УДК 616.36-002.2-004.4-07-08-06+616.89-008.441.33]-036.1+615.099.036.84+159.9+615.244

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© Дмитрий Александрович Вологжанин[1], Яна Вячеславовна Соусова[2]

[1] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Яна Вячеславовна Соусова — ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

Поступила: 04.04.2021 ***Одобрена: 18.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с алкогольной болезнью печени с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данного заболевания, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании Клинических рекомендаций Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени, Рекомендаций Научного общества гастроэнтерологов России, Практических рекомендаций по диагностике и лечению алкогольной болезни печени Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Практических рекомендаций по лечению алкогольной болезни печени Европейской ассоциации по исследованию печени и утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная болезнь печени; диагностика; лечение; алкоголь-ассоциированные заболевания; злоупотребление алкоголем; индекс Лилль; коэффициент Мэддрея; система MELD; шкала Глазго.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPEATORS FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

© Dmitry A. Vologzhanin[1], Iana V. Sousova[2]

[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, st. Academician Lebedev, 6

[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Iana V. Sousova — Assistant of the Department Faculty Therapy named after professor V.A. Waldmana. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

Received: 04.04.2021 ***Revised: 18.08.2021*** ***Accepted: 24.09.2021***

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with alcoholic liver disease with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease, are recommended for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg, are intended for doctors therapists and all specialists interested in clinical gastroenterology.These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of patients withalcoholic liver disease, Practical Guidelines of the Scientific Society of Gastroenterologists

of Russia, Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases and EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: alcoholic liver disease; diagnosis; treatment; alcohol-associated diseases; alcohol abuse; Lille index; Maddray coefficient; MELD system; Glasgow scale.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Алкогольная болезнь печени (АБП) — понятие, объединяющее несколько клинико-морфологических вариантов повреждения паренхимы печени вследствие токсического действия этанола, включающих стеатоз и алкогольный гепатит (стеатогепатит), который в свою очередь приводит к последовательному формированию стадий фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

КОД ПО МКБ-10

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз]

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

ЭТИОЛОГИЯ

Одна стандартная единица алкоголя (дринк) равна 10 г (12,7 мл) чистого этилового спирта, что соответствует 40 граммам алкогольного напитка крепостью 40 об%, 40 граммам напитка крепостью 10–12 об% (бокал вина) или 330 граммам напитка крепостью 3–5 об% (банка пива).

Специалисты Всемирной организации здравоохранения выделяют четыре варианта употребления алкогольсодержащих напитков в зависимости от суточной дозы потребления этанола [2, 7]:

- ***опасное***: количество суточного потребления алкоголя превышает стандартную дозу на 1 дринк; данная модель способствует увеличению риска причинения вреда здоровью (в частности, развития АБП) при условии сохранения имеющихся привычек употребления алкоголя;
- ***вредное***: приводит к причинению физического или психического вреда здоровью; *гепатотоксичным* считается количество алкоголя, равное 40–80 г этилового спирта в сутки для мужчин, 20 г — для женщин;
- эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах — количество употребленного за сутки чистого этилового спирта превышает 60 г;
- алкогольная зависимость — модель потребления этанола, при которой наличие алкогольной болезни печени диагностируется практически у всех пациентов.

Гепатотоксичными дозами алкоголя считаются:

- для мужчин: более 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол = 100–200 мл водки (40 об%) = 400–800 мл сухого вина (10 об%) = 800–1600 мл пива (5 об%).
- для женщин: более 20 г/сут = 50 мл водки (40 об%) = 200 мл сухого вина (10 об%) = 400 мл пива (5 об%).

ФАКТОРЫ РИСКА

В качестве факторов, увеличивающих риск развития АПБ при злоупотреблении алкогольсодержащими напитками, рассматривают:

- ***женский пол***: независимый фактор риска развития АБП; чувствительность к гепатотоксическому действию этанола у женщин обусловлена сравнительно более низкой активностью алкогольдегидрогеназы и колебаниями степени абсорбции алкоголя в различные фазы менструального цикла;
- ***генетически обусловленный полиморфизм***:
  - алкогольдегидрогеназы (высокая активность) под действием которой происходит окисление этанола до ацетальдегида, обладающего высокой гепатотоксичностью;
  - ацетальдегиддегидрогеназы (низкая активность) под действием которой осуществляется процесс окисления ацетальдегида и образование уксусной кислоты;
  - гена *PNPLA3*, аллели G (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3), также известного как адипонутрин, гомозиготное состояние которого по аллели GG гена *PNPLA3* яв-

ляется независимым фактором риска, уменьшающим краткосрочную и среднесрочную выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом;

- ***недостаточное питание***: употребление алкоголя сопровождается снижением аппетита в связи с его высокой калорийностью, но так как она «пустая», то есть не подкрепляется поступлением других нутриентов, то у лиц, злоупотребляющих алкогольсодержащими напитками, отмечается хронический дефицит питательных веществ, обусловленный нарушением их депонирования, а также угнетением абсорбирующей функции кишечника;
- ***ожирение и избыточное питание***;
- ***инфицирование гепатотропными вирусами*** (преимущественно гепатитами В и С);
- ***употребление ксенобиотиков***: этанол потенцирует гепатотоксическое действие антибиотиков (преимущественно тетрациклинового ряда), противогрибковых, противотуберкулезных и слабительных препаратов, амиодарона, метатрексата, стероидов, эстрогенов, тамоксифена, противосудорожных, психотропных, нестероидных противовоспалительных препаратов, анестетиков, антидепрессантов.

