

Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, Ю.П. Сиволап, В.Д. Луньков, М.С. Жаркова, Р.В. Масленников

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society

V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, Yu.P. Sivolap, V.D. Lunkov, M.S. Zharkova, R.V. Maslennikov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель публикации. Познакомить практикующих врачей с рекомендациями Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению пациентов с алкогольной болезнью печени.

Основные положения. Проблема употребления алкоголя с вредными последствиями для здоровья чрезвычайно актуальна для России. *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. Алкогольный цирроз печени вносит существенный вклад в смертность населения от болезней органов пищеварения. Оценка стандартных доз алкоголя, опросники CAGE и AUDIT служат скрининговыми инструментами для выявления алкогольной зависимости. С целью подтверждения факта систематического злоупотребления алкоголем в клинической практике применяют определение углеводно-дефи-

The aim of publication. To present clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society on diagnosis and treatment of alcoholic liver disease to general practitioners.

Summary. Harmful alcohol intake is the burning issue for Russia. The alcoholic liver disease (ALD) is a clinical and morphological entity that encompasses several forms of the liver parenchyma lesions resulting from alcohol abuse, that range from steatosis to alcoholic hepatitis (steatohepatitis) followed by progression to fibrosis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Alcoholic liver cirrhosis gives significant impact to digestive disease associated motility. Alcohol addiction screening may be carried out by estimation of the standard doses of alcohol, application of CAGE and AUDIT questionnaires. Gamma-glutamyltranspeptidase activity and the level of carbohydrate-deficient transferrin are recommended to verify regular alcohol abuse in clinical practice. Abstinence from alcohol is the first line and the basic therapeutic procedure for any form and stage of ALD. Short therapeutic interventions practice helps to cope with alcoholic issue at any stage, gives the chance

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, chief research associate, Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.
Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1.

Поступила: 15.10.2017 / Received: 15.10.2017

цитного (десиализированного) трансферрина и гамма-глутамилтранспептидазы. Абстиненция — это первоочередная и одна из основных терапевтических мер при любой форме и стадии АБП. Практика кратких профилактических консультирований помогает справиться с алкогольной проблемой на любой ее стадии, дает возможность мотивировать пациента, в том числе к лечению алкогольной зависимости, приему лекарственных препаратов. Специфическую медикаментозную терапию проводят при алкогольном гепатите в зависимости от тяжести течения и алкогольном циррозе печени.

Заключение. Количество принимаемого алкоголя и стиль его употребления необходимо систематизированно изучать в клинической практике врача любого профиля, в частности у пациентов с заболеваниями печени. Оценка жизненного прогноза пациента, лечение АБП, выбранное в зависимости от ее стадии и степени тяжести, нацелены на снижение смертности при АБП.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, опросник CAGE, опросник AUDIT, индекс Мэддрей, тиамин, адеметионин, эссенциальные фосфолипиды.

to motivate the patient, including the treatment of addiction to alcohol, intake of drugs. Specific pharmaceutical therapy is carried out at alcoholic hepatitis in relation to severity and alcoholic liver cirrhosis.

Conclusion. The amount of consumed alcohol and drinking pattern should be systematized in clinical practice of the doctor of any specialty, first of all — for patients with liver diseases. Life prognosis estimation, ALD treatment are selected according to the stage and severity and aimed to decline in ALD-related motility.

Key words: alcoholic liver disease, CAGE questionnaire, AUDIT questionnaire, Maddrey's score, thiamin, ademetionine, essential phospholipids.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Лунков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):20-40
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40

For citation: Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):20-40
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40

Вступление

По данным ВОЗ, употребление алкоголя ассоциировано с риском развития более чем 200 заболеваний, среди которых следует выделить *цирроз печени* (ЦП), рак различной локализации и сердечно-сосудистые заболевания, а также различные виды травматизма. Смертность при заболеваниях органов пищеварения в связи со злоупотреблением алкоголем занимает третье место в структуре смертности в связи с последствиями алкоголизма. Вклад алкогольных поражений органов пищеварения в общее «бремя болезней», связанное с употреблением алкоголя и выражаемое показателем DALY (*disability-adjusted life year, что означает годы, скорректированные по нетрудоспособности*), составляет 13,6% [1].

Алкогольная болезнь печени. 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, ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы.

Для формулировки диагноза АБП в соответствии с МКБ-10 в клинической практике используют следующие коды:

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.

При употреблении спиртных напитков в гепатотоксичных дозах далеко зашедшие стадии АБП (выраженный фиброз и ЦП) формируются лишь у 10–20% пациентов [2], что отражает влияние ряда факторов (генетические, стиль приема алкоголя и т.д.) на прогрессирование поражения печени.

Гепатотоксичные дозы алкоголя: для мужчин более 40–80 г/сут в пересчете на чистый эта-

нол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 об%), 400–800 мл сухого вина (10 об%), 800–1600 мл пива (5 об%); для женщин доза в 2 раза меньше — более 20 г этанола в сутки. Количество алкоголя в крови рассчитывают с помощью формулы Widmark: об% × 0,8 = количество чистого этанола в граммах на 100 мл напитка [3, 4].

Среди факторов, определяющих характер повреждения печени, наиболее значимы следующие: количество и длительность употребления алкоголя, тип употребляемых спиртных напитков, пол, этническая принадлежность. Быстрое прогрессирование АБП наблюдается у лиц с ожирением, синдромом перегрузки железом, инфицированных вирусами гепатитов С и В [2, 4]. Риск развития ЦП возрастает при употреблении алкоголя в опасных дозах в течение 10 лет и более. Данные литературы о частоте развития алкогольного ЦП существенно различаются — от 6 до 41% [4–6].

Женский пол — независимый фактор риска развития АБП. В нескольких исследованиях показано, что после употребления одного и того же количества спиртного концентрация алкоголя в крови у мужчин и женщин различна. Данный факт можно объяснить разной активностью фермента желудочной алкогольдегидрогеназы (у женщин она ниже, вследствие чего наблюдается более активный метаболизм этанола в печени), различиями в содержании жира и колебаниями степени абсорбции алкоголя в разные фазы менструального цикла [2, 4].

Алкоголь характеризуется высокой калорийностью, вследствие чего у принимающих его лиц уменьшается аппетит; кроме того, этанол снижает кишечную абсорбцию и депонирование питательных веществ, что также способствует прогрессированию АБП. Ожирение и избыток массы тела повышают риск развития АБП [7].

Важную роль в развитии АБП играет генетический полиморфизм ферментов, особенно *алкогольдегидрогеназы* (АДГ), *ацетальдегиддегидрогеназы* (АлДГ) и цитохрома P450, а также генов АДГ, АлДГ и МЭОС [8]. Известно, что у человека за большую часть активности АДГ в печени отвечают 3 изофермента: АДГ1, АДГ2, АДГ3. Из них наибольшее значение имеет АДГ2 — ген, которой имеет 3 аллельных варианта: АДГ2*1, АДГ2*2, АДГ2*3, причем первый распространен в основном среди европеоидов, второй — среди азиатов, третий — среди негроидов. Скорость образования ацетальдегида АДГ2*1 в 30–40 раз меньше, чем АДГ2*2 и АДГ2*3, вследствие чего при употреблении одинаковых доз алкоголя его токсический эффект у азиатов и африканцев будет более выраженным, чем у европейцев [2, 8].

В настоящее время обсуждается вопрос о влиянии полиморфизма гена PNPLA3, аллели G

(patatin-like phospholipase domain-containing protein 3), также известного как адипонутрин, на тяжесть алкогольного повреждения печени [9] и выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом. В исследовании STOPAN показано, что гомозиготное состояние по аллели GG гена PNPLA3 — независимый фактор риска, уменьшающий краткосрочную и среднесрочную выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом (90 и 450 дней соответственно), несмотря на абстиненцию [10].

Распространенность алкогольной болезни печени в Российской Федерации

С 1990 по 2014 г. в Восточно-Европейском регионе, в котором находятся РФ, Беларусь, Молдова и Украина, на 22% выросла смертность, ассоциированная с пагубными последствиями злоупотребления алкоголем. В течение того же периода времени в Юго-Восточном регионе, который объединяет такие страны, как Армения, Азербайджан, Грузия, Казахстан, Киргизстан, Таджикистан, Узбекистан, Туркменистан, Турция, аналогичный показатель увеличился на 65%. При этом в странах Европейского Союза, в частности в странах Средиземноморья, этот показатель, наоборот, снизился на 27%, а в Центрально-Европейской части — на 25% [1, 11].

По данным официальной статистики РФ, алкоголь входит в число основных факторов смерти в российской популяции, составляя 11,9%. Почти у половины умерших (47,7%) причиной летального исхода служат фатальные изменения во внутренних органах, у 1/5 (21,7%) — несчастные случаи; 35% больных алкоголизмом умирают в молодом, наиболее активном возрасте (20–50 лет). Особенно остро данная проблема стоит перед врачами-гастроэнтерологами. По данным главного внештатного гастроэнтеролога Минздрава России академика В.Т. Ивашкина, за первое полугодие 2015 г. в 20 регионах РФ увеличилась смертность при заболеваниях органов пищеварения. Данный факт послужил основанием для анализа сложившейся ситуации, результаты которого обсуждались на объединенном заседании профильной комиссии Минздрава России и главных гастроэнтерологов субъектов РФ в рамках XXI Российской гастроэнтерологической недели (12–15 октября 2015 г., г. Москва, РФ). Отмечено, что причиной смерти от заболеваний органов пищеварения в 50–80% случаев послужил ЦП, преимущественно алкогольной и вирусной этиологии. Главный гастроэнтеролог г. Москвы профессор И.Г. Бакулин привел показатели деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения г. Москвы за 2013–2014 гг., согласно которым из 5367 госпи-

тализованных пациентов с ЦП умерли 2039, из них больные алкогольным ЦП составили 50%. По данным ВОЗ, стандартизованная смертность при ЦП в РФ на 2014 г. составила 203,7 на 100 тыс. населения, при алкогольном ЦП — 108,1 [1].

По результатам скрининга болезней печени на примере случайно включенных в исследование 5000 жителей г. Москвы установлено, что распространенность АБП в популяции составляет 6,9% [12].

