

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА Терапии и последипломного образования

Рецензия профессора, ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны на реферат ординатора первого года обучения специальности терапия Попов Антон Александрович по теме: « ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

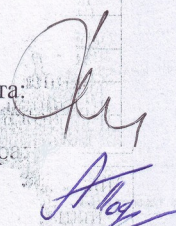
Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему:
«ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ»

Выполнила Ординатор 1 года
Кафедры терапии ИПО
Попов Антон Александрович
На проверку: ДМН, профессор Грищенко Елена Георгиевна

Красноярск, 2019

Содержание:

1. Определение
 2. Этиология.
 3. Эпидемиология
 4. Патогенез.
 5. Скрининг
 6. Клиническая картина.
 7. Классификация.
 8. Диагностика
 9. Лечение.
 10. Прогноз
- Список литературы

Определение.

Алкогольная болезнь печени (АБП) — клинико-морфологическое понятие, включающее

несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящего к развитию последовательных стадий — фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

Этиология.

Совершенно ясно, что причиной развития АБП и, как его финальной стадии, алкогольного цирроза печени, является злоупотребление алкогольсодержащими напитками [2].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), различают «опасную», «вредную» модели употребления алкоголя, эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах и алкогольную зависимость.

Опасное употребление алкоголя – это уровень употребления алкоголя или модель употребления алкоголя, которые увеличивают риск причинения вреда при условии сохранения имеющихся привычек употребления алкоголя [3]. Более одной стандартной порции алкоголя в день, получаемой организмом, увеличивает вероятность неблагоприятного прогноза для здоровья пациента. Безопасной дозы алкоголя не существует.

Стандартная порция (единица) алкоголя равна 10 г чистого спирта (25 граммам 40% напитка (водки), 100 граммам 9–11% сухого вина или 200 граммам 3–5% пива) [3].

Вредное употребление алкоголя представляет собой модель употребления алкоголя, которая приводит к причинению вреда здоровью (физическому или психическому) [3]. При этом, больной может и не подозревать о наличии у себя патологии (как часто и происходит при алкогольной болезни печени ввиду отсутствия выраженных симптомов на ранних стадиях заболевания). Чётко определённой дозы, при которой организму обязательно будет нанесён ущерб, не существует.

Гепатотоксичным принято считать количество алкоголя, равное 40-80 г этилового спирта в сутки для мужчин, 20 г – для женщин [4].

Эпизодическим употреблением алкоголя в больших количествах считается более 60 г чистого спирта, употреблённого за сутки [5]. При алкогольной зависимости факт наличия алкогольной болезни печени диагностируется практически у всех пациентов.

Выделяют ряд факторов, способствующих развитию АБП:

1. Пол. Женщины более чувствительны к токсическому действию алкоголя, что в определенной степени можно объяснить меньшей активностью алкогольдегидрогеназы (АДГ), обуславливающей печёночный метаболизм этанола. Также имеются данные о роли эстроген-связанных рецепторов, как транскрипционных регуляторов печеночных СВ1 рецепторов, управляющих алкоголь-индуцированным окислительным стрессом и печеночной травмой в результате индукции микросомальной монооксигеназы CYP2E1 [6].
2. Генетический полиморфизм метаболизирующих этанол ферментов. Риск АБП повышен у лиц с высокой активностью алкогольдегидрогеназы и низкой активностью ацетальдегиддегидрогеназы [7].
3. Питание. Этанол нарушает кишечную абсорбцию и депонирование питательных веществ, а также приводит к снижению аппетита за счет высокой собственной калорийности. В результате возникает хронический дефицит белка, витаминов и минералов [8]. Дефицит питания способствует прогрессированию АБП, однако полноценное питание не предотвращает алкогольное повреждение печени.
4. Инфекция гепатотропными вирусами. Инфицирование вирусами гепатитов В и С, нередко наблюдающееся у лиц, злоупотребляющих алкоголем, ведет к прогрессированию поражения печени [9].
5. Повышение токсичности ксенобиотиков. Злоупотребление алкоголем ведет к усилению гепатотоксического действия антибиотиков (например, тетрациклинового ряда), противогрибковых, противотуберкулезных, слабительных средств, амиодарона, метатрексата, стероидов, эстрогенов, тамоксифена, противосудорожных, психотропных, нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена, парацетамола), анестетиков, антидепрессантов [10,11].

Эпидемиология.

Использование алкоголя является ведущим фактором риска бремени болезней во всем мире, на которые приходится почти 10% смертей в мире среди населения в возрасте 15-49 лет и последствия для будущего здоровья населения в отсутствие действия политики сегодня [12].

Согласно прицельным статистическим исследованиям, каждый второй россиянин старше 18 лет имеет проблемы с алкоголем и высокий риск развития алкогольных висцеропатий [13].

Официальная заболеваемость алкоголизмом в 2017 году в России составила 1304,6 тыс. человек. Точную цифру распространённости алкоголизма, а, тем более, злоупотребления алкоголем, измерить крайне трудно. Считают, что количество указанных лиц составляет соответственно 5 и 20% от общего числа населения Российской Федерации.

Отметим, что АБП развивается у 60-100% лиц, злоупотребляющих алкоголем и практически у каждого больного, страдающего алкоголизмом [14].

Патогенез.

Воздействие этанола на печень делится на два типа: прямое и косвенное.

1. Прямое гепатотоксическое действие этанола.

Этанол, как слабо поляризованный растворитель, действует на фосфолипиды мембран митохондрий и гепатоцитов в целом, разрушая их. Повреждение мембран митохондрий лежит в основе жировой дистрофии печени, т. к. последние теряют способность метаболизировать триглицериды [15]. Критическое воздействие на клеточную стенку гепатоцита ведёт к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, функционирования клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов, и, в конечном счёте, к гибели (некрозу) печёночной клетки.

2. Косвенное гепатотоксическое действие этанола.