ПАТОГЕНЕЗ

1. Прямое гепатотоксическое действие этанола (рис. 1)

Этанол как слабо поляризованный растворитель действует на фосфолипиды мембран митохондрий и гепатоцитов в целом, разрушая их.

- Повреждение мембран митохондрий приводит к утрате способности метаболизировать триглицериды, в результате чего формируется жировая дистрофия печени.
- Воздействие на клеточную стенку гепатоцита приводит к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, функционирования клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов, и, в итоге, к гибели гепатоцита.

Этанол вызывает дисбиотические изменения кишечной микрофлоры, сопровождающиеся интенсификацией синтеза аммиака уреазопродуцирующей флорой кишечника, что способствует гиперактивности звездчатых клеток печени и ускорению развития фиброза.

2. Косвенное гепатотоксическое действие этанола (рис. 2)

Ацетальдегид, образующийся в печени из этанола под воздействием алкогольдегидрогеназы и микросомальной этанолокислительной системы, является крайне гепатотоксичным веществом. Накапливаясь внутри гепатоцитов, он приводит к усилению перекисного окисления липидов, продукты которого:

- нарушают работу митохондрий, стимулируют развитие гипоксии, активируют фибробласты, которые, в свою очередь, активируют синтез коллагена, развитие фиброза печени;
- потенцируют прямое воздействие этанола на фосфолипиды мембран гепатоцитов, синтез ряда цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα), запускают апоптоз, активируют компоненты комплемента, вызывая воспалительные реакции в печени;
- вызывают нарушение продукции НАДФ*Н, снижая уровень глутатиона и редокс-потенциала клетки, усиливая окислительное повреждение ткани.

Ацетальдегид образует комплексы с белками клеточных мембран гепатоцитов и цитохромами. Эти комплексы выступают в качестве неоантигенов, индуцируя аутоиммунные реакции.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют три клинические формы алкогольной болезни печени: стеатоз, острый и хронический гепатит, цирроз печени (табл. 1).

