

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ
ПЕЧЕНИ (АБП) У ВЗРОСЛЫХ. ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ
ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ», НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ. 2021.**

- **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



- Сложность своевременного диагностирования **алкогольной болезни печени (АБП)** обусловлена отсутствием специфических симптомов заболевания. Клинические признаки АБП варьируют от полного отсутствия каких-либо проявлений (в большинстве случаев при алкогольном стеатозе) до классической картины тяжелых форм поражения печени с симптомами печеночной недостаточности и портальной гипертензии (при алкогольном циррозе)



Таблица 1. Распространенные неспецифические жалобы пациентов с алкогольной болезнью печени [1]

Астенический синдром	Наиболее часты жалобы на слабость, головокружение, головные боли, анорексию, нарушение ритма сна и бодрствования, снижение либидо, толерантности к физическим нагрузкам, небольшое повышение температуры тела, потерю массы тела
Диспепсия и нарушения стула	При алкогольной болезни печени находится на втором месте по частоте встречаемости и включает тошноту, рвоту и диарею
Боль и дискомфорт в правом подреберье	Неприятные ощущения в области правого подреберья объясняются растяжением капсулы печени печеночной тканью, что свидетельствует об увеличении печени и/или воспалительных изменениях паренхимы органа (гепатит) или сопутствующем холецистите
Зуд кожных покровов	Может быть симптомом выраженного застоя желчи (холестаза). Дополнительные признаки холестаза – желтушность кожных покровов, осветление кала, потемнение мочи

- Другая сложность диагностики **АБЛ** обусловлена склонностью больных к неадекватной оценке своего состояния и частым их стремлением к сокрытию злоупотребления спиртными напитками. В целях выявления факта злоупотребления спиртными напитками в качестве опросника первой линии рекомендовано использование анкеты CAGE:

Таблица 2. Анкета-опросник CAGE [1]

№	Вопрос	Да/нет
1	Чувствовали ли вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков?	
2	Раздражает ли вас, когда окружающие критикуют ваше злоупотребление спиртными напитками?	
3	Ощущаете ли вы чувство вины после приема алкоголя?	
4	Трудно ли вам проснуться на следующий день после приема алкоголя?	

Примечания:

- каждому положительному ответу присваивается 1 балл;
- ≥ 2 набранных баллов указывают на скрытое или явное пристрастие к алкоголю.

- уровень убедительности рекомендаций (УУР) – В, уровень достоверности доказательств (УДД) – 1. Структура анкеты приведена в таблице 2. Чувствительность теста составляет 66%, специфичность – 91,4%

Таблица 3. Анкета-опросник AUDIT [1]

Вопросы	Количество баллов				
	0	1	2	3	4
1. Как часто вы употребляете алкогольные напитки?	Никогда	Раз в месяц или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 раза в неделю или чаще
2. Сколько стандартных порций напитков, содержащих алкоголь, вы выпиваете в типичный день, когда пьете?	1 или 2	3 или 4	5 или 6	7 или 9	10 или больше
3. Как часто вы за один случай выпиваете шесть или более порций?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
4. Как часто за последний год у вас бывало, что вы не могли остановиться, начав пить?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
5. Как часто за последний год из-за выпивки вы не делали того, что от вас обычно ожидалось?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
6. Как часто за последний год вам необходимо было выпить с утра, чтобы прийти в себя после того, как вы много пили накануне?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
7. Как часто за последний год у вас было чувство вины или угрызений совести после выпивки?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
8. Как часто за последний год вы не могли вспомнить, что было накануне вечером, из-за того, что вы выпивали?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
9. Получали ли вы или кто-нибудь другой травму в результате того, что вы выпивали?	Нет	—	Да, но не за последний год	—	Да, за последний год
10. Случалось ли, что ваш родственник, друг, врач или какой-либо другой медицинский работник высказывали озабоченность по поводу вашего употребления алкоголя или предлагали вам пить меньше?	Нет	—	Да, но не за последний год	—	Да, за последний год

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ:

- **≥8 баллов (у женщин ≥7 баллов):** высокая вероятность опасного или вредного употребления алкоголя (чувствительность 77%, специфичность 76% для мужчин, 86 и 74% – для женщин);
- **≥20 баллов:** признак наличия или высокого риска развития алкогольной зависимости, требуется дальнейшая прицельная диагностика алкогольной болезни печени (чувствительность 84%, специфичность 76% для мужчин, 88 и 76% – для женщин).