Ацетальдегид, образующийся в печени из этанола под воздействием АДГ и микросомальной этанолокислительной системы (МЭОС), является крайне гепатотоксичным веществом [16]. Накапливаясь внутри клеток печени, он приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукты которого:

- нарушают работу электронно-транспортной цепи митохондрий, стимулируют развитие гипоксии, активируют фибробласты, которые, в свою очередь, активируют синтез коллагена, развитие фиброза печени;
- потенцируют прямое воздействие этанола на фосфолипиды мембран гепатоцитов, цитокиногенез (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , TNF- β), подавляют репарацию ДНК (запуская программу апоптоза), активируют компоненты комплемента, вызывая воспалительные реакции в печени;
- вызывают нарушение продукции НАДФН, 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 [16].

Клиническая картина.

Клинические признаки АБП варьируют от полного отсутствия каких-либо симптомов до классической картины тяжелых форм поражения печени с симптомами печёночной недостаточности и портальной гипертензии. Пациенты часто предъявляют жалобы на слабость, отсутствие аппетита, тошноту и рвоту, нарушение ритма сна и бодрствования, снижение либидо, повышение температуры тела и т.д. [17].

Патогномоничных для АБП физических признаков нет. При объективном исследовании следует обращать внимание на так называемые «алкогольные стигмы», к которым относятся одутловатость лица, расширение сосудов носа и склер, увеличение околоушных слюнных желез, ринофима носа, атрофия мышц плечевого пояса, яркие сосудистые звездочки, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, тремор пальцев рук, атрофия яичек, чувствительная гепатомегалия, «мраморность» кожных покровов, повышенная потливость,

раздражительность [17].

Помимо алкогольных стигм, существуют и другие, менее специфичные физикальные признаки хронического злоупотребления алкоголем. Все они объединены и представлены в сетке LeGo [14] (табл. 1).

Таблица 1. Клинические признаки хронического злоупотребления алкоголем (сетка Р.М. LeGo в модификации Жаркова О.Б., Огурцова П.П., Моисеева В.С.). 1. Ожирение или дефицит массы тела

2. Транзиторная артериальная гипертензия

3. Тремор

4. Полинейропатия

5. Мышечная атрофия

6. Гипергидроз кожи лица, ладоней

7. Гинекомастия

8. Увеличение околоушных желез

9. Контрактура Дюпюитрена

10. Венозное полнокровие конъюнктивы

11. Гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров (симптом “банкноты”)

12. Гепатомегалия

13. Телеангиэктазии

14. Пальмарная эритема

15. Следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений

16. Поведенческие реакции

Наличие от 1 до 3 признаков данного теста указывает на то, что пациент, возможно, употребляет алкоголь в малых дозах. 7 и более признаков, обнаруженных одновременно у одного пациента, позволяют предположить наличие у него хронической алкогольной интоксикации, но не дают основание для выставления диагноза алкогольной болезни печени.

Только по физикальным данным нельзя дифференцировать АБП от других форм повреждения печени.

Классификация.

Выделяют 3 клинические формы алкогольной болезни печени: стеатоз, острый и хронический гепатит, цирроз печени.

Алкогольный стеатоз печени (АС) (60-90% от общего числа больных АБП) у многих больных протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании [18]. В других случаях пациенты указывают на анорексию, дискомфорт и тупую боль в правом подреберье или эпигастрии, тошноту. При пальпации печень увеличенная, гладкая, с закругленным краем. Биохимические показатели без существенных отклонений от нормы, при УЗИ выявляется характерная гиперэхогенная структура паренхимы печени. В сложных случаях диагноз подтверждается гистологически.

Разновидностью АС печени является синдром Циве, для которого характерно выраженное нарушение липидного спектра (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперфосфолипидемия), гемолиз крови (в результате снижения резистентности эритроцитов в связи с дефицитом витамина Е) и повышение уровня билирубина [18].

Острый и хронический алкогольный гепатит (20-30% от общего числа больных АБП).

Острый алкогольный гепатит. Выделяют латентную, желтушную, холестатическую и фульминантную формы. Необходимо помнить, что острый алкогольный гепатит нередко развивается после тяжелого запоя у больных с уже существующим циррозом печени, что обуславливает суммирование симптоматики и значительно ухудшает прогноз.

Латентная форма, как следует из ее названия, не даёт самостоятельной клинической картины и диагностируется по повышению трансаминаз у больного, злоупотребляющего алкоголем. Для подтверждения диагноза требуется биопсия печени.

Желтушная форма встречается наиболее часто. У пациентов отмечается выраженная слабость, анорексия, тупая боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея, похудание, желтуха; последняя, как правило, кожным зудом не сопровождается. Приблизительно у половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, часто

достигающая фебрильных цифр. Печень часто увеличена, уплотнена, с гладкой поверхностью, болезненна. Часто развиваются сопутствующие бактериальные инфекции: мочева инфекция, спонтанный бактериальный перитонит, септицемия. Холестатическая форма наблюдается в 5–13% случаев и характеризуется выраженным зудом, желтухой, обесцвечиванием кала, потемнением мочи. При наличии лихорадки и боли в правом подреберье необходима дифференциальная диагностика с острым холангитом.

Фульминантный гепатит отличается быстрым прогрессированием симптоматики: желтухи, геморрагического синдрома, печёночной энцефалопатии, почечной недостаточности. Смерть наступает обычно в состоянии печёночной комы. Кроме печёночной недостаточности, причинами летального исхода могут явиться жировая эмболия легких и гипогликемия.

Хронический алкогольный гепатит. Диагностика данной клинической формы АБП целесообразна у больных с нерезко выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом, а также гистологическими признаками гепатита при отсутствии признаков цирротической трансформации [17].

