

УДК: 616.36+616.36-002-056.83-07

Алкогольная болезнь печени: чувствительность и специфичность различных диагностических тестов. Критерии диагноза острого алкогольного гепатита

Е.И. Григоренко, Г.И. Гордеева

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, острый алкогольный гепатит, диагностика.

Диагноз алкогольной болезни печени обязательно должен базироваться на двух составляющих:

1. *Этиологической*. Необходимо установить, что заболевание печени у данного пациента вызвано именно злоупотреблением алкоголем.

2. *Клинико-патогенетической*. Требуется установить форму или стадию алкогольной болезни печени, (рис 1) и определить, насколько данная форма заболевания опасна для жизни больного [4,5,8,16].

Диагностика алкогольной болезни печени должна быть комплексной, поскольку нет ни одного патогномичного теста, который позволил бы со 100% вероятностью поставить этот диагноз [1,2].

Комплексная диагностика алкогольной болезни состоит из:

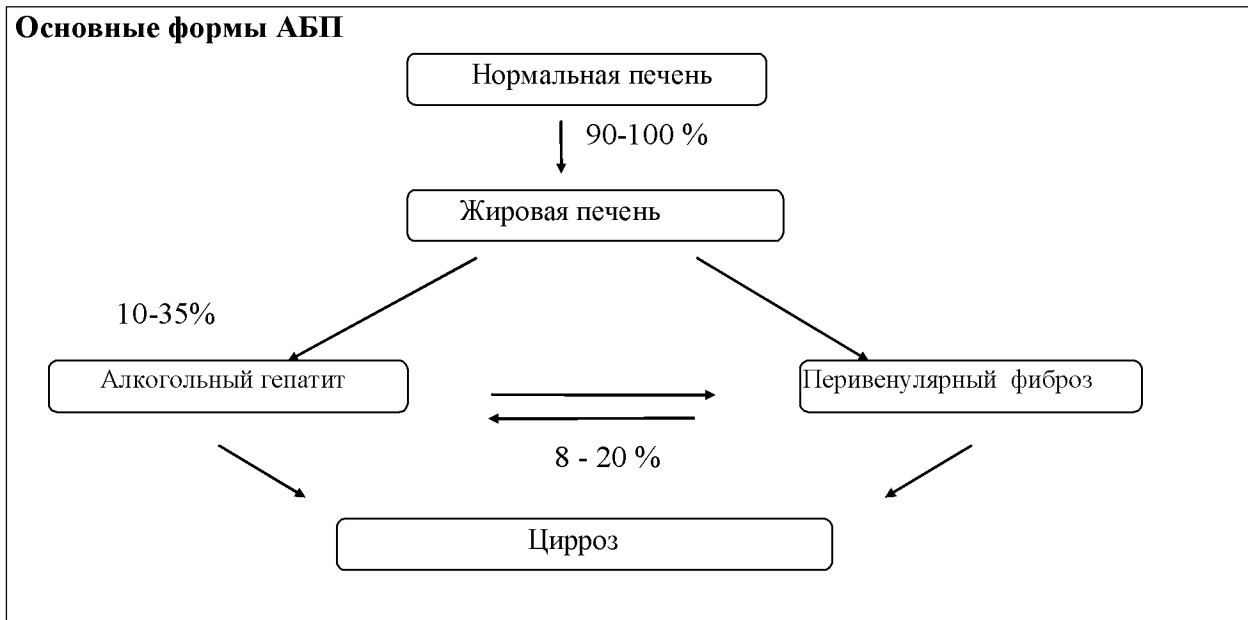
- сбора алкогольного анамнеза
- результатов клинического исследования пациента (выявление стигм алкогольной болезни)
- оценки лабораторных показателей
- оценки динамики течения заболевания на фоне абстиненции
- гистологического исследования (при необходимости).

Алкогольный анамнез. В первую очередь врач должен знать, в каких количествах и как долго пациент употребляет алкоголь. Это очень сложная проблема, т.к. истинную информацию удается получить не всегда. В настоящее время в медицинской литературе появилось понятие о “сообщаемом

количестве алкоголя”, т.е. таком количестве алкоголя, которое больной считает нужным преподнести врачу в качестве реального употребляемого. Однако, это сообщаемое количество алкоголя, как правило, меньше реально в несколько раз. Поэтому для сбора алкогольного анамнеза целесообразно привлекать родственников пациента, а также использовать специальные анкеты (опросники). Врач должен иметь представление об объективных критериях таких понятий, как “алкогольная зависимость” и “злоупотребление алкоголем” [3,9,10].