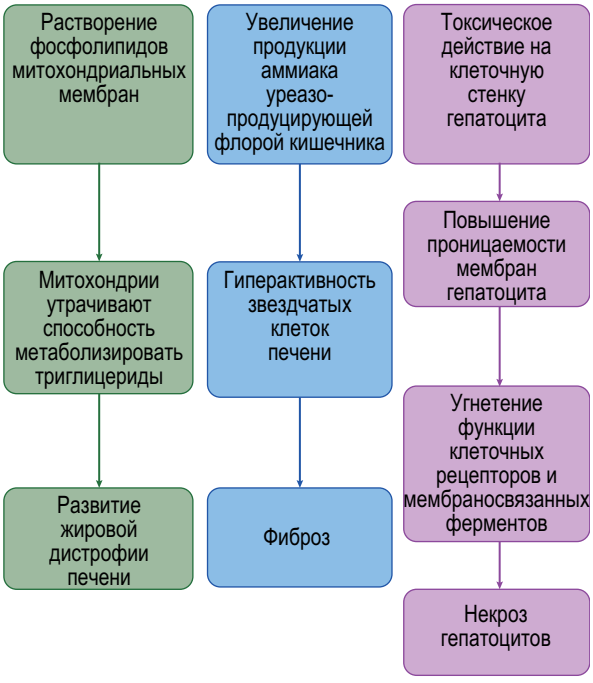


Рис. 1. Прямое токсическое действие этанола на гепатоциты

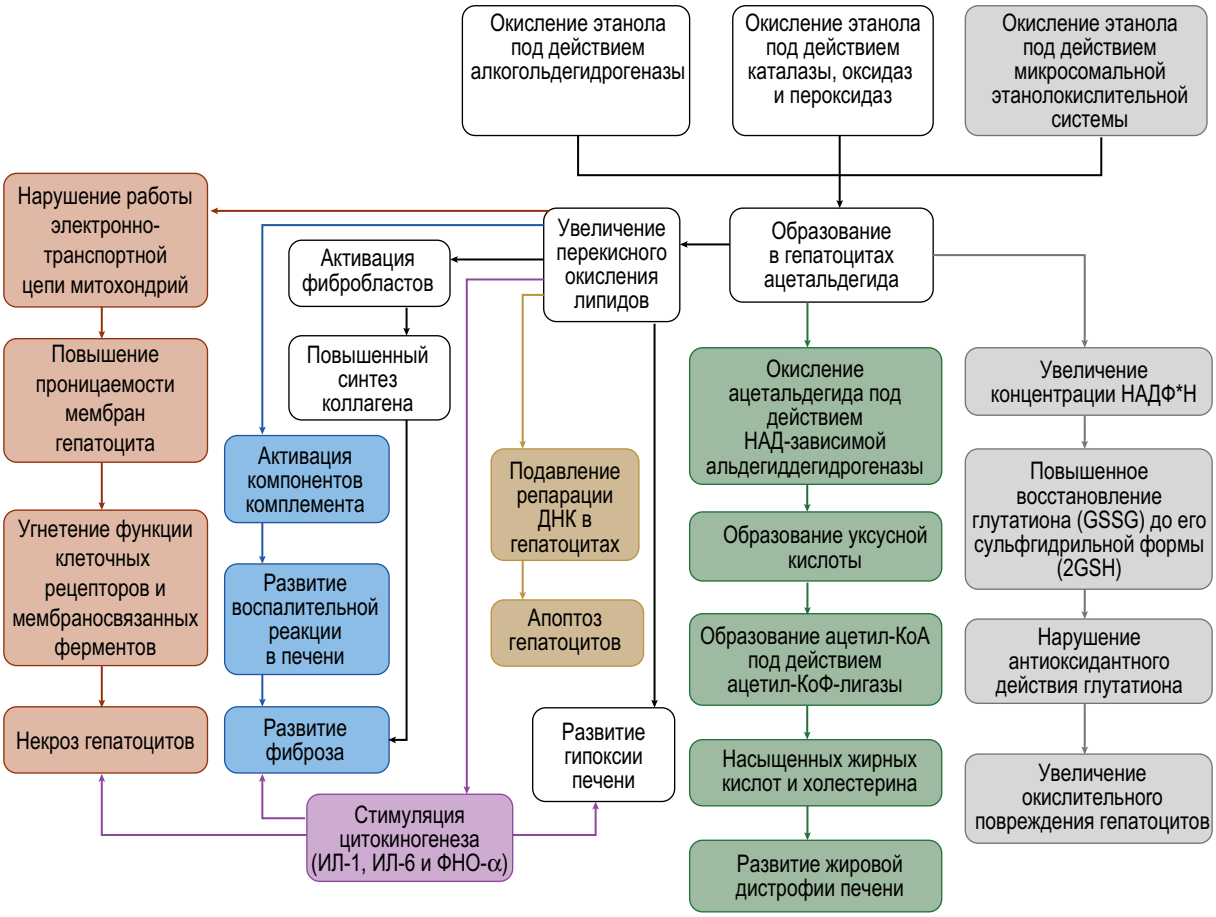


Рис. 2. Косвенное токсическое действие этанола на печень

Таблица 1

Классификация алкогольной болезни печени

Алкогольный стеатоз	Алкогольный гепатит		Алкогольный цирроз печени		
Синдром Циве	Острый гепатит: латентный желтушный холестатический фульминантный	Хронический гепатит	Класс А	Класс В	Класс С
Частота встречаемости:					
60–90%	20–30%		<10%		

Таблица 2

Тест CAGE

Ответьте на поставленные вопросы, таким образом, как Вы их понимаете. При утвердительном ответе обведите кружком «Да», при отрицательном ответе обведите кружком «Нет». В случаях затруднения с ответом не обводите ничего:	
Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?	Да / Нет
Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?	Да / Нет
Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?	Да / Нет
Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего места употребления алкогольных напитков?	Да / Нет

СКРИНИНГОВЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Для скрининговой оценки хронической алкогольной интоксикации используется опросник CAGE (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener). Все вопросы теста равнозначны, требуют только альтернативного ответа, а итоговая оценка производится по совокупности положительных или отрицательных ответов на каждый из поставленных вопросов (табл. 2).

Оценка теста:

- Положительный ответ на один из четырех вопросов (даже если таковым является последний — четвертый) не дает оснований для конкретных выводов.
- Положительные ответы на два вопроса свидетельствуют об употреблении спиртных напитков.
- Положительные ответы на три вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя.
- Положительные ответы на все четыре вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию зависимости (алкоголизму).
- Отрицательные ответы на все четыре вопроса либо предполагают действительно трезвеннический образ жизни, либо нежелание пациента дать искренние ответы.

В случае положительного результата при интерпретации опросника CAGE, рекомендовано проведение международного стандартизованного теста AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) (табл. 3).

Вопросы с 1-го по 3-й дают возможность получить информацию о количестве употребляемого алкоголя, вопросы с 4-го по 6-й направлены на выявление зависимости, вопросы с 7-го по 10-й выявляют проблемы, которые могут быть связаны с приемом алкоголя.

Интерпретация результатов:

- 8–15 баллов: пациенту следует уменьшить количество потребляемого спиртного;
- 16–19 баллов: употребление алкоголя наносит вред, целесообразно немедленно изменить кратность приема и количество выпиваемого спиртного;
- Более 20 баллов: вероятна алкогольная зависимость.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Симптомы АБП зависят от клинико-морфологического варианта заболевания и варьируют от бессимптомного течения, характерного для алкогольного стеатоза, до классической картины поражения печени с симптомами печеночной недостаточности и портальной гипертензии (при алкогольном циррозе).

Выделяют следующие клинические синдромы (табл. 4) [2]:

- астенический;
- диспептический;
- холестатический;
- болевой.

Патогномоничные физикальные признаки алкогольной болезни печени отсутствуют. Объективный осмотр проводится в целях выявления «алкогольных стигм» и неспецифичных физикальных признаков хронического злоупотребления алкоголем, представленных в «сетке LeGo» (табл. 5).