Результаты скрининга пациентов гастроэнтерологических стационаров и поликлиник г. Москвы на предмет употребления алкоголя с вредными последствиями (тестирование с помощью вопросников CAGE и AUDIT-C) свидетельствуют о том, что каждый второй (49,8%) пациент трудоспособного возраста ($43,18 \pm 13,04$ года) злоупотребляет алкоголем, из них мужчины и женщины составили 30,1 и 19,7% соответственно. Среди пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом «алкогольный и алкогольно-вирусный ЦП» выявлен у 30%, алкогольный и алкогольно-вирусный гепатит с фиброзом — у 18%, сочетание АБП и *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) — у 11% [13].

С целью уменьшения вреда, наносимого алкоголем населению РФ, запланирован комплекс мер с участием государственных структур, врачебного сообщества, профессиональных организаций.

Стиль употребления алкоголя в России

Алкоголь — это психоактивная субстанция, способная вызывать зависимость.

В России употребление алкоголя с вредными последствиями (в соответствии с МКБ-10) представляет собой медицинскую, экономическую и социальную проблему. Число больных алкоголизмом и алкогольными психозами, зарегистрированных наркологической службой в 2012 г., составило 1922 836 человек, или 1344,1 на 100 тыс. населения (~1,3% от общей численности населения), 435617 пациентов обратились за наркологической помощью в связи с употреблением алкоголя с вредными последствиями. Таким образом, суммарное число больных с алкогольными расстройствами в 2012 г. составило 2 358 453. Общий показатель распространенности алкогольных расстройств остается высоким и составляет 1648,6 на 100 тыс. населения — 1,6% населения страны [14].

А.Ю. Егоров и соавт. [15] провели скрининг алкогольной зависимости у пациентов, поступивших в течение нескольких дней в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в Санкт-Петербурге. Согласно полученным данным, алкогольная зависимость выявлена у 16,7% от всех поступивших в этот период больных, употребление алкоголя с пагубными последствиями — у 3,5%. При этом лишь 3,2% этих больных состо-

яли на наркологическом учете, т.е. в поле зрения наркологов попадал лишь каждый шестой—седьмой больной, нуждающийся в специализированной наркологической помощи. Столь тревожная ситуация послужила поводом для выработки государственной концепции по снижению вреда, наносимого населению вследствие злоупотребления алкоголем [16].

Анализ популяционного исследования, выполненного в г. Москве в 2012 г., в которое были включены 5000 участников, показал, что злоупотребляют алкоголем 12,5% из обследованных лиц, а зависимость наблюдается у 5% согласно ответам на вопросы валидизированных опросников CAGE и AUDIT (описание вопросников см. далее). Употребление алкогольных напитков в дозе, наносящей вред здоровью (более 2 баллов в опроснике CAGE, более 16 баллов в опроснике AUDIT; $p=0,04$), — независимый фактор риска повреждения печени [12].

Одна из причин высокой смертности при вредных последствиях алкоголизации населения — характерный для России стиль употребления преимущественно крепких алкогольных напитков в отличие от большинства европейских средиземноморских стран, где пьют преимущественно вино.

В России неоднократно проводили популяционные исследования с целью изучения особенностей употребления алкогольных напитков. Последняя публикация (2014 г.) основана на результатах анонимного анкетирования выборки населения г. Ярославля в количестве 1000 человек. В исследовании изучали отношение населения к проблемам потребления алкоголя, частотно-количественные характеристики употребления различных видов алкогольных напитков, наличие у опрашиваемых типичных проблем, связанных с употреблением алкоголя, а также определяли половые и возрастные различия, выявляли группы риска. Наибольшая часть опрошенных были в трудоспособном возрасте, проживали в семье, имели детей, были заняты активной трудовой деятельностью и имели доход на семью от 20000 до 50000 рублей в месяц. При этом среди мужчин доля предпочитающих крепкие напитки составила 83%, пиво — 64%, в то время как 72% женщин предпочитали сухое вино и 44% — крепкие напитки. Каждый четвертый мужчина (23%) и каждая двенадцатая женщина (8,1%) употребляли алкоголь не реже 2–3 раз в неделю. При этом около 40% мужчин выпивали за один раз 7 стандартных доз (определение стандартной дозы см. далее) крепкого алкоголя и более (210 г и более) [17].

Время приема пищи также оказывает влияние на последствия употребления алкоголя. Так, при употреблении алкоголя во время еды риск развития хронических заболеваний меньше, чем при употреблении его в отдельное от приема

пищи время. Опубликованные в 2016 г. результаты мета-анализа с включением пяти когортных исследований и четырех исследований случай–контроль (1990 случаев и 432133 участника), свидетельствуют, что при употреблении не менее двух чашек кофе в день снижается риск развития ЦШ, в том числе алкогольного [18].

Скрининговые инструменты для выявления алкогольной зависимости/употребления алкоголя с пагубными последствиями

Количество принимаемого алкоголя и стиль его употребления необходимо систематизированно изучать в клинической практике врача любого профиля, в частности у пациентов с заболеваниями печени. В международном сообществе принято выражать количество алкоголя в граммах, рассчитывая его по количеству принятых индивидуумом *стандартных доз* – СД («standart drink» в англоязычной литературе).

Одна СД = 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, коньяк и т.п.), 250 мл 5% пива, 100 мл 12% вина.

Для удобства восприятия и экономии времени врача на рис. 1 показано соответствие объема и крепости применяемых в быту алкогольных напитков количеству содержащихся в них СД алкоголя.

Количество СД алкоголя в напитке можно рассчитать следующим образом:

Количество СД алкоголя = Объем (мл) × АВВ (%) × 8/10000,
где АВВ(%) = Alcohol by volume (%), что означает процент алкоголя в напитке.

Гепатотоксичные дозы алкоголя: для мужчин 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 об%), 400–800 мл сухого вина (крепость 10%), 800–1600 мл пива (крепость 5 об%); для женщин более 20 г этанола в сутки.

Сбор алкогольного анамнеза (скрининг) должен быть стандартизован. Для этого существуют валидизированные опросники, «золотым стандартом» среди которых остается вопросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test), разработанный ВОЗ в 1982 г., который демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в разных странах. Вопросник AUDIT включает 10 вопросов, которые можно условно разделить на секции: вопросы № 1–3 дают возможность получить от пациента информацию о количестве принимаемого алкоголя, вопросы № 4–6 направлены на выявление зависимости, вопросы № 7–10 позволяют получить информацию о проблемах, которые ассоциированы с приемом алкоголя (табл. 1). Каждый пункт оценивают путем выбора варианта ответа пациентом с последующим подсчетом баллов. В зависимости от количества набранных баллов производят интерпретацию теста.

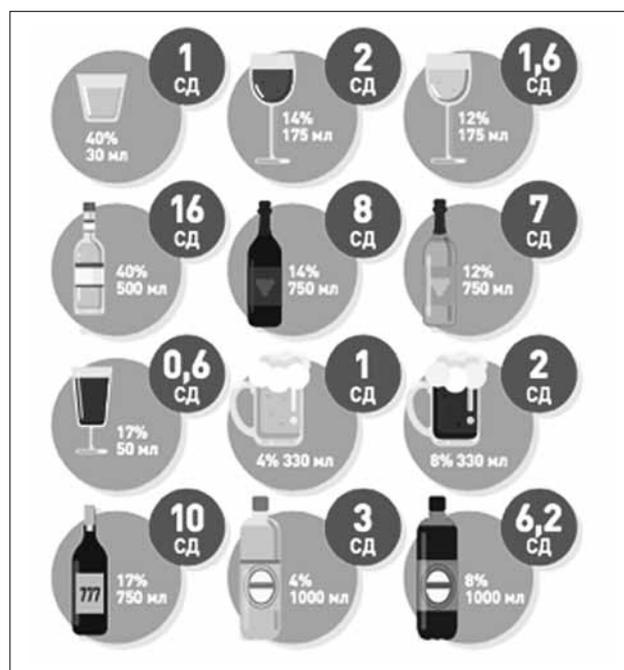


Рис. 1. Соответствие объема и крепости применяемых в быту алкогольных напитков количеству содержащихся в них стандартных доз алкоголя
Fig. 1. Pure ethanol content in common alcoholic beverages according to their volume and alcohol by volume

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;
- 20 баллов и более – вероятна алкогольная зависимость.

Широко применяют сокращенную версию вопросника AUDIT – AUDIT-C, которая включает только первые три вопроса. *Интерпретация результатов:* тест считают положительным, если у мужчины насчитывается 4 балла и более, а у женщины – 3 балла и более. Как правило, чем больше баллов, тем больше вероятность того, что стиль употребления алкоголя оказывает негативное влияние на организм человека.

Национальный институт по вопросам злоупотребления алкоголем и алкоголизма США (National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism) рекомендует использовать в качестве старта скрининга вопрос № 3 из вопросника AUDIT: Как часто вы выпиваете 6 доз и более в течение 1 дня (т.е. ~180 мл водки или других крепких напитков либо ~600 мл вина и т.п.)? В случае ответа «1 раз в неделю» либо «ежедневно или почти ежедневно» рекомендуется далее заполнить весь вопросник AUDIT.

Таблица 1

Вопросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test)

№	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 спиртного Вы обычно принимаете в течение одного дня (измеряется в дозах) 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 не в этом году		Да, в течение этого года

Вопросник CAGE — один из хорошо апробированных и информативных тестов в мире. Он позволяет заподозрить у пациента алкогольную зависимость. Вопросник прост для заполнения, врач легко и быстро оценивает ответы больных.

Содержание вопросника CAGE (четыре вопроса):

1. Ощущали ли вы когда-либо потребность уменьшить количество употребляемого алкоголя?

2. Раздражает ли Вас критика окружающих по поводу того, как Вы принимаете алкоголь и в каком количестве?

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

4. Употребляете ли Вы алкоголь на следующее утро после выпивки из-за похмелья?

Интерпретация результатов:

- 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 эпизодическом употреблении спиртных напитков (эпизодическое пьянство);

- положительные ответы на **три** вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя (бытовое пьянство);

- положительные ответы на все **четыре** вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию алкогольной зависимости (алкоголизму) или уже сформировавшейся зависимости. В этом случае необходимо предпринять меры для коррекции сложившейся ситуации или, возможно, обратиться к специалисту. Тест считают положительным при наличии двух положительных ответов и более [2, 3, 19].