Критерии алкогольной зависимости

√Алкогольные напитки употребляются пациентом в



больших количествах или более длительный период времени, чем он сам предполагал.

✓У пациента есть постоянное желание употреблять алкоголь (психологическая зависимость) или он делал одну или более безуспешных попыток прекратить прием или контролировать количество употребляемого алкоголя.

✓Большая часть времени пациента тратится на приобретение алкоголя, его употребление и последующее избавление от симптомов его токсического действия.

✓Употребление алкоголя в ситуациях: а) когда может быть опасен для жизни (например при вождении автомобиля) или б) когда это нарушает обязательства пациента перед его близкими или обществом (дома, на работе, в школе).

✓Употребление алкоголя уменьшает или вообще прекращает социальную и профессиональную активность пациента.

✓Продолжение приема алкоголя, несмотря на то, что пациент знает, что его психоло-

гические, бытовые и физические проблемы вызываются или усиливаются алкоголем.

✓Изменение переносимости алкоголя: необходимость заметно увеличить количество алкоголя (минимум на 50%) для достижения желаемого эффекта или, наоборот, переносимость алкоголя резко снижается при употреблении его в прежних дозах.

✓Появление характерных симптомов воздержания от приема алкоголя (абстиненция).

✓Необходимость приема алкоголя для избавления или уменьшения симптомов абстиненции.

Алкогольная зависимость диагностируется на основании трех вышеперечисленных признаков.

Злоупотребление алкоголем можно выявить при наличии одного из двух, перечисленных ниже признаков:

1) употребление алкоголя, несмотря на то, что пациент знает, что его постоянные или повторяющиеся социальные, бытовые, профессиональные, психологические

и физические проблемы вызываются или усиливаются из-за употребления алкоголя;

2) повторное использование алкоголя в ситуациях, когда он может быть опасен для жизни.

Для распознавания скрытой алкогольной зависимости используется CAGE-вопросник, который содержит четыре вопроса. Ответ "да" на два или более вопросов считается позитивным тестом, что свидетельствует о скрытой алкогольной зависимости у данного пациента.

Вопросник CAGE

1. Как Вы относитесь к необходимости прекратить прием алкоголя?

2. Раздражает ли Вас критика окружающих Вашего злоупотребления алкоголем?

3. Испытывали ли Вы когда-либо чувство вины на следующий день после приема алкоголя?

4. Нужно ли Вам выпить утром, чтобы избавиться от похмелья?

Специалистами ВОЗ разработан тест "идентификации расстройств, связанных с употребле-

нием алкоголя". Позитивным тест считается при положительном ответе на 8 вопросов и более из 10.

Идентификация расстройств, связанных с употреблением алкоголя.

Анкета

1. Часто ли Вы употребляете алкоголь?

0 - никогда; 1 - 1 раз в месяц или реже; 2 - 2-4 раза в месяц; 3 - 2-3 раза в неделю; 4 - 4 раза в неделю или чаще.

2. Сколько рюмок алкогольных напитков Вы выпиваете в обычный день?

0 - 1 или 2; 1 - 3 или 4; 2 - 5 или 6; 3 - 7-9; 4 - 10 и более.

3. Часто ли Вы выпиваете 6 рюмок или более за один раз?

0 - никогда; 1 - реже 1 раза в месяц; 2 - каждый месяц; 3 - еженедельно; 4 - ежедневно или практически ежедневно.

4. Сколько раз за прошедший год Вы думали о необходимости прекратить прием алкоголя?

0 - никогда; 1 - реже 1 раза в месяц; 2 - каждый месяц; 3 - еженедельно; 4 - ежедневно или практически ежедневно.

5. Сколько раз за прошедший год Вы не могли выполнить свои повседневные обязанности на следующий день после приема алкоголя?

0 - никогда; 1 - реже 1 раза в месяц; 2 - каждый месяц; 3 - еженедельно; 4 - ежедневно или практически ежедневно.

