

Ж. Для коррекции геморрагического синдрома:

1. Менадион — в/м, внутрь.
2. Свежезамороженная плазма — в/в.

З. Кортикостероиды: преднизолон — 100 мг/сут в/в.

Назначение кортикостероидов допускается при тяжелом ОАГ, если есть печеночная энцефалопатия, но отсутствуют гастроинтестинальное кровотечение и азотемия.

Исход заболевания определяется преимущественно не медикаментозным лечением, а воздержанием от приема алкоголя.

Литература

1. *Битти, А. Д.* Диагностические тесты в гастроэнтерологии : пер. с англ. / А. Д. Битти. М. : Медицина, 1995. 224 с.
2. *Болезни печени и желчевыводящих путей* : рук. для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. М. : Издат. дом «М-Вести», 2002. 416 с.
3. *Клинические рекомендации. Гастроэнтерология* / под ред. В. Т. Ивашкина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 208 с.
4. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем* : МКБ-10. В 3 т. Т. 1. Ч. 1. Минск : ИнтерДайджест, 2000. 704 с.
5. *Подымова, С. Д.* Болезни печени : рук. для врачей / С. Д. Подымова. 3-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 1998. 704 с.
6. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения* : рук. для практикующих врачей / В. Т. Ивашкин [и др.] ; под общ. ред. В. Т. Ивашкина. М. : Литтерра, 2003. 1046 с.
7. *Силивончик, Н. Н.* Болезни печени в таблицах / Н. Н. Силивончик. Минск : Ковчег, 2009. 238 с.
8. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей : практ. рук. : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М. : Гэотар Медицина, 1999. 864 с.
9. База PubMed.

Оглавление

Список сокращений.....	3
Алкогольная болезнь печени. Определение и классификация.....	4
Характеристика форм.....	4
Патогенез.....	5
Диагноз и дифференциальный диагноз.....	6
Лечение.....	11
Литература.....	12

Репозиторий БГМУ

Учебное издание

Адаменко Елена Ивановна

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. П. Митьковская
Редактор Н. В. Тишевич
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 21.05.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 0,93. Уч.-изд. л. 0,49. Тираж 30 экз. Заказ 693.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