Английская версия вопросника CAGE дает возможность понять происхождение аббревиатуры: 1. Have you ever felt you needed to Cut down on your drinking? 2. Have people Annoyed you by criticizing your drinking? 3. Have you ever felt Guilty about drinking? 4. Have you ever felt you needed a drink first thing in the morning (Eye-opener) to steady your nerves or to get rid of a hangover?

Систематика и диагностика расстройств, связанных с употреблением алкоголя

Патологические состояния, ассоциированные с алкоголем, разделяют на две основные категории: расстройства употребления алкоголя и расстройства, вызванные употреблением алкоголя.

Расстройства употребления алкоголя включают злоупотребление алкоголем (или чрезмерное употребление алкоголя) и алкогольную зависимость, или алкоголизм. Диагностика алкогольной зависимости основывается на формализованных критериях МКБ-10, универсальных для любых психоактивных веществ.

Для констатации зависимости от алкоголя требуется наличие трех и более признаков из приведенного ниже перечня, наблюдавшихся в одно и то же время в течение последнего года:

- сильное желание выпить или чувство непреодолимого влечения к употреблению алкоголя;

- нарушение контроля над употреблением алкоголя, а именно его началом, продолжительностью и принимаемыми дозами;

- физиологическое состояние отмены при уменьшении или прекращении употребления

алкоголя, проявляющееся характерными симптомами либо новым приемом алкоголя или похожего на него вещества для уменьшения выраженности или предупреждения возникновения этих симптомов;

- толерантность, проявляющаяся повышением доз алкоголя, необходимых для достижения эффектов, которых ранее удавалось достичь при употреблении меньших доз;

- нарастающее пренебрежение альтернативными удовольствиями или интересами, увеличение количества времени на приобретение и употребление алкоголя либо на то, чтобы прийти в себя после его употребления;

- продолжение употребления алкоголя, несмотря на очевидные пагубные последствия.

В классификации DSM-5, используемой в США и некоторых других странах, впервые в истории создания диагностических классификаторов устранено разграничение чрезмерного употребления алкоголя и алкогольной зависимости, что облегчает оказание помощи пациентам, испытывающим трудности с алкоголем, врачами любых специальностей, в том числе гастроэнтерологами.

Расстройства, вызванные употреблением алкоголя, — это его неблагоприятные медицинские последствия: алкогольное поражение внутренних органов (включая АБП) и алкогольное поражение нервной системы (в том числе алкогольная полинейропатия), а также психические расстройства (например, алкогольные психозы).

Расстройства употребления алкоголя, в первую очередь алкогольная зависимость, входят в компетенцию психиатров и наркологов, расстройства, вызванные употреблением алкоголя, — предмет деятельности интернистов и неврологов, а также врачей других специальностей в зависимости от характера пагубных последствий пьянства.

Терапевтическую помощь пациентам с алкогольными расстройствами обычно оказывают в два этапа: первый — лечение синдрома отмены алкоголя и предупреждение либо лечение его осложнений — алкогольной эпилепсии и алкогольного делирия; второй — противорецидивная и поддерживающая терапия.

«Золотой стандарт» в лечении синдрома отмены алкоголя — бензодиазепины, из которых препаратами первой линии служат диазепам и клордиазепоксид. Альтернативой бензодиазепинам в лечении синдрома отмены алкоголя являются антиконвульсанты с нормотимическими свойствами, включая карбамазепин и вальпроаты, реже используют топирамат и ламотриджин; имеются также сообщения об эффективности прегабалина и габапентина в плане уменьшения выраженности проявлений синдрома отмены.

Доказанной клинической эффективностью в противорецидивной и поддерживающей тера-

пии алкогольной зависимости характеризуются дисульфирам (наименее предпочтительный в связи с низкой приверженностью пациентов лечению и достаточной высоким риском развития побочных эффектов и опасных осложнений терапии), акампросат (не зарегистрированный в Российской Федерации), налтрексон и налмефен. Кроме того, получены данные об эффективности в лечении алкогольной зависимости упомянутых выше антиконвульсантов, а также баклофена, ондансетрона, мемантина и некоторых других лекарственных средств.

Опасным осложнением систематического злоупотребления алкоголем является синдром Вернике–Корсакова, развитие которого связано с дефицитом тиамин (витамин В₁), а также с недостаточностью процессов фосфорилирования, что затрудняет превращение тиамин в *тиаминдифосфат* (ТДФ), представляющий собой активную часть ТДФ-зависимых ферментов (альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы и транскетолазы), катализирующих обменные процессы в нервной ткани.

Синдром Вернике–Корсакова включает две фазы: первая, относительно обратимая и поддающаяся лечению, — энцефалопатия Вернике, вторая, нередко необратимая, при которой терапевтическое вмешательство может быть запоздалым, — корсаковский психоз.

Важно принимать во внимание, что тетрада симптомов энцефалопатии Вернике, соответствующая классическим описаниям данного расстройства, — офтальмоплегия, нистагм, помрачение сознания и атаксия — в большинстве случаев отсутствует, в связи с чем для распознавания этого расстройства требуется особое внимание врачей.

Энцефалопатию Вернике относят к категории опасных алкогольных психозов: частота смертельного исхода в отсутствие лечения составляет 15%, а вероятность перехода в корсаковский психоз, практически не поддающийся обратному развитию, достигает 60%.

Для предотвращения развития и лечения синдрома Вернике–Корсакова используют тиамин, который во втором случае вводят внутривенно в высоких дозах (более подробно см. далее).

В лечении алкогольной зависимости у пациентов с ЦП только баклофен продемонстрировал эффективность и безопасность [2].

Врачам-гастроэнтерологам/гепатологам, терапевтам и другим специалистам, не имеющим специального сертификата для оказания наркологической/психиатрической помощи, рекомендуется в своей клинической практике использовать методику *кратких профилактических консультаций* (КПК), которая в английской версии имеет название «brief interventions». Суть КПК заключается в мотивации пациента (или просто

человека) к изменению поведения, связанного с употреблением алкоголя, например уменьшению частоты употребления и объема спиртных напитков, более безопасному поведению, обращению за специализированным наркологическим лечением и т.д. В мотивационном интервью используют определенные приемы: эмпатию (осознанное сопереживание текущему эмоциональному состоянию другого человека), рефлексивное слушание (ведение тематически направленного диалога между врачом / медицинским работником и пациентом с целью получения сведений от него), следование за сопротивлением пациента (сопротивление в психологии и психоанализе — психические силы и процессы, мешающие свободному ассоциированию пациента, его воспоминаниям, проникновению в глубины бессознательного, осознанию бессознательных представлений и желаний, пониманию истоков возникновения патологических симптомов, принятию пациентом предоставляемых в его распоряжение аналитиком или психологом интерпретаций, проведению психоаналитического лечения и решению проблемы), учет актуальной готовности к изменениям и актуальных потребностей, постановку конкретных задач с определением конкретных действий.

Методика КПК была разработана не так давно, в ее основу легли большие достижения в изучении поведения человека в течение последних десятилетий. Впервые она описана W. Miller в 1993 г. и была основана на его собственном опыте лечения больных с алкогольной зависимостью. В настоящее время научно доказана эффективность этой методики при лечении лиц с зависимостью от употребления различных субстанций, в основе ее техники лежат исследование и разрешение амбивалентности, присущей каждому человеку. КПК включает три ключевых положения: 1) это особый вид беседы об изменениях (консультирование, лечение, способ коммуникации); 2) беседа всегда совместная и личностно-ориентированная, предполагающая партнерство, а не взаимоотношения эксперта и получателя; 3) она побуждает к воспоминаниям, ее цель — вызвать у пациента желание изменить обстоятельства, себя, свою жизнь и т.д.

КПК помогают справиться с алкогольной проблемой на ее любой стадии, дают возможность мотивировать пациента, в том числе к лечению алкогольной зависимости, приему лекарственных препаратов. Овладеть техникой КПК может каждый желающий работник здравоохранения, для этого не нужно какой-либо особой специализации.

Обоснование эффективности КПК. Большой вклад в изучение эффективности различных мер по уменьшению вреда, который причиняет населению злоупотребление алкоголем, внесли эксперты Организации экономического сотрудниче-

ства и развития, результаты их работы опубликованы в 2015 г. [22].

Разные стратегии и инструменты, используемые для оказания влияния на количество потребляемого алкоголя, изучали в трех странах: Чехии, Канаде и Германии. Опыт Чехии как страны из Восточно-Европейского региона может быть полезен для РФ.

В данной работе изучали следующие инструменты для уменьшения вреда, наносимого алкоголем: ценовую политику (налоги, минимальная стоимость единицы алкоголя, регуляторные ограничения); рекламу (ограничение рекламы алкогольных напитков, ограничение времени продажи алкогольных напитков, ограничения по содержанию алкоголя в крови для водителей автотранспорта); образование (просветительная работа среди населения о вреде злоупотребления алкоголем); медицинское сообщество (внедрение методики КПК в практику врача-интерниста, медикаментозная терапия алкогольной зависимости и психосоциальная поддержка, программы «Workplace» — меры по уменьшению ущерба, наносимого работодателю из-за алкоголизации сотрудников).

Наибольший вклад в улучшение здоровья населения и уменьшение вредных последствий злоупотребления алкоголем в Чехии внесла методика КПК, на втором месте — налоги на продажу алкоголя и минимальная стоимость единицы алкоголя. Данная стратегия была предложена в 2012 г. в Шотландии. Она заключалась в фиксации минимальной стоимости единицы алкоголя (10 мл чистого этанола), ниже которой она не должна опускаться законодательно. Согласно результатам исследований, целью которых стало изучение влияния данной стратегии на лиц с разным доходом и различными типами потребления спиртных напитков, эта стратегия влияет преимущественно на лиц с низкими доходами, употребляющих алкоголь в количествах, вызывающих пагубные последствия, и мало влияет на умеренно пьющих лиц, а также тех, кто имеет высокие доходы. Третье место занимают регуляторные ограничения на рекламу алкогольных напитков, время продажи алкоголя, мероприятия «на рабочем месте» и образовательные программы.

Россия относится к числу стран, в которых ограничительные меры наиболее строгие, тем не менее уровень алкоголизации населения и смертность в связи с пагубными последствиями алкоголизации по-прежнему высокие.

На основании накопленного опыта можно сделать вывод, что самыми эффективными инструментами в борьбе с пагубными последствиями злоупотребления алкоголем, в частности ЦП и раком печени, служат: деятельность врачебного сообщества, в первую очередь врачей-интернистов, которые заняты не только купированием

соматических последствий алкоголизма, но и коррекцией явной или потенциальной алкогольной зависимости с помощью методики КПК, а также мотивацией пациентов к обращению в наркологическую службу; ограничительные меры государства.