Алкогольный цирроз печени (<10% от общего числа больных АБП). При циррозе печени регистрируется наличие всех характерных клинических и биохимических симптомов печёночной недостаточности и портальной гипертензии. Формирование цирроза у больных АБП может происходить без стадии выраженного воспаления, и нередко диагноз устанавливается только при появлении симптомов декомпенсации. Диспепсический синдром, появившийся на ранних стадиях, сохраняется и усиливается. При объективном исследовании обращают внимание выраженная гепатомегалия, умеренное увеличение селезенки, яркие телеангиэктазии, гинекомастия. Печень бугристая, характерно наличие асцита. Энцефалопатия может носить смешанный характер. Постановке правильного диагноза помогает мультиорганное поражение, свойственное хронической интоксикации этанолом [17].

Тяжесть цирроза оценивается по шкале Child–Pugh (табл. 2).

Таблица 2. Шкала тяжести цирроза (по Child–Pugh)	1 пункт	2 пункта	3 пункта
Признаки			
Асцит	Нет	Лёгкий	Выраженный
Энцефалопатия	Нет	I и II ст.	III и IV ст.
Сывороточный альбумин, г/л	>35	28–35	<28
Сывороточный билирубин, мкм/л	<34	34–51	>51
Протромбиновый индекс, %	>70	40–70	<40

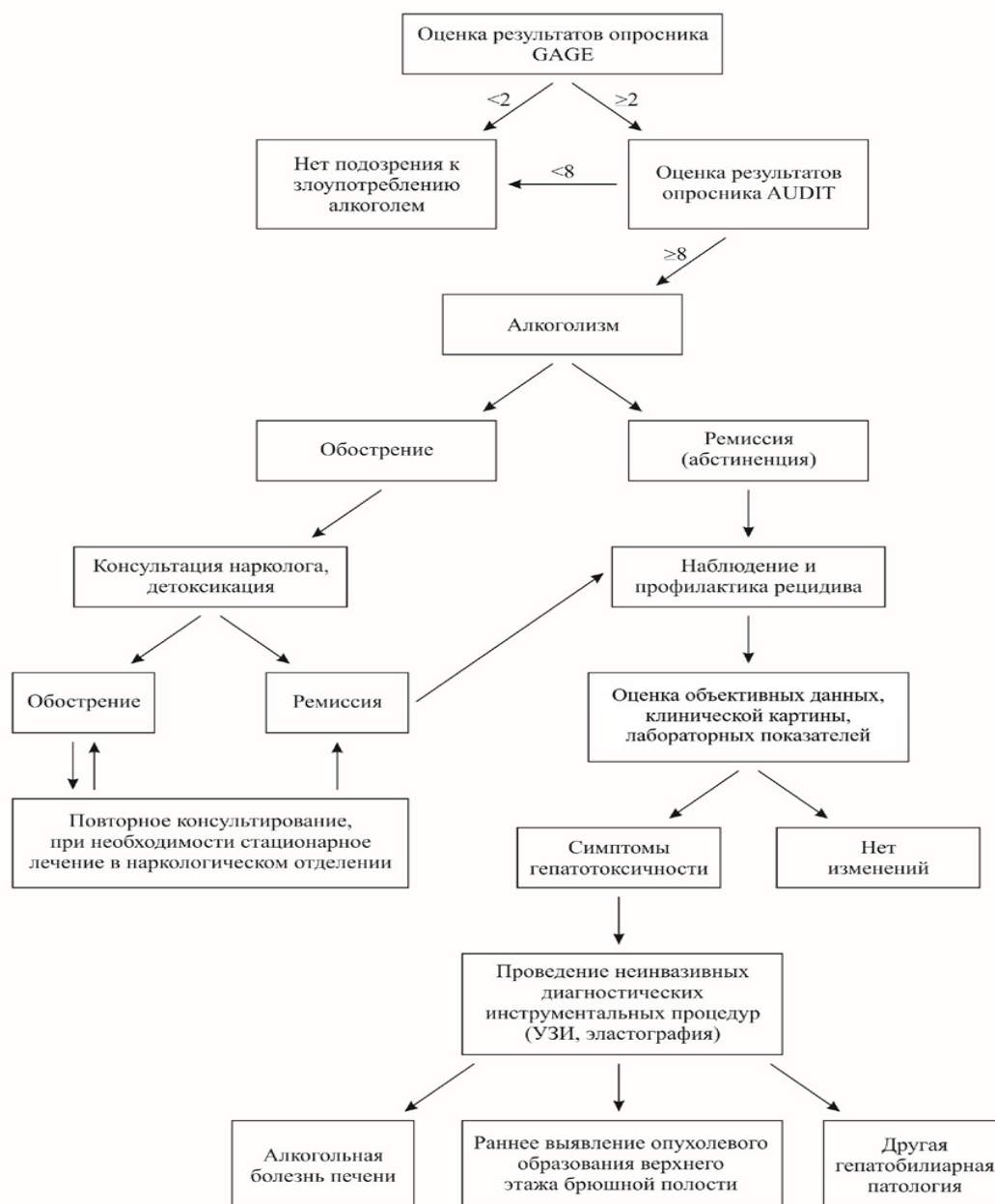
Классу «А» соответствует наличие суммарных 5–6 пунктов, классу «В» — 7–9 пунктов, классу «С» — 10– 15 пунктов.

Диагностика.

Диагностика алкогольной болезни печени должна быть комплексной и включать в себя сбор анамнеза, клиническое исследование больного, лабораторное и инструментальное исследование, в сложных случаях — биопсию печени.

Сбор анамнеза у пациентов с АБП следует осуществлять с учётом склонности больных к неадекватной оценке своего состояния и частому стремлению к сокрытию злоупотребления спиртными напитками. Для практического применения предложены анкеты-опросники. В качестве опросника первой линии предлагается использование анкеты «CAGE» (аббревиатура составлена по «ключевым словам» вопросов на английском языке — Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener)

При выявлении положительного результата опросника CAGE, рекомендуется проведение международного стандартизованного теста «AUDIT» (Alcohol use disorders identification test).