Интерпретация данных:

- от 1 до 3 признаков — пациент употребляет алкоголь в малых дозах;
- ≥ 7 признаков — предположительно наличие у пациента хронической алкогольной интоксикации.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В лабораторной диагностике АБП используются прямые методы диагностики употребления алкоголя и непрямые лабораторные маркеры заболевания.

Прямые лабораторные маркёры регистрируют качественное и количественное содержание этанола и продуктов его метаболизма в исследуемом организме [1]. К ним относятся:

- фосфатидилэтанол (PEth);
- этилглюкуронид (EtG);
- этилсульфат (EtS), определяемый в сыворотке и моче;
- EtG и этиловые эфиры жирных кислот (FAEE) в волосах.

Период их обнаружения в биологических жидкостях может варьировать от 8–12 часов до 5–7 дней. Характеристики основных прямых лабораторных методов диагностики употребления алкоголя представлены в таблице 6.

Непрямыми лабораторными маркерами АБП являются:

- макроцитоз (MCV);
- повышение уровня содержания аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови;
- увеличение коэффициента де Ритиса (соотношения АСТ/АЛТ)>1;

Таблица 3

Вопросник AUDIT

№	Вопросы	Количество баллов				
		0	1	2	3	4
1	Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?	Никогда	1 раз в месяц и реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 раза и более в неделю
2	Сколько единиц алкоголя Вы обычно выпиваете за раз? 1 доза=10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, коньяк и т.п.), 250 мл 5% пива, 100 мл 12% вина	1–2	3–4	5–6	7–9	10 и более
3	Как часто Вы выпиваете 6 доз и более в течение одного дня (т.е. ~180 мл водки или других крепких напитков либо ~600 мл вина и т.п.)	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
4	Как часто за последний год Вам необходимо было выпить утром для устранения похмелья?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
5	Как часто в течение последнего года, начав прием спиртного, Вы не могли самостоятельно остановиться?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
6	Как часто в течение последнего года Вы меняли свои планы и не выполняли свои рутинные обязанности из-за алкоголя?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
7	Как часто за последний год у Вас возникало чувство вины на следующий день после употребления алкоголя?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
8	Как часто за последний год Вы были не способны вспомнить, что было накануне, из-за того, что были пьяны?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
9	Являлось ли когда-либо употребление Вами алкоголя причиной телесных повреждений у Вас или других людей?	Никогда	–	Да, но это было более чем год назад	–	Да, в течение этого года
10	Случалось ли, что Ваш родственник, знакомый или доктор проявлял озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя либо предлагал прекратить выпивать?	Никогда	–	Да, но это было более чем год назад	–	Да, в течение этого года

Таблица 4

Основные синдромы алкогольной болезни печени

Синдром			
астенический	диспепсический	болевой	холестаза
• общая слабость; • головокружение; • головные боли; • анорексия; • нарушение ритма сна/бодрствования; • снижение либидо; • снижение толерантности к физическим нагрузкам	• тошнота; • рвота; • диарея	дискомфорт, тяжесть или ноющая боль в правом подреберье без/с иррадиацией под правую лопатку, правую руку	• кожный зуд; • желтушность кожи и слизистых; • обесцвечивание кала; • потемнение мочи

- повышение уровня содержания γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови; повышен у 75% лиц, злоупотребляющих алкоголем; активность фермента нормализуется через 4–5 недель после прекращения приема алкоголя;
- повышение уровня содержания 2-сиалофракции углерод-дефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке: при систематическом употреблении алкоголя количество сиаловых кислот в трансферрине уменьшается с 4–6 до 2 и менее и количество CDT

Таблица 5

Клинические признаки хронического злоупотребления алкоголем (сетка P.M.LeGo, 1976) в модификации Жаркова О.Б., Огурцова П.П., Моисеева В.С.

1.	Ожирение или дефицит массы тела
2.	Транзиторная артериальная гипертония
3.	Тремор
4.	Полинейропатия
5.	Мышечная атрофия
6.	Гипергидроз
7.	Гинекомастия
8.	Увеличение околоушных желез
9.	Обложенный язык
10.	Наличие татуировки
11.	Контрактура Дюпюитрена
12.	Венозное полнокровие конъюнктивы
13.	Гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров
14.	Гепатомегалия
15.	Телеангиоэктазии
16.	Пальмарная эритема
17.	Следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений

составляет более 5% от общего количества; показатель нормализуется через 2–3 недели после прекращения употребления алкоголя;
- повышение уровня содержания билирубина в сыворотке крови — повышен у 60–90% пациентов;
- повышение уровня содержания иммуноглобулинов класса А (IgA) в сыворотке крови.

Характеристика основных непрямых лабораторных методов диагностики АБП представлена в таблице 7.

СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА) ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Индекс APRI = АСТ/(верхний предел АСТ) * 100 / тромбоциты (10^9/л. Чувствительность — 13,2%, специфичность — 77,6%. Интерпретация результата: если значение индекса больше 1.0, то вероятность значимого фиброза велика, если меньше 0,5, то с большой вероятностью можно утверждать об его отсутствии.

ФиброТест — комплекс расчетных тестов для определения степени гистологической активности при наиболее распространенных формах патологии печени, включающий следующие параметры: уровни α_2-макроглобулина, гаптоглобина, ГГТП, аполинопротеина (АроА1) и билирубина, а также пол и возраст пациента. ФиброТест состоит из двух расчетных алгоритмов и направлен на диагностику: степени тяжести фиброза печени с переводом в систему METAVIR — ФиброТест (FibroTest); активности некровоспалительного процесса в печени — АктиТест (ActiTest). ФиброТест отображает стадии фиброза (F0, F1, F2, F3, F4) и степень некровоспалительного процесса (A0, A1, A2, A3) по международной общепринятой системе.

Фиброметр — сывороточный маркер фиброза, который включает протромбиновое время, уровни α_2-макроглобулина и гиалуроновой кислоты, возраст пациента, его диагностическая точность при АБП подобна таковой при ФиброТесте.

AshTest — комбинация шести параметров, которые входят в состав ФиброТеста/АктиТеста (FibroTest/ActiTest): уровни ГГТП, АлАТ, общего билирубина, α_2-макроглобулина, АроА1, гаптоглобина с уровнем АсАТ. Первоначально

Таблица 6

Характеристика основных прямых лабораторных методов диагностики употребления алкоголя

№	Наименования показателя	Метод определения	Чувствительность,%	Специфичность,%
1.	Фосфатидилэтанол PEth	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией высокого разрешения	88–100	48–89
2.	Этилглюкуронид EtG в сыворотке крови	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией высокого разрешения	89	99
3.	Этилглюкуронид EtG в моче	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией высокого разрешения	89	99
4.	Этилглюкуронид EtG в волосах	Твердофазная экстракция	75	96
5.	Этиловые эфиры жирных кислот FAEE в волосах	Твердофазная экстракция	90–97	75–90

Таблица 7

Характеристика основных непрямых лабораторных методов диагностики АБП

№	Наименования показателя	Метод определения	Чувствительность, %	Специфичность, %
1.	Макроцитоз (MCV)	Расчетный показатель (после автоматического подсчета клеток с использованием кондуктометрии и гидродинамической фокусировки)	45–48	52–94
2.	Повышение уровня содержания аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC) (предел — 85 ед/л)	47–68	80–95
3.	Увеличение коэффициента де Ритиса (соотношения АСТ/АЛТ)	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC)	35	70
4.	Повышение уровня содержания прямого билирубина в сыворотке крови	Колориметрический метод Ендрашика с диазореагентом	60	30
5.	Повышение уровня содержания γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови	Кинетический (Szasz)	49,6	83,9
6.	Повышение уровня содержания иммуноглобулинов класса А (IgA) в сыворотке крови	Иммунотурбидиметрия (только со стадии фиброза)	61	81
7.	Повышение уровня содержания 2-сиалофракции углеродде фицитноготрансферрина (CDT) в сыворотке крови	BioRad%CDT	63–94	92–98

тест был разработан для диагностики алкогольного гепатита (стеатогепатита) у лиц, злоупотребляющих алкоголем, а далее был предложен в качестве альтернативы трансъюгулярной биопсии печени у лиц с предполагаемым алкогольным гепатитом тяжелого течения. Значение AshTest® варьирует от 0 до 1. Большее значение предполагает более высокую вероятность тяжелого поражения ткани печени.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени способно качественно определить наличие стеатоза, цирроза, но уступает остальным методикам визуализации в специфичности.

Транзиентная эластография (Фиброскан) — измерение плотности ткани печени. Пациенты с алкогольным циррозом печени имеют более высокие показатели плотности печени в сравнении с таковыми при вирусном циррозе. У больных с АБП при воспалительном процессе, т.е. наличии алкогольного гепатита, показатель плотности ткани печени значительно повышается независимо от стадии фиброза. Рекомендовано использовать транзиентную эластографию для уточнения стадии АБП со следующими пограничными значениями: фиброз 4-й стадии — 12,5 кРа, фиброз 3-й стадии — 9,5 кРа.

Эластография печени сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией.

Магнитно-резонансная эластометрия (МРЭ).

Компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) — более надежные инструменты для определения количества стеатоза, но методы недостаточно стандартизованы. Позволяют выявить степень развития коллатерального печеночного кровотока и сопутствующую патологию поджелудочной железы.

Сравнительная оценка показателей информативности инструментальных методов диагностики АБП представлена в таблице 8.

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Показания:

- алкогольный гепатит тяжелого течения, когда существует необходимость в специфической терапии (кортикостероиды);
- предположение о каких-либо дополнительных этиологических факторах (помимо алкоголя), вызывающих поражение печени;
- проведение клинических исследований.

Таблица 8

Сравнительная оценка уровней чувствительности и специфичности инструментальных методов диагностики АБП

№	Наименование метода	Чувствительность,%	Специфичность,%
1.	Ультразвуковая диагностика (для выявления 20–30% стеатоза)	85	30
2.	Транзиентная эластография	86	93
3.	Эластография печени сдвиговой волной с эластометрией	95	90
4.	Компьютерная томография с контрастированием	43–95	90
5.	Магнитно-резонансная томография	81	99
6.	Магнитно-резонансная эластометрия	85,4	88,4

Таблица 9

Критерии установления диагноза алкогольной болезни печени

Название и характеристика блока	Результат в баллах
Блок 1. Оценка хронического приема алкоголя в гепатотоксических дозах	
«Прямые» маркёры наличия алкоголя в крови, моче, волосах (PEth, EtG, FAEE)	3 балла
CAGE > 2 или AUDIT ≥ 20 баллов, или CDT ≥ 1,7%	2 балла
«Алкогольный» анамнез или алкогольные «стигмы» или AUDIT = 8–20 баллов, или CDT = 1,3–1,6	1 балл
Блок 2. Общие маркёры печеночной патологии	
Признаки фиброза печени по результатам транзиентной эластографии, ЭСВ с эластометрией, неинвазивных фибротестов (FibroTest®, FibroSpect®, Hepascore®, Fibrometer®, AshTest®, индекс PGAA); признаки стеатоза, стеатогепатита, фиброза, цирроза печени по результатам биопсии; признаки цирроза по результатам УЗИ печени	3 балла
Усиление эхогенности по результатам УЗИ печени, АСТ/АЛТ ≥ 2, АСТ или ГГТП ≥ 5 норм	2 балла
Повышение АСТ или ГГТП до 5 норм, макроцитоз, повышение уровня прямого билирубина, IgA в сыворотке крови	1 балл

Противопоказанием к выполнению этой манипуляции обычно служит высокий риск развития кровотечений из-за часто встречающихся нарушений коагуляции.

Результаты гистологического исследования позволяют четко определить прогноз заболевания у конкретного пациента. Так, морфологически подтвержденный диагноз алкогольного гепатита сочетается с худшим долгосрочным прогнозом (смертность на 50% выше) в сравнении с таковым на стадии стеатоза.

Морфологический спектр проявлений АБП включает четыре группы изменений:

1) стеатоз, преимущественно макровезикулярный, реже — микро-, макровезикулярный;

2) повреждение гепатоцитов (баллонная дистрофия);

3) воспалительный полиморфно-клеточный нейтрофильный инфильтрат преимущественно лобулярной локализации;

4) фиброз различной степени с нарушением долькового строения печеночной ткани и формированием цирроза.

У одного пациента возможно сочетание различных видов морфологических изменений либо присутствие какого-либо одного из них, например, стеатоза.

КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ТАБЛ. 9)

Интерпретация результатов:

- 5–6 баллов — высокая степень вероятности наличия АБП;
- 3–4 балла — средняя степень вероятности наличия АБП;
- 1–2 балла — низкая степень вероятности наличия АБП.

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

Для оценки тяжести течения алкогольного гепатита применяют ряд прогностических индексов.

Индекс Мэддрея (Maddrey score) представляет собой дискриминантную функцию (DF):

$$DF = 4{,}6 \times (\text{ПВ больного} - \text{ПВ контроля}) + \text{СБ},$$

где ПВ — протромбиновое время, с; СБ — уровень сывороточного билирубина, мг/дл.

Интерпретация результатов: значение $DF \geq 32$ свидетельствует о тяжелом и прогностически неблагоприятном течении алкогольного гепатита; вероятность летального исхода в отсутствие специфического лечения в течение ближайшего месяца варьирует от 35 до 50%.

Шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease). Данная шкала принята в США для определения очередности трансплантации печени.

$$MELD = 11{,}2 \times \ln(\text{МНО}) + 9{,}57 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3{,}78 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6{,}43,$$

где ln — натуральный логарифм; МНО — международное нормализованное отношение.

Нижняя граница нормы для каждого показателя: 1 — максимальное значение для уровня креатинина; 4 — если пациент находится на гемодиализе, то уровень креатинина принимают за 4.

Неблагоприятный прогноз для жизни ассоциирован со значением индекса MELD > 18. Чем выше значение индекса, тем тяжелее протекает заболевание печени (табл. 10).

Шкала Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score — GAHS) дает возможность оценить состояние пациента с учетом его возраста, количества лейкоцитов в крови, МНО, уровня общего билирубина и мочевины в сыворотке крови (табл. 11).

Интерпретация результатов:

- 8 баллов — неблагоприятный прогноз для жизни,
- более 9 баллов — выживаемость к 28-му дню составляет 46%, к 84-му — 40% [4, 6].

Шкала ABIC (ABIC score) позволяет выделить группы пациентов низкого, среднего и высокого риска летального исхода спустя 90 дней (выживаемость — 100, 70 и 25% соответственно).

$$ABIC = \text{Возраст} \times 0{,}1 + \text{СБ} \times 0{,}08 + \text{СК} \times 0{,}3 + \text{МНО} \times 0{,}8,$$

где СБ — концентрация сывороточного билирубина, мг/дл; СК — концентрация сывороточного креатинина, мг/дл.

Интерпретация результатов:

- $ABIC \leq 6{,}71$ — низкий риск летального исхода;
- ABIC 6,71–9,0 — средний риск;
- $ABIC > 9{,}0$ — высокий риск.

Индекс Лилль (Lillemodel) используется для стратификации пациентов по ответу на лечение глюкокортикостероидами.

Таблица 10

Шкала MELD

Индекс MELD, баллы	Период, мес	Выживаемость, %
10	3 6 12	74 66 59
20	3 6 12	52 40 30
30	3 6 12	11 5 2

Таблица 11

Шкала Глазго для оценки тяжести алкогольного гепатита

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, годы	< 50	≥ 50	–
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	< 15	≥ 15	–
Мочевина, ммоль/л	< 5	≥ 5	–
МНО	< 1,5	1,5–2,0	≥ 2
Билирубин, мг / дл (мкмоль/л)	< 7,3 (125)	7,3–14,6 (125–250)	> 14,6 (250)

Расчет индекса:

$$R = 3{,}19 - 0{,}101 \times \text{возраст} + 0{,}147 \times A0 + 0{,}0165 \times (СБ1 - СБ7) - 0{,}206 \times ПН - 0{,}0065 \times СБ0 - 0{,}0096 \times МНО,$$

где А0 — альбумин в день 0, г/л; СБ0, СБ1, СБ7 — сывороточный билирубин в 0, 1-й и 7-й дни соответственно; ПН — коэффициент, связанный с наличием или отсутствием почечной недостаточности: при уровне сывороточного креатинина ниже 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) или клиренсе креатинина менее 40 мл/мин ПН = 0 (нет почечной недостаточности); при превышении указанных выше величин диагностируют почечную недостаточность (коэффициент ПН = 1).

Интерпретация результатов:

- $R \leq 0{,}16$ — полный ответ;
- R = 0,16–0,56 — частичный ответ;
- $R \geq 0{,}56$ — отсутствие ответа.

Значение индекса Лилль: вероятность 6-месячного выживания пациентов с $R \geq 0{,}45$ составляет приблизительно 25%, пациентов с $R < 0{,}45$–85%.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В связи с общностью звеньев патогенеза необходимо проведение дифференциальной диагностики АБП с неалкогольной жировой болезнью печени. При помощи специальных методов

диагностики при установлении диагноза АБП необходимо исключить такие заболевания печени и желчевыводящих путей, как механическая обструкция желчевыводящих путей (гепатоцеллюлярная карцинома, билиарная обструкция, синдром Бадда–Киари), гепатиты различной этиологии (вирусные, аутоиммунные, лекарственные, ишемические и т.д.), первичный гемохроматоз и болезнь Вильсона–Коновалова [3].

ЛЕЧЕНИЕ

Режим

При высокой активности и декомпенсации цирроза — полупостельный режим.

Питание/нутриционная поддержка

Полное исключение алкоголя.

Полноценное энтеральное питание, при необходимости — энтеральное зондовое или парентеральное. Рекомендуется калорийный пищевой рацион (не менее 2000 ккал/сут) с высоким содержанием белка (1,0–1,25 г на 1 кг массы тела в сутки), жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г).

При наличии признаков печеночной энцефалопатии количество белка в рационе следует ограничивать только в индивидуальных случаях белковой интолерантности. Оно должно составлять не менее 60 г/сут., в основном за счет белков растительного происхождения и лактальбумина.

Медикаментозное лечение

Алкогольный стеатоз

Применяют одну из следующих схем:

- **эссенциальные фосфолипиды** 600 мг 3 раза в день во время еды 3–6 месяцев;
- **адеметионин** 400–800 мг 2 раза в день не позднее 18 ч 3–6 месяцев;
- **урсодезоксихолевая кислота** 15 мг/кг в день 3 раза в день 3–6 месяцев ИЛИ 10 мг/кг в сутки однократно в вечернее время, что в среднем соответствует 2–3 капсулам в день (500–750 мг) сроком на 3 месяца.

Алкогольный гепатит

Лечебная тактика при индексе Мэддрея > 32 (алкогольный гепатит тяжелого течения)

Преднизолон внутрь в дозе 40 мг/сут на период 28 дней. Оценку эффективности терапии проводят на 7-й день от ее начала с помощью индекса Лилль. Если индекс Лилль < 0,45, то лечение преднизолоном в указанной дозе продолжают в течение 28 дней с последующей полной отменой препарата в течение 2 нед. При индексе Лилль ≥ 0,45 лечение преднизолоном прекращают ввиду его неэффективности.

Пентоксифиллин — препарат терапии второй линии для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения. Препарат назначают при отсутствии снижения уровня сывороточного билирубина более чем на 25% от исходного на 6–9-й день терапии глюкокортикоидами внутрь 400 мг 3 раза в день в течение 4–6 нед. Его назначают также пациентам, у которых установлены противопоказания к терапии преднизолоном.

N-ацетилцистеин в дозе 600 мг/сут в комбинации с глюкокортикостероидами способен улучшать краткосрочную выживаемость пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией глюкокортикостероидами.

Лечебная тактика при индексе Мэддрея < 32 (алкогольный гепатит средней тяжести)

Нет необходимости в назначении глюкокортикостероидов.

Адеметионин. Стандартная схема применения предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 800 мг/сут однократно в течение 2–3 нед; возможно его внутримышечное введение. Затем больного переводят на прием препарата внутрь по 400 мг 3 раза в день в течение 4 недель и более. С целью повышения биодоступности препарата рекомендуется принимать его между приемами пищи. Максимальная продолжительность курса лечения не ограничена, выраженные побочные эффекты не описаны.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). При хроническом алкогольном гепатите, особенно при сопутствующем внутрипеченочном холестазе, рекомендуется троекратный прием препарата в суточной дозе 15 мг/кг в течение 6 месяцев. При наличии аутоиммунных и фиброзных изменений в печени показан троекратный прием суточной дозы препарата 15 мг/кг (3–6 месяцев) с переходом на поддерживающую дозу 10 мг/кг однократно в сутки и длительностью приема до 12 месяцев.

Метадоксин (пиридоксин L-2 пирролидон 5-карбоксилат). Лечение начинают с внутривенного введения 600–1200 мг препарата один раз в сутки, длительностью до четырех недель, с последующим переходом на пероральный прием 1000–1500 мг/сут, продолжительностью до 3 месяцев.

Адеметионин. Назначают вначале парентерально по 5–10 мл (400–800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10–14–25 дней, а затем по 400–800 мг (1–2 таблетки) 2 раза в день. Продолжительность курса лечения составляет в среднем 2 месяца. Препарат не следует назначать при азотемии.

Эссенциальные фосфолипиды. Рекомендованы в виде комбинированного парентерального (0,5–1,0 г 2–3 раза в сутки внутривенно капельно) введения и перорального приема препарата (600 мг 2–3 раза в сутки во время еды), с последующим переходом на пероральный прием при положительной динамике состояния пациента, курс лечения до 3 месяцев.

Препараты расторопши. Механизм действия связан с подавлением перекисного окисления липидов, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран. В поврежденных гепатоцитах препарат стимулирует синтез белков и фосфолипидов, в результате чего происходит стабилизация мембран и уменьшается их проницаемость.

L-орнитин L-аргинин (LOLA). Оказывает гипоаммониемическое действие. Участвуя в орнитиновом цикле, утилизирует аммонийные группы в синтезе мочевины, снижая концентрацию аммиака в плазме крови. Способствует нормализации КЩС организма и выработке инсулина и СТГ.

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота). Конъюгирует желчные кислоты, поддерживает гомеостаз кальция внутри гепатоцита, участвует в процессах осморегуляции и стабилизации мембран клеток печени.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Госпитализация больных АБП показана на этапе первичной интенсивной диагностики, для интенсивной терапии (при достижении уровня печеночных трансаминаз > 10 норм), оказания неотложной помощи при тяжелом поражении гепатобилиарной системы и трансплантации печени при АБП. В большинстве случаев наблюдение и лечение больных АБП проводится в амбулаторных условиях.

ПРОФИЛАКТИКА

Отказ от употребления алкоголя.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Режим диспансерного наблюдения определяется индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений [2, 5].

Впервые выявленные пациенты в первый год наблюдаются каждые 3 месяца, во 2-й год — каждые 6 месяцев, в последующие годы в случае стабилизации процесса — 1 раз в год.

При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения каждые 3 месяца в течение двух лет, в последующие годы при стабилизации 1 раз в год.

В случае прогрессирующего течения рекомендуется диспансерное наблюдение каждые 3 месяца в течение двух лет, затем при стабилизации процесса каждые 6 месяцев в течение двух лет, затем 1 раз в год.

Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния или развитии нежелательных явлений при проведении лечения.

Пациенты с АБП подлежат медицинскому наблюдению до нормализации всех лабораторных и инструментальных маркёров заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. М. ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(6): 20–40.
3. Комарова Д.В., Цинзерлинг А.В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. Практическое руководство. СПб. Сотис; 1999.
4. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174(2): 4–28.
5. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Оценка качества жизни больного в медицине. Клиническая медицина. 2000; 78(2): 10–3.
6. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G. et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. HEPATOLOGY. 2020; 71(1): 306–33.
7. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. The Journal of Hepatology. 2018; 69; 154–81.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoj laboratornoj diagnostike [Medical laboratory technologies: A guide to clinical laboratory diagnostics] v 2-h tomah. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian)
2. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov CH.S. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po vedeniyu vzroslykh patsiyentov s alkogol'noy bolezn'yu pecheni. [Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver for the Management of Adult Patients with Alcoholic Liver Disease]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27(6): 20–40. (in Russian)
3. Komarova D.V., Tsinzerling A.V. Morfologicheskaya diagnostika infektsionnykh porazheniy pecheni. [Morphological diagnosis of infectious liver lesions]. Prakticheskoye rukovodstvo. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 1999. (in Russian)
4. Lazebnik L.B., Golovanova Ye.V., Tarasova L.V. i dr. Alkogol'naya bolezn' pecheni (ABP) u vzroslykh. [Alcoholic liver disease (ABD) in adults]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 174(2): 4–28. (in Russian)
5. Novik A.A., Matveyev S.A., Ionova T.I. i dr. Otsenka kachestva zhizni bol'nogo v meditsine. [Assessment of the patient's quality of life in medicine]. Klinicheskaya meditsina. 2000; 78(2): 10–3. (in Russian)
6. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G. et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. HEPATOLOGY. 2020; 71(1): 306–33.
7. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. The Journal of Hepatology. 2018; 69; 154–81.