Патогенез алкогольной болезни печени

В организме человека этанол окисляется до ацетальдегида при участии фермента АДГ и далее посредством АлДГ до ацетата. В обеих реакциях в качестве кофермента выступает *никотинамиддинуклеотид* (НАД), который восстанавливается до НАДН. Меньшая часть этанола окисляется до ацетальдегида в микросомах гладкого эндоплазматического ретикула системы микросомального этанолового окисления. Ацетальдегид способствует перекисному окислению липидов, нарушению электронно-транспортной цепи в митохондриях, подавлению репарации ДНК и стимуляции синтеза коллагена. Усиленное перекисное окисление липидов приводит к прямому повреждению плазматических и внутриклеточных мембран из-за снижения содержания в них фосфатидилхолина, в результате чего повышается проницаемость мембран, нарушаются мембранный транспорт и функции рецепторов [2, 8].

В норме фосфатидилэтаноллин образуется из фосфатидилэтаноламина путем метилирования при участии *S-аденозилметионина* (SAME). При АБП происходит снижение активности фосфатидилэтаноламинметилтрансферазы (рис. 2). Кроме того, у таких больных содержание SAME в печени снижено уже на стадии стеатоза, при этом активность SAME-синтетазы остается нормальной [4, 23]. Уменьшение количества SAME коррелирует с показателями оксидативного стресса, такими как повышение уровня 4-HNE (один из токсичных альдегидов) и снижение уровня глутатиона, что ассоциировано с повреждением митохондрий. В организме SAME образуется в процессе превращения метионина при участии АТФ и фермента *S-аденозилметионинсинтетазы* в гомоцистеин и антиоксиданты цистеин и глутатион. Как следствие этих эффектов повышается элиминация из гепатоцитов свободных радикалов и других токсичных метаболитов [4, 23]. Большую роль в патогенезе алкогольного повреждения печени играет транслокация *липополисахаридсвязывающим белком* (ЛПС) через кишечную стенку. ЛПС в комплексе с *липополисахаридсвязывающим белком* (ЛПБ) взаимодействует с CD14 на мембране клетки Купфера. Экспериментально было доказано, что макрофаги печени играют ключевую роль в развитии алкогольного гепатита. Для их активации комплексом ЛПС–ЛПБ необходимо участие трех компонентов: CD14, Толл-подобного

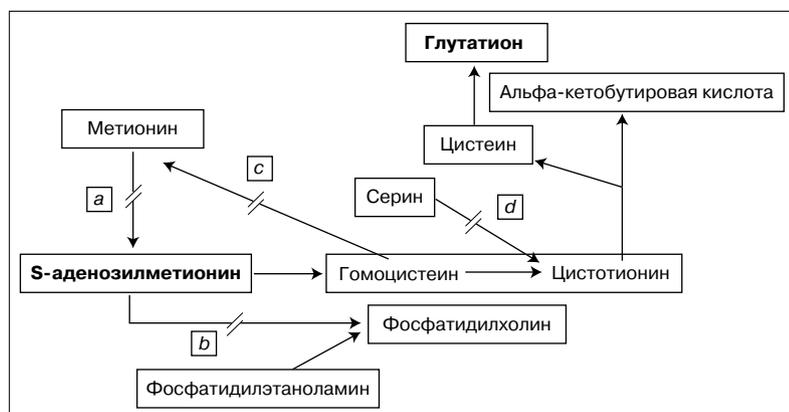


Рис. 2. Нарушение метаболизма метионина при алкогольной болезни печени

Fig. 2. Disorders of methionine metabolism at alcoholic liver disease

рецептора 4-го типа (TLR4) и белка MD2 (белок MD — миелоидный белок дифференцировки), участвующего в связывании TLR4 с комплексом ЛПС–ЛПП. Затем запускается сложный каскад реакций, приводящий к секреции большого количества *туморнекротизирующего фактора альфа* (ТНФ α), продукция которого клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развитии развернутой клинической картины воспаления. Уровень циркулирующих в крови ТНФ и растворимых рецепторов к ТНФ коррелирует с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания [4, 24].

Диагностика алкогольной болезни печени

Клинические и лабораторные признаки алкогольной болезни печени

У большинства пациентов с АБП отсутствуют симптомы заболевания печени, а диагноз устанавливается при проведении скринингового обследования. У части пациентов обнаруживают признаки систематического злоупотребления алкоголем, такие как увеличение околушных слюнных желез, недостаточность питания, саркопения, контрактура Дююитрена, симметричная периферическая нейропатия.

По результатам анализов крови можно выявить: макроцитоз (увеличение среднего объема эритроцитов), повышение уровня *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), преимущественное повышение активности *аспарагиновой аминотрансферазы* (АсАТ). Следует отметить, что чувствительность АсАТ для АБП составляет 50%, специфичность — приблизительно 80%. Значение АсАТ редко превышает 300 ед/л. Полезно использовать значение коэффициента Де Ритиса (АсАТ/АлАТ — *аланиновая аминотрансфе-*

раза) >1, однако чувствительность и специфичность этого показателя не уточнялись [2].

При тяжелом поражении печени, включая стадию цирроза, обнаруживаются признаки нарушения ее функции: снижение концентрации сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения.

Для подтверждения факта систематического злоупотребления алкоголем в клинической практике применяют два показателя: углеводно-дефицитный (десиализированный) трансферрин и ГГТП.

Углеводно-дефицитный трансферрин (УДТ). В норме молекула трансферрина содержит 4–6 молекул

сиаловых кислот. Чрезмерное употребление алкоголя, определяемое как прием более 60 г этанола ежедневно в течение 7–10 дней подряд, приводит к уменьшению степени сиаляции трансферрина в печени, поэтому количество молекул сиаловых кислот в трансферрине уменьшается до двух и менее. Этот трансферрин и называют УДТ (не все исследователи включают в состав УДТ трансферрин с 3 молекулами сиаловых кислот). При систематическом употреблении алкоголя УДТ составляет более 5% от общего количества молекул трансферрина сыворотки крови. Чувствительность и специфичность маркера в отношении выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем, выше, чем всех других тестов. После прекращения приема алкоголя улучшается способность печени синтезировать нормальный трансферрин, поэтому через 2–3 нед этот показатель нормализуется [2, 25–27].

Алкоголь стимулирует экспрессию гена ГГТП. Активность сывороточной ГГТП повышена примерно у 75% лиц, злоупотребляющих алкоголем (чувствительность 60–90%, специфичность 50–72%). При скрининговом исследовании повышение активности ГГТП выявляют у 20% мужчин и 15% женщин, принимающих около 40 г алкоголя в день, и у 40–50% мужчин и 30% женщин, выпивающих более 60 г алкоголя в день. Период полураспада ГГТП составляет 14–26 дней, поэтому активность фермента в крови нормализуется в течение 4–5 нед после прекращения приема алкоголя [25, 27].

При употреблении алкоголя в количестве более 50 г в день чувствительность УДТ 69%, специфичность 92%, для ГГТП эти показатели составляют 73% и 75% соответственно [2, 26, 27].

В то же время ГГТП, как и *щелочная фосфатаза* (ЩФ), служит классическим маркером холестаза. Дополнительную клиническую информацию дает оценка коэффициентов ГГТП/ЩФ

и ГГТП/(ЩФ × АлАТ), так как синтез ЩФ и АлАТ не стимулируется этанолом. Это позволяет проводить дифференциальную диагностику между АБП и холестатическими заболеваниями печени другой этиологии, при которых более пропорционально повышается и ЩФ, и ГГТП. Однако эти коэффициенты еще не валидизированы, поэтому их не применяют широко в клинической практике. На уровень ГГТП также влияют индекс массы тела и пол [2].

Неинвазивная диагностика алкогольной болезни печени

Сывороточные маркеры

С целью определения стадии заболевания (выраженности фиброза) при АБП доступны сывороточные тесты. Изначально их разрабатывали для пациентов с гепатитом С, а потом стали использовать при АБП. Необходимо учитывать, что пороговые значения для разграничения стадий фиброза различаются в зависимости от этиологии поражения печени.

Индекс APRI (отношение значения АсАТ к уровню тромбоцитов) оценивали у 1308 пациентов с АБП, при этом чувствительность составила 13,2%, специфичность — 77,6%. Диагностическую точность индекса в диагностике фиброза при АБП не изучали [2].

ФиброТест® — сывороточный биомаркер фиброза, который включает следующие параметры: уровни α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, ГГТП, *аполинопротеина* (АроА1) и билирубина, а также пол и возраст пациента. В исследовании с участием 221 пациента с гистологически доказанной АБП среднее значение ФиброТеста® составило 0,29 для тех, у кого не было фиброза, и 0,88 у пациентов с ЦП, AUROC для пациентов с ЦП 0,95.

Фиброметр® — сывороточный маркер фиброза, который включает протромбиновое время, уровни α_2 -макроглобулина и гиалуриновой кислоты, возраст пациента, его диагностическая точность при АБП подобна таковой ФиброТеста®, AUROC 0,962.

Нераскоге® — сывороточный маркер фиброза, который включает уровни билирубина, ГГТП, гиалуриновой кислоты, α_2 -макроглобулина, возраст и пол пациента.

Диагностическую точность ФиброТеста®, Фиброметра® и Нераскоге® оценивали при АБП. Диагностические показатели Фиброметра® и Нераскоге® не отличались от таковых ФиброТеста® при выраженном фиброзе (AUROC около 0,80) и ЦП (AUROC около 0,90), но были достоверно выше, чем результаты исследования фиброза посредством непатентованных методов (APRI, Forns — включает количество тромбоцитов, уровни ГГТП и холестерина, возраст паци-

ента; FIB4 — включает количество тромбоцитов, активность АлАТ и АсАТ, возраст пациента). Использование комбинаций каких-либо из этих тестов не повышает диагностическую точность, и не рекомендуют применять в клинической практике [2].

