

УДК: 616.36-003.826

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

Невзорова М.С.¹, Чепкасова Н.И.¹, Боталов Н.С.¹

¹ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

Невзорова М.С. (Nevzorova M.S.) – к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера” Минздрава России

Чепкасова Н.И. (Chepkasova N.I.) – студентка медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера” Минздрава России;

Боталов Н.С. (Botalov N.S.) – студент медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера” Минздрава России

В статье представлен обзор научных публикаций, посвященных современным данным о патогенезе, особенностях течения, прогрессирования патологического процесса, проблеме клинко-лабораторных и инструментальных методов диагностики алкогольного стеатогепатита.

Алкогольная болезнь печени, начальным этапом которой является жировая инфильтрация печени и стеатогепатит, составляет до 50% всех случаев цирроза печени, являясь одной из актуальных проблем современной медицины в России и во всем мире. Значительный теоретический и практический интерес к проблеме алкогольного поражения печени, большое количество публикаций в отечественной и зарубежной медицинской литературе связаны с высокой медико-социальной значимостью данной патологии. Более 10% пациентов, находящихся на лечении в терапевтических стационарах, имеют патологию, обусловленную хроническим алкоголизмом. Огромные финансовые затраты общества на решение проблемы алкогольной зависимости и ассоциированных с ней заболеваний внутренних органов, высокая летальность, определяют необходимость дальнейшего поиска методов лечения алкогольной болезни печени. По клинической классификации в структуре алкогольной болезни печени выделяют три основные формы (клинко-морфологические варианты), которые являются ее последовательными стадиями: стеатоз печени, хронический гепатит (стеатогепатит) и цирроз печени.

Ключевые слова: Алкогольная болезнь печени, алкогольный стеатогепатит, лабораторные методы диагностики, инструментальные методы диагностики.

MODERN CONCEPTS OF ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Nevzorova M.S.¹, Chepkasova N.I.¹, Botalov N.S.¹

¹Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

The article presents an overview of scientific publications devoted to modern data on pathogenesis, the features of the course, the progression of the pathological process, the problem of clinical-laboratory and instrumental methods for diagnosing alcoholic steatohepatitis.

Alcoholic liver disease, the initial stage of which is fatty liver infiltration and steatohepatitis, accounts for up to 50% of all cases of liver cirrhosis, being one of the topical problems of modern medicine in Russia and all over the world. Significant theoretical and practical interest in the problem of alcoholic liver damage, a large number of publications in the domestic and foreign medical literature are associated, first of all, with the high medical and social significance of this pathology. More than 10% of patients on treatment in therapeutic hospitals have a pathology due to chronic alcoholism. The huge financial costs of society to solve the problem of alcohol dependence and associated diseases of internal organs, high lethality, determine the need for further search for methods of treatment of alcoholic liver disease. According to the clinical classification, three main

forms are distinguished in the structure of alcoholic liver disease (clinical and morphological variants), which are its successive stages: hepatic steatosis, chronic hepatitis (steatohepatitis) and liver cirrhosis.

Keywords: Alcoholic liver disease, alcoholic steatohepatitis, laboratory diagnostic methods, instrumental diagnostic methods.

Алкогольная болезнь печени (АБП) включает в себя стеатоз, стеатогепатит и цирроз. Ранняя диагностика данных изменений в печени является одной из актуальных проблем современной медицины [1].

Существуют точки зрения о количественных «безопасных дозах» алкоголя. Для большинства людей критическая доза этанола составляет более 80 г в сутки. У женщин алкогольный гепатит развивается при употреблении меньших доз этанола (20-40 г/сут) и за более короткий период [1]. В европейском руководстве по АБП пограничная допустимая доза алкоголя - 24 г/сут для мужчин и 12 г/сут для женщин, превышение которой вызывает развитие цирроза печени [18].

Структура АБП у стационарных пациентов характеризуется следующим образом: стеатоз — 70-75%, стеатогепатит — 15-25%, цирроз — 5-10% [2, 3]. Среди всех поражений пациентам с алкогольным стеатогепатитом (АСГ) выставлен самый высокий риск развития фиброза, ведущего к развитию цирроза печени в 40% случаев. Сохранение АСГ в течение длительного периода может ускорить прогрессирование фиброза [14].

На сегодняшний день прямой корреляции между степенью поражения печени и количеством принимаемого алкоголя не выявлено. Важную роль в развитии патологического процесса в данном органе играет фактор времени – ежедневное употребление алкоголя более опасно, чем его периодический прием, при котором печень имеет возможность регенерировать [1].

Существует целый ряд «триггерных» факторов, способствующих развитию АБП: ацетальдегид, активные формы кислорода, результат перекисного окисления липидов (ПОЛ), провоспалительные цитокины и нарушение убиквитин-протеомного пути, ведущее к гепатоцеллюлярному повреждению печени и агрегации цитокератинов (т.е. телец Мэллори-Денка) [14,15].

Помимо основного фактора формирования АБП (объем и кратность потребления алкоголя в сочетании с генетическими факторами), к дополнительным важным факторам течения заболевания относят ожирение и инфицирование HCV [11].

Стеатогепатит часто ассоциируется с двумя клиническими признаками: высоким индексом массы тела и повышенным содержанием глюкозы в сыворотке, которые при АБП расцениваются как факторы риска фиброза [2].

Печень является основным местом метаболизма этанола. Патогенное влияние алкоголя на печень характеризуется многофакторным действием на гепатоциты его метаболитов: ацетальдегида и ацетата. Выделяют прямое гепатотоксическое действие ацетальдегида, повреждающего фосфолипидные клеточные мембраны, способствующего нарушению внутриклеточного транспорта белков и воды. Немаловажное значение в патогенезе АБП имеют иммунновоспалительные механизмы, сопровождающиеся нарушением клеточного и гуморального иммунитета вследствие повышения уровня сывороточных иммуноглобулинов, образования антител к алкогольному гиалину, сенсibilизации Т-лимфоцитов ацетальдегидом с высвобождением провоспалительных цитокинов, оказывающих повреждающее действие на гепатоциты [8, 9, 10].

Трансформация алкогольного стеатоза в стеатогепатит включает ряд патогенетических звеньев, которые имеют много общего, как при алкогольном, так и неалкогольном поражении печени. Механизм прогрессирования АБП описывается моделью «двойного удара» [19].

«Первый удар» – формирование стеатоза в результате токсического действия этанола приводит к тому, что в печени нарушается обмен липидов, что сопровождается увеличением содержания свободных жирных кислот (СЖК), снижением скорости β -окисления СЖК в митохондриях, повышением продукции триглицеридов, холестерина. По мере накопления жира печеночная клетка становится все более уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям. Важнейшая роль в нарушении обмена СЖК принадлежит алкоголю [19].

Алкоголь и другие токсины, включая кишечную эндотоксемию, в реакциях окисления индуцируют избыточную продукцию и накопление в гепатоците свободных радикалов и других токсических метаболитов.

В процессе оксидантного стресса – «второй удар» – отмечается чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ, а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-6 и интерлейкин-8 [19].

В норме гепатоциты резистентны к проапоптотическому действию ФНО- α . В условиях оксидативного стресса, сопровождающегося образованием свободных радикалов, активацией реакций ПОЛ и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, ФНО- α способствует апоптозу гепатоцитов, развитию некроза и воспалительной клеточной инфильтрации, затем – фиброза. У больных АСГ отмечается значительное повышение

уровня ФНО-α в сыворотке крови, а также его корреляция с тяжестью заболевания и смертностью [19].

Хронический алкогольный гепатит (алкогольный стеатогепатит) выявляют при морфологическом исследовании у 20-30% лиц, злоупотребляющих алкоголем. При гистологическом исследовании на фоне жировой дистрофии гепатоцитов характерно наличие телец Мэллори (алкогольного гиалина), баллонной дегенерации и инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами с некровоспалительными изменениями; перисинусоидальный, сетевидный фиброз [1,6].

У больных АСГ отмечаются изменения как структуры, так и функции митохондрий: они становятся большими, содержат линейные кристаллические включения и склонны к разрушению. При стеатогепатите нарушена также способность митохондрий синтезировать адекватное количество молекул АТФ при повышенной в нем потребности [5].

Для хронического алкогольного стеатогепатита характерно: перестройка морфофункциональной структуры печени, снижение детоксикационной функции, изменение печеночного кровообращения и гемодинамики портального кровотока, суб- и декомпенсация компенсаторных возможностей [7].

Клиническая картина АСГ включает в себя повышенную утомляемость, снижение работоспособности, слабость, диспепсию (тошнота, нарушение стула, чаще диарея), незначительный болевой синдром в правом подреберье [16].

При объективном обследовании у 60–80 % пациентов со стеатогепатитом перкуторно обнаруживается увеличение печени и ее закругленный край при пальпации [18].

Диагностика АБП осуществляется на основании документированных данных о чрезмерном употреблении алкоголя и доказанной патологии печени. Нет какого-либо одного лабораторного показателя, который мог бы определить алкогольную этиологию болезни печени. Кроме того, следует убедиться в отсутствии других причин заболеваний печени. Необходимым условием лечения АБП является прекращение приема алкоголя.

Наиболее характерный лабораторный признак алкогольного повреждения печени –γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) обычно превышает норму в 2—10 раз (50%). Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) тоже повышена, но в меньшей степени, чем АСТ (35%). Чувствительность ГГТП при ежедневном этаноловом потреблении (более 30 г в день) выше, чем АСТ на 73% [12].

Являясь легко выполнимым и недорогим лабораторным тестом, ГГТП остается наиболее часто используемым маркером для диагностики хронического алкогольного употребления. Серологическая активность ГГТП теряет свою специфичность при прогрессировании цирроза, так как его активность увеличена у пациентов с обширным фиброзом независимо от причины. На уровень ГГТП влияет не только количество потребляемого алкоголя, но и индекс массы тела. Отношение АСТ/АЛТ (индекс де Ритиса), как правило, больше, чем 1, и может быть косвенным маркером прогрессирующего фиброза [12]. Для поздних стадий характерна гипопроотеинемия, удлинение протромбинового времени, гипербилирубинемия, тромбоцитопения [5, 10].

У пациентов с алкогольными стеатогепатитами наиболее частыми лабораторными проявлениями гепатобилиарной дисфункции является синдром цитолиза, холестаза и иммунно-воспалительный синдром, составляющие 100%, 67% и 57% соответственно. Синдром печеночно-клеточной недостаточности выявлен лишь у 33% пациентов [8].

Биопсия печени показана в случаях, когда диагноз затруднителен, для исключения заболеваний печени другого генеза, уточнения тяжести поражения печени, определения прогноза и тактики ведения. Классические гистологические особенности алкогольного гепатита представлены некрвоспалительными изменениями, которые наиболее выражены в центродолевой области ацинуса. Инфильтрат состоит из полиморфно- и мононуклеарных клеток [10].

Некрвоспалительные изменения вызывают сжатие синусоидов и развитие обратимой портальной гипертензии. Помимо этого, у большинства пациентов с алкогольным гепатитом выявляется жировая инфильтрация, тельца Мэллори – внутриклеточные перинуклеарные скопления промежуточных филаментов, которые окрашиваются гематоксилин-эозином. Гепатоцит, как и клетки других типов, содержит несколько тонких нитевидных структур, видимых только в электронном микроскопе. Филаменты (микротрубочки) пронизывают цитоплазму и служат опорным скелетом клетки. Микротрубочки построены из белка – тубулина. Помимо выполнения опорной функции, они участвуют в перемещении различных частиц и выделении их из клетки. Нарушение транспортной функции микротрубочек приводит к задержке в клетке различных соединений. Длительный прием алкоголя вызывает «паралич» тубулина и накопление в гепатоците некоторых белков (в частности, альбумина) и воды. В результате объем клеток печени может резко увеличиваться – в 4–9 раз: развивается баллонная дистрофия гепатоцитов, которая может предшествовать гибели клетки. Увеличенные гепатоциты могут сдавливать синусоиды и вызывать повышение давления в системе воротной вены – портальную гипертензию [10].

Для диагностики фиброза печени применяются лабораторные неинвазивные методы (Fibrotest, Fibrometer Enhanced Liver Fibrosis панель, Hepascore), основанные на регистрации определенных маркеров сыворотки крови. Так, Hepascore включает определение уровня билирубина, ГГТП с учетом показателей обмена веществ внеклеточного матрикса (гиалуроновой кислоты, α 2-макроглобулина), возраста и пола пациента [13].

Fibrotest является сывороточным биомаркером фиброза, сочетающим альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, аро-белок и билирубин, с поправкой на возраст и пол. Fibrometer A, сочетающий альфа-2-макроглобулин, гиалуроновую кислоту и возраст, имеет аналогичную точность диагностики при АБП. Hepascore сочетает в себе билирубин, ГГТП, гиалуроновую кислоту, альфа-2-макроглобулин, возраст и пол [14].

У пациентов с АБП эластичность печени связана со степенью фиброза. Некоторые исследования доказали, что при АСГ заметно увеличивается эластичность ткани печени. Наличие воспаления, холестаза могут помешать измерению упругости печени, независимо от фиброза [14]. Поскольку все эти условия могут возникнуть в процессе АБП, данные эластографии всегда следует изучать в контексте клинических, лабораторных и инструментальных методов [14].

Стеатогепатит можно выявить с использованием УЗИ, КТ и МРТ. При ультразвуковом исследовании у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом выявляются косвенные признаки («большая белая печень»): 1) равномерное увеличение размеров печени (у 60–80 %); 2) закругление ее края (не всегда); 3) повышение эхогенности паренхимы (высокочувствительный признак). В последние годы для диагностики стеатогепатита и фиброза с успехом используется ультразвуковая эластография печени. По данным УЗД дифференцировать стеатоз и стеатогепатит нельзя, как и алкогольный стеатогепатит от неалкогольного [14,18].

Индекс Мэддрей остается широко используемым показателем для определения тяжести и риска ранней смертности у пациентов с алкогольным гепатитом. Индекс Мэддрей = $4,6 \times$ разность между протромбиновым временем у больного и в контроле + сывороточный билирубин в ммоль/л. У больных со значением более 32 вероятность летального исхода во время текущей госпитализации превышает 50%. При появлении или усилении фоновой печеночной энцефалопатии алкогольный гепатит всегда должен рассматриваться как тяжелый, что требует соответствующей коррекции терапии. В случае тяжелого алкогольного гепатита (коэффициент Мэддрей превышает 32) следует использовать глюкокортикостероиды или пентоксифиллин [13].

Группой французских авторов из г. Лилля предложена еще одна модель для оценки прогноза и качества жизни больных с алкогольным стеатогепатитом, включающая 6 показателей: возраст больного, протромбиновое время, уровни альбумина, креатинина и билирубина сыворотки, а так же динамика содержания билирубина на 7-й день наблюдения [17].

Эти данные указывают на то, что пациенты с АСГ вполне удовлетворительно чувствуют себя, несмотря даже на клинико-лабораторные изменения. Поэтому за медицинской помощью эти пациенты обращаются на стадии тяжелых осложнений цирроза печени: кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка или прямой кишки, печеночной энцефалопатии. В заключение следует отметить, что прогноз течения АСГ напрямую зависит от длительности периода воздержания от употребления алкогольных напитков, тяжести поражения печени и наличия дополнительных факторов, ее повреждающих [4].

Список литературы:

1. Антонян А.А., Кашкина Е.И., Лякишева Р.В. Современные представления об алкогольной болезни печени. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 2, с. 317-319.
2. Сернов С.П., Лифшиц В.Б., Скворцов Ю.И. и соавт. Актуальные проблемы прогнозирования алкогольной болезни печени. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 1, с. 95.
3. Хазанов А.И. Эволюция этиологических факторов циррозов печени по результатам 58-летних наблюдений за больными в крупном многопрофильном стационаре / А.И. Хазанов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. –Т. 14. – № 3. – С. 66-72.
4. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю., Никушкина И.Н., Талицкая Е.А., Краснова М.В., Краснов О.А. Алкогольная болезнь печени и алкоголизм – две болезни одна проблема. Медицинский совет, 2013 г., выпуск №10, с.38.
5. Северов М., Русских А., Северова М. Стеатогепатит неалкогольный и алкогольный – одна клинико-патологическая группа? Врач, 2008 г., выпуск №7, с.32-34.
6. Травенко Е.Н. Экспертная оценка случаев острого отравления этанолом на фоне алкогольного стеатогепатита. Вестник судебной медицины, № 2, Том 1, 2012 г., с.17.
7. Буко В.У., Кирвель П.Ч. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит различия, сходство и попытка стереть границы между этими заболеваниями. Журнал ГрГМУ 2008 № 4, с.4

8. Коркин А.Л., Косаренко Е.С. Характеристика лабораторных синдромов, обусловленных гепатобилиарной дисфункцией у пациентов с алкогольной болезнью печени. *Гастроэнтерология*, 2013г. № 7 (112), с.129-131.
9. Звенигородская Л.А., Патогенетические и клинические особенности алкогольной и неалкогольной болезни печени. *Медицинский совет*, 2014 г., выпуск №13, с.42.
10. Ливзан М.А., Лялюкова Е.А. Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения. *Медицинский совет*, 2014 г., выпуск №13, с.49.
11. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997, 25: 108–111.
12. Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gammaglutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005, 100: 1477–1486.
13. Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2009,49: 97–105.
14. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с алкогольной болезнью печени. *Крымский терапевтический журнал*, 2014, №1, стр.11.
15. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805–809.
16. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит. *Клиническая фармакология и терапия*, 2009, 18 (1) с.13.
17. Louvet A., Naveau S., Abdelnour M. et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*, 2007, 45 (6), 1348-1354.
18. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Тихонова Л.В. Диагностика и лечение алкогольной болезни печени с позиций международных рекомендаций. *Консенсусы, клинические рекомендации и алгоритмы оказания медицинской помощи*, № 4 (32), 2013 г. с.14-15.
19. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Новые возможности гепатопротекции неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. *Практикующий врач*, № 1, 2015 г. с.47.