

УДК 616.36+613.816

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОГНОЗА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© В.Б. Лифшиц, Е.А. Симонова, С.В. Шутова, В.Н. Чичук

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени; лабораторные маркеры; прогнозирование.

Моделирование прогноза течения алкогольной болезни печени не разработано. Незначительное число исследований посвящено возможности использования лабораторных методов. Прогностическая значимость сывороточных маркеров фиброзирования печени касается только цирроза. В то же время результаты лечения определяются своевременным установлением стадии заболевания.

По клинической классификации в структуре алкогольной болезни печени (АБП) выделяют три основные формы (клинико-морфологические варианты), которые являются ее последовательными стадиями: стеатоз печени, хронический гепатит (стеатогепатит) и цирроз печени (ЦП).

Стеатоз (жировой гепатоз) представляет собой начальную стадию АБП и наблюдается у 60–100 % людей, злоупотребляющих алкоголем [1], а по данным биопсии печени, – лишь в 32 % случаев [2]. Это ранняя и обратимая (при условии прекращения приема спиртного) стадия алкогольного поражения печени. При продолжении злоупотребления алкоголем у генетически предрасположенных людей стеатоз прогрессирует в стеатогепатит (хронический алкогольный гепатит).

При этом тяжелое поражение печени (стеатогепатит, цирроз) развивается лишь у немногих людей, злоупотребляющих спиртным, по разным данным, в 8–15 % случаев [3]. При наблюдении в течение 12,7 лет за пациентами с алкогольным стеатозом, подтвержденным морфологически, формирование цирроза отмечено у 22 % [4]. Таким образом, частота алкогольных циррозов не соответствует относительно высокой распространенности неблагоприятно протекающего алкоголизма [5]. Кроме того, больные циррозом попадают в поле зрения врача именно на этой терминальной стадии, что объясняется как многолетним бессимптомным течением алкогольных поражений печени, так и отсутствием их специфических маркеров (в отличие, например, от вирусных гепатитов).

Особая форма – острый алкогольный гепатит (ОАГ), который может развиваться на любой стадии АБП после употребления больших доз спиртного, характеризуется яркой клинической картиной (желтушная или холестатическая формы), встречается у 10–20 % злоупотребляющих алкоголем [6; 7] и сопровождается высокой смертностью.

Было предложено для оценки смертности или выживаемости при ОАГ и ЦП (любой этиологии, включая и алкогольную) несколько простых моделей (индексов и шкал).

Одна из первых и наиболее известных при ОАГ – индекс Мэддрея (Maddrey Discriminant Function), кото-

рый был предложен для оценки эффективности кортикостероидной терапии и рассчитывается на основании двух показателей – билирубина сыворотки крови и протромбинового времени (ПВ) – по формуле $4,6 \times (\text{ПВ больного} - \text{ПВ контроль}) + \text{билирубин сыворотки (мг\%)}$. Так показано, что у пациентов с индексом Мэддрея более 32 единиц летальность составляет 35–60 % [8], особенно при наличии признаков печеночной энцефалопатии. Авторы относят также к независимым прогностическим факторам возраст пациентов и креатинин сыворотки. Особое значение прогностической шкалы Мэддрея видят не только в определении тяжелого течения ОАГ и краткосрочной летальности (менее 1 месяца госпитализации), но также в выборе соответствующей кортикостероидной терапии [9]. Однако некоторые исследователи указывают на значительную летальность пациентов с индексом Мэддрея ниже 32 единиц и «низкую специфичность теста» [10].

В последние годы для оценки тяжести и прогноза ОАГ применяется также индекс MELD (Mayo End-stage Liver Disease) – модель терминальной стадии болезни печени [11]. MELD (в баллах) рассчитывается по формуле: $10x (0,957x \log[\text{креатинин мг/дл}] + 0,378x \log[\text{протромбиновое время}]) + 0,643x \text{ этиология цирроза}$ [0 – алкоголь, 1 – другая этиология]. Показано, что при сумме баллов до 40 продолжительность жизни ограничивается 3 месяцами. Ряд авторов при сравнении индексов Мэддрея и MELD установил их эквивалентность при прогнозе 30–90-дневной летальности у больных с ОАГ [11]. Только одно наблюдение нашло MELD более прогностически значимым в определении выживаемости пациентов после первой недели госпитализации [12].

Учитывая низкую специфичность индекса Мэддрея и трудность определения оптимальной точки отсчета MELD, предложили использовать шкалу Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score) [13], которая рассчитывается на основании возраста больного, показателей мочевины и билирубина сыворотки крови, протромбинового времени и количества лейкоцитов периферической крови (табл. 1). Индекс Глазго более 9 баллов указывает на плохой прогноз. Отмечается более высокая прогностическая достоверность шкалы GAHS при летальности пациентов с ОАГ [14].

