



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Алкогольная болезнь печени

МКБ 10: **K70**

Год утверждения (частота пересмотра): **2019** (пересмотр каждые 3 года)

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Научное общество гастроэнтерологов России**
- **Российское научное медицинское общество терапевтов**

Утверждены

Научным Обществом Гастроэнтерологов России
Российским Научным Медицинским Обществом
Терапевтов

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
_____ 201_ г.

Ключевые слова

- алкоголь-ассоциированные заболевания,
- злоупотребление алкоголем,
- алкогольная зависимость,
- алкогольная болезнь печени,
- алкогольный стеатоз,
- алкогольный стеатогепатит,
- алкогольный цирроз печени,
- алкогольные стигмы,
- индекс Лилль,
- коэффициент Мэддрей,
- система MELD,
- шкала Глазго,
- диагностика,
- лечение,
- прогноз.

Список сокращений

АБП – алкогольная болезнь печени,
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения,
 АДГ – алкогольдегидрогеназа,
 СВ1 рецепторы – первый тип эндоканнабиноидных рецепторов,
 СУР2Е1 – цитохром Р450 2Е1,
 МЭОС – микросомальная этанолокислительная система
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 ИЛ-1 – интерлейкин-1,
 ИЛ-6 – интерлейкин-6,
 ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа,
 НАДФ*Н – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата,
 МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра,
 анкета «CAGE» – анкета «Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener»,
 тест «AUDIT» – тест «Alcohol use disorders identification test»,
 УЗИ – ультразвуковое исследование,
 ТЭ – транзиентной эластографии,
 ЭСВ – эластография печени сдвиговой волной,
 КТ – компьютерная томография,
 МРТ – магнитно-резонансная томография,
 МРЭ – магнитно-резонансная эластометрия,
 ПВ – протромбиновое время,
 PEth – фосфатидилэтанол,
 EtG – этилглюкуронид,
 EtS – этилсульфат,
 FAEE – этиловые эфиры жирных кислот,
 β -ГЛУ – β -глюкуронидаза,
 MCV – средний объем эритроцита (mean corpuscular volume),
 АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза,
 DGKS – Германское Общество Клинической Химии,
 ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза,
 IgA – иммуноглобулин класса А,
 СДТ – углероддефицитный трансферрин,
 МНО – международное нормализованное отношение,
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов,
 ApoA1 – аполипопротеин А1,
 MMP – матриксные металлопротеиназы,
 TIMP-1 – ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа,
 YKL-40 – хрящевой гликопротеин,
 ПИ – протромбиновый индекс,
 mDF, ДМФ – коэффициент Мэддрей,
 СБ – сывороточный билирубин,
 MELD – Model for End-Stage Liver Disease,
 GANS – шкалы Глазго,
 АС – алкогольный стеатоз,
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени,
 anti-HAV – антитела к вирусу гепатита А,
 IgM – иммуноглобулин класса М,
 IgG – иммуноглобулин класса G;
 HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В,
 HBeAg – HBe-антиген вируса гепатита В,

Anti-HBc – специфические иммуноглобулины к ядерному антигену вируса гепатита В,
anti-HBe – антитела к HBe-антигену вируса гепатита В,
anti-HBs – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В,
HBV-DNA – ДНК вируса гепатита В,
anti-HCV-total – общее количество антител к вирусу гепатита С,
HCV-RNA – РНК вируса гепатита С,
HDV-RNA – РНК вируса гепатита Д,
HGV-RNA – РНК вируса гепатита G,
anti-HEV IgM, anti-HAV IgG – специфические антитела к вирусу гепатита Е,
ANA, ASMA – специфические маркёры аутоиммунных гепатитов,
ИМТ – индекс массы тела,
ТКЖС – толщина кожно-жировой складки,
ГКС – глюкокортикостероиды,
ПН – почечная недостаточность,
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат,
УДХК – урсодезоксихолевая кислота,
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота,
КЩС – кислотно-щелочное состояние,
HGF – фактор роста гепатоцитов,
NGF – фактор роста нервов,
FGF – фактор роста фибробластов,
EGF – эпидермальный фактор роста,
CSF – колониестимулирующий фактор,
IGF – инсулиноподобный фактор,
TGF – трансформирующий фактор роста.