- Пациенту с подозрением на АБП рекомендовано проведение физикального обследования, однако дифференцировать АБП от других форм паренхиматозного повреждения печени только по данным физикального осмотра затруднительно. Признаков, патогномоничных исключительно для АБП, при физикальном обследовании не отмечается. При объективном исследовании следует обращать внимание на так называемые алкогольные стигмы





Таблица 4. Клинические признаки хронического злоупотребления алкоголем:
сетка Р.М. LeGo в модификации Жаркова О.Б., Огурцова П.П., Моисеева В.С. [1]

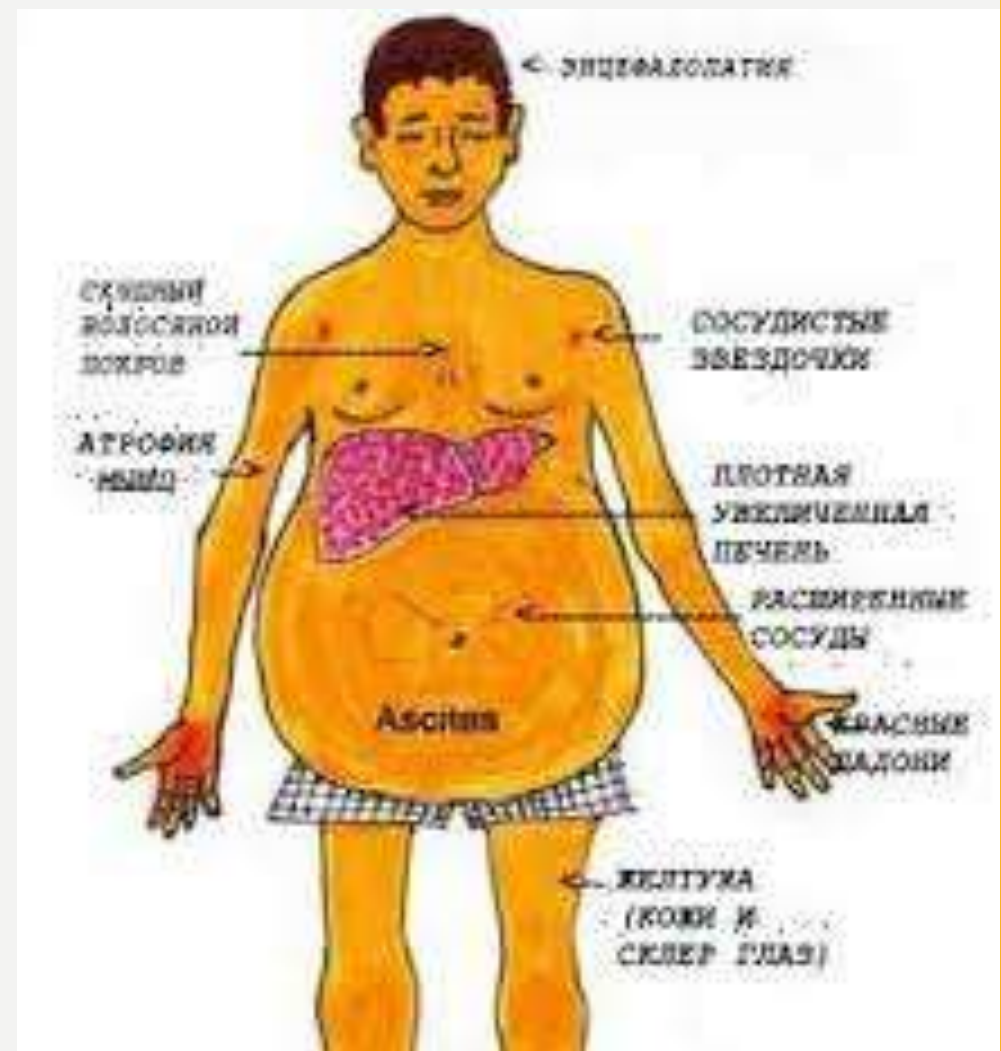
№	Признак	Да/нет
1	Ожирение или дефицит массы тела	
2	Транзиторная артериальная гипертензия	
3	Тремор	
4	Полинейропатия	
5	Мышечная атрофия	
6	Гипергидроз кожи лица, ладоней	
7	Гинекомастия	
8	Увеличение околоушных желез	
9	Контрактура Дюпюитрена	
10	Венозное полнокровие конъюнктивы	
11	Гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров (симптом «банкноты»)	
12	Гепатомегалия	
13	Телеангиэктазии	
14	Пальмарная эритема	
15	Следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений	
16	Поведенческие реакции	