Таблица 1

Шкала Глазго для оценки прогноза
острого алкогольного гепатита

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, лет	< 50	≥ 50	
Лейкоциты, 10/л	< 15	≥ 15	
Мочевина, моль/л	< 5	≥ 5	
Протромбиновое время, пациент/контроль	< 1,5	1,5–2,0	> 2,0
Билирубин, ммоль/л	< 125	125–250	> 250

В настоящее время подчеркивается необходимость тщательного прогноза ОАГ с применением шкал Maddrey или MELD или GANHS для подбора наиболее эффективной терапии. Согласно данным [15], снижение сывороточного билирубина демонстрирует успешность лечения и прогноза. Так, пациенты с ОАГ, у которых не наблюдается уменьшение этого показателя через одну неделю, имеют риск смерти в течение 6 месяцев более 50 %.

Разработана также балльная оценка клинических симптомов, позволяющая установить степень тяжести цирроза – шкала (классификация) Чайльда–Пью (A. Child, R.H. Pugh), которая еще ранее, чем MELD, была предложена для определения выживаемости больных ЦП при шунтировании портальной гипертензии. Согласно данной шкале, различным уровням сывороточного билирубина, альбумина и протромбинового времени, а также имеющимся печеночной энцефалопатии и асцитом придают определенные числовые значения (табл. 2). Этот способ оценки тяжести заболевания и состояния больного нашел широкое применение в клинике, высоко коррелируя с показателями выживаемости пациентов.

В последние годы при циррозе в качестве прогностического индикатора MELD приходит на смену шкале Child–Pugh [16]. Так, китайские авторы предлагают пользоваться индексом MELD для прогноза у больных ЦП и проводят сравнение со шкалой Child–Pugh, в т. ч. и при подготовке к трансплантации печени [17]. Другие исследователи считают, что MELD – индикатор прогноза ЦП, хотя отмечают его прогностическое сходство с классификацией Child–Pugh [18]. В Индии также нашли высокую корреляцию ($r = 0,98$) между индексом MELD и шкалой Child–Pugh [19].

С другой стороны, некоторые авторы используют шкалу Child–Pugh для прогнозирования исходов ОАГ.

Так, [12] отмечали, что и эта модель и индекс Maddrey по достоверности прогноза госпитальной смертности в первую неделю ОАГ значительно уступают MELD. Однако [20] нашли, что шкала Child–Pugh и индекс Меддрей коррелировали с 90-дневной летальностью больных ОАГ, а индекс MELD – нет.

По мнению [14], дальнейшее усовершенствование системы шкал (индексов) позволит наилучшим образом идентифицировать пациентов, отвечающих на лечение, минимизировать риск побочных эффектов терапии и максимально увеличить выживаемость при ОАГ.

Ряд авторов предпринял анализ отдельных критериев (лабораторных показателей) или их совокупностей, которые могли бы детерминировать прогноз ОАГ, в основном сводящийся к определению летальности. В исследовании [21] было показано, что измерение печеночного венозного давления дает важную информацию для прогноза госпитальной смертности больных ОАГ и сравнимо с MELD. Так, [22] нашли некоторые отличия в группе умерших от ОАГ пациентов по сравнению с выжившими: их возраст был старше, лейкоцитоз – выше, эритропения – значительнее и протромбиновое время – больше.

Незначительное число наблюдений посвящено лабораторному прогнозу не ОАГ, а других вариантов АБП. Так, японские авторы [23], рассматривая прием этанола как важнейший фактор прогрессирования АБП, на основании снижения γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) после госпитализации пациентов (следовательно, абстиненции) считают, что этот показатель может быть использован в прогнозировании заболевания. Только на основании изучения литературы [24] пришли к выводу, что традиционно используемые в качестве индикаторов злоупотребления алкоголем печеночные энзимы: γ -глутамилтрансфераза (ГГТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ) – могут быть полезны для мониторинга потребления этанола, выполнения пациентами лечения и прогноза смертности у них при патологии печени.

Было предложено рассматривать концентрацию сывороточного цитокина в качестве прогностического фактора у пациентов с АБП [25]. Авторы нашли, что высокое содержание IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке коррелирует с плохим прогнозом при циррозе (33 % больных с самым высоким уровнем цитокинов умерли). В качестве индикатора неблагоприятного прогноза при алкогольном циррозе печени [26] предлагают использовать нарастание макроцитоза эритроцитов. Однако они тут же приводят доводы о неточности такого прогностического показателя в связи с возможностью других этиологических причин анемического синдрома с макроцитозом.