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. Все эти показатели подвергают обработке посредством специального алгоритма с поправкой на возраст и пол пациента. Первоначально этот тест был валидизирован для диагностики алкогольного гепатита (алкогольного стеатогепатита) у лиц, злоупотребляющих алкоголем, а далее был предложен в качестве альтернативы трансъюгулярной биопсии печени у лиц с предполагаемым алкогольным гепатитом тяжелого течения, что помогает принять решение о назначении кортикостероидов. Значение AshTest® варьирует от 0 до 1,00. Большее значение предполагает более высокую вероятность тяжелого поражения ткани печени. Риск того, что диагноз алкогольного гепатита посредством этого теста будет установлен некорректно, составляет 2–7%. AshTest® можно использовать как альтернативу трансъюгулярной биопсии печени у пациентов с алкогольным ЦП и клиническими признаками алкогольного гепатита тяжелого течения для принятия обоснованного решения о назначении кортикостероидов [28].

Транзиентная эластография (Фиброскан®). Измерение плотности ткани печени — надежный инструмент для определения степени выраженности фиброза (стадии заболевания печени) у пациентов с АБП. При этом пограничное значение данного показателя для выраженного фиброза (стадии 3 и 4) выше, чем таковое для вирусного гепатита. Соответственно пациенты с алкогольным ЦП имеют более высокие показатели плотности печени в сравнении с таковыми при вирусном ЦП. Следует учитывать, что у больных с АБП при воспалительном процессе, т.е. наличии алкогольного гепатита, показатель плотности ткани печени значительно повышается независимо от стадии фиброза.

При интерпретации результатов эластографии необходимо учитывать, что воспаление, холестаза, застойные явления, часто наблюдающиеся при АБП, влияют на значение плотности ткани печени независимо от стадии фиброза. Соответственно в процессе ведения пациента, при построении диагноза, прогноза, выборе лечебной тактики необходимо учитывать все данные, полученные при обследовании: клинические, лабораторные, результаты визуальной диагностики. Более того, само по себе употребление алкоголя также влияет на показатель плотности ткани печени, уве-

личивая его в период приема алкоголя, уменьшая в период абстиненции и вновь повышая при рецидиве. Согласно результатам систематического обзора с включением пяти ретроспективных и семи проспективных исследований (834 пациента), рекомендовано использовать транзитную эластографию для уточнения стадии АБП со следующими пограничными значениями: фиброз 4-й стадии — 12,5 кПа, фиброз 3-й стадии — 9,5 кПа [2, 29].

Методы визуальной диагностики

Методы визуальной диагностики заболеваний печени включают *ультразвуковое исследование (УЗИ)*, *магнитно-резонансную томографию (МРТ)* и *компьютерную томографию (КТ)*. При АБП с помощью этих методов можно определить стеатоз, исключить другие причины повреждения гепатобилиарной зоны, выявить признаки выраженного фиброза/ЦП и их осложнений. Необходимо понимать, что ни один из методов визуальной диагностики не позволяет установить этиологическую причину поражения печени [2, 30].

Стеатоз печени можно обнаружить при УЗИ, МРТ и КТ. Из этих методов наименьшими чувствительностью и специфичностью характеризуется УЗИ, особенно если стеатоз составляет приблизительно 20–30%. МРТ и *магнитно-резонансная спектроскопия (МРС)* — более надежные инструменты для определения количества стеатоза, но методы стандартизации этих исследований еще в разработке, более того, стоимость их высока, а доступность — ограничена. В клинической практике при обследовании лиц, злоупотребляющих алкоголем, для скрининга стеатоза и более тяжелых форм поражения печени с развитием портальной гипертензии, выявления очаговых образований можно использовать УЗИ [2].

Морфологические признаки алкогольной болезни печени

Морфологический спектр проявлений АБП состоит из четырех групп изменений:

- 1) стеатоз, преимущественно макровезикулярный, реже — микро-, макровезикулярный;
- 2) повреждение гепатоцитов, часто описываемое как баллонная дистрофия;
- 3) воспалительный инфильтрат преимущественно лобулярной локализации;
- 4) фиброз различной степени, вплоть до выраженного, с нарушением долькового строения печеночной ткани и формированием стадии ЦП.

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

Частота выявления отдельных морфологических изменений печени среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, неизвестна. Согласно результатам отдельных исследований с проведением биопсии печени, частота обнаружения стеатоза составляет 28%, фиброза (в сочетании со стеатозом и без него) — 20%, алкогольного гепатита — 8,5%, ЦП — 29% [2].

Наиболее часто и рано выявляемый гистологический признак АБП — макровезикулярный стеатоз, который традиционно считали доброкачественным и обратимым состоянием в случае абстиненции. Получены данные об ассоциации стеатоза с риском быстрой прогрессии в фиброз, развитии ЦП в течение 10,5 лет у 10% больных [2].

При алкогольном гепатите (стеатогепатите) наблюдается сочетание стеатоза, баллонной дистрофии и воспаления, которое представлено полиморфно-клеточным нейтрофильным инфильтратом. Наличие телец Мэллори и гигантских митохондрий нехарактерно для АБП, тем не менее встречается достаточно часто и ассоциируется с активным употреблением алкоголя [2].

Развитие фиброза лежит в основе формирования ЦП при АБП, что наблюдается у 40% больных алкогольным гепатитом. ЦП, как правило, бывает микронодулярным, иногда — макро-, микронодулярным [2].

Биопсия печени при алкогольной болезни печени

В клинической практике не всем пациентам с АБП требуется проведение биопсии печени с последующим морфологическим исследованием. Обычно противопоказанием к выполнению этой манипуляции служит высокий риск развития кровотечений из-за часто встречающихся нарушений коагуляции. При выполнении биопсии печени пациентам, у которых выявлено низкое содержание тромбоцитов или увеличение протромбинового времени, необходимо использовать трансъюгулярный, а не привычный чрескожный доступ.

Основными показаниями к выполнению биопсии печени при АБП служат:

- 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.

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 [2].

Клиническое течение алкогольной болезни печени

Стеатоз (алкогольная жировая дистрофия печени, жировая инфильтрация печени, жировой гепатоз; код в МКБ-10 K.70.0) — начальная стадия АБП, обратимое состояние, при котором гепатоциты накапливают капли триглицеридов. Жировая инфильтрация печени развивается приблизительно у 90% лиц, употребляющих около 60 г этанола в сутки.

В большинстве случаев стеатоз протекает без клинических проявлений. Пациенты могут отмечать снижение аппетита, ощущение дискомфорта после еды, тупую боль в правом подреберье. Функция печени, как правило, не нарушена. В биохимических тестах крови могут наблюдаться повышение уровня ГГТП, незначительное повышение активности АсАТ, коэффициент Де Ритиса >1 .

При пальпации печень может быть увеличена, с гладкой поверхностью и закругленным краем.

При УЗИ обнаруживают характерную гиперэхогенную структуру печени. Печень при стеатозе плохо поглощает рентгеновское излучение, что проявляется в снижении ее рентгенологической плотности при КТ до 30 единиц Хаунсфилда и ниже.

Как было отмечено выше, МРТ и МРС — методы, которые позволяют количественно определить стеатоз, но они дороги и окончательно не валидизированы, поэтому не рекомендуют их рутинное использование в клинической практике.

При соблюдении абстиненции в течение 4–6 нед накопленные триглицериды метаболизируются и стеатоз, как правило, разрешается. Однако в 5–15% случаев, несмотря на абстиненцию, наблюдается прогрессирование фиброза с последующей трансформацией в цирроз. При продолжении приема алкоголя в гепатотоксичных дозах риск прогрессирования АБП существенно возрастает [2].

Алкогольный гепатит (алкогольный стеатогепатит; коды в МКБ-10 K70.1; K70.4; K70.9) — прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, которое может развиваться на любой стадии АБП, чаще — на фоне стеатоза, иногда — на фоне уже сформировавшегося ЦП, при длительном систематическом употреблении «опасных» доз этанола. Соответственно иногда используют термин «алкогольный стеатогепатит». Частота выявления алкогольного гепатита у госпитализированных пациентов с АБП составляет от 10 до 35%. Среди больных алкогольным ЦП на долю пациентов с алкогольным гепатитом приходится около 20% [2, 8].

Клиническая картина определяется признаками печеночной недостаточности. Больные предъявляют жалобы на общую слабость, повышение

температуры тела, желтушное окрашивание кожи и склер, боль в области правого подреберья вследствие растяжения глассоновой капсулы из-за воспалительного отека и инфильтрации печени, что приводит к увеличению ее размеров, иногда наблюдаются отеки и увеличение объема живота.

Анамнестические данные часто свидетельствуют о длительном злоупотреблении спиртными напитками и алкогольном эксцессе, после которого заболевание манифестирует клинико-лабораторными признаками печеночной недостаточности и системного воспалительного ответа.

При осмотре нередко обнаруживают стигмы длительного злоупотребления алкоголем: «*facies alcoholica*», яркие телеангиэктазии, гинекомастию, контрактуру Дююитрена, увеличение околушных слюнных желез, атрофию мышц плечевого пояса. У пациентов с алкогольным гепатитом могут отмечаться признаки печеночной энцефалопатии разной степени выраженности и геморрагического синдрома (синяки, кровоточивость слизистых оболочек, желудочно-кишечные кровотечения) в рамках клинических проявлений печеночной недостаточности. При осмотре живота можно обнаружить расширение вен передней брюшной стенки, отеки, асцит, увеличенную, иногда болезненную при пальпации печень. При массивном воспалительном отеке печени возможно развитие обратной портальной гипертензии с асцитом и спленомегалией. Иногда формируется внутрипеченочный холестаз с повышением активности ЩФ.

В лабораторных показателях можно обнаружить признаки системного воспалительного ответа: нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка, увеличение СОЭ; диспротеинемию, повышение уровня фибриногена и ферритина; воспалительную реакцию со стороны паренхимы печени: повышение активности АсАТ, АлАТ, билирубина (обычно за счет его обеих фракций), коэффициент Де Ритиса ≥ 1 ; признаки печеночной недостаточности: снижение уровня сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени и *международного нормализованного отношения* (МНО).

Гистологическая картина ткани печени при алкогольном гепатите характеризуется сочетанием крупнокапельного стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов (признак повреждения клеток), фокального некроза, а также инфильтрацией печеночной дольки преимущественно нейтрофилами; визуализируются тельца Мэллори, при электронной микроскопии можно выявить гигантские митохондрии; можно обнаружить фиброз различной степени выраженности с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон, нередко — внутripеченочный холестаз [2].