Оглавление	
Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения (глоссарий)	5
1. Краткая информация	6
1.1. Определение	6
1.2. Этиология и патогенез	6
1.3. Эпидемиология	7
1.4. Кодирование по МКБ-10	8
1.5. Классификация	9
2. Диагностика	9
2.1. Жалобы и анамнез	9
2.2. Физикальное обследование	10
2.3. Инструментальная диагностика	11
2.4. Лабораторная диагностика	14
2.5. Дифференциальная диагностика	21
3. Лечение	22
4. Реабилитация	27
5. Профилактика	28
6. Режим диспансерного наблюдения больных АБП	28
9. Критерии качества специализированной медицинской помощи больным АБП (коды по МКБ – 10: К 70)	28
Список литературы	30
Приложение А1. Состав рабочей группы	37
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	40
Приложение Б1. Алгоритм лечения больных АБП	43
Приложение В1. Информация для пациента	44
Приложение В2. Медицинская правовая база ведения больных АБП и экспертиза трудоспособности	45
Приложение В3. АБП и воинский учёт	46
Приложение Г. Шкалы и опросники, приведённые в тексте клинических рекомендаций	47

Краткая информация.

1.1. Определение

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

1.2. Этиология и патогенез

Этиологический фактор и факторы, способствующие развитию АБП

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

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

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

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

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

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

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

Выделяют ряд факторов, способствующих развитию АБП:

1. Пол. Женщины более чувствительны к токсическому действию алкоголя, что в определенной степени можно объяснить меньшей активностью алкогольдегидрогеназы (АДГ), обуславливающей печёночный метаболизм этанола. Также имеются данные о роли эстроген-связанных рецепторов, как транскрипционных регуляторов печеночных СВ1 рецепторов, управляющих алкоголь-индуцированным окислительным стрессом и печеночной травмой в результате индукции микросомальной монооксигеназы CYP2E1 [6].

2. Генетический полиморфизм метаболизирующих этанол ферментов. Риск АБП повышен у лиц с высокой активностью алкогольдегидрогеназы и низкой активностью ацетальдегиддегидрогеназы [7].

3. Питание. Этанол нарушает кишечную абсорбцию и депонирование питательных веществ, а также приводит к снижению аппетита за счет высокой собственной калорийности. В результате возникает хронический дефицит белка, витаминов и минералов [8]. Дефицит питания способствует прогрессированию АБП, однако полноценное питание не предотвращает алкогольное повреждение печени.

4. Инфекция гепатотропными вирусами. Инфицирование вирусами гепатитов В и С, нередко наблюдающееся у лиц, злоупотребляющих алкоголем, ведет к прогрессированию поражения печени [9].

5. Повышение токсичности ксенобиотиков. Злоупотребление алкоголем ведет к усилению гепатотоксического действия антибиотиков (например, тетрациклинового ряда), противогрибковых, противотуберкулезных, слабительных средств, амиодарона, метатрексата, стероидов, эстрогенов, тамоксифена, противосудорожных, психотропных, нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена, парацетамола), анестетиков, антидепрессантов [10,11].

6. Несомненной и недостаточно изученной проблемой АБП являются токсические влияния как органолептических компонентов алкогольных напитков, так и суррогатов этанола, получаемых, в том числе, и непромышленными способами производства.

Патогенез

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

1. Прямое гепатотоксическое действие этанола.

Этанол, как слабо поляризованный растворитель, действует на фосфолипиды мембран митохондрий и гепатоцитов в целом, разрушая их. Повреждение мембран митохондрий лежит в основе жировой дистрофии печени, т. к. последние теряют способность метаболизировать триглицериды [12]. Критическое воздействие на клеточную стенку гепатоцита ведёт к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, функционирования клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов, и, в конечном счёте, к гибели (некрозу) печёночной клетки. Вызывая дисбиотические изменения кишечной микрофлоры, этанол способствует интенсификации производства аммиака уреазопродуцирующей флорой кишечника, что способствует гиперактивности звездчатых клеток печени и ускорению развития фиброза.

2. Косвенное гепатотоксическое действие этанола.

Ацетальдегид, образующийся в печени из этанола под воздействием АДГ и микросомальной этанолокислительной системы (МЭОС), является крайне гепатотоксичным веществом [13]. Накапливаясь внутри клеток печени, он приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукты которого:

- нарушают работу электронно-транспортной цепи митохондрий, стимулируют развитие гипоксии, активируют фибробласты, которые, в свою очередь, активируют синтез коллагена, развитие фиброза печени;
- потенцируют прямое воздействие этанола на фосфолипиды мембран гепатоцитов, цитокиногенез (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), подавляют репарацию ДНК (запуская программу апоптоза), активируют компоненты комплемента, вызывая воспалительные реакции в печени;
- вызывают нарушение продукции НАДФ*Н, снижая уровень глутатиона и редокс-потенциала клетки, усиливая окислительное повреждение ткани.

Ацетальдегид образует комплексы с белками клеточных мембран гепатоцитов и цитохромами. Эти комплексы выступают в качестве неоантигенов, индуцируя аутоиммунные реакции [13].

1.3. Эпидемиология.

Использование алкоголя является ведущим фактором риска бремени болезней во всем мире, на которые приходится почти 10% смертей в мире среди населения в возрасте 15-49 лет и последствия для будущего здоровья населения в отсутствие действия политики сегодня [14].

Согласно прицельным статистическим исследованиям, каждый второй россиянин старше 18 лет имеет проблемы с алкоголем и высокий риск развития алкогольных висцеропатий [15].

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

АБП развивается у 60-100% лиц, злоупотребляющих алкоголем и практически у каждого больного, страдающего алкоголизмом [16].

1.4. Кодирование по МКБ-10.

К00-К93 Класс XI. Болезни органов пищеварения

К70-К77 Болезни печени

К70 Алкогольная болезнь печени

К70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз];

К70.1 Алкогольный гепатит;

К70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени;

К70.3 Алкогольный цирроз печени;

К70.4 Алкогольная печёночная недостаточность;

К70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

1.5. Классификация

Выделяют 3 клинические формы алкогольной болезни печени: стеатоз, острый и хронический гепатит, цирроз печени (табл.1).

Таблица 1. Классификация клинических форм алкогольной болезни печени

Название клинической формы	Частота встречаемости
Алкогольный стеатоз печени <ul style="list-style-type: none"> • синдром Циве 	60-90%
Алкогольный гепатит <ul style="list-style-type: none"> • острый гепатит <ul style="list-style-type: none"> - латентный - желтушный - холестатический - фульминантный • хронический гепатит 	20-30%
Алкогольный цирроз печени <ul style="list-style-type: none"> • класс «А» • класс «В» • класс «С» 	<10%

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

Клинические признаки АБП варьируют от полного отсутствия каких-либо симптомов (в большинстве случаев при алкогольном стеатозе) до классической картины тяжелых форм поражения печени с симптомами печёночной недостаточности и портальной гипертензии (при алкогольном циррозе) [17].

Астенический синдром. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на слабость, головокружение, головные боли, анорексию, нарушение ритма сна и бодрствования,

снижение либидо, толерантности к физическим нагрузкам, небольшое повышение температуры тела, потеря массы тела и т.д. [18].

Диспепсический синдром. При развитии АБП находится на втором месте по частоте проявлений и включает в себя тошноту и рвоту, диарею.

Боль и дискомфорт в правом подреберье. Наличие неприятных ощущений в области правого подреберья у больных АБП объясняется растяжением капсулы печени печёночной тканью, что свидетельствует о воспалительных изменениях паренхимы органа (стеатогепатит). Тяжесть, ноющая боль в правом подреберье, иногда с иррадиацией под правую лопатку, в правую руку встречается при холестазах.

Зудящие кожные покровы также могут быть симптомом выраженного застоя желчи. Дополнительные признаки холестаза – *желтушный окрас кожных покровов, обесцвечивание кала, потемнение мочи.* Другая причина кожного зуда – нарушение детоксикационной функции печени при циррозе печени.

При развитии фульминантного гепатита и циррозе печени характерно появление *неврологического синдрома* различных степеней выраженности, который может включать сонливость или нарушение/спутанность сознания, инверсию ритма сна, нарушение речи, астериксис, повышение мышечного тонуса глубоких сухожильных рефлексов, повышение аппетита.

Жалобы больного при циррозе печени могут дополниться *отёчно-асцитическим и геморрагическим синдромами.*

Сбор анамнеза у пациентов с АБП следует осуществлять с учётом склонности больных к неадекватной оценке своего состояния и частому стремлению к сокрытию злоупотребления спиртными напитками. Для практического применения предложены анкеты-опросники. В качестве опросника первой линии предлагается использование анкеты «CAGE» (аббревиатура составлена по «ключевым словам» вопросов на английском языке — Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) (табл. 2).

Таблица 2. Анкета-опросник «CAGE»

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?

Каждому положительному ответу на вопрос присваивается 1 балл; 2 набранных балла и более указывают на скрытое или явное пристрастие к алкоголю (чувствительность теста – 66%, специфичность – 91,4%) [19].

При выявлении положительного результата опросника CAGE, рекомендуется проведение международного стандартизованного теста «AUDIT» (Alcohol use disorders identification test) (табл.3).

Таблица 3. Анкета-опросник «AUDIT»

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	Нет	–	Да, но не за последний год	–	Да, за последний год

употребления алкоголя или предлагали Вам пить меньше?					
---	--	--	--	--	--

Продолжительность и оценка AUDIT обычно не превышает 5 минут. ВОЗ интерпретирует результаты следующим образом:

- число баллов 8 или более (у женщин – 7 баллов): высокая вероятность опасного или вредного употребления алкоголя (чувствительность – 77%, специфичность – 76% для мужчин; чувствительность – 86%, специфичность – 74% для женщин) [20];
- 20 баллов и выше: признак наличия или высокого риска развития алкогольной зависимости и требует проведения дальнейшей прицельной диагностики алкогольной болезни печени (рис.1) (чувствительность – 84%, специфичность – 76% для мужчин; чувствительность – 88%, специфичность – 76% для женщин) [20].

2.2 Физикальное обследование

Патогномоничных для АБП физикальных признаков нет. При объективном исследовании следует обращать внимание на так называемые «алкогольные стигмы», к которым относятся одутловатость лица, расширение сосудов носа и склер, увеличение околоушных слюнных желез, ринофима носа, атрофия мышц плечевого пояса, яркие сосудистые звездочки, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, тремор пальцев рук, атрофия яичек, чувствительная гепатомегалия, «мраморность» кожных покровов, повышенная потливость, раздражительность [18].

Помимо алкогольных стигм, существуют и другие, менее специфичные физикальные признаки хронического злоупотребления алкоголем, которые объединены в сетке LeGo [16] (табл. 4).

Таблица 4. Клинические признаки хронического злоупотребления алкоголем (сетка Р.М. LeGo в модификации Жаркова О.Б., Огурцова П.П., Моисеева В.С.).

1. Ожирение или дефицит массы тела
2. Транзиторная артериальная гипертензия
3. Тремор
4. Полинейропатия
5. Мышечная атрофия
6. Гипергидроз кожи лица, ладоней
7. Гинекомастия
8. Увеличение околоушных желез
9. Контрактура Дюпюитрена
10. Венозное полнокровие конъюнктивы
11. Гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров (симптом “банкноты”)
12. Гепатомегалия
13. Телеангиэктазии
14. Пальмарная эритема
15. Следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений
16. Поведенческие реакции

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

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

2.3 Инструментальная диагностика

Методы визуализации

Из инструментальных методов диагностики АБП в клинической практике наиболее распространено *ультразвуковое исследование (УЗИ)*. УЗИ способно качественно определить наличие стеатоза, цирроза, но уступает всем остальным методикам в специфичности [21].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2+).

Метод *транзиентной эластографии (ТЭ)* может давать погрешности вследствие точечного определения упругости печёночной ткани без оценки состояния паренхимы в целом. Кроме того, получение результатов невозможно при асците или ожирении [22-25].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1+).

Эластография печени сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией, компьютерная томография (КТ) с контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная эластометрия (МРЭ) при своих небольших отдельных недостатках достаточно чётко характеризуют изменения всего органа, в том числе и позволяют определить степень фиброза, но в большинстве случаев не дают представления об этиологии процесса [26,27].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1+).

Сравнительная оценка показателей информативности инструментальных методов диагностики АБП представлена в табл. 5.

Таблица 5. Сравнительная оценка уровней чувствительности и специфичности инструментальных методов диагностики АБП*

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

6.	Магнитно-резонансная эластометрия	85,4%	88,4%
----	-----------------------------------	-------	-------

Здесь и далее: * - предложены средние значения чувствительности и специфичности. Рассматривается изолированное отклонение каждого показателя от нормы.

Биопсия подтверждает наличие поражения печени, устанавливает его стадию и позволяет во многих случаях подтвердить алкогольный генез (чувствительность – 91%, специфичность – 97%) [28-30]. При назначении процедуры необходимо иметь чёткие показания, предварительно оценить результаты общего анализа крови и коагулограммы. У лиц с уменьшенным количеством тромбоцитов в циркулирующей крови и увеличенным протромбиновым временем (ПВ) предпочтительно использовать трансъюгулярный, а не привычный чрескожный доступ [31].

Наиболее характерные для АБП морфологические признаки представлены в табл.6.

При проведении биопсии следует учесть, что процедура субъективно неприятна, требует специальных условий проведения, сопряжена с высоким риском осложнений во время и после проведения манипуляции, охватывает только 0,2% печёночной паренхимы и не предоставляет никакой информации о том, является ли распределение инфильтратов однородным или гетерогенным [32]. Кроме того, оценка гистологического строения органов достаточно продолжительна по времени.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1++).

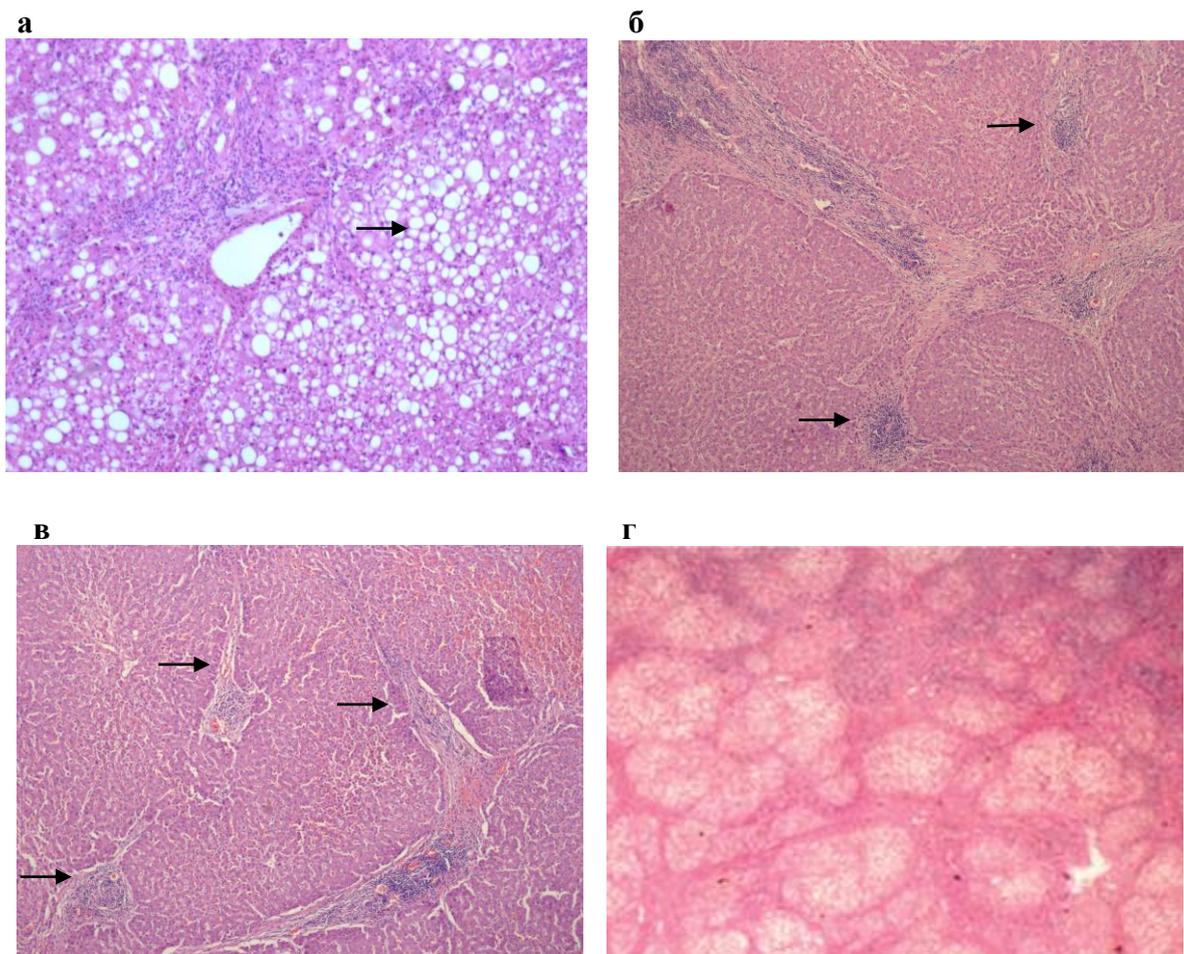


Рисунок 1. Гистологическое строение печени при АБП (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 40-200$)

Таблица 6. Морфологические признаки АБП

1.	Стеатоз, преимущественно макровезикулярный, реже — микро-, макровезикулярный (рис. 1а).
2.	Повреждение гепатоцитов, часто описываемое как баллонная дистрофия (обозначена указателем); некротическая дистрофия и апоптоз гепатоцитов (рис. 1а).
3.	Воспаление, представленное полиморфно-клеточным нейтрофильным инфильтратом (обозначен указателем). Воспалительный инфильтрат преимущественно лобулярной локализации. Высокая некротическая активность. Наличие телец Мэллори и гигантских митохондрий (рис. 1б).
4.	Лимфоцитарный флебит, перивенулярный (перипортальный) фиброз (отмечен указателем), фибросклероз, внутрипечёночный холестаз (рис. 1в).
5.	Фиброз различной степени (рис. 1в), вплоть до выраженного, с последующим нарушением долькового строения печёночной ткани и формированием цирроза печени (рис. 1г).
6.	При окраске по Перлсу регистрируется усиленное отложение железа.

2.4. Лабораторная диагностика

Выделяют *прямые методы* диагностики употребления алкоголя и *непрямые лабораторные маркёры* АБП.

Прямые лабораторные маркёры регистрируют качественное и количественное содержание этанола и продуктов его метаболизма в исследуемом организме. Среди высокоинформативных метаболитов выделяют такие как: фосфатидилэтанол (PEth) [33,34], этилглюкуронид (EtG) [35], этилсульфат (EtS), определяемый в сыворотке и моче, EtG и этиловые эфиры жирных кислот (FAEE) в волосах [36] (табл. 7). Период их детекции в различных биологических жидкостях может варьировать от 8-12 часов до 5-7 дней.

Таблица 7. Характеристика основных прямых лабораторных методов диагностики употребления алкоголя*

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

Здесь и далее: * - предложены средние значения чувствительности и специфичности. Рассматривается изолированное отклонение каждого показателя от нормы.

Также возможно определение аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы, этанола, EtG, EtS, сиаловых кислот, β -гексозаминидазы α , устной пероксидазы, метанола, моноэтиленгликоля, α -амилазы, кластерина, гаптоглобина, тяжелых/легких цепей иммуноглобулинов, трансферрина, β -глюкуронидазы (β -ГЛУ) в слюне [37]. Но на настоящий момент такая возможность используется лишь в узкоспециализированных научных лабораториях.

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

При проведении лабораторных исследований следует учесть, что ни один непрямой лабораторный маркер самостоятельно не устанавливает алкогольную этиологию заболевания печени. Основные непрямые лабораторные признаки АБП перечислены в табл. 8.

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

Изучая результаты биохимического анализа крови, практический врач должен обратить внимание на уровень печёночных ферментов в сыворотке крови: при АБП активность трансаминаз возрастает умеренно (обычно не более 6 норм), при этом коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) обычно превышает 1,5 [38]. Уровень билирубина в сыворотке крови увеличивается преимущественно за счёт прямой фракции, достигая высоких показателей при холестатической форме. Уровень общего билирубина также используется в составе комплексных диагностических тестов [39].

Таблица 8. Характеристика основных непрямых лабораторных методов диагностики АБП*

№	Наименования показателя	Метод определения	Чувствительность	Специфичность
1.	Макроцитоз (MCV) [40]	Расчётный показатель (после автоматического подсчёта клеток с использованием кондуктометрии и гидродинамической фокусировки)	45-48%	52-94%
2.	Повышение уровня содержания аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови [40]	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC) (предел – 85 ед/л)	47-68%	80-95%
3.	Увеличение коэффициента де Ритиса (соотношения АСТ/АЛТ) [38]	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC)	35%	70%
4.	Повышение уровня содержания прямого билирубина в сыворотке крови [41]	Колориметрический метод Ендрашика с диазореагентом	60%	30%
5.	Повышение уровня содержания γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови [40]	Кинетический (Szasz)	49,6%	83,9%
6.	Повышение уровня содержания иммуноглобулинов класса	Иммунотурбидиметрия (только со стадии фиброза)	61%	81%

	A (IgA) в сыворотке крови [42]			
7.	Повышение уровня содержания 2-sialo-фракции углероддефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови [40]	BioRad %CDT	63-94%	92-98%

При холестатической форме алкогольного гепатита многократно повышается активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), иногда вместе с щелочной фосфатазой (синтез щелочной фосфатазы не стимулируется этанолом). Диагностически значимым является повышение концентрации ГГТ с её последующим снижением на фоне воздержания от приёма алкоголя [18, 43,44].

При наличии цирроза и тяжёлом течении алкогольного гепатита нарастают биохимические признаки печёночной недостаточности. Могут наблюдаться тромбоцитопения, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гипераммониемия, повышенный уровень креатинина, электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия) в сыворотке крови, коагулопатия ($MHO \geq 1,5$), иногда – гипопропротеинемия вследствие снижения белковосинтетической функции печени [45].

При выраженном воспалительном процессе в печени нередко лейкомоидные реакции, нейтрофильный лейкоцитоз до $15-20 \times 10^9/л$, повышение СОЭ до 40-50 мм/ч [18]. В иммунограмме повышена концентрация сывороточного IgA.

В последние годы в качестве нового маркера алкогольной интоксикации используется безуглеводистый (десиализированный, карбогидратдефицитный) трансферрин (CDT), повышение концентрации которого в крови происходит при ежедневном приёме 50-80 г и более этанола в сутки на протяжении 1-2 недель (давностью не более 2-3 недель) [5,46,47].

Следует обращать внимание на показатели синтетической функции печени (международное нормализованное отношение (MHO), холестерин, аполипопротеин A1 (ApoA1), гаптоглобин), признаки гиперспленизма, обусловленного развитием портальной гипертензии (количество тромбоцитов) [48].

В научных целях используется исследование морфологических, электрофоретических и вязкоупругих параметров эритроцитов. Несмотря на высокую чувствительность (88,5%) и специфичность (92,9%), метод не применяется в широкой практике вследствие высоких технологических требований [49,50].

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

Из простых показателей наиболее информативными считаются проколлаген-III-пептид (N-концевой пептид проколлагена III типа PIII-NP), коллагены IV, VI, XVI типов, ферменты, участвующие в ремоделировании межклеточного матрикса матриксные металлопротеиназы (ММП) 2-го и 9-го типа, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1), ламинин, гликопротеин YKL-40, а также гиалуроновая кислота – активатор фиброгенеза [51,52].

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

- FibroTest® (α 2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, АроА1, билирубин, пол, возраст);
- FibroSpect® (α 2-макроглобулин, гиалуриновая кислота и TIMP-1);
- Hepascore® (билирубин, ГГТП, гиалуриновая кислота, α 2-макроглобулин, возраст, пол);
- Fibrometer® (количество тромбоцитов, протромбиновый индекс (ПИ), АСТ, гиалуриновая кислота, α 2-макроглобулин, мочевины, возраст);
- AshTest® (ГГТП, АЛТ, общий билирубин, α 2-макроглобулин, АроА1, гаптоглобин с уровнем АСТ, возраст, пол);
- индекс PGAA (ПИ, ГГТП, АроА1 и α 2-макроглобулин) [1].

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

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

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

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

У больных со значением этого коэффициента более 32 вероятность летального исхода в ближайший месяц составляет от 35-50% (при отсутствии адекватной терапии) [53-55].

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

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

где: \ln — натуральный логарифм.

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

Неблагоприятный прогноз на ближайшие 90 дней даётся при результате от 18 баллов [56-58].

3) В 1 или 7 день госпитализации оцениваются показатели *шкалы Глазго (GAS)* (табл.9). Более 8 полученных баллов говорит о возможном летальном исходе в ближайшее время, при 9 баллах и более выживаемость к 28-му дню составляет 46%, к 84-му — 40% [53,59,60].

Таблица 9. Шкала Глазго.

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

2.5. Клинические формы

Алкогольный стеатоз печени (АС) у многих больных протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании [17]. В других случаях пациенты указывают на тошноту и рвоту, дискомфорт и тупую боль в правом подреберье или эпигастрии. При пальпации печень увеличенная, гладкая, с закругленным краем. Биохимические показатели без существенных отклонений от нормы, при УЗИ выявляется характерная

гиперэхогенная структура паренхимы печени. В сложных случаях диагноз подтверждается гистологически.

Разновидностью АС печени является синдром Циве, для которого характерно выраженное нарушение липидного спектра (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперфосфолипидемия), гемолиз крови (в результате снижения резистентности эритроцитов в связи с дефицитом витамина E) и повышение уровня билирубина [17].

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

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

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

Желтушная форма встречается наиболее часто. У пациентов отмечается выраженная слабость, анорексия, тупая боль в правом подреберье, тошнота рвота, диарея, похудание, желтуха; последняя, как правило, кожным зудом не сопровождается. Приблизительно у половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, часто достигающая фебрильных цифр. Печень часто увеличена, уплотнена, с гладкой поверхностью, болезненна. Часто развиваются сопутствующие бактериальные инфекции: мочевиная инфекция, спонтанный бактериальный перитонит, септицемия.

Холестатическая форма наблюдается в 5–13% случаев и характеризуется выраженным зудом, желтухой, обесцвечиванием кала, потемнением мочи. При наличии лихорадки и боли в правом подреберье необходима дифференциальная диагностика с острым холангитом.

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

Хронический алкогольный гепатит. Диагностика данной клинической формы АБП целесообразна у больных с нерезко выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом, а также гистологическими признаками гепатита при отсутствии признаков цирротической трансформации [18].

Алкогольный цирроз печени (<10% от общего числа больных АБП). При циррозе печени регистрируется наличие всех характерных клинических и биохимических симптомов печёночной недостаточности и портальной гипертензии. Формирование цирроза у больных АБП может происходить без стадии выраженного воспаления, и нередко диагноз устанавливается только при появлении симптомов декомпенсации. Диспепсический синдром, появившийся на ранних стадиях, сохраняется и усиливается. При объективном исследовании обращают внимание выраженная гепатомегалия, умеренное увеличение селезенки, яркие телеангиэктазии, гинекомастия. Печень бугристая, характерно наличие асцита. Энцефалопатия может носить смешанный характер. Постановке правильного диагноза помогает мультиорганное поражение, свойственное хронической интоксикации этанолом [18].

Тяжесть цирроза оценивается по шкале Child–Pugh (табл. 10).

Таблица 10. Шкала тяжести цирроза (по Child–Pugh)

Признаки	1 пункт	2 пункта	3 пункта
Асцит	Нет	Лёгкий	Выраженный

Энцефалопатия	Нет	I и II ст.	III и IV ст.
Сывороточный альбумин, г/л	>35	28–35	<28
Сывороточный билирубин, мкм/л	<34	34–51	>51
Протромбиновый индекс, %	>70	40–70	<40

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

2.6. Критерии диагностики

Учитывая все имеющиеся методы диагностики, целесообразно использование таблицы критериев установления диагноза алкогольной болезни печени. Таблица критериев установления диагноза алкогольной болезни печени составлена на основе специфичности каждого используемого метода диагностики, рассчитанной с высокой степенью достоверности (табл. 11).

Инструкция к таблице: выберите имеющиеся у Вас показатели и соответствующие им значения. Максимальный балл по блоку – 3.

Таблица 11. Критерии установления диагноза алкогольной болезни печени

Название и характеристика блока	Результат по блоку (в баллах)
<p>Блок 1. Оценка хронического приёма алкоголя в гепатотоксических дозах</p> <ul style="list-style-type: none"> - наличие «прямых» маркёров наличия алкоголя в крови, моче, волосах (PEth, EtG, FAEЕ) – 3 балла; - CAGE >2 или AUDIT ≥ 20 баллов, или CDT ≥ 1,7% – 2 балла; - «алкогольный» анамнез, или алкогольные «стигмы», или AUDIT = 8-20 баллов, или CDT = 1,3-1,6 – 1 балл 	
<p>Блок 2. Общие маркёры печёночной патологии</p> <ul style="list-style-type: none"> - признаки фиброза печени по результатам транзистентной эластографии, ЭСВ с эластометрией, неинвазивных фибротестов (FibroTest®, FibroSpect®, Hepascore®, Fibrometer®, AshTest®, индекс PGAA); признаки стеатоза, стеатогепатита, фиброза, цирроза печени по результатам биопсии; признаки цирроза по результатам УЗИ печени – 3 балла; - усиление эхогенности по результатам УЗИ печени, АСТ/АЛТ ≥ 2, АСТ или ГГТП ≥ 5 норм – 2 балла; - повышение АСТ или ГГТП до 5 норм, макроцитоз, повышение уровня прямого билирубина, IgA в сыворотке крови – 1 балл 	

Интерпретация результатов:

5-6 баллов – высокая степень вероятности наличия АБП;

3-4 баллов – средняя степень вероятности наличия АБП;

1-2 балла - низкая степень вероятности наличия АБП.

2.7. Дифференциальная диагностика

Чаще всего проводят дифференциальную диагностику АБП с неалкогольной жировой болезнью печени. Оба заболевания имеют сходные звенья патогенеза, клиническую картину и часто объединяются под понятием «жировые болезни