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ:

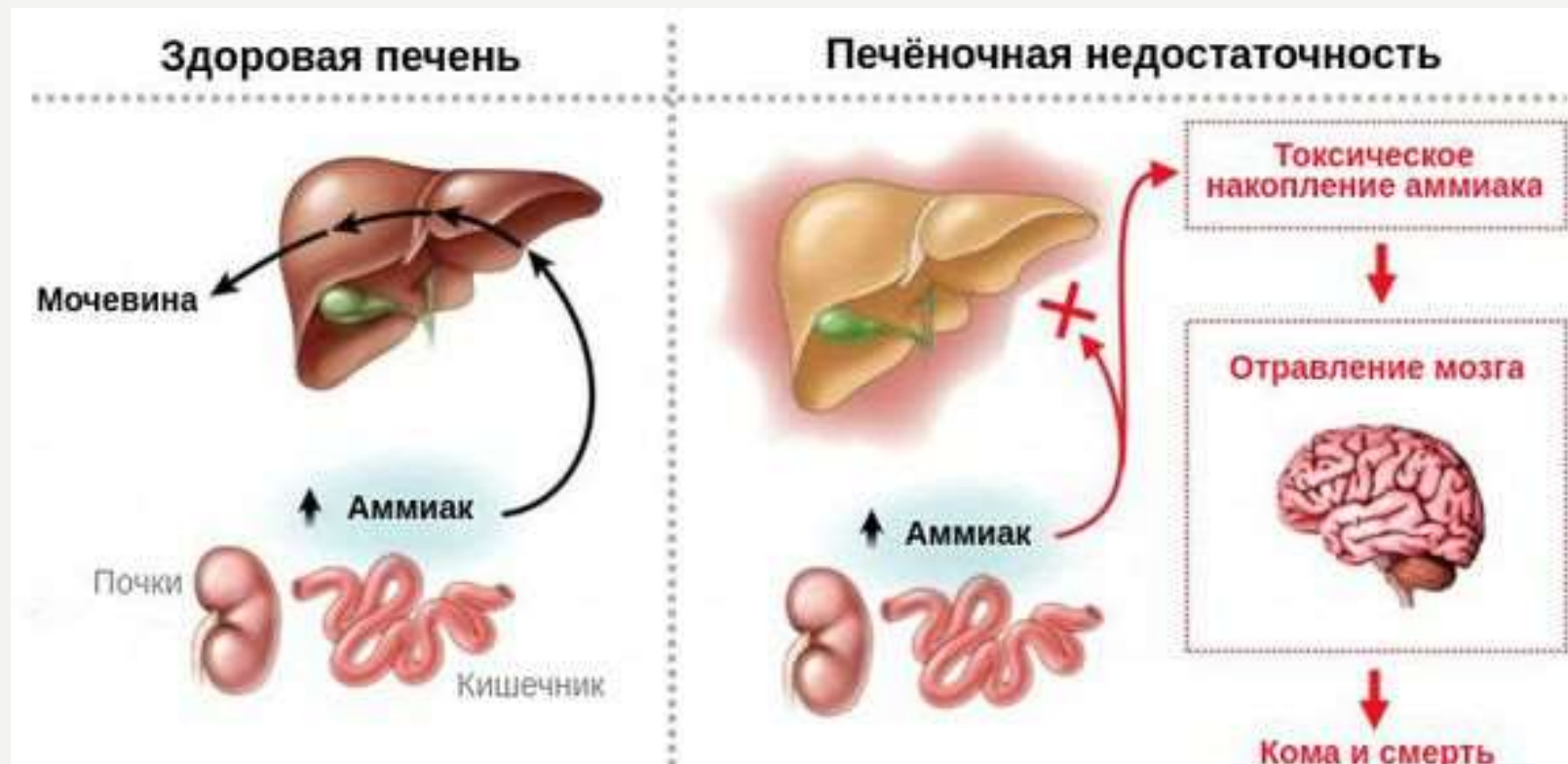
- наличие 1–3 признаков: пациент, возможно, употребляет алкоголь в малых дозах;
- наличие ≥ 7 признаков: возможно предположить у пациента хроническую алкогольную интоксикацию, однако такой результат не дает оснований для выставления диагноза алкогольной болезни печени.