6. Сколько раз за прошедший год у Вас возникала потребность похмелиться?

0 - никогда; 1 - реже 1 раза в месяц; 2 - каждый месяц; 3 - еженедельно; 4 - ежедневно или практически ежедневно.

7. Сколько раз за прошедший год вы ощущали чувство вины или угрызения совести на следующий день после приема алкоголя?

0 - никогда; 1 - реже 1 раза в месяц; 2 - каждый месяц; 3 - еженедельно; 4 - ежедневно или практически ежедневно.

8. Сколько раз за прошедший

год Вы не могли вспомнить события прошедшего вечера, когда Вы употребляли алкоголь?

0 - никогда; 1 - реже 1 раза в месяц; 2 - каждый месяц; 3 - еженедельно; 4 - ежедневно или практически ежедневно.

9. Получали ли Вы или кто-либо другой травмы или повреждения в состоянии алкогольного опьянения?

0 - нет, 1 - да, но не за прошедший год; 2 - да, в течение прошедшего года.

10. Предлагали ли Вам родственники, друзья или медработники сократить объем и частоту потребления алкоголя?

0 - нет, 1 - да, но не за прошедший год; 2 - да, в течение прошедшего года.

При клиническом исследовании больного необходимо обратить внимание на хорошо известные стигмы алкогольной болезни печени [1,4,9,12].

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

Определение этанола в крови и моче. Является очень точным тестом, но он может использоваться исключительно для диагноза острой алкогольной интоксикации, т.к. этанол в крови и в моче определяется только в течение не-

скольких часов. При исследовании биохимических показателей выявляется повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (γ -ГТ) со значительным снижением ее при динамическом наблюдении за пациентом на фоне абстиненции. Повышается также уровень глутаматгидрогеназы (ГДГ), концентрация аспарагиновой трансаминазы (АСТ) существенно превышает концентрацию аланиновой (АЛТ), повышается уровень иммуноглобулина А. По возможности определяется безуглеводистый (углеводдефицитный, десалинированный) трансферрин [6,16,18].

Лабораторные показатели

- этанол в крови и моче (определяется несколько часов)
- макроцитоз эритроцитов
- лейкоцитоз
- $\uparrow\uparrow\uparrow$ γ -ГТ (со значительным снижением на фоне абстиненции)
- \uparrow ГДГ
- \uparrow АСТ > \uparrow АЛТ
- \uparrow IgA
- \uparrow безуглеводистого (углеводдефицитного, десалинированного) трансферрина

В сложных диагностических случаях выполняется биопсия печени [17,19]. Гистологическая картина демонстрирует достаточно характерные, но опять же не патогномичные признаки алкогольного поражения печени: баллонная жировая дистрофия, воспалительная инфильтрация со значительной примесью полиморфноядерных лейкоцитов, перивенулярный фиброз. Иногда (особенно в случаях употребления алкоголя незадолго до биопсии) удается обнаружить тельца Маллори, которые при окраске гематоксилином и эозином представляют собой пурпурно-красные цитопериатические включения, состоящие из скопления деполимеризованного тубулина микротрубочек [4,7,13].

Таким образом, имеется ори-

ентировочный набор диагностических тестов для обнаружения алкогольной болезни печени. Однако, особый интерес представляет количественная оценка чувствительности и специфичности перечисленных ранее показателей.

Средний объем эритроцитов - единственный из всех показателей клинического исследования крови, который вошел в авторитетные зарубежные руководства в качестве одного из критериев алкогольного поражения печени [18]. Увеличение среднего объема эритроцитов более 95 мкм³ может указывать на злоупотребление алкоголем, при этом чувствительность этого теста составляет 65-73%, специфичность - 90-95%. Естественно, требуется исключение других причин увеличения объема эритроцитов, например, анемии Аддисона-Бирмера. В качестве патогенетических факторов рассматриваются токсическое действие этанола на эритропоэз и нарушение всасывания как фолиевой кислоты, так и витамина В 12.