Выделяют прямые методы диагностики употребления алкоголя и непрямые лабораторные маркёры АБП. Прямые лабораторные маркёры регистрируют качественное и количественное содержание этанола и продуктов его метаболизма в исследуемом организме. Среди высокоинформативных метаболитов выделяют такие как: фосфатидилэтанол (PEth) [21], этилглюкуронид (EtG), этилсульфат (EtS), определяемый в сыворотке и моче, EtG и этиловые эфиры жирных кислот (FAEE) в волосах [22] (табл. 4). Период их детекции в различных биологических жидкостях может варьировать от 8-12 часов до 5-7 дней.

Также возможно определение аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы, этанола, EtG, EtS, сиаловых кислот, β -гексозаминидазы а, устной пероксидазы, метанола, моноэтиленгликоля, α -амилазы, кластерина, гаптоглобина, тяжелых/легких цепей иммуноглобулинов, трансферрина, β -глюкуронидазы (ГЛУ) в слюне [23]. Но на настоящий момент такая возможность используется лишь в узкоспециализированных научных лабораториях.

В настоящее время прямые маркеры употребления алкоголя нашли практическое применение при проведении криминалистической экспертизы и крайне редко используются в клинической практике. Недостаточная диагностическая ценность прямых маркеров связана с их коротким периодом детекции и/или невозможностью с их помощью провести дифференцировку разового приёма алкоголя от хронического злоупотребления. При проведении лабораторных исследований следует учесть, что ни один непрямой

лабораторный маркер самостоятельно не устанавливает алкогольную этиологию заболевания печени. Основные не прямые лабораторные признаки АБП перечислены в табл. 5.

При оценке общего анализа крови часто отмечается макроцитарная анемия вследствие дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты у лиц, страдающих алкогольной зависимостью.

Изучая результаты биохимического анализа крови, практический врач должен обратить внимание на уровень печёночных ферментов в сыворотке крови: при АБП активность трансаминаз возрастает умеренно (обычно не более 6 норм), при этом коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) обычно превышает 1,5 [24]. Уровень билирубина в сыворотке крови увеличивается преимущественно за счёт прямой фракции, достигая высоких показателей при холестатической форме. Уровень общего билирубина также используется в составе комплексных диагностических тестов [25].

При холестатической форме алкогольного гепатита многократно повышается активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), иногда вместе с щелочной фосфатазой (синтез щелочной фосфатазы не стимулируется этанолом). Диагностически значимым является повышение концентрации ГГТП с её последующим снижением на фоне воздержания от приёма алкоголя [17].

При наличии цирроза и тяжёлом течении алкогольного гепатита нарастают биохимические признаки печёночной недостаточности. Могут наблюдаться тромбоцитопения, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гипераммониемия, повышенный уровень креатинина, электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия) в сыворотке крови, коагулопатия ($MHO \geq 1,5$), иногда – гипопроотеинемия вследствие снижения белковосинтетической функции печени.

При выраженном воспалительном процессе в печени нередко лейкомоидные реакции, нейтрофильный лейкоцитоз до $15-20 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 40-50 мм/ч [17]. В иммунограмме повышена концентрация сывороточного IgA.

В последние годы в качестве нового маркера алкогольной интоксикации используется безуглеводистый (десиализированный, карбогидратдефицитный) трансферрин (CDT), повышение концентрации которого в крови происходит при ежедневном приёме 50-80 г и более этанола в сутки на протяжении 1-2 недель (давностью не более 2-3 недель) [5].

Следует обращать внимание на показатели синтетической функции печени (международное нормализованное отношение (МНО), холестерин, аполипопротеин А1 (ApoA1), гаптоглобин), признаки гиперспленизма, обусловленного развитием портальной гипертензии (количество тромбоцитов) [29].

В научных целях используется исследование морфологических, электрофоретических и вязкоупругих параметров эритроцитов. Несмотря на высокую чувствительность (88,5%) и специфичность (92,9%), метод не применяется в широкой практике вследствие высоких технологических требований [30,31].

С целью определения степени фиброза, при АБП используются отдельные (самостоятельные) показатели и комбинированные сывороточные тесты – маркёры фиброза печени. Чувствительность современных маркёров для выявления тяжёлых фибротических изменений печени приближается или равна 100%, для выраженных – не менее 80%, что позволяет считать параметры весьма точными индикаторами степени фиброза.

Из простых показателей наиболее информативными считаются проколлаген-III-пептид (N-концевой пептид проколлагена III типа PIIINP), коллагены IV, VI, XVI типов, ферменты, участвующие в ремоделировании межклеточного матрикса матриксные металлопротеиназы (ММП) 2-го и 9-го типа, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1), ламинин, гликопротеин YKL-40, а также гиалуроновая кислота – активатор фиброгенеза [32, 33].

Комбинации сывороточных тестов, применяемых для диагностики фиброза печени, называются диагностическими индексами. Основные диагностические индексы, применяющиеся на практике (высокоинформативные для АБП):

- FibroTest® ($\alpha 2$ -макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, аполипопротеин (ApoA1), билирубин,

пол, возраст);

- FibroSpect® ($\alpha 2$ -макроглобулин, гиалуроновая кислота и TIMP-1);
- Hepascore® (билирубин, ГГТП, гиалуроновая кислота, $\alpha 2$ -макроглобулин, возраст, пол);
- Fibrometer® (количество тромбоцитов, протромбиновый индекс (ПИ), АСТ, гиалуроновая кислота, $\alpha 2$ -макроглобулин, мочевины, возраст);
- AshTest® (ГГТП, АЛТ, общий билирубин, $\alpha 2$ -макроглобулин, AroA1, гаптоглобин с уровнем АСТ, возраст, пол);
- индекс PGAA (ПИ, ГГТП, AroA1 и $\alpha 2$ -макроглобулин) [1].

Для определения тяжести гепатита и прогноза для жизни больного чаще всего используются следующие шкалы:

1) Коэффициент Мэддрей (mDF , ДМФ) – дискриминантная функция, вычисляемая как:

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

где: ПВ — протромбиновое время (с); СБ — уровень сывороточного билирубина (мг/дл).