Таблица 2

Определение степени тяжести ЦП: индекс Child–Pugh

Балл	Билирубин, мг%	Альбумин, г%	Протромбиновое время, с (протромбиновый индекс)	Печеночная энцефалопатия	Асцит
1	< 2	> 3,5	1–4 (80–60)	Нет	Нет
2	2–3	2,8–3,5	4–6 (60–40)	I–II	Эпизодически
3	> 3	< 2,8	> 6 (< 40)	III–IV	Рефрактерный

Примечание. Классы по Child: А – от 5 до 6; В – от 7 до 9; С – > 9 баллов.

В последние несколько лет ряд исследователей предлагают прогнозировать развитие цирроза при АБП с помощью лабораторных тестов фиброзогенеза. В качестве такого маркера рассматривается концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке, которая коррелирует с гистологическим фиброзированием при прогрессировании АБП [27]. По мнению [28], при оценке прогноза АБП сывороточная концентрация гиалуроновой кислоты может быть полезна в мониторинговании фиброза печени, в уменьшении потребности в повторных биопсиях и при наличии противопоказаний к ним. Авторы признают, что за таким неинвазивным исследованием будущее, но в настоящее время это не заменяет биопсию печени и может рассматриваться как метод выбора при АБП.

Помимо гиалуроновой кислоты, [29] указывают также на значение и других сывороточных маркеров предрасположенности к фиброзу у пациентов с прецирротическим алкогольным поражением печени: тканевой ингибитор матрикса металлопротеиназы, пропептид коллагена III типа, матрикс металлопротеиназы, тенацин, ламинин. Однако авторы отмечают, что только дальнейшие исследования выделяют лучшие маркеры или их комбинации в определении стадии фиброза, на которые, возможно, влияет метаболизм этанола, а пока они имеют ограниченное применение в диагностике по сравнению с биопсией печени. С ними соглашаются и [26], отмечая, что подобные лабораторные тесты слежения за фиброзированием могут рассматриваться как скрининговые и при отрицательном результате большое количество пациентов с заболеваниями печени может избежать следующего диагностического этапа – биопсии. В то же время [30] считают, что лучшие диагностические результаты будут достигнуты при комбинации неинвазивных маркеров фиброза. Авторы предсказывают 90–95 % диагностическую достоверность этих методов со значительным снижением потребности в биопсии печени. По их мнению, именно такие маркеры фиброзогенеза в будущем будут наиболее востребованы в клиническом наблюдении пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Таким образом, в настоящее время вопросы прогнозирования возможности наступления последовательных стадий (прогрессирования) АБП у определенного пациента в доступной литературе не освещаются. Направлением индивидуального прогнозирования летальности при ОАГ и ЦП является использование простых индексов и шкал (индекс Мэддрей, шкалы MELD и Глазго, классификация Чайльд-Пью). Также в нескольких работах приводится анализ отдельных биохимических показателей, которые могли бы детерминировать смертность при ОАГ. Только незначительное число исследований посвящено лабораторному прогнозу не ОАГ, а других вариантов АБП, например, ЦП. Существующие способы лабораторного анализа сыворотки крови не позволяют выявить лиц с риском развития прогрессирующего фиброза. Однако последние наблюдения свидетельствуют о том, что исследование нескольких маркеров в одной и той же пробе сыворотки позволяет с большей вероятностью дифференцировать минимальные изменения печени от выраженного фиброза. По предварительным данным, суммарная оценка полученных данных позволяет дифференцировать начальные стадии фиброза от поздних, но не вы-

являет различий в промежуточных стадиях. Поэтому обсуждаемая в современной литературе прогностическая значимость сывороточных маркеров фиброирования печени касается только последней прецирротической (цирротической) стадии АБП и не может являться полноценным методом прогноза течения заболевания.

Следовательно, проблема прогнозирования течения АБП от стеатоза через стеатогепатит до цирроза у конкретного пациента, продолжающего злоупотреблять алкоголем, не разработана. Фактически в настоящее время отсутствует прогностическая оценка цепочки возникновения и прогрессирования АБП (здоровая печень – стеатоз – стеатогепатит – цирроз). В то же время достижение желаемых результатов лечения при АБП во многом определяется своевременным установлением стадии заболевания [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Буевров А.О., Маевская М.В. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2005. № 5. С. 8-13.
2. Алятин Ю.С., Турьянов М.Х. Алкогольное поражение печени: дифференциальная диагностика с вирусными гепатитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. № 1. С. 58-63.
3. Risk factors for alcoholic liver disease in China / X.L. Lu, J.Y. Luo, M. Tao et al. // World J. Gastroenterol. 2004. V. 10. № 16. P. 2423-2426; Review article: alcoholic liver disease – pathophysiological aspects and risk factors / A. Gramenzi, F. Caputo, M. Biselli et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. V. 24. № 8. P. 1151-1161.
4. Histological characteristics and prognosis in patients with fatty liver / S. Dam-Larsen, M.B. Franzmann, P. Christoffersen et al. // Scand. J. Gastroenterol. 2005. V. 40. № 4. P. 460-467.
5. Алкогольное поражение печени / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков, Е.В. Волчкова, Т.Н. Лопаткина // Медицина критических состояний. 2005. № 2. С. 22-28.
6. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. 4-е изд. перераб. и доп. М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2005. 768 с.
7. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH / P. Mathurin, C.L. Mendenhall, R.L. Carithers et al. // J. Hepatol. 2008. V. 36. № 4. P. 547-548.
8. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis / P.S. Haber, R. Warner, D. Seth et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2003. V. 18. № 12. P. 1332-1344.
9. Sass D.A., Shaikh O.S. Alcoholic hepatitis // Clin. Liver Dis. 2006. V. 10. № 2. P. 219-237.
10. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis / K. Kulkarni, T. Tran, M. Medrano et al. // J. Clin. Gastroenterol. 2004. V. 38. P. 453-459.
11. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis / W. Dunn, L.H. Jamil, L.S. Brown et al. // Hepatol. 2005. V. 41. № 2. P. 353-358.
12. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis / W. Srikureja, N.L. Kyulo, B.A. Runyon, K.Q. Hu // J. Hepatol. 2005. V. 42. P. 700-706.
13. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score / E.H. Forrest, C.D. Evans, S. Stewart et al. // Gut. 2005. V. 54. P. 1174-1179.
14. Rongey C., Kaplowitz N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis // World J. Gastroenterol. 2006. V. 12. № 43. P. 6909-6921.
15. Maher J.J. Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis // Curr. Gastroenterol. Rep. 2007. V. 9. № 1. P. 39-46.
16. Kalaitzakis E., Wallskog J. Abstinence in patients with alcoholic liver cirrhosis: a follow-up study // Hepatol. Res. 2008. № 5.
17. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis / T.I. Huo, H.C. Lin, J.C. Wu et al. // Liver Transpl. 2006. V. 12. № 1. P. 65-71.
18. The prognostic value of end-stage liver disease model in liver cirrhosis / J.Y. Zhang, F.K. Zhang, B.E. Wang et al. // Zhonghua Neu Ke Za Zhi. 2005. V. 44. № 11. P. 822-824.

19. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: an Indian experience / P. Mishra, N. Desai, J. Alexander et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. V. 22. № 2. P. 1232-1235.
20. Comparison of model for end-stage liver disease score with discriminant function and Child-Turcotte-Pugh scores for predicting short-term mortality in Korean patients with alcoholic hepatitis / J.Y. Jeong, J.H. Sohn, B.K. Son et al. // *Korean J. Gastroenterol.* 2007. V. 49. № 2. P. 93-99.
21. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis / D. Rincon, O. Lo Iacono, C. Ripoll et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. V. 25. № 7. P. 841-848.
22. Horie Y., Ishii H., Hibi T. Severe alcoholic hepatitis in Japan: prognosis and therapy // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005. V. 29. Suppl. 12. S. 251-258.
23. Studies on the mode of progression of alcoholic liver disease / N. Yoshida, T. Hatori, Y. Ueno et al. // *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison.* 1991. V. 26. № 6. P. 531-543.
24. Traditional markers of excessive alcohol use / K.M. Conigrave, P. Davies, P. Haber, J.B. Whitfield J.B. // *Addiction.* 2003. V. 98. Suppl. 2. P. 31-43.
25. Serum cytokine concentration as prognostic factor in patients with alcoholic liver disease / I. Michalska, M. Szczepanek, D. Cibor et al. // *Przegl. Lek.* 2006. V. 63. № 5. P. 249-252.
26. Mean corpuscular volume and ADH1C genotype in white patients with alcohol-associated diseases / L. Sun, I.R. Konig, A. Jacobs et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2005. V. 29. P. 788-793.
27. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease / S. Naveau, B. Raynard, V. Ratzu et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. V. 3. № 2. P. 167-174.
28. Philips M.G., Preedy V.R., Hughes R.D. Assessment of prognosis in alcoholic liver disease: can serum hyaluronate replace liver biopsy? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. V. 15. № 9. P. 941-944.
29. Lieber C.S., Weiss D.G., Paronetto F. Value of fibrosis markers for staging liver fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2008. V. 32. № 6. P. 1031-1039.
30. Sebastiani G., Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy // *World J. Gastroenterol.* 2006. V. 12. № 23. P. 3682-3694.

Поступила в редакцию 17 ноября 2011 г.

Lifshits V.B., Simonova E.A., Shutova S.V., Chichuk V.N. PREDICTION OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Alcoholic liver disease prediction has not been thoroughly developed yet. Few studies are devoted to laboratory methods only. Prognostic value of seromarkers of liver fibrosis concerns only the last cirrhotic stage of the disease. At the same time the results of treatment are strongly correlated with duly made diagnosis.

Key words: alcoholic liver disease; laboratory markers; prognosis.