Лейкоцитоз. Лейкоцитоз у больных алкогольным поражением печени (в первую очередь острым алкогольным гепатитом) может быть как со сдвигом влево, так и без него. При этом отсутствие сдвига влево обусловлено, вероятно, токсическим действием этанола на костный мозг. Лейкоцитоз наиболее выражен при остром алкогольном гепатите и может достигать 40-50 тыс. в мкл., т.е. приближаться по своим значениям к лейкомоидной реакции. В качестве патогенетических факторов рассматривается в первую очередь гиперпродукция цитокинов, преимущественно TNF α и IL-8. Однако, при интерпретации лейкоцитоза всегда необходимо помнить о возможности развития бактериальных инфекций. Инфекционные осложнения при остром алкогольном гепатите занимают 1-2 место среди причин смерти таких

пациентов, поэтому наличие лейкоцитоза со сдвигом или без сдвига влево не должно автоматически приписываться естественному клиническому течению острого алкогольного гепатита. Требуется тщательный поиск бактериальных инфекций, в первую очередь спонтанного бактериального перитонита, пневмонии и мочевого инфицирования [2,14,15].

Гамма-глутамилтранспептидаза локализуется как в гепатоцитах, так и в холангиоцитах. Повышение ее активности отражает регулярное употребление алкоголя в значительных количествах (у 29-90% алкоголиков). Повышение активности γ -ГТ отражает злоупотребление алкоголем, а не алкогольную болезнь печени как таковую. При алкогольной болезни печени чувствительность данного показателя составляет всего лишь около 55%; вместе с тем специфичность его достаточно высока - 85%. Период полужизни γ -ГТ достигает 26 дней.

При холестазах γ -ГТ повышается вместе с щелочной фосфатазой. Кроме того, изолированное ее повышение может отражать усиленную регенерацию гепатоцитов [2,16].

Глутаматдегидрогеназа относительно редко определяется в рутинной клинической практике. Этот фермент локализуется преимущественно в митохондриях гепатоцитов, при этом концентрация его выше в центролобулярной зоне, где и происходят основные драматические события при алкогольном поражении печени. В качестве скринингового маркера алкогольной болезни печени ГДГ не подходит, потому что ее чувствительность составляет всего лишь 47%. Вместе с тем ее целесообразно определять в совокупности с другими маркерами, а также для выявления острого злоупотребления алкоголем.

Аспарагиновая трансаминаза (АСТ, GOT). 80% аспарагино-

вой трансаминазы локализуется в митохондриях (мАСТ), и только 20% - в цитоплазме гепатоцитов (цитоплазматическая фракция - цАСТ). При алкогольной болезни печени отношение АСТ к АЛТ (коэффициент Де-Ритиса) превышает 2 за счет преобладания активности АСТ. Положительная прогностическая значимость соотношения митохондриальной и цитоплазматической фракций АСТ составляет около 90, но эти исследования в рутинной клинической практике не используют.

Почему при алкогольном поражении печени АЛТ повышается обычно существенно меньше по сравнению с АСТ, а иногда остается в пределах нормальных значений? Во-первых, это обусловлено преимущественным поражением при злоупотреблении алкоголем митохондрий, где локализуется аспарагиновая трансаминаза, а не аланиновая. Кроме того, одним из объяснений может быть дефицит пиридоксальфосфата - активной формы витамина В 6 за счет чего нарушается синтез АЛТ [6,14,16].

Безуглеводистый трансферрин. К сожалению, в Украине определение этого очень важного показателя пока не доступно. Безуглеводистый трансферрин образуется в результате нарушения связывания трансферрина с сиаловыми кислотами, нейтральной галактозой и N-ацетилглюкозамином. Его сывороточная концентрация повышается при употреблении алкоголя не менее 50-80 г в день на протяжении по крайней мере 7 дней. Чувствительность этого показателя относительно невелика - 69-91%, однако специфичность приближается к 100%. Единичные ложноположительные результаты описаны при первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите. Время полужизни его составляет около 14 дней, после чего его прогностическая значимость прогрессивно падает [20].

Дополнительные критерии также могут использоваться. В качестве маркеров диагностики алкогольного поражения печени, могут использоваться также дополнительные критерии (но только в комплексе с рассмотренными выше). К дополнительным критериям относятся:

√ Повышение концентрации сывороточного иммуноглобулина А. Его значение ограничивает зависимость концентрации от тяжести поражения печени и других органов

√ Повышение ЛПВП-холестерина и аполипопротеина А II (концентрация последнего также зависит от тяжести поражения печени и быстро нормализуется в те-

приведенные критерии. К сожалению, острый алкогольный гепатит не имеет своих четких критериев диагностики в отличие, например, от аутоиммунного гепатита, где в распоряжении врача имеется бальная система диагностики, позволяющая "высчитать" диагноз по относительно простым клинико-лабораторным тестам.