У больных со значением этого коэффициента более 32 вероятность летального исхода в ближайший месяц составляет от 35-50% (при отсутствии адекватной терапии) [34].

2) Система MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – модель терминальной стадии болезни печени для определения риска летального исхода в 90-дневный срок, ранее разработанная для больных, нуждающихся в трансплантации печени. MELD (в баллах) вычисляется по формуле:

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

где: $\ln$ — натуральный логарифм.

Нижняя граница нормы для каждого показателя 1, максимальное значение для уровня креатинина – 4. В случае, если пациент находится на гемодиализе, уровень креатинина считают равным 4.

Неблагоприятный прогноз на ближайшие 90 дней даётся при результате от 18 баллов [35].

3) В 1 или 7 день госпитализации оцениваются показатели шкалы Глазго (GAS) (табл.6). Более 8 полученных баллов говорит о возможном летальном исходе в ближайшее время, при 9 баллах и более выживаемость к 28-му дню составляет 46%, к 84-му — 40% [34].

Таблица 6. Шкала Глазго. №	Показатель /баллы	1	2	3
1.	Возраст	< 50	≥ 50	-
2.	Лейкоциты	< 15	≥ 15	-
3.	Мочевина, ммоль / л	< 5	≥ 5	-
4.	Протромбиновое время, сек	< 1,5	1,5–2,0	≥ 2
5.	Билирубин, ммоль / л	< 7,3	7,3-14,6	>14

Из инструментальных методов диагностики АБП наиболее распространено ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ способно качественно определить наличие стеатоза, цирроза, но уступает всем остальным методикам в специфичности [36] (табл.7).

Метод транзистентной эластометрии может давать погрешности вследствие точечного определения упругости печёночной ткани без оценки состояния паренхимы в целом. Кроме того, получение результатов невозможно при асците или ожирении [37].

Эластография печени сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией, компьютерная томография (КТ) с контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная эластометрия (МРЭ) при своих небольших отдельных недостатках достаточно чётко характеризуют изменения всего органа (табл. 6), в том числе и позволяют определить степень фиброза, но в большинстве случаев не дают представления об этиологии процесса [38].

Близким к абсолютно чувствительному и информативному методу является магнитно-

резонансная спектроскопия (МРС). Это повторяемое и воспроизводимое исследование, которое в меньшей степени зависит от оператора, неинвазивно, не несёт лучевой нагрузки, позволяет изучать не только химический состав органа, но и метаболические процессы, в нём протекающие [39]. На настоящий момент, для практической деятельности имеются строгие ограничения по финансовому и техническому обеспечению МРС, но, возможно, метод получит распространение в будущем.

Биопсия подтверждает наличие поражения печени, устанавливает его стадию и позволяет во многих случаях подтвердить алкогольный генез (чувствительность – 91%, специфичность – 97%) [34]. При назначении процедуры необходимо иметь чёткие показания, предварительно оценить результаты общего анализа крови и коагулограммы. У лиц с уменьшенным количеством тромбоцитов в циркулирующей крови и увеличенным протромбиновым временем (ПВ) предпочтительно использовать трансъюгулярный, а не привычный чрескожный доступ [27].

Наиболее характерные для АБП морфологические признаки представлены в табл.8. При проведении биопсии следует учесть, что процедура субъективно неприятна, требует специальных условий проведения, сопряжена с высоким риском осложнений во время и после проведения манипуляции, охватывает только 0,2% печёночной паренхимы и не предоставляет никакой информации о том, является ли распределение инфильтратов однородным или гетерогенным [40]. Кроме того, оценка гистологического строения органов достаточно продолжительна по времени.

Дифференциальная диагностика.

Чаще всего проводят дифференциальную диагностику АБП с неалкогольной жировой болезнью печени. Оба заболевания имеют сходные звенья патогенеза, клиническую картину и часто объединяются под понятием «жировые болезни печени». В табл. 9 представлены основные дифференциально-диагностические признаки АБП и НАЖБП.

Таблица 9. Основные дифференциально-диагностические признаки АБП и НАЖБП	АБП	НАЖБП
Признак Употребление чистого этанола	В дозе ≥ 60 г в сутки для мужчин и ≥ 40 г в сутки для женщин.	В дозе <60 г в сутки для мужчин и <40 г в сутки для женщин, или отсутствует
Характер течения болезни	Эпизодические отклонения в анализах крови, желтуха, ухудшение самочувствия связаны с предшествующим алкогольным эксцессом	Непрогрессирующее или медленно прогрессирующее течение
Стигмы хронического избыточного приема алкоголя	Контрактура Дюпюитрена, гиперемический воротничок, телеангиоэктазии, ринофима носа, увеличение околоушных желез, «мраморность» кожных покровов, Как правило, значительная	Отсутствуют
Степень увеличения печени	Часто более, чем в 3 раза	Умеренная
Степень повышения активности трансаминаз	Может быть $>1,5$ в отсутствие цирроза печени	Как правило, не более 1,5
Коэффициент де Ритиса (соотношение активности АСАТ/АЛАТ)	Более, чем в 5-10 раз*	Как правило, в 2 раза или менее
Повышение активности ГГТП в крови	Не характерно	Не более, чем в 2-3 раза
Повышение активности ЩФ в крови	Часто повышено	Повышение не характерно
Содержание IgA в сыворотке крови	Повышено	Норма
Содержание углеводнодефицитного трансферрина в крови	Возможно	Отсутствует
Увеличение среднего объема эритроцитов (MCV)		

Лечение.

Ведение пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, целесообразно совместными усилиями специалистов соматического и наркологического звена (**уровень доказательности – А**).

Первым и обязательным условием является полное прекращение употребления алкоголя, без чего прогрессирование заболевания почти неизбежно [41]. Во многих случаях выполнение только этого условия приводит к обратному развитию патологических

изменений в печени. При наличии наркологических показаний, желательно включение пациента в одну из программ социальной реабилитации алкоголиков.