- При развитии тяжелого гепатита и цирроза печени характерно появление **неврологического** синдрома различной степени выраженности, который может включать сонливость или нарушение/спутанность сознания, инверсию ритма сна, нарушение речи, астериксис, повышение мышечного тонуса глубоких сухожильных рефлексов, повышение аппетита. Клинические проявления патологии на стадии цирроза печени могут проявляться также отеками нижних конечностей, увеличением живота в объеме (отечно-асцитический синдром), повышенной кровоточивостью и появлением подкожных гематом без видимых причин



- Развитие ACLF (**острой печеночной недостаточности на фоне хронической**) сопровождается быстрым нарастанием печеночно-клеточной недостаточности и характеризуется следующими признаками: прогрессирующей энцефалопатией, геморрагическим синдромом, симптомами SIRS (синдрома системного воспалительного ответа, вплоть до сепсиса), гепаторенальным синдромом. При ACLF отмечается высокий риск смерти пациента в короткие сроки (от 28 дней до 3 мес)



Всем пациентам с подозрением на АБП рекомендуется :

- Развернутый анализ крови** в целях определения среднего объема эритроцита, уровня гемоглобина для выявления анемии и уточнения ее характеристик, а также наличия маркеров воспалительного процесса в печени пациента. (нейтрофильный лейкоцитоз до $15-20 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 40–50 мм/ч, развитие макроцитарной анемии вследствие дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты.)
- АЛТ , АСТ** (обычно не более 6-ти норм)
- Билирубин и его фракции** (Повышение прямого билирубина)
- Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП)** в сыворотке крови в целях выявления признаков внутриклеточного холестаза (Повышение с последующим снижением в условиях отсутствия этанола)
- В качестве маркера алкогольной интоксикации **углеводдефицитный трансферрин (CDT)**



Таблица 5. Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности основных непрямых лабораторных методов диагностики алкогольной болезни печени* [1]

№	Наименования показателя	Метод определения	Чувствительность	Специфичность
1	Макроцитоз (MCV)	Расчетный показатель (после автоматического подсчета клеток с использованием кондуктометрии и гидродинамической фокусировки)	45–48%	52–94%
2	Повышение АСТ в сыворотке крови	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC) (предел – 85 ед./л)	47–68%	80–95%
3	Увеличение коэффициента де Ритиса (соотношения АСТ/АЛТ)	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC)	35%	70%
<i>NB! При алкогольной болезни печени активность трансаминаз возрастает умеренно (обычно не более 6 норм), при этом коэффициент де Ритиса обычно превышает 1,5 [41]</i>				
4	Повышение билирубина в сыворотке крови [49]	Колориметрический метод Ендрашика с диазореагентом	60%	30%
5	Повышение ГГТП в сыворотке крови	Кинетический (Szasz)	49,6%	83,9%
6	Повышение IgA в сыворотке крови	Иммунотурбидиметрия (только со стадии фиброза)	61%	81%
7	Повышение CDT в сыворотке крови	BioRad %CDT	63–94%	92–98%

Примечания: * – приведены средние значения чувствительности и специфичности

- Всем пациентам с подозрением на АБП рекомендуется комплексное **ультразвуковое исследование (УЗИ)** органов брюшной полости для качественного определения наличия стеатоза и/или цирроза печени

Таблица 6. Ультразвуковые критерии алкогольной болезни печени различных стадий [1]

Стадия	Ультразвуковые критерии
Алкогольный стеатоз	Гепатомегалия, угол нижней части $>45^\circ$, паренхима печени диффузно уплотнена, сосудистый рисунок обеднен, появление эффекта дорсального затухания эхосигнала
Алкогольный стеатогепатит нетяжелый	Гепатомегалия, диффузное уплотнение паренхимы печени, обеднение сосудистого рисунка, закругление нижнего края печени, периваскулярный фиброз, выраженное уплотнение Глиссоновой капсулы (в норме до 0,3 см)
Алкогольный стеатогепатит тяжелый	Гепатомегалия, снижение эхогенности печени, наличие неоднородности в паренхиме печени, расширение печеночных желчных протоков
Алкогольный цирроз	На ранних этапах – гепатомегалия, затем уменьшение размеров печени, диффузное уплотнение паренхимы печени, выраженное обеднение сосудистого рисунка, признаки портальной гипертензии, появление множества извитых венозных сосудов в области ворот печени, спленомегалия, асцит. При макронодулярном циррозе – появление в паренхиме печени узлов, изменение внешней формы органа, неровность его контуров за счет разрастания ложных долек и септ