Критерии диагноза острого алкогольного гепатита:

- √ лихорадка
- √ гепатомегалия
- √ желтуха

роз, а обычно острый алкогольный гепатит развивается именно на цирротическом фоне, нужно учитывать быстрое (иногда драматическое) ухудшение клинико-лабораторных показателей по сравнению с исходными данными. При появлении или усилении фоновой печеночной энцефалопатии острый алкогольный гепатит всегда должен рассматриваться как тяжелый [2, 14].

Поставить диагноз острого алкогольного гепатита - это только часть задачи. Не менее важно установить тяжесть его течения, т.к. диагностика тяжелого острого гепатита определяет прогноз данного пациента и диктует необходимость проведения антицито-

Рис. 2.

Дискриминантная функция Maddrey (DF):

$DF = 4,6 * (ПВ \text{ пациента} - ПВ \text{ контрольное}) + \text{сывороточный билирубин в мг \%}$

чение нескольких дней при абстиненции)

√ Повышение бета-гексоамидазы. Редко определяется в клинике. Ее концентрация также зависит от поражения печени и других органов

√ Повышение уровня проколлаген-III пептида и аполипопротеина I - неинвазивных маркеров фиброза, указывающих на прогрессирование алкогольного поражения печени, причем именно для алкогольной болезни печени продемонстрирована их корреляция с гистологической степенью фиброза.

Острый алкогольный гепатит

- это форма алкогольной болезни печени, которая имеет важнейшее клиническое значение. Для диагностики острого алкогольного гепатита врач должен ориентироваться и на динамику течения заболевания, и на личный клинический опыт, учитывая все ниже-

- √ анорексия
- √ коагулопатия
- √ энцефалопатия
- √ лейкоцитоз
- √ преимущественное повышение аспарагиновой трансаминазы; ее активность должна быть минимум в 2 раза выше, чем аламинной [2, 25].

Каждый из этих критериев в отдельности не представляет большой диагностической ценности. Например, энцефалопатия при злоупотреблении алкоголем может быть и печеночной, и смешанной (алкогольной, а иногда и посттравматической) [2, 14, 20]. Поэтому все критерии должны учитываться в комплексе. Кроме того, необходимо учитывать анамнестические данные. Острый алкогольный гепатит развивается на фоне тяжелого запоя, т.е. важно выявить употребление большого количества алкоголя в последнее время на протяжении достаточного продолжительного времени. Если у больного имеется фоновый цир-

киновой терапии [23, 24].

Для диагностики прогноза тяжелого острого алкогольного гепатита используется популярный на Западе критерий (дискриминантная функция, DF) Мэддрей, который постепенно входит в практику и отечественных медицинских учреждений [2, 5]. Для его вычисления требуется определение протромбинового времени (а не индекса). (Рис 2)

У больных с показателем дискриминантной функции Мэддрей более 32 вероятность летального исхода во время текущей госпитализации составляет приблизительно 50%. При отсутствии противопоказаний таким пациентам должны назначаться кортикостероиды, антицитокиновые препараты (инфликсимаб, пентоксифиллин) [2, 5, 11, 23].

Выводы

■ Диагностика алкогольной болезни печени должна быть комплексной и обязательно включать

сбор анамнеза, клиническое исследование больного, определение лабораторных показателей, а в сложных диагностических случаях - гистологическое исследование печени.

■ Любой лабораторный маркер алкогольной болезни печени отражает в первую очередь факт злоупотребления алкоголем (обычно недавнего), а не алкогольное поражение печени.

■ Ни одни из лабораторных и гистологических показателей не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью для алкогольной болезни печени, в связи с чем исследовать и оценивать их в клинической практике необходимо в совокупности.

■ Следует учитывать возможность наличия нескольких факторов поражения печени у одного больного.