Общая схема лечения АБП представлена на рис.3.

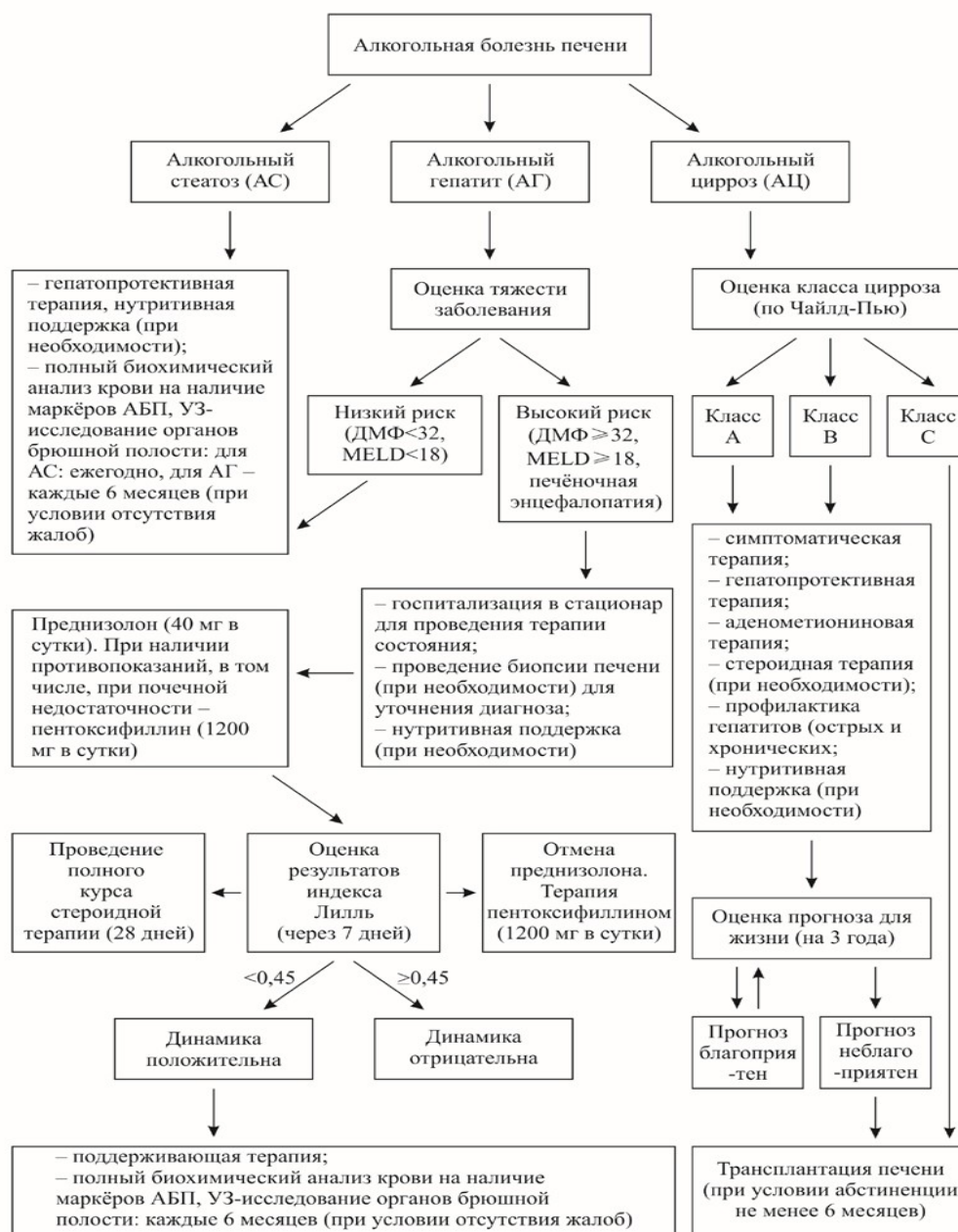


Рисунок 3. Алгоритм лечения АБП

Figure 3. Treatment of ALD

Диета. Значимой проблемой пациентов с АБП являются нарушение статуса питания и нутритивная недостаточность. Недостаточность поступления микро-, макроэлементов и питательных веществ отмечается у абсолютного большинства больных, злоупотребляющих алкоголем, что усугубляет течение и ухудшает прогноз заболевания

Учитывая сниженный нутритивный статус злоупотребляющих алкоголем лиц, важным компонентом лечения является адекватное поступление питательных веществ (**уровень доказательности – В**). Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал в сутки, с достаточным количеством витаминов (в составе продуктов или мультивитаминных препаратов). Кроме исключения тугоплавких жиров и легкоусваиваемых углеводов, необходимо достаточное содержание белка в диете в дозе не менее 1–1,5 грамма на килограмм идеальной массы тела [43]. Рекомендуются липотропные продукты, способствующие оттоку желчи (овсяная и гречневая крупы, изделия из творога, нежирные сорта рыбы).

При анорексии применяется энтеральное зондовое или парентеральное питание. При

легких и среднетяжелых формах АБП определенный эффект могут дать анаболические стероиды [17].

Применение тех или иных лекарственных препаратов продолжает вызывать споры и дискуссии. С учетом патогенеза АБП, основными направлениями терапии являются воздействие на гипериммунный ответ, уровень цитокинов, оксидативный стресс и восстановление глутатиона.

Глюкокортикостероиды. Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) показано при тяжелом течении АБП в стадии алкогольного гепатита (**уровень доказательности – А**).

Традиционно для определения показаний к назначению ГКС используются интенсивность цитолитических процессов и уровень трансаминаз более 10 норм [44].

ГКС являются препаратами выбора для коррекции гипериммунного ответа, хотя их назначение при алкогольном гепатите до настоящего времени обсуждается. Применение ГКС при АГ обусловлено их блокирующим действием на цитотоксические и воспалительные механизмы развития заболевания. ГКС уменьшают уровень циркулирующих воспалительных цитокинов, таких как ФНО α , и приводят к гистологическому улучшению за короткий период.