- **Эластометрия** печени рекомендуются пациентам с подозрением на прогрессирующий фиброз для оценки степени фиброза печени по шкале **Metavir**

Таблица 7. Оценка степени фиброза печени по шкале Metavir [1]

Стадия фиброза по Metavir	Степень плотности печени (интервал значений в кПа)
F0	1,5–5,8
F1	5,9–7,2
F2	7,3–9,5
F3	9,6–12,5
F4	>12,5



Всем пациентам с установленной АБП рекомендовано исследование эзофагогастродуоденальной зоны методом **эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС)**

Алкоголь вызывает прямые и косвенные повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (в том числе пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки), для регистрации которых используется ЭГДС. В случае портальной гипертензии проведение ЭГДС служит необходимым способом установления степени варикозного расширения вен пищевода и кардиального отдела желудка, а также оценки опасности развития кровотечений из указанных сосудов

Чаще всего
проводят
дифференциальную
диагностику АБП:

- с неалкогольной жировой болезнью печени (характерные признаки – атерогенная дислипидемия, избыточный вес или ожирение, жировая инфильтрация печени при CDT <1,7%)
- с механической обструкцией желчевыводящих путей (гепатоцеллюлярная карцинома, билиарная обструкция, синдром Бадда–Киари)
- гепатитами (вирусным, аутоиммунным, лекарственно-индуцированным, ишемическим)
- первичным гемохроматозом и рядом других заболеваний гепатобилиарной системы.

Таблица 8. Критерии установления диагноза алкогольной болезни печени [1]

Название и характеристика блока	Результат по блоку (в баллах)
Блок 1. Оценка хронического приема алкоголя в гепатотоксических дозах 1. Наличие «прямых» маркеров присутствия алкоголя в крови, моче, волосах (фосфатидилэтанол, этилглюкуронид, этиловые эфиры жирных кислот) – <i>3 балла*</i>. 2. CAGE >2 или AUDIT ≥20 баллов или CDT ≥1,7% – <i>2 балла</i>. 3. «Алкогольный» анамнез, или алкогольные «стигмы», или AUDIT=8–20 баллов, или CDT=1,3–1,6 – <i>1 балл</i>	Максимальный балл по блоку – 3
Блок 2. Общие маркеры печеночной патологии 1. Признаки фиброза печени по результатам транзиентной эластографии, эластография печени сдвиговой волной с эластометрией, неинвазивных фибротестов – <i>3 балла</i>. 2. Признаки стеатоза, стеатогепатита, фиброза, цирроза печени по результатам биопсии; признаки цирроза по результатам УЗИ печени – <i>3 балла</i>. 3. Усиление эхогенности по результатам УЗИ печени, АСТ/АЛТ ≥2, АСТ или ГГТП ≥5 норм – <i>2 балла</i>. 4. Повышение АСТ или ГГТП до 5 норм, макроцитоз, повышение уровня прямого билирубина, IgA в сыворотке крови – <i>1 балл</i>	Максимальный балл по блоку – 3
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ: 5–6 баллов – высокая степень вероятности наличия алкогольной болезни печени. 3–4 балла – средняя степень вероятности наличия алкогольной болезни печени. 1–2 балла – низкая степень вероятности наличия алкогольной болезни печени.	

Примечание: * – в настоящее время определение прямых маркеров употребления алкоголя в клинической практике используется крайне редко.

CDT – углеводдефицитный трансферрин; УЗИ – ультразвуковое исследование;

АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза;

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; IgA – иммуноглобулин А.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ

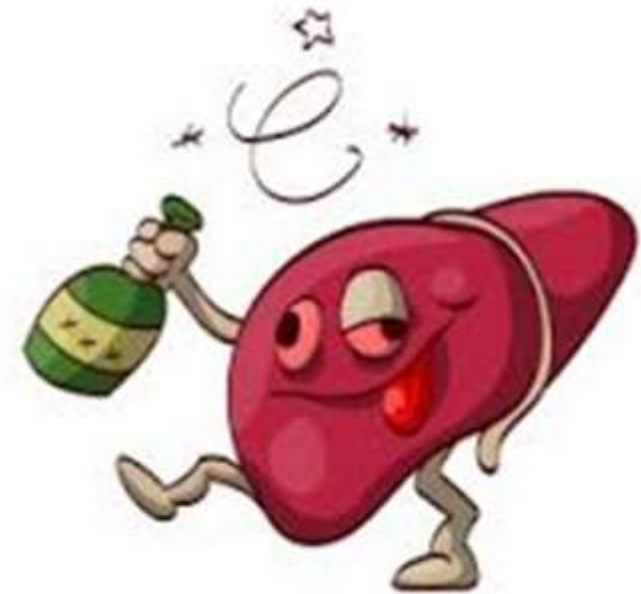
- **Коэффициент Маддрей (mDF)** определяющий тактику терапии АБП при подозрении на АСГ, вычисляется по формуле: $DF = 4,6 \times (\text{ПВ больного} - \text{ПВ контроля}) + \text{СБ}$, где ПВ — протромбиновое время ; СБ — уровень сывороточного билирубина (мг/дл).

У больных со значением этого коэффициента ≥ 32 (тяжелое течение АСГ) вероятность летального исхода в ближайший месяц составляет от 35–50% (при отсутствии адекватной терапии)

Таблица 9. Шкала Глазго (GAHS) [1]

Показатель/баллы	1	2	3
Возраст (годы)	<50	≥ 50	–
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	<15	≥ 15	–
Мочевина (ммоль / л)	<5	≥ 5	–
Протромбиновое время (с)	<1,5	1,5–2,0	≥ 2
Билирубин (ммоль / л)	<7,3	7,3–14,6	>14

- Ведение пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, целесообразно осуществлять совместными усилиями специалистов соматического и наркологического звена.
- При АБП рекомендован отказ от употребления алкоголя в целях профилактики развития и прогрессирования заболевания
- В случае продолжения употребления спиртных напитков следует предложить лечение пациента с помощью междисциплинарной команды, включающей врача-психотерапевта.
Психотерапия, включающая 12-ступенчатую фасилитирующую терапию, когнитивно-поведенческую терапию и терапию повышения мотивации, помогает поддерживать воздержание .

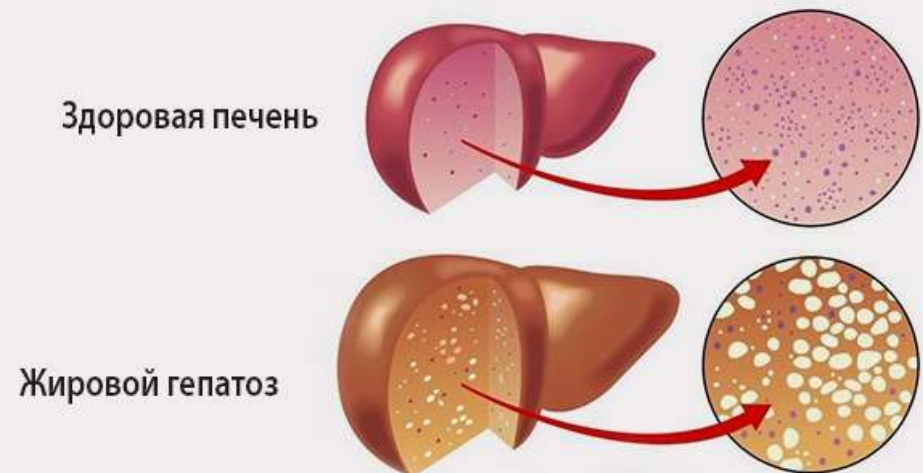


- Пациентам с установленной нутритивной недостаточностью рекомендуется дополнение комплексной **терапии сбалансированным энтеральным питанием** с целью адекватной коррекции поступления питательных веществ в количестве, соответствующем степени выявленного дефицита
- При тяжелом течении АБП в стадии алкогольного гепатита в острый период коротким курсом рекомендовано назначение **глюкокортикостероидов (ГКС)**

Применение **ГКС** при АСГ обусловлено их блокирующим действием на цитотоксические и воспалительные механизмы развития заболевания. ГКС уменьшают уровень циркулирующих воспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, ФНО- α) и приводят к гистологическому улучшению за короткий период

Рекомендованы следующие режимы дозирования ГКС при тяжелой форме АБП для снижения 28-дневной смертности

- преднизолон (40 мг/сут), курс – 30 дней;
- метилпреднизолон (32 мг/сут), курс – 28 дней;
- будесонид (9 мг/сут), курс – 28 дней



- Назначение ГКС **не рекомендуется** пациентам с желудочно-кишечным кровотечением, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, активными инфекционными процессами различной локализации, тяжелой почечной недостаточностью в связи с опасностью развития тяжелых побочных эффектов препаратов
- **Ацетилцистеин в дозе 300 мг на 1 кг массы тела** пациента в сутки курсом на 14 дней рекомендован как препарат выбора в комбинированной терапии тяжелого течения. В составе комбинированного лечения (в частности, с ГКС или с пентоксифиллином) ацетилцистеин способен улучшать краткосрочную выживаемость пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения
- Пациентам с АБП в остром периоде при тяжелом алкогольном гепатите с наличием противопоказаний к ГКС рекомендуется применение **пентоксифиллина**

Назначается в дозировке **400 мг в 3 приема перорально длительно в течение 28 дней**. Следует помнить, что пентоксифиллин способен лишь оказывать некоторое влияние на субъективное самочувствие пациента, но не влияет на выживаемость пациентов с АБП





Орнитин (L-орнитин-L-аспартат) рекомендуется для лечения пациентов с АБП в составе комбинированной терапии у пациентов с явлениями выраженного эндотоксикоза и при любой степени печеночной энцефалопатии вследствие выраженного гипоаммониемического эффекта.

Участвуя в орнитиновом цикле, L-орнитин-L-аспартат утилизирует аммонийные группы в синтезе мочевины, снижая концентрацию аммиака в плазме крови. Препарат способствует нормализации кислотно-щелочного состояния организма и выработке инсулина и соматотропного гормона. Пероральная доза L-орнитина-L-аспартата составляет 9–18 г/сут, внутривенная – 20–30 г/сут в течение 3–8 дней при максимальной скорости инфузии 5 г/ч



В составе комбинированной терапии у пациентов с холестатическим и цитолитическим синдромами при АБП рекомендуется использование **препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)**. УДХК обладает антиоксидантной активностью, подавляет активность цитохром Р-450-зависимой системы метаболизма ксенобиотиков, активируемой при длительном потреблении этанола, стабилизирует физические и химические свойства мембран гепатоцитов, ингибирует выработку основного противовоспалительного цитокина – ФНО-α. **Оптимальная доза** УДХК при АБП составляет 13–15 мг/кг/сут в 2–3 приема. Курс лечения обычно составляет от 3 до 6 мес, но при необходимости может быть пролонгирован на более длительный срок

- Пациентам с диагностированными цитолитическим и холестатическим синдромами в составе комбинированной терапии АБП рекомендуется применение **адеметионина**.

Препарат оказывает антиоксидантный и детоксицирующий эффекты, ускоряет регенерацию ткани печени и замедляет развитие фиброза. Исследования показали, что адеметионин при АБП купирует абстинентный синдром, улучшает общее самочувствие, уменьшает кожный зуд, снижает уровень общего билирубина, АЛТ, АСТ. Важным аспектом использования этого лекарственного средства является его антидепрессивное действие, так как психоэмоциональные проблемы возникают практически у каждого злоупотребляющего алкоголем пациента

Рекомендуется внутривенное введение адеметионина в течение 2 нед (500–800 мг ежедневно) с продолжением его перорального введения в дозе 1500 мг ежедневно в продолжение следующих 6 нед. Препарат не следует назначать при азотемии



При АБП в составе комбинированной терапии у пациентов с болевым и диспепсическим, а также цитолитическим синдромами с целью снижения клинико-биохимической активности воспалительного процесса рекомендуется применение **фосфолипидов**. Механизмы действия фосфолипидов разнообразны и включают, помимо восстановления структуры клеточных мембран, улучшение молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клеток, стимуляцию активности различных ферментных систем, антиоксидантные и антифибротические эффекты.

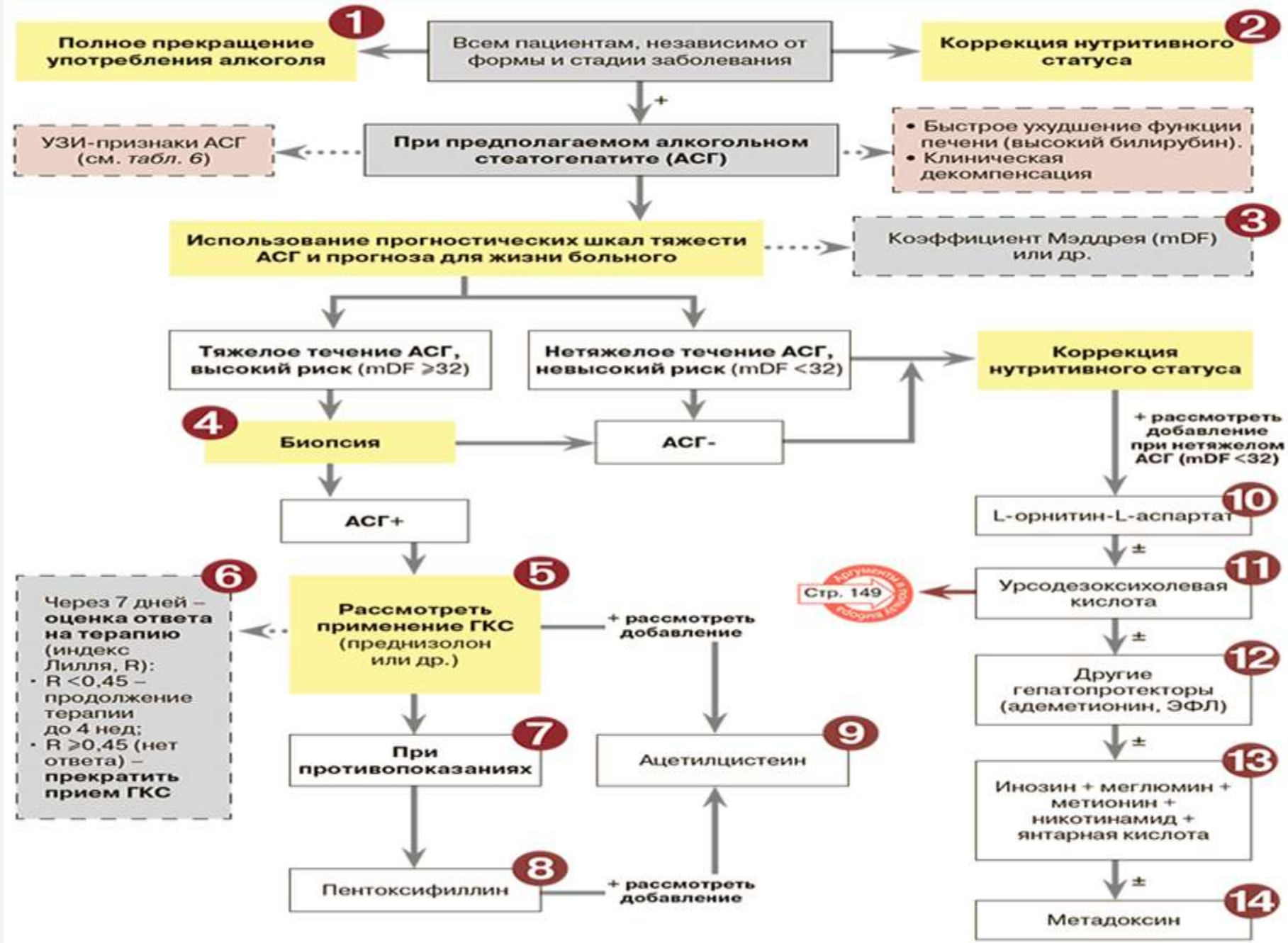
Пациентам с диагностированными цитолитическим и холестатическим синдромами в составе комбинированной терапии АБП (но не в комбинации с адеметионином) рекомендуется назначение препаратов для лечения заболеваний печени, содержащих **янтарную кислоту**. Янтарная кислота – универсальный энергетический субстрат, входящий в цикл Кребса: она участвует в энергообеспечении и восстанавливает НАД-зависимое клеточное дыхание, обеспечивая утилизацию кислорода тканями и повышая устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению.

В практической деятельности широко применяются инфузии **комбинированного** лекарственного препарата состава **инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота**

В составе комбинированной терапии всем пациентам с АБП рекомендуется применение **метадоксина**. Это средство для лечения алкоголизма активирует ферменты печени, участвующие в метаболизме этанола (алкогольдегидрогеназу и ацетальдегиддегидрогеназу), ускоряет выведение этанола и ацетальдегида из организма и соответственно, снижает их токсическое воздействие.

Метадоксин стимулирует **холинергическую и ГАМК-ергическую нейротрансмиттерные системы**, улучшает функции мышления и короткой памяти, препятствует возникновению двигательного возбуждения, оказывает неспецифическое антидепрессивное и анксиолитическое действие, снижает влечение к алкоголю, уменьшает психические и соматические проявления похмельного синдрома, сокращает время купирования абстинентного синдрома. **Гепатопротекторное действие** метадоксина обусловлено мембраностабилизирующим эффектом и основано на способности восстанавливать соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот и повышать устойчивость гепатоцитов в условиях окислительного стресса

ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ [1]



Но ведь я
не молчу...