Литература

1. Алкогольная болезнь печени (по материалам круглого стола). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии.* - 1993. - 1(2). - С. 6-11
2. Буеверов А.О., Маевская М.В. Принципы патогенетического лечения острого алкогольного гепатита // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* - 2004. - № 5. - С. 2-7
3. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // *Бол. орг. пищевар.* - 2001. - № 1. - С. 14-18
4. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общие патогенетические и клинические аспекты // *Клинико-эпидемиологические и*

этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения. - *Красноярск, 15-16 мая 2003 г.* - С. 7-13

5. Буеверов О.А. Урсодезоксихолиевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* - 2004. - № 1. - С. 15-20

6. Грошкин И.Н. Возможные механизмы увеличения активности некоторых трансфераз при алкоголизме // *Журн. неврол. и психиатри.* - 2002. - № 7. - С. 67-69

7. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. - К., 1999. - 321 с.

8. Зейтц Г. Алкогольная болезнь печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 2001. - № 4. - С. 62-63

9. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // *Consilium medicum.* - 2003. - Т.3, № 6. - С. 256-260

10. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* - 2001. - № 2. - С. 4-8

11. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 2003. - Т. 13, № 6. - С. 65-68

12. Махов В.М. Алкогольная болезнь печени и поджелудочной железы // *Практикующий врач.* - 2004. - № 1. - С. 22-26

13. Пехташев С.Г., А.П. Васильев, Н.П. Потехин, В.Н. Ардашев, А.И. Хазанов К вопросу о клинических особенностях тяжелых форм острого алкогольного гепатита // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 2002. - № 2. - С. 61-65

14. Передерій В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб: В 2-х томах. - К. Ю 1998. - 545 с.

15. Степанов Ю.М., Кононов И.Н. Алкогольная болезнь печени: клиника, диагностика, лечение // *Ліки України.* - 2004. - № 9(86): - С. 52-56

16. Хазанов А.И. К вопросу о функциональных пробах печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 1998. - № 5. - С. 29-34

17. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 2002. - № 2. - С. 6-15

18. Шерлок М., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. - М., 1999. - 900 с.

19. Шуппан Д. Фиброз печени: патогенез, диагностика, лечение // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 2001. - № 4. - С. 72-74

20. Farren C.K., Tipton K.F. Trait markers for alcoholism: clinical utility // *Alcohol and alcoholism.* - 1999. - Vol. 34, № 5. - P. 649-665

21. M.K. Khan, I. Thomas, K. Byth et al // How much does alcohol contribute variability of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C? *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1998. - Vol. 13, № 14. - P. 419-426

22. Lieber C.S. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatment // *J. Hepatol.* - 2002. - Vol. 24. - P. 141-147

23. Stiekel F., Seiz H.K., Hahn E.G., Schuppan D. Alcoholic and liver disease - established treatment and new therapeutic approaches // *Z. Gastroenterol.* - 2003 / - Vol. 41 / - P. 333-342

24. R.F. Anton, R.I. Stout, J.S. Roberts, R.P. Allen // The effect drinking intensity and frequency on serum carbohydrate deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase levels in outpatient alcoholics // *Alcohol Clin. Exp. Res.* - 1998. - Vol/ 22, № 7. - P. 1456-1462

25. Tilg H., Kaser A. Management of acute alcoholic hepatitis // *Prevention and Intervention in Liver Disease: IASL-EASL Postgraduate Course.* - Madrid, 2002. - P. 28-37

Алкогольна хвороба печінки: чутливість та специфічність різноманітних діагностичних тестів. Критерії діагнозу гострого алкогольного гепатиту

О.І. Григоренко, Г.І. Гордєєва

В статті представлені критерії комплексної діагностики алкогольної хвороби печінки, наданий аналіз чутливості і специфічності головних лабораторних показників і даних гістологічного обстеження біоптатів печінки. При визначенні тяжкості перебігу гострого алкогольного гепатиту пропонується використання індексу Медрея.

Alcohol liver disease: different diagnostic tests sensitivity and specificity. Acute alcohol hepatitis diagnostics criteria

E.I. Grigorenko, G.I. Gordeeva

The article regards criteria of combined diagnosis of alcohol liver disease, different diagnostic tests sensitivity, specificity, as well as main laboratory and histology findings have been analyzed. A Maddrey index is recommended as diagnose criterion of acute alcohol hepatitis severity.