Алкогольный гепатит в ряде случаев сопровождается высокой летальностью (до 50% в течение

Таблица 2

Шкала Глазго для оценки тяжести алкогольного гепатита

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, годы	<50	≥50	–
Лейкоциты, ×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)

первых 28 дней болезни). В этих ситуациях его называют «алкогольным гепатитом тяжелого течения», для диагностики которого существуют специальные прогностические индексы, по результатам изучения которых пациентам назначают специфическую терапию преимущественно кортикостероидами [2].

Оценка тяжести течения алкогольного гепатита и краткосрочный жизненный прогноз. Для оценки тяжести течения алкогольного гепатита применяют следующие прогностические индексы: индекс Мэддрей (Maddrey score), шкалу Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score), шкалу MELD (Model for End-stage Liver Disease), шкалу ABIC.

Индекс Мэддрей (Maddrey score) представляет собой дискриминантную функцию (DF): $DF = 4,6 \times (ПВ_{\text{больного}} - ПВ_{\text{контроля}}) + СБ$, где: ПВ – протромбиновое время (с); СБ – уровень сывороточного билирубина (мг/дл). Интерпретация результатов: при значении $DF \geq 32$ вероятность летального исхода в отсутствие специфического лечения в течение ближайшего месяца варьирует от 35 до 50%. Это значение принято в качестве критерия тяжелого алкогольного гепатита [2].

Шкала Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score – GAMS), предложенная в 2005 г., дает возможность оценить состояние пациента с учетом его возраста, количества лейкоцитов в крови, МНО, уровня общего билирубина и мочевины в сыворотке крови (табл. 2).

Интерпретация результатов: 8 баллов – неблагоприятный прогноз для жизни, более 9 баллов – выживаемость к 28-му дню составляет 46%, к 84-му – 40% [2, 3].

Шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease). Данная числовая шкала принята в США с 2002 г. для определения очередности трансплантации печени (в связи с ограниченным количеством донорских органов).

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

Нижняя граница нормы для каждого показателя 1, максимальное значение для уровня кре-

атинина 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. 3).

Шкала ABIC (ABIC score) включает такие параметры, как возраст, уровни сывороточного билирубина и креатинина, МНО. Шкала позволяет выделить группы пациентов низкого, среднего и высокого риска летального исхода через 90 дней (выживаемость – 100, 70 и 25% соответственно).

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

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.

Ограничение для применения данной шкалы: не валидизирована нигде, кроме Испании, не позволяет выделить кандидатов для лечения глюкокортикостероидами (ГКС).

Индекс Лилль (Lille model) используют для стратификации пациентов согласно ответу на лечение ГКС, рассчитывают по 6 переменным: возраст, креатинин, альбумин, протромбиновое время/МНО, билирубин в день начала приема ГКС, билирубин на 7-й день приема ГКС [2].

Таблица 3

Клиническое значение шкалы MELD

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

Расчет индекса:

$$R = 3,19 - 0,101 \times \text{возраст} + 0,147 \times A_0 + 0,0165 \times (СБ_1 - СБ_7) - 0,206 \times ПН - 0,0065 \times СБ_0 - 0,0096 \times МНО,$$

где: A_0 — альбумин в день 0 (г/л); $СБ_0$, $СБ_1$, $СБ_7$ — 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% [2, 3].

Алкогольный ЦП — финальная стадия АБП. Риск развития алкогольного ЦП повышается пропорционально увеличению дозы принимаемого алкоголя и длительности его употребления.

В случае сохранения функции печени самочувствие больных может оставаться удовлетворительным, ряд пациентов предъявляют жалобы на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, боль и ощущение тяжести в области правого подреберья. При декомпенсации портальной гипертензии и функции печени появляются соответствующие клинические признаки: желтуха, печеночная энцефалопатия, геморрагический синдром, отечно-асцитический синдром.

При объективном осмотре обнаруживают стигмы длительного злоупотребления алкоголем (контрактура Дюпюитрена, увеличение околушных слюнных желез и др.), телеангиоэктазии, гинекомастия, расширение вен передней брюшной стенки, спленомегалия, асцит, периферические отеки. Печень увеличенная, плотная, болезненная. При лабораторном исследовании выявляют изменения, характерные для печеночной недостаточности. Результаты инструментального обследования подтверждают наличие портальной гипертензии и ЦП. На данной стадии АБП часто отмечается полиорганность поражения: алкогольная полинейропатия, панкреатит, кардиомиопатия и т.д.

Дифференциальный диагноз алкогольной болезни печени

В круг дифференциального диагноза должны быть включены следующие заболевания: неалкогольный стеатогепатит, лекарственное поражение печени, острые вирусные гепатиты, болезнь Вильсона, аутоиммунные болезни печени, недостаточность α_1 -антитрипсина. Для исключения

указанных заболеваний необходим тщательный сбор анамнеза, рациональное использование лабораторных тестов, инструментальных методов, в ряде случаев — выполнение биопсии печени (рис. 3).

Лечение алкогольной болезни печени

Общие меры

Абстиненция — первоочередная и одна из основных терапевтических мер при любой форме и стадии АБП. Продолжение приема алкоголя значительно ухудшает жизненный прогноз пациента: существует риск прогрессирования заболевания печени, развития выраженного фиброза и цирроза, осложнений портальной гипертензии, гепатоцеллюлярной карциномы и рака других локализаций (колоректального, верхних отделов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и т.д.) [31]. При полном отказе от приема алкоголя возможны нормализация гистологической картины ткани печени, снижение давления в воротной вене, прекращение прогрессирования цирроза, предотвращение осложнений и улучшение жизненного прогноза пациента. При невозможности полного отказа от приема алкоголя уменьшение его дозы также несет в себе положительный потенциал.

Врач любого профиля должен уделить внимание алкогольному анамнезу пациента.

- Выполнить скрининг посредством вопросника AUDIT-C. В том случае, если тест окажется положительным (для мужчин ≥ 4 баллов, для женщин ≥ 3 баллов), протестировать пациента с использованием полной версии вопросника AUDIT. В случае положительного результата (пациент любого пола набирает 8 баллов и более) существует большая вероятность того, что стиль употребления алкоголя оказывает негативное влияние на организм данного пациента.

- Согласно результатам скрининга, необходимо информировать пациента о том, что злоупотребление алкоголем сопряжено с риском развития более 200 заболеваний, в том числе злокачественных опухолей. Желательно подкрепить данную информацию иллюстративными материалами. Пример таких материалов представлен на рис. 3.

- Дополнить сбор алкогольного анамнеза полезно тестированием пациента посредством вопросника CAGE.

- Если у пациента вследствие его стиля употребления алкоголя существует риск нанесения вреда здоровью, то врач/медицинский работник должны провести с пациентом КПК. Для этого врач/медицинский работник должны обладать соответствующим навыком.



Рис. 3. Дифференциальный диагноз алкогольной болезни печени

Fig. 3. Differential diagnosis of alcoholic liver disease

Нутритивная поддержка. У подавляющего большинства лиц, злоупотребляющих алкоголем, выявляют алиментарные нарушения. Наиболее часто наблюдаются выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамин, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D. Тяжесть нутритивных нарушений коррелирует с тяжестью течения заболевания и жизненным прогнозом [2]. Пациентам с АБП показано полноценное энтеральное питание, при необходимости возможно энтеральное зондовое или парентеральное питание. Больным рекомендуют 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). Необходимо помнить, что при наличии признаков печеночной энцефалопатии количество белка в рационе следует ограничивать только в индивидуальных случаях белковой intolerance. Оно должно составлять не менее 60 г/сут, в основном за счет белков растительного происхождения и лактальбумина.

Тиамин (витамин В₁). Недостаток тиамин (поступает в организм с пищей) вследствие хронического употребления алкоголя служит одним из факторов повреждения головного мозга. Тиамин — кофактор, участвующий в метаболизме углеводов, его дефицит влияет на многочисленные клеточные функции, в частности снижается утилизация глюкозы нейронами и повреждаются митохондрии. Накопление глутамата в результате снижения активности альфа-кетоглутаратдегидрогеназы на фоне дефи-

цита энергии оказывает нейротоксическое действие. Вследствие этого происходят уменьшение числа нейронов, демиелинизация и глиоз области перивентрикулярного серого вещества. Хроническое употребление алкоголя приводит к неадекватному потреблению тиамин с продуктами питания, уменьшению его абсорбции из желудочно-кишечного тракта, уменьшению использования тиамин клетками. Более того, существуют различия между индивидуумами в восприимчивости к дефициту тиамин.

Клинически при хронической алкогольной интоксикации дефицит тиамин реализуется в синдром Вернике–Корсакова, который включает два компонента: острую алкогольную энцефалопатию Вернике (проявляется тошнотой, рвотой, нистагмом, амнезией, спутанностью сознания, мышечными нарушениями и т.д.) и хроническую алкогольную энцефалопатию — корсаковский психоз (амнезия, конфабуляции, галлюцинации и т.д.).

Признаки корсаковского психоза появляются, когда угасают симптомы энцефалопатии Вернике. Если быстро и эффективно лечить энцефалопатию Вернике, последующая стадия может не развиваться.

Неотложная терапия энцефалопатии Вернике: тиамин в дозе 500 мг 3 раза в сутки внутривенно капельно в течение 2–3 дней, далее — по 250 мг/сут внутривенно капельно столь длительно, сколь это необходимо в зависимости от динамики симптомов в каждом конкретном случае, затем — 50–100 мг тиамин внутрь столь длительно, сколь это необходимо.

Профилактика энцефалопатии Вернике и лечение дефицита тиамин: стандартная доза тиамин — 100 мг/сут внутривенно в течение 3–7 дней, далее — внутрь по 50–100 мг тиамин столько длительно, сколько это необходимо. Продолжительность инфузии тиамин 30 мин.

Дополнительная терапия: коррекция электролитных нарушений: введение калия, магния, пиридоксина, цианокоболамина, никотиновой, аскорбиновой и фолиевой кислот. Возможно назначение поливитаминных смесей внутрь [32].

Медикаментозная терапия

Специфическая терапия алкогольного гепатита тяжелого течения (индекс Мэддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 GASH ≥ 8)

Терапия первой линии для пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения (индекс Мэддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 , GASH ≥ 8) — *преднизолон*, который назначают для приема 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 (Lille model). 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 $\geq 0,45$ лечение преднизолоном прекращают ввиду его неэффективности.