Препаратом выбора при стероидной терапии АБП является преднизолон, который рекомендуется использовать в минимально-эффективной индивидуальной дозе – 40–60 мг ежедневно на протяжении 28 дней [5].

С помощью индекса Лилль оценивают ответ пациентов на лечение ГКС. Расчёт проводят по формуле:

$$R = 3,19 - 0,101 \times \text{возраст} + 0,147 \times A0 + 0,0165 \times (CB1 - CB7) - 0,206 \times ПН - 0,0065 \times CB0 - 0,0096 \times МНО,$$

где: A0 — альбумин в день 0 (г/л); CB0, CB1, CB7 — 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 на терапию; R $\geq$ 0,56 — отсутствие ответа [45].

Если на 7 день лечения у больного индекс Лилль $\geq$ 0,45, рекомендуется прекратить прием ГКС и начать терапию пентоксифиллином (**уровень доказательности – А**).

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

Пентоксифиллин является неселективным ингибитором фосфодиэстеразы, угнетает синтез цитокинов, увеличивая внутриклеточное содержание цАМФ, снижает активность нейтрофилов, подавляет пролиферацию моноцитов и лимфоцитов [5]. Пентоксифиллин в дозировке 400 мг в 3 приема перорально длительно назначается в качестве патогенетической терапии с целью снижения продукции ФНО α (**уровень доказательности – D**).

N-ацетилцистеин. N-ацетилцистеин в комбинации с ГКС способен улучшать краткосрочную выживаемость пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией ГКС (**уровень доказательности – C**).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Имеются указания на улучшение клинико-биохимической и гистологической картины на фоне применения у больных АБП урсодезоксихолевой кислоты, что, вероятно, связано не только с её антихолестатическим эффектом, но и с подавлением секреции провоспалительных цитокинов (**уровень доказательности – D**). Безусловно, назначение УДХК показано пациентами с холестатическим вариантом острого алкогольного гепатита. Помимо этого получены данные о выраженном иммуномодулирующем эффекте УДХК, снижении уровня перекисного окисления липидов и усиления антиоксидантной защиты у больных с алкогольным гепатитом. Результаты нескольких многоцентровых контролируемых исследований прямо указывают на защитное действие препарата на мембраны гепатоцитов: на фоне терапии отмечалось улучшение клинического течения заболевания (уменьшение

астенического синдрома, кожного зуда), нормализация маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ), улучшение гистологической картины печени (уменьшение внутрипечёночного холестаза и регрессия признаков жирового гепатоза). Режим дозирования УДХК составляет 10 мг/кг/сут, что в среднем соответствует 2-3 капсулам в день (500-750 мг).

Схемы приема препаратов УДХК в зависимости от стадии АБП обсуждаются. Так, при алкогольном стеатозе считается достаточным однократный прием препарата УДХК в дозе 10 мг/кг, в течение 3-х месяцев. При хроническом алкогольном гепатите, особенно при сопутствующем внутрипечёночном холестазе рекомендуется 3х кратный прием препарата в суточной дозе 15 мг/кг в течение 6 месяцев. При наличии аутоиммунных и фиброзных изменений в печени показан трехкратный прием суточной дозы 15 мг/кг (3-6 месяцев), а в дальнейшем возможен переход на поддерживающую дозу 10 мг/кг, с однократным приемом (до 12 месяцев) [46].

Метадоксин (пиридоксин L-2 пирролидон 5-карбоксилат). Гепатопротекторное действие метадоксина (метадоксила) обусловлено мембраностабилизирующим эффектом и основано на способности восстанавливать соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот. В результате этого повышается устойчивость гепатоцитов к действию перекисного окисления липидов, которое возникает при воздействии различных токсических агентов (**уровень доказательности – С**).

Метадоксин предотвращает накопление триглицеридов в гепатоцитах, а также препятствует образованию фибронектина и коллагена, что значительно замедляет процесс формирования цирроза печени.

Дезинтоксикационный эффект метадоксина обусловлен активацией ферментов печени, участвующих в метаболизме этанола – алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы, что ускоряет процесс выведения этанола и ацетальдегида из организма, и соответственно снижает их токсическое воздействие. Препарат снижает психические и соматические проявления похмельного синдрома, уменьшает время купирования абстинентного синдрома.

Метадоксин активирует холинергическую и ГАМК-ергическую нейротрансмиттерные системы, улучшает функции мышления и короткой памяти, препятствует возникновению двигательного возбуждения, которое вызывается этанолом [47].

Метадоксин оказывает неспецифическое антидепрессивное и анксиолитическое действие, снижает влечение к алкоголю.

Лечение начинают с внутривенного, однократного в сутки введения 600–1200 мг препарата, длительностью до 4-х недель, с последующим переходом на пероральный прием 1000–1500 мг/сут, продолжительностью до 3 месяцев.

Адеметионин (*гептрал*, гептор и др.). Имеются данные об улучшении клинико-биохимических показателей при алкогольных поражениях печени (**уровень доказательности – С**). Адеметионин выступает как антиоксидант, оказывает детоксирующий эффект, ускоряет регенерацию ткани печени и замедляет развитие фиброза [48]. Важным аспектом использования этого препарата является его антидепрессивное действие, так как эмоциональные проблемы возникают практически у каждого злоупотребляющего алкоголем пациента. Адеметионин назначают вначале парентерально по 5-10 мл (400-800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10-14 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. При алкогольной болезни назначение адеметионина: улучшает общее самочувствие, оказывает антидепрессивный эффект, купирует абстинентный синдром, снижает уровень сывороточного билирубина и активность трансаминаз, снижает уровень ГГТП (при повышении ЩФ – малоэффективен), уменьшает кожный зуд, способствует статистически значимому повышению выживаемости больных алкогольным циррозом.

