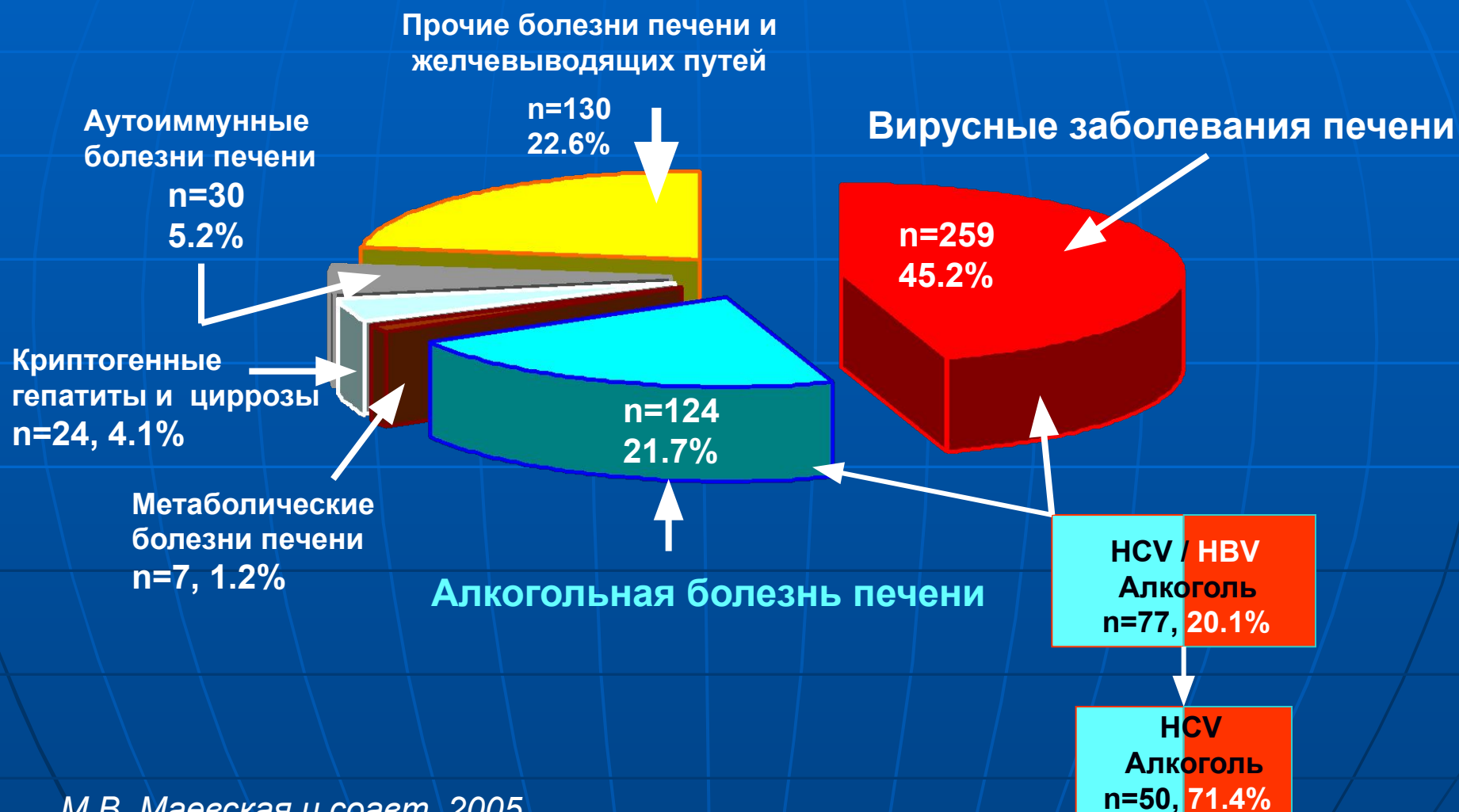


Алкогольная болезнь печени

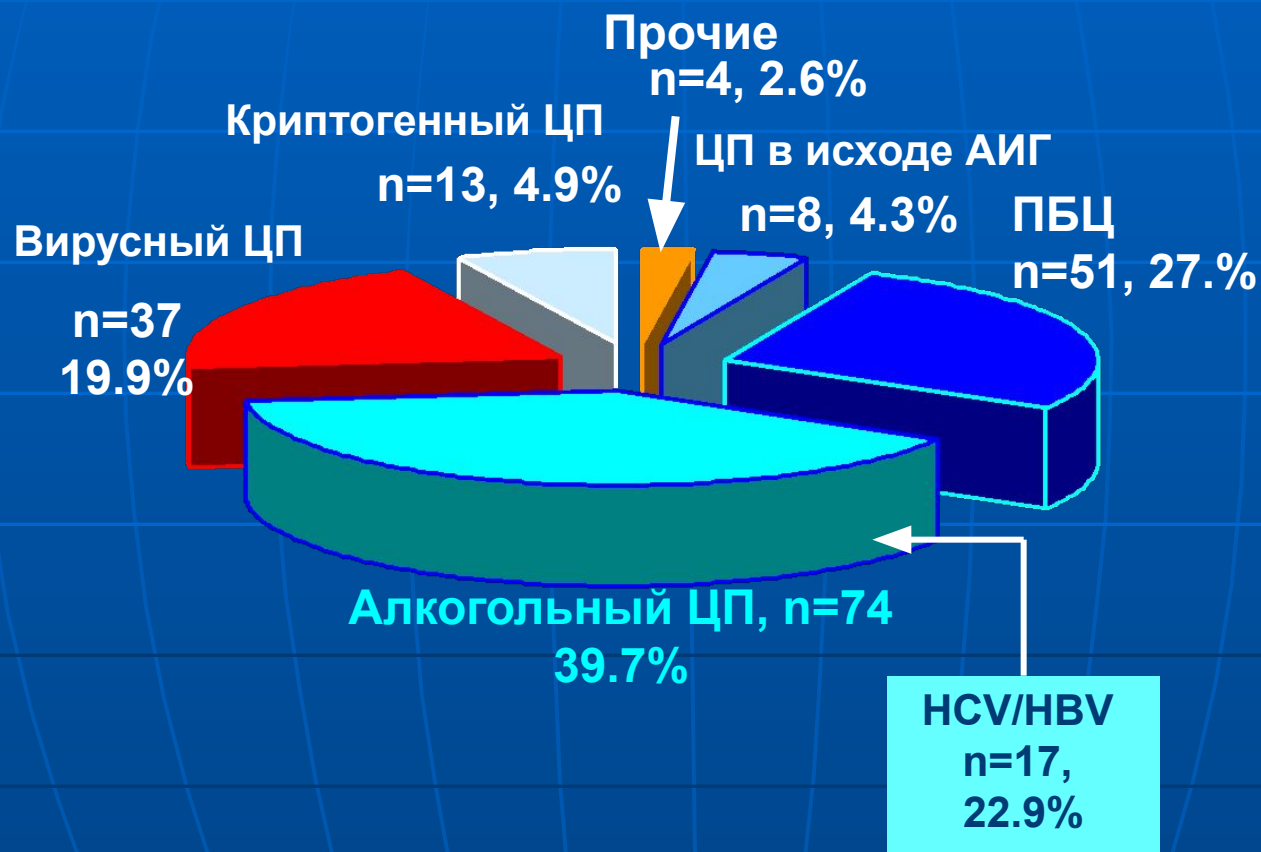
А.О. Буеверов

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Распределение больных по этиологии болезней печени в отделении гепатологии (n=574)



Распределение больных циррозом печени (n=183, 31.8%) по этиологии



АБП в МКБ-10

Алкогольная болезнь печени (K70)

- **K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени**
- **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**

Гепатотоксическая доза алкоголя

□ 40-80 г абсолютного этанола в сутки:

- 100-200 мл водки (40 об.%)
- 400-800 мл сухого вина (10 об.%)
- 800-1600 мл пива (5 об.%)

- **Сообщаемое количество**
- **Для мужчин (женщины >20 г/сут)**
- **При отсутствии дополнительных факторов риска**
- **Для развития АБП требуется, как правило, не менее 5 лет**
- **Понятия «алкоголизм» и «алкогольная болезнь печени» неоднозначны**

Циррозогенные дозы алкоголя (без учета других факторов риска)

	Мужчины, мл чистого этанола в день	Женщины, мл чистого этанола в день	Вероятность развития цирроза, %
Пенквино I	80-160	60-110	7-10
Пенквино II	160 и более	110 и более	10-18

*Penquignot G. Die Role des alcohols bei des aethiologie
von leberzir-rosen in frankreich //*
Med. Wschr. – 1961. – Bd. 103. – S. 1464-1471.

Окисление этанола

Алкогольдегидрогеназа (АДГ)



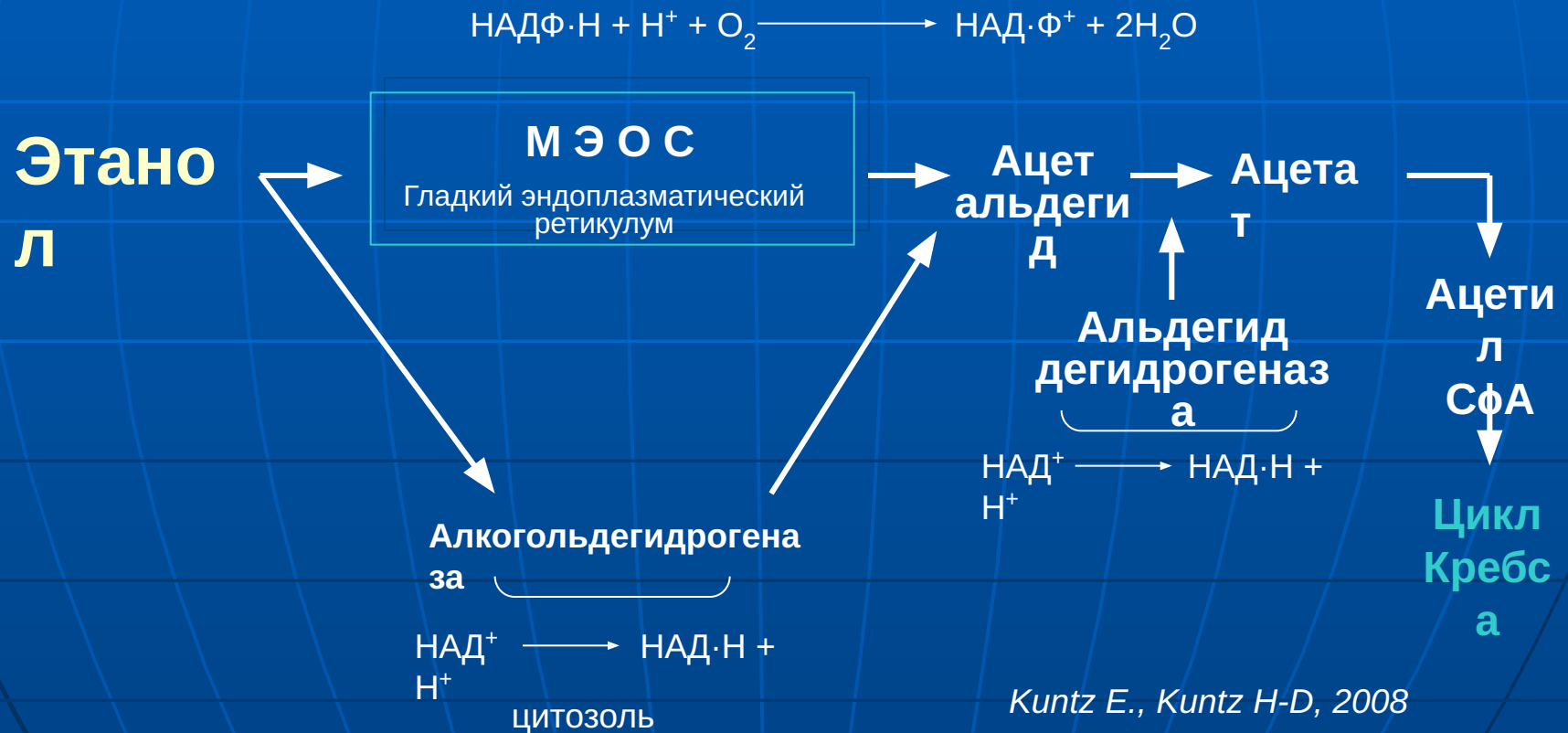
Ц и т о з о л ь (желудок, печень)

Альдегиддегидрогеназа (АлДГ)



М и т о х о н д р и и (печень)

Пути метаболизма этанола



Kuntz E., Kuntz H-D, 2008

На долю МЭОС приходится 10-15% общей активности этанолокислительных систем

Можно ли ее игнорировать?

- Активность цитохрома P450 2E1 (основного компонента МЭОС) при регулярном употреблении алкоголя может возрастать в 7 раз**
- Цитохром P450 2E1 участвует в метаболизме парацетамола, нитрозаминов и других соединений**
- У лиц, злоупотребляющих алкоголем, происходит повышенное образование токсических метаболитов ксенобиотиков (NAPQI и др.), что повышает риск тяжелого поражения печени

Влияние пола на развитие АБП

У женщин в сравнении с мужчинами АБП развивается при употреблении меньших количеств алкоголя

□ Низкая активность желудочной АДГ

□ Повышение чувствительности купферовских клеток

к эндотоксинам под действием эстрогенов:

↑ транспорта эндотоксинов через кишечную стенку;

↑ экспрессии рецепторов к эндотоксинам (CD14)

секреции $\text{TNF}\alpha$ клетками Купфера

Эстрогены повышают экспрессию CD14 на клетках Купффера



Роль питания в патогенезе АБП

1. Дисбаланс нутриентов

- Избыток жиров
- Недостаток белков
- Недостаток углеводов
- Недостаток витаминов

2. Тотальная трофологическая недостаточность

3. Избыточная масса тела/ожирение

Генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме этанола

- Низкая активность желудочной АДГ
 - Высокая активность печеночной АДГ
 - Низкая активность АлДГ (аномальный изофермент АлДГ 2*2 у 50% лиц монголоидной расы)
- ✓ *Результат – накопление ацетальдегида*
- **Полиморфизм адипонутрина – PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3): связь с риском развития АБП и тяжелых ее форм**
- Метаанализ не подтвердил ассоциацию

Факторы риска развития тяжелых форм АБП

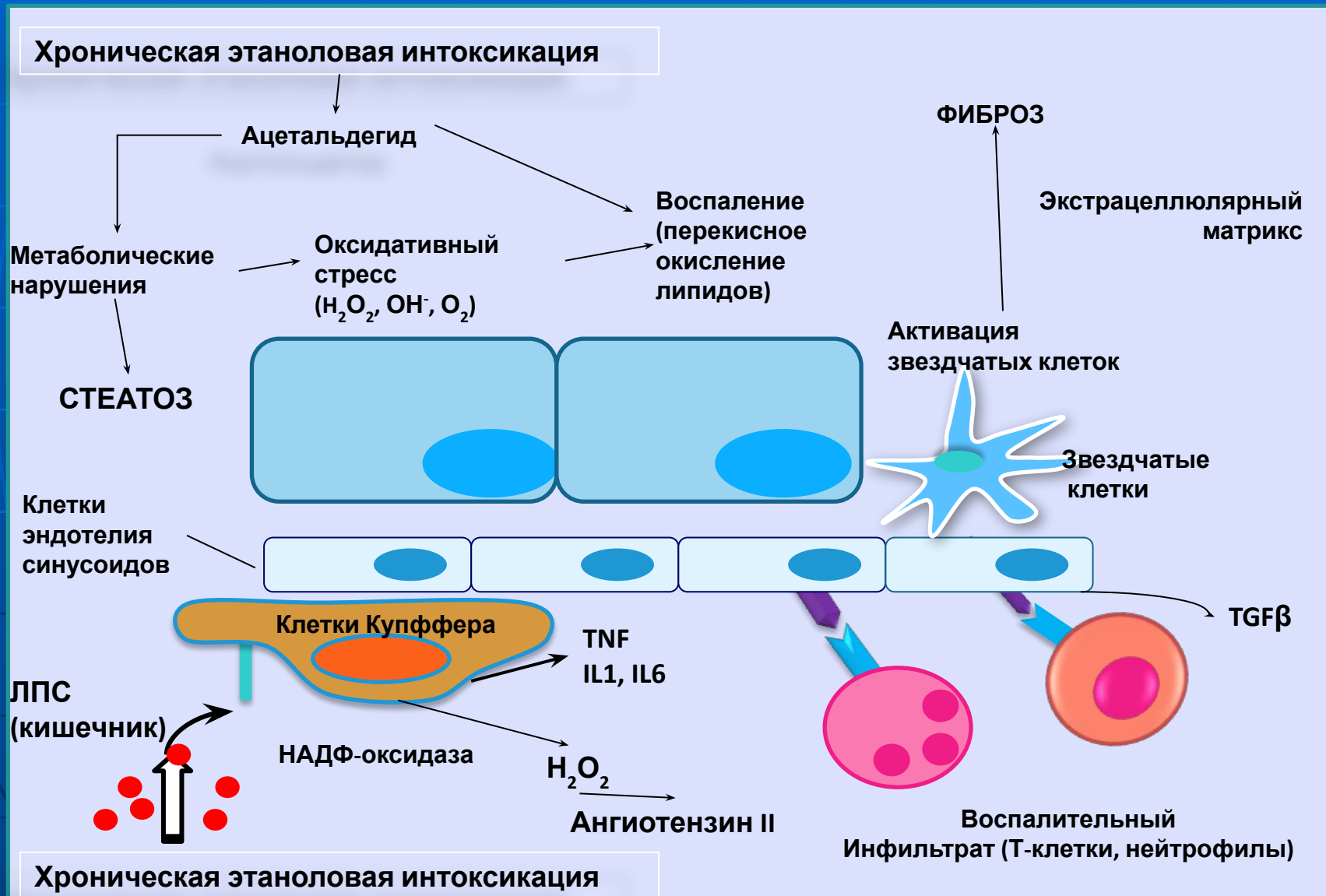


Факторы риска развития АБП

- У женщин риск АБП в 2 раза выше
 - низкая активность желудочной АДГ, повышенная экспрессия CD14 на клетках Купффера, большее содержание жировой ткани, зависимость всасывания алкоголя от фазы цикла
- Употребление пива или крепких напитков по сравнению с вином повышает риск АБП в 2,5 раза
- Ежедневный прием алкоголя по сравнению с употреблением по выходным опаснее в 2,5 раза
- При употреблении 15 и более порций алкоголя в нед риск смерти от болезни печени составляет:
 - 3.16 для лиц с нормальным/пониженным весом
 - 7.01 для лиц с избыточным весом
 - 18.9 для лиц с ожирением

Becker et al. 2002, Hatton et al. 2009 , Barclay et al. 2010

Патогенез АБП



Клинические формы АБП

1. **Стеатоз**
2. **Гепатит**
 - тяжелый
 - средней тяжести
3. **Цирроз**

Диагностика АБП

1. Алкогольный анамнез
2. Оценка динамики на фоне абстиненции
3. Клиническое исследование
4. Лабораторные показатели
5. Гистологическое исследование

Алкогольный анамнез

- ✓ Сбор анамнеза нередко затруднен – сообщаемое количество употребляемого алкоголя может быть меньше реального в десятки раз
- ✓ Во многих случаях требует расспроса родственников пациента
- ✓ Желательно использование специальных анкет

СТИГМЫ алкогольной болезни

- ✓ **Facies alcoholica**
- ✓ **Тремор рук, век, языка**
- ✓ **Атрофия мышц плечевого пояса**
- ✓ **Яркие телеангиэктазии**
- ✓ **Гинекомастия**
- ✓ **Полинейропатия**
- ✓ **Гепатомегалия >> спленомегалия**
- ✓ **Поражение других органов-мишеней**
(поджелудочная железа, сердце, почки, центральная и периферическая нервная система)
- ✓ **Изменения поведения**

Лабораторные показатели

- ✓ Макроцитоз эритроцитов
- ✓ Лейкоцитоз
- ✓ ↑↑↑ γ-ГТ (со *значительным снижением на фоне абстиненции*)
- ✓ ↑ АСТ > ↑ АЛТ
- ✓ ↑ IgA
- ✓ ↑ углеводдефицитного трансферрина (УДТ)

Диагностическая точность лабораторных показателей

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %
АЛТ	35	86
АСТ	50	82
ГГТ	73	75
МСУ	52	85
УДТ	69	92

- ✓ ГГТ обычно >4 ВЛН; снижается при выраженном фиброзе
- ✓ АСТ/АЛТ >2 у 70%
- ✓ Комбинация АЛТ/АСТ, ГГТ, МСУ, IgA, УДТ: чувствительность и специфичность $>90\%$

Признаки тяжелого АГ

✓ Желтуха

✓ Лихорадка

✓ Гепатомегалия

✓ Анорексия

✓ Коагулопатия

✓ Энцефалопатия

✓ Лейкоцитоз

✓ АСТ/АЛТ >2

□ Анамнестические данные:

- употребление больших количеств алкоголя в последнее время
- быстрое ухудшение клинико-лабораторных показателей

Индекс Мэддрей

Дискриминантная функция Maddrey (DF):

$DF = 4,6 \times (\text{ПВпациента} - \text{ПВконтрольное}) +$
сывороточный билирубин в мг%

- ✓ У больных со значением $DF > 32$ вероятность летального исхода во время текущей госпитализации составляет 30-50%
- показатель тяжелого течения АГ

Клинические варианты течения АГ

- ✓ Латентный
- ✓ Желтушный
- ✓ Холестатический
- ✓ Фульминантный

- Часто развивается на фоне цирроза
(*acute-on-chronic liver failure*, острая печеночная недостаточность на фоне хронической)
- Четкая граница между острым и хроническим
алкогольным гепатитом отсутствует, поэтому
для клинициста важно:
 - установить этиологию гепатита
 - определить степень его тяжести

Фатальные осложнения тяжелого АГ – частые и редкие

- ✓ Печеночная недостаточность
- ✓ Бактериальная инфекция
- ✓ Гепаторенальный синдром
- ✓ Другие:
 - кровотечение
 - жировая эмболия
 - кетоацидоз

Отдаленный прогноз при тяжелом алкогольном гепатите

(у выживших без исходного цирроза)

✓ Если бросил пить:

- цирроз у 15-20%
- 2-летняя выживаемость 90%

✓ Если продолжает пить:

- цирроз у 40%
- 2-летняя выживаемость 15%

Классификация тяжести цирроза печени по Чайлду-Пью (Child-Pugh)

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Умеренный	Выраженный/ резистентный
Энцефалопатия	Нет	0-1 стадия	2-4 стадия
Билирубин (мг/дл)	<2,0	2-3	>3,0
Альбумин (г/л)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Протромбиновое время (с)	1-3	4-6	>6,0
Общее количество баллов			Класс
5-6			А
7-9			В
10-15			С

Гистологическая картина АБП

- ✓ Жировая дистрофия
- ✓ Воспалительная инфильтрация со значительной примесью ПЯЛ
- ✓ Перивенулярный фиброз
- ✓ Тельца Мэллори

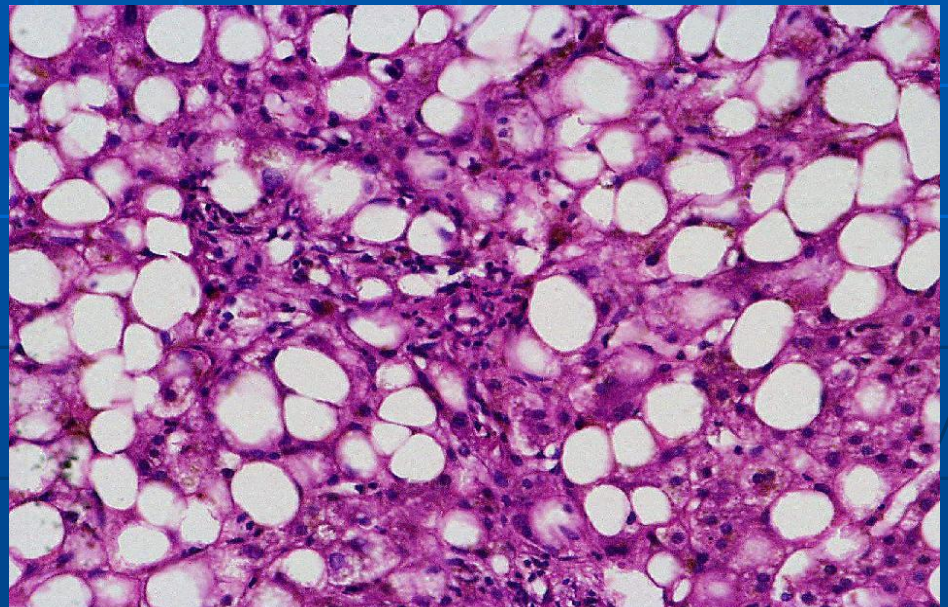


Рис.6-2. Алкогольная болезнь печени (биоптат печени, окраска г/э, х200).
Алкогольный гепатит на фоне диффузного крупнокапельного ожирения гепатоцитов. Фиброз.

Лечение АБП

- Абстиненция
- Средства для лечения зависимости
- Коррекция трофологического статуса
- Преднизолон
- Антицитокиновые препараты
- Гепатопротекторы
- Лечение осложнений
- Трансплантация печени

Рекомендации международных гепатологических ассоциаций по лечению АБП

Любая стадия



- Абстиненция

Гепатит
тяжелого
течения



- Коррекция
трофологического
статуса
- Преднизолон

Декомпенсированный
цирроз



- Лечение
осложнений
- Трансплантация
печени

Средства для лечения алкогольной зависимости

□ Налтрексон

- антагонист опиоидных рецепторов

□ Акампрозат

- блокатор кальциевых каналов в ЦНС; повышает церебральную концентрацию глутамата, таурина и ГАМК

□ Гамма-гидроксибутировая кислота

- алкоголь-миметическое действие

□ Топирамат

- активатор ГАМК-рецепторов

□ Флуоксетин

- селективный ингибитор обратного захвата серотонина

□ Баклофен

- агонист ГАМК-рецепторов; единственный препарат с доказательствами эффективности и безопасности у больных АГ и циррозом

Avanesyan, Runyon 2010; Addolorato 2012

Лечение АБП

Коррекция трофологического статуса

- ✓ Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал в сутки с содержанием белка 1,5 г на 1 кг массы тела
 - при печеночной энцефалопатии ограничение белка только в случае индивидуальной непереносимости!
- ✓ При анорексии – зондовое или парентеральное питание

Лечение АБП

Преднизолон

- ✓ Только при тяжелом АГ ($DF \geq 32$)
- ✓ 40 мг преднизолона *per os* (!) 4-6 нед
- ✓ Выживаемость больных тяжелым АГ в текущую госпитализацию повышается ~ в 2 раза
- ✓ Единственное противопоказание – неконтролируемая бактериальная инфекция

Сывороточный билирубин – важнейший прогностический критерий эффективности терапии

✓ **Снижение билирубина $\geq 25\%$ на 6-9^й день
лечения ГКС**

- летальность на 28^й день 0%
- летальность на 56^й день 11,1%

✓ **Отсутствие снижения билирубина $\geq 25\%$ на
6-9^й день лечения ГКС**

- летальность на 28^й день 36,8%
- летальность на 56^й день 57,9%

Лечение АБП

Антицитокиновые препараты

- ✓ **Инфликсимаб** (человеческие + мышинные антитела к $\text{TNF}\alpha$) и **этанерсепт** (анти- $\text{TNF}\alpha$ + Fc-фрагмент IgG1) – не продемонстрировали достаточный профиль безопасности
- ✓ **Пентоксифиллин** (ингибитор синтеза $\text{TNF}\alpha$) – в дозе 1200 мг/сут снижает вероятность развития ГРС
- влияние на выживаемость (?)

Лечение АБП

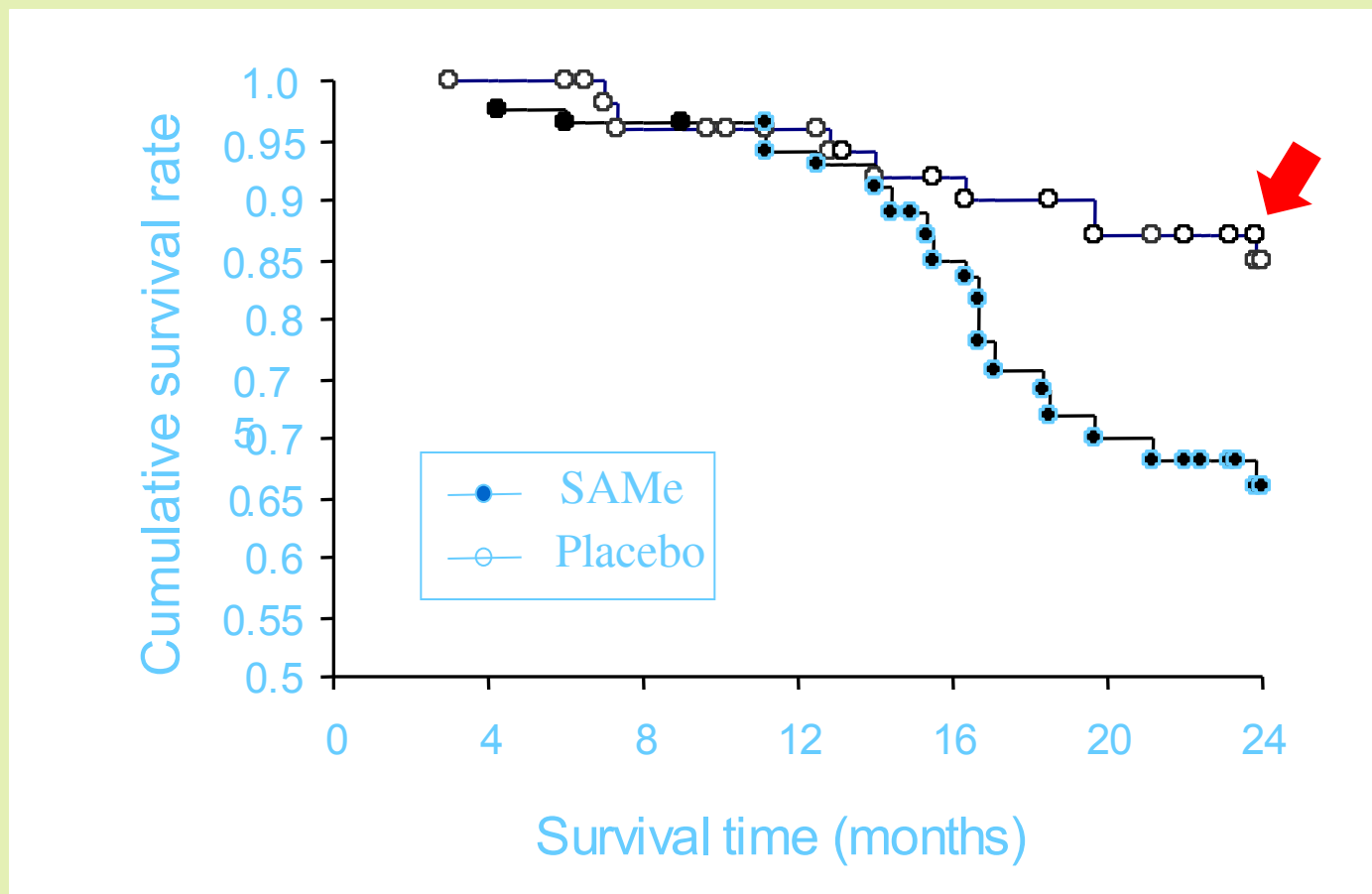
Гепатопротекторы (?)

- ✓ Адеметионин
- ✓ L-орнитин-L-аспартат
- ✓ Глицирризиновая кислота
- ✓ Урсодезоксихолевая кислота...

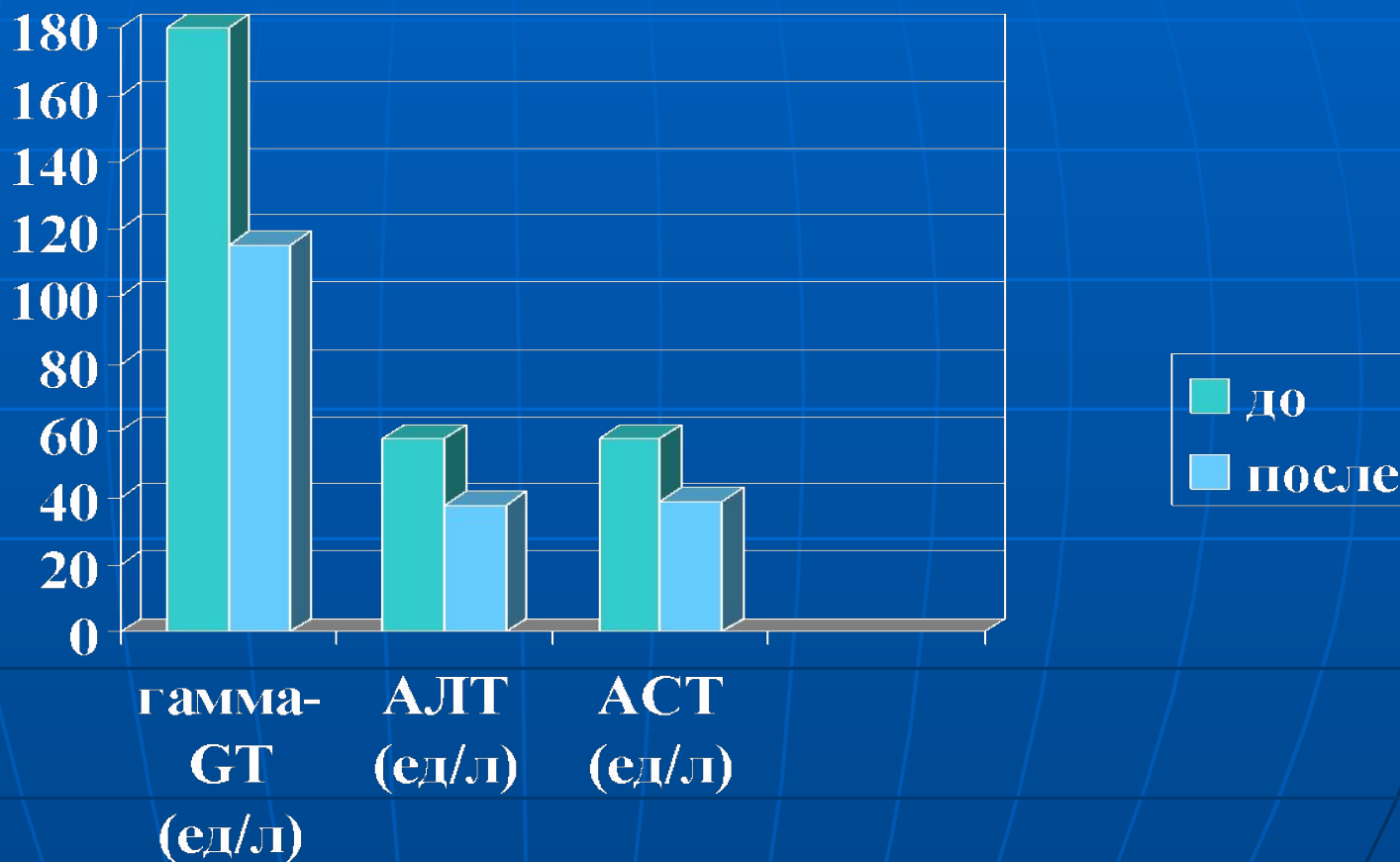
Адеметионин при алкогольном циррозе

- ✓ 123 пациента с алкогольным циррозом
 - 75 чел. – класс А по Чайлду-Пью
 - 40 чел. – класс В по Чайлду-Пью
 - 8 чел. – класс С по Чайлду-Пью (исключены из окончательного анализа)
- ✓ У 84% цирроз подтвержден гистологически
- ✓ Одинаковое количество пациентов в группах продолжали употребление алкоголя
- ✓ 62 пациента получали адеметионин (400 мг 3 р/д *per os*), 61 – плацебо в аналогичной дозировке 2 года

Влияние лечения адеметионином на выживаемость больных алкогольным циррозом



Динамика трансаминаз у больных циррозом печени на фоне перорального применения L-орнитин-L-аспартата



Грюнрайф К., Ламверт-Бауман Дж., 2004

Лечение осложнений

- ✓ **Бактериальные инфекции** – цефотаксим, цефтриаксон; амоксициллин/клавуланат, триметоприм/сульфометоксазол (лечение); норфлоксацин (профилактика)
- ✓ **Асцит** – верошприрон, фуросемид, альбумин; парацентез; TIPS
- ✓ **ВРВ пищевода и желудка** – анаприлин, карведилол; эндоскопическое и хирургическое лечение
- ✓ **Печеночная энцефалопатия** – лактулоза, L-орнитин-L-аспартат
- ✓ **Гепаторенальный синдром** – терлипрессин, альбумин, MARS, трансплантация печени

Медико-социальная экспертиза

- ✓ Показание для направления на МСЭ – цирроз печени
- ✓ Инвалидность:
 - 3-я группа – класс А по Чайлду-Пью
 - 2-я группа – класс В по Чайлду-Пью
 - 1-я группа – класс С по Чайлду-Пью
- ✓ Реабилитация:
 - лечение алкогольной зависимости
 - лечение осложнений

Бо́льная К. Динамика размеров печени на фоне абстиненции и лечения алкогольного гепатита

Сентябрь 2003 г.



Октябрь 2003 г.