Согласно опубликованным в 2015 г. результатам исследования, проведенного M.R. Thursz и соавт. [33], преднизолон в указанной дозе приводит к недостоверному уменьшению краткосрочной смертности (в течение 28 дней) и не оказывает влияния на исход заболевания через 90 дней или 1 год после его манифестации. По данным этого же исследования, в группе пациентов, получавших лечение преднизолоном, в сравнении с группой плацебо достоверно чаще выявляли тяжелые инфекции. Соответственно до начала лечения преднизолоном пациенты должны быть скринированы на наличие инфекции и желудочно-кишечных кровотечений. В случае выявления указанных осложнений целесообразно их купировать до назначения терапии преднизолоном.

Пентоксифиллин — препарат терапии второй линии для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения. Его назначают в дозе 400 мг 3 раза в сутки внутрь пациентам, у которых установлены противопоказания к терапии преднизолоном. Получены данные, согласно которым пентоксифиллин уменьшает риск развития гепаторенального синдрома у пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения и существенно не влияет на показатель смертности [33, 34]. Схема лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения представлена на рис 4.

В тех случаях, когда пациенты не отвечают на терапию преднизолоном, комбинировать его с пентоксифиллином нерационально, поскольку эта комбинация не оказывает влияния на показатель 6-месячной выживаемости. Тем не менее гепаторенальный синдром достоверно реже выявляют у пациентов, получающих пентоксифиллин [34, 35].

В пилотном рандомизированном исследовании оценивали эффективность *будесонида* в дозе 9 мг/сут внутрь в сравнении со стандартной терапией преднизолоном по 40 мг/сут внутрь при лечении 37 пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения. Продолжительность терапии составила 28 дней, эффективность лечения оценивали на 7-й день с помощью индекса Лилль. Не получено достоверных различий в показателе краткосрочной выживаемости (28 дней) в обеих группах ($p=0,857$). Однако у пациентов, получавших буденофальк, количество побочных эффектов было достоверно меньше, чем у пациентов, леченных преднизолоном (70% vs. 26,7%; $p=0,011$). Гепаторенальный синдром выявляли достоверно чаще в группе преднизолона ($p=0,033$) [36].

В другом пилотном рандомизированном исследовании оценивали эффективность преднизолона в дозе 40 мг/сут в комбинации с адеметионином (800 мг/сут внутривенно) при лечении 40 пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с эффективностью стандартной терапии преднизолоном в дозе 40 мг/сут. Достоверных различий в показателе краткосрочной выживаемости (28 дней) в обеих группах не выявлено ($p=0,151$). Тем не менее ответ на терапию у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и адеметионином, согласно индексу Лилль, был достоверно лучше ($p=0,044$), а частота развития гепаторенального синдрома — достоверно ниже ($p=0,035$) [37].

Моноклональные антитела против фактора некроза опухолей альфа (ФНО α) и этанерцепт

Эффективность антагонистов ФНО α была доказана в двух рандомизированных контролируемых исследованиях. Установлено, что препараты этого класса способствуют развитию тяжелых инфекционных осложнений при алкогольном гепатите тяжелого течения и смерти пациентов, в связи с чем их не рекомендуют применять в клинической практике [2].

N-ацетилцистеин

N-ацетилцистеин в комбинации с ГКС способен улучшать краткосрочную выживаемость (28 дней болезни) пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией ГКС. Частота развития гепаторенального синдрома и инфекционных осложнений в группе



Рис. 4. Схема лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения [3]

Fig. 4. Management algorithm for severe alcoholic hepatitis [3]

пациентов, получавших комбинированную терапию, была ниже, однако 6-месячная выживаемость в обеих группах была одинаковой [2].

Трансплантация печени — единственный метод лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения, не ответивших на терапию преднизолоном. Операцию необходимо выполнять незамедлительно, и существующее правило для больных с АБП «абстиненция в течение не менее 6 мес до трансплантации» в этой ситуации неприемлема. Результаты трансплантации печени считаются хорошими, а возврат к употреблению алкоголя у таких пациентов наблюдается редко. Доступность этого метода лечения очень ограничена [38, 39].

Лечебная тактика при алкогольном гепатите средней тяжести (индекс Мэддрей <32)

Пациенты с алкогольным гепатитом средней тяжести (нетяжелого течения, т.е. индекс Мэддрей <32) не нуждаются в лечении ГКС. Им необходимы воздержание от приема алкоголя и полноценное питание. Из медикаментозных препаратов можно использовать следующие.

Адеметионин (S-аденозилметионин, SAdMe)

В мета-анализе, представленном к публикации в 2015 г. [40], показано, что адеметионин снижает уровень общего билирубина и АсАТ, и его рекомендуют к применению в связи с хоро-

шим профилем безопасности. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 37 пациентов с гистологически подтвержденной АБП, получавшие в течение 6 мес адеметионин или плацебо, установлено, что при приеме адеметионина внутрь в дозе 1200 мг/сут достоверно повышался уровень эндогенного адеметионина, что свидетельствует о системном эффекте препарата. Небольшое количество пациентов, включенных в исследование, не дает оснований однозначно судить о его влиянии на гистологическую картину печени при АБП. Необходимо дальнейшее проведение исследований для изучения данного соединения [41].

Дополнительное благоприятное действие адеметионина связано с его антидепрессив-

ным эффектом. Стандартная схема применения адеметионина 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 нед и более. С целью повышения биодоступности препарата рекомендуется принимать его между приемами пищи. Максимальная продолжительность курса лечения не ограничена, выраженные побочные эффекты не описаны.

Эссенциальные фосфолипиды

Тридцать клинических исследований, проведенных с целью оценки эффективности эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) при различных стадиях АБП, было опубликовано с 1988 г. и 17 — с 2000 г. Из них в 11 исследованиях изучали эффективность ЭФЛ при алкогольном стеатозе печени, в 6 — при алкогольном гепатите, в одном исследовании — при алкогольном ЦП, в одном — при выраженном фиброзе. Большинство пациентов придерживались абстиненции в период лечения, доза ЭФЛ в среднем составила 1,8 г/сут внутрь, продолжительность лечения — от 4 до 6 нед. Только в одном исследовании получены данные о влиянии ЭФЛ на смертность при АБП, которая в группе лечения составила 22,6%, в группе контроля — 39,2% [42].

Согласно результатам исследований систематического обзора с включением 146 пациентов, на фоне применения ЭФЛ наблюдались улучшение общего состояния пациентов, уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания и улучшение лабораторных показателей. Анализ результатов дает основание предположить, что из каждых 100 пациентов с АБП/стеатозом печени, принимающих ЭФЛ, лечение будет успешным у 41. Влияние ЭФЛ на гистологическую картину ткани печени при АБП изучали у 923 пациентов в 3 исследованиях. Согласно результатам мета-анализа, ЭФЛ не улучшали гистологическую картину ткани печени, но препятствовали прогрессированию ее поражения ($p=0,02$) [43].

В исследование, проведенное С.С. Lieber и соавт. [44], были включены 789 больных из Медицинских центров Ветеранов войн (США), злоупотреблявших алкоголем (в среднем 192 г этанола в сутки, т.е. около 16 СД) в течение 19 лет, с признаками выраженного фиброза печени. Эти пациенты были рандомизированы в две группы: одни получали ЭФЛ в дозе 4,5 г/сут в течение 4–6 лет, другие — плацебо. Парные биопсии печени были выполнены 412 пациентам. Выраженного влияния ЭФЛ на гистологическую картину ткани печени не выявлено. Однако следует отметить, что благодаря психологической поддержке, которую проводили по методике КПК, включенные в исследование лица уменьшили потребление алкоголя до ~2,5 СД (~30 г этанола) в день. В группе ЭФЛ не отмечено прогрессирования фиброза печени. Асцит реже выявляли в группе ЭФЛ среди пациентов, которые не уменьшили потребление алкоголя в период наблюдения.

В целом ЭФЛ способствуют разрешению АБП, включая клинические симптомы, лабораторные показатели, методы визуальной диагностики. Профиль безопасности ЭФЛ высок, выраженных побочных эффектов не наблюдалось.

Интерес представляют также сочетания ЭФЛ с другими соединениями [45], например метионином, метаболизм которого нарушается при систематическом употреблении алкоголя. Алкоголь ингибирует активность метионинсинтазы, вовлеченной в метилирование гомоцистеина. В качестве компенсации может активироваться альтернативный путь и соответственно фермент бетаингомоцистеинметилтрансфераза, который реметилюет гомоцистеин с образованием метионина и поддерживает уровень адеметионина — ключевого мети-

лирующего агента. Нарушения обмена метионина приводят к различным негативным последствиям: накоплению липидов в гепатоцитах, апоптозу, аккумуляции поврежденных белков и оксидативному стрессу.

Соответственно представляется рациональным введением таким пациентам ЭФЛ в сочетании с метионином [45].

Комбинированные препараты

В РФ зарегистрирован комбинированный препарат, который содержит ЭФЛ (300 мг) и метионин (100 мг) в одной капсуле. Согласно инструкции, его применяют при АБП [46].

Результаты применения данного соединения в реальной клинической практике в рамках программы GOLD свидетельствуют, что на фоне терапии ЭФЛ (300 мг) в сочетании с метионином (100 мг) в одной таблетке в течение 3 мес улучшается общее состояние пациентов (уменьшаются боль и ощущение тяжести в правом подреберье), статистически значимо снижаются уровни показателей печеночной панели (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, общий и прямой билирубин), улучшаются параметры липидного обмена (снижаются уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности). Профиль безопасности препарата высок, побочных эффектов во время лечения не зарегистрировано [47].

Лечение алкогольного цирроза печени

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное группой J. Mato [48], продемонстрировало, что применение адеметионина при алкогольном ЦП классов А и В по Чайлду–Пью в дозе 1200 мг/сут внутрь в течение 2 лет обуславливает достоверно более низкую летальность или потребность в трансплантации печени в сравнении с этими показателями в группе плацебо (12 и 29% соответственно). Основываясь на полученных данных, можно предположить, что благоприятное влияние адеметионина на течение алкогольного ЦП обусловлено его мембранопротективным и антиоксидантным действием, а также подавлением продукции провоспалительных цитокинов (TNF α) [49].

Лечение осложнений ЦП не зависит от этиологии заболеваний, его необходимо проводить согласно современным клиническим рекомендациям, разработанным Российским обществом по изучению печени, которые и представлены на его сайте: http://rsls.ru/files/recomend_cirrosis7.01.15-5.pdf [50].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

- WHO. Global status report: Alcohol and health, 2014. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
- EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57:399-420.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Федосыгина Е.А., Павлов Ч.С. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016. С. 43-54 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Fedosyina Ye.A., Pavlov Ch.S. diagnostic and treatment algorithms in hepatology: Reference materials. M.: Medpress-inform; 2016. p. 43-54].
- Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011;1:4-10 [Maevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T. Algorithm of alcoholic liver disease management. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 1:4-10].
- Lucey M., Mathurin Ph., Morgan T. Alcoholic Hepatitis. N Engl J Med 2009; 360: 2758-69.
- Trabut J.B., Plat A., Thepot V. et al. Influence of liver biopsy on abstinence in alcohol-dependent patients. Alcohol Alcohol 2008;43:559-63.
- Loomba R., Bettencourt R., Barrett-Connor E. et al. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30:1137-49.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтера; 2007:85-118 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Combined alcoholic and viral liver diseases. M.: Littera; 2007:85-118].
- Salameh H., Raff E., Ervin A., Seth D., Nischalke H.D., Falletti E., Burza M.A., Leathert J., Romeo S., Molinaro A., Corradini S.G., Toniutto P., Spengler U., Daly A., Day C.P., Kuo Y.F., Singal A.K. PNPLA3 Gene polymorphism is associated with predisposition to and severity of alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol 2015 Jun;110(6):846-56.
- Louvert A., Peck-Radosavljevic M. Evidence for a role of genetics in alcoholic hepatitis: Data from the STOPAN randomized controlled trial. J Hepatol 67(1):2-14.
- Zaridze D., Lewington S., Boroda A., Scélo G., Karpov R., Lazarev A., Konobeevskaya I., Iqitov V., Terechova T., Boffetta P., Sherliker P., Kong X., Whitlock G., Boreham J., Brennan P., Peto R. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151000 adults. Lancet 2014 Apr 26;383(9927):1465-73.
- Kotova A., Maevskaya M., Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. Am J Clin Med Res 2014;2(5): 99-102.
- Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О., Луньков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):24-35 [Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lyusina Ye.O., Lunikov V.D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(4):24-35].
- Кошкина Е.А., Куржанова В.В., Гусева О.И., Григорова Н.И., Муганцева Л.А. Оказание наркологической помощи населению Российской Федерации в 2012 г. Вopr наркол 2013;4:3-18 [Koshkina Ye.A., Kirzhanova V.V., Guseva O.I., Grigorova N.I., Mugantseva L.A. Narcological aid to the population of Russian Federation in 2012. Vopr narcol 2013; 4:3-18].
- Егоров А.Ю., Крупицкий Е.М., Софронов А.Г. и др. Злоупотребление алкоголем у больных, экстренно госпитализированных в больницу скорой помощи. Обзор психиатр мед психол 2013;1:36-43 [Yegorov A. Yu., Krupitsky Ye.M., Sofronov A.G. et al. Alcohol abuse in patients urgently hospitalized to emergency hospitals. Obozr psikiatr med psikhol 2013; 1:36-43].
- Концепция государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года // Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 г. No 2128-р. - <http://www.fsrar.ru> [State policy concept dedicated to decrease the alcohol abuse scope and prevention of alcohol addiction in population of the Russian Federation up to the year 2020//The Russian Federation Government Executive Order, December 30, 2009 # 2128 p. <http://www.fsrar.ru>].
- Кошкина Е.А., Вышинский К.В., Гусева О.И., Павловская Н.И., Волков А.В. Изучение особенностей употребления алкоголя населением г. Ярославля. Вopr наркол 2014;3:106-18 [Koshkina Ye.A., Vyshinsky K.V., Guseva O.I., Pavlovskaya N.I., Volkov A.V. Alcohol consumption pattern in Yaroslavl population. Vopr narcol 2014; 3:106-18].
- Kennedy O.J., Roderick P., Buchanan R., Fallowfield J.A., Hayes P.C., Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2016 Mar; 43(5):562-74.
- http://www.talkingalcohol.com/files/pdfs/WHO_audit.pdf
- <https://www.oup.com.au/books/higher-education/medicine/9780198714750-addiction-medicine>
- Маевская М.В. Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(6):43-8 [Maevskaya M.V. Alcohol, addiction to alcohol and related effects. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(6):43-8].
- http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/tackling-harmful-alcohol-use/summary/english_acc5aeb2-en#page2
- Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Изд. дом «М-Вести»; 2002. С. 84-5 [Liver and biliary diseases: manual for physicians/ ed.: V.T. Ivashkin. M.: ed. house «M-Vesti»; 2002. p. 84-5].
- McClain C., Hill D., Song Z. et al. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. Alcohol 2002; 27:185-92.
- Кушкин А.А. Лабораторные маркеры алкоголизма (обзор литературы). Клин лабор диагн 2008;11:3-8 [Kishkun A.A. Laboratory markers of addiction to alcohol (review of literature). Klin labor diagn 2008; 11:3-8].
- Хазанов А.И. Углеводно-дефицитный трансферрин в диагностике хронической алкогольной интоксикации. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2012;1:16-22 [Khazanov A.I. Carbohydrate-deficient transferrin in diagnosis of chronic alcoholic intoxication. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2012; 1:16-22].
- Огурцов П.П. и др. Диагностика, мониторинг хронического злоупотребления алкоголем и скрининг наиболее распространенных патологических состояний, обусловленных злоупотреблением. <http://www.lib.knigi-x.ru/23metodichka/34828-1-diagnostika-monitoring-hronicheskogo-zloupotrebleniya-alkogolem-skrining-naibolee-raspros.php> [Ogurtsov P.P. et al. Diagnosis, monitoring of chronic alcohol abuse and screening diagnostics of the most common addictions. <http://www.lib.knigi-x.ru/23metodichka/34828-1-diagnostika-monitoring-hronicheskogo-zloupotrebleniya-alkogolem-skrining-naibolee-raspros.php>]
- Skudler M., Mouri S., Charlotte F., Cluzel Ph., Ngo Y., Munteanu M., Lebray P., Ratzu V., Thabut D., Poynard Th. Validation of AshTest as a Non-Invasive Alternative to Transjugular Liver Biopsy in Patients with Suspected Severe Acute Alcoholic Hepatitis. PLoS One 2015; 10(8): e0134302, doi: 10.1371/journal.pone.0134302

29. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Ivashkin V.T., Gluud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database System Rev* 2015; Issue 1. Art. No.: CD010542. DOI: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
30. Pavlov C.S., Casazza G., Semenistaia M., Nikolova D., Tsochatzis E., Liusina E., Ivashkin V.T., Gluud C. Ultrasonography for diagnosis of alcoholic cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database System Rev* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011602. DOI: 10.1002/14651858.CD011602.pub2.
31. Alcohol & Digestive Cancers: Time for Change, 04 July, 2017 <https://www.ueg.eu/news/news/news-details/article/alcohol-digestive-cancers-time-for-change/>
32. Thomson A.D., Cook C.C., Touquet R., Henry J.A. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(6):513-21 (ISSN: 0735-0414).
33. Thurst M.R., Richardson P., Allison M., Austin A., Bowers M., Day C.P., Downs N., Gleeson D., MacGilchrist A., Grant A., Hood S., Masson S., McCune A., Mellor J., O'Grady J., Patch D., Ratcliffe I., Roderick P., Stanton L., Vergis N., Wright M., Ryder S., Forrest E.H. STOPAH Trial, Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015 Apr 23;372(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1412278.
34. Тарасова О.И., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П., Моисеев В.С. Пентоксифиллин в лечении острого алкогольного гепатита тяжёлого течения. *Клин фармакол тер* 2008;17(1):16-20 [Tarasova O.I., Mazurchik N.V., Ogurtcov P.P., Moiseev V.C.].
35. Mathurin P., Louvet A., Duhamel A., Nahon P., Carbonell N. et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1033-41.
36. Komkova I.I., Tkachenko P.E., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Budesonide in Severe Alcoholic Hepatitis: Results of the Original Research. *Am J Clin Med Res* 2016; 4(1):7-10.
37. Tkachenko P., Maevskaya M., Pavlov A. Prednisolone plus S-adenosyl-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2016 June; DOI 10.1007/s12072-016-9751-4.
38. Arsene D., Farooq O., Bataller R. New therapeutic Targets in Alcoholic Hepatitis. *Hepatology* 2016 Jul; 10(4):538-52.
39. Donckier V., Lucidi V., Gustot T., Moreno C. Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. *Hepatology* 2014 Apr; 60(4):866-71. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.015.
40. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0122124.
41. Medici V., Virata M.C., Peerson J.M., Stabler S.P., French S.W., Gregory J.F. III, Albanese A., Bowlus C.L., Devaraj S., Panacek E. et al. S-adenosyl-methionine treatment of alcoholic liver disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2011 Nov;35(11):1960-5.
42. Panos M.Z., Polson R., Johnson R., Portmann B., Williams R. Polyunsaturated phosphatidyl choline for acute alcoholic hepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990;2(5):351-5.
43. Gundermann K.-J., Gundermann S., Drozdik M., Mohan Prasad V. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol* 2016;9:105-17. doi:10.2147/CEG.S96362.
44. Lieber C.S., Weiss D.G., Grozmann R., Paronetto F., Schenker S. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group II. Veterans affairs cooperative study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(11):1765-72.
45. Kharbanda K.K. Alcoholic liver disease and methionine. *Semin Liver Dis* 2009 May;29(2):155-65.
46. Halsted C.H., Medici V. Vitamin-Dependent Methionine Metabolism and Alcoholic Liver Disease. *Advances in Nutrition* 2011;2(5):421-7. doi:10.3945/an.111.000661. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_39886.htm#sostav
47. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Широкова Е.Н., Морозова М.А. Опыт применения препарата Эслидин® у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного звена (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD»). *Рос мед журн* 2015; 21:1272-6
48. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30:1081-9.
49. McClain C., Hill D., Song Z. et al. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27:185-92.
50. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени «Лечение осложнений цирроза печени» http://rsls.ru/files/recomend_cirrosis7.01.15-5.pdf [Liver cirrhosis complications treatment: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society http://rsls.ru/files/recomend_cirrosis7.01.15-5.pdf]