Эссенциальные фосфолипиды. Механизмы действия эссенциальных фосфолипидов достаточно разнообразны и включают помимо восстановления структуры клеточных мембран улучшение молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клеток, стимуляцию активности различных ферментных систем, антиоксидантные и

антифибротические эффекты [1]. На фоне применения эссенциальных фосфолипидов быстрее купируются «синдром правого подреберья» и диспепсический синдром, нормализуются размеры печени, снижается активность трансаминаз и ГГТП (**уровень доказательности – А**).

Препараты расторопши (карсил, силимарин и др.). 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 [46].

Одним из препаратов, содержащих в качестве действующего вещества силимарин, является гепабене. В состав этого препарата входит также фумария (алкалоид дымянки аптечной). Фумария нормализует выработку и отток желчи, оказывает спазмолитическое действие на сфинктер Одди. Комбинация силимарина и фумарии обеспечивает комплексный лечебный эффект гепабене при сочетании алкогольного поражения печени и патологии желчевыводящих путей.

При развитии цирроза основные усилия должны быть сосредоточены на профилактике и лечении его осложнений (кровотечения из варикозных вен пищевода, асцита, печёночной энцефалопатии) (**уровень доказательности – А**).

Трансплантация печени – единственный эффективный метод лечения терминальных стадий поражения печени, в том числе и АБП (**уровень доказательности – А**). Инфекция вирусом гепатита С у больных с терминальной стадией АБП не оказывает принципиального влияния на выживаемость после трансплантации печени. В качестве условия для выполнения трансплантации печени большинством центров рассматривается не менее чем 6-месячная абстиненция, хотя, по последним сведениям, достоверные различия по выживаемости в посттрансплантационном периоде между пациентами, продолжающими и прекратившими прием алкоголя, отсутствуют. По разным данным, от 10 до 80% больных после трансплантации печени возвращаются к употреблению алко-голя, но в меньших дозах [49].

Прогноз.

Прогностическое значение при АБП имеет преимущественно скорость развития и прогрессирования цирроза, за исключением случаев тяжелого острого алкогольного гепатита, прогностические критерии которого изложены выше.

Алкогольный цирроз развивается обычно медленно, и прогноз при нем значительно лучше, чем при циррозах другой этиологии. Так, среди лиц, употребляющих около 160 г этанола в день, цирроз формируется в среднем через 21 год [50]. Существенное влияние на прогноз оказывает прекращение или продолжение употребления алкоголя после установления диагноза АБП.

К неблагоприятным гистологическим прогностическим признакам относятся внутрипечёночный холестаз и перивенулярный фиброз. Наиболее неблагоприятный прогноз у больных острым алкогольным гепатитом, развившимся на фоне цирроза: летальность среди таких больных достигает 50%. Существенно снижает выживаемость больных АБП сопутствующая инфекция вирусами гепатитов В и С, в том числе за счет повышения риска развития ГЦК [9].

Наличие жировой дистрофии печени на выживаемость больных не влияет, однако при продолжении приема алкоголя имеется высокая вероятность прогрессирования заболевания и развития осложнений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. с соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. №27(6). С. 20-40. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
2. Rehm J1, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // Drug Alcohol Rev. 2018

Jul;29(4):437-45. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x.

3. Niamh Fitzgerald. Краткое профилактическое консультирование в отношении употребления алкоголя: учебное пособие ВОЗ для первичного звена медико-санитарной помощи (русскоязычная версия) / ВОЗ. 2017 [электронный ресурс]
<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2017/who-alcohol-brief-intervention-training-manual-for-primary-care-2017>
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. с соавт. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016. С. 43-54.
5. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2018; 69:154-181. .
5. Кибитов А.О., Анохина И.П. Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов // Вопросы наркологии. 2017. №2-3. С. 42-85.
6. Joshi, K., Kohli, A., Manch, R.; Gish, R. Alcoholic liver disease: High risk or low risk for developing hepatocellular carcinoma? // Clin. Liver Dis. 2016, 20, 563–580.
7. Max G Griswold, Nancy Fullman, Caitlin Hawley et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet. 2018; 392: 1015–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2).
8. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Терапия. 2017. №3. С. 6-23.
9. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения // РМЖ. 2016. № 3. С. 177–182.
10. Katharina Staufer, Michel Yegles. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation // World J Gastroenterol. 2016 Apr 14; 22(14): 3725–3734. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3725.
11. Петухов А.Е., Надеждин А.В., Богстранд С.Т. с соавт. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем // Наркология. 2017. Т. 16. № 2 (182). С. 42-47.
12. Andresen-Streichert H., Müller A., Glahn A. et al. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts // Deutsches Ärzteblatt International. 2018. №115. P. 309-315. doi:10.3238/arztebl.2018.0309.
13. Waszkiewicz N., Chojnowska S., Zalewska A. et al. Salivary exoglycosidases as markers of alcohol dependence // Alcohol Alcohol. 2014 Jul-Aug;49(4):409-16. doi: 10.1093/alcalc/agu005.
14. Ashwani K. Singal, Ramon Bataller, Joseph Ahn et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease // The American Journal of Gastroenterology. 2018. №113(2). P. 175–194. doi:10.1038/ajg.2017.469.
15. Невзорова М.С., Чепкасова Н.И., Боталов Н.С. Роль клинико-лабораторных и инструментальных методов в диагностике алкогольного стеатоза // Международный студенческий научный вестник. 2017. №6. С.46. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=17990> (дата обращения: 09.09.2018).
16. Hui S.C.N., So H.K., Chan D.F.Y. et al. Validation of water-fat MRI and proton MRS in assessment of hepatic fat and the heterogeneous distribution of hepatic fat and iron in subjects with non-alcoholic fatty liver disease // Eur J Radiol. 2018 Oct;107:7-13. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.08.008.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА Терапии и последипломного образования

Рецензия профессора, ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны на реферат ординатора первого года обучения специальности терапия Попов Антон Александрович по теме: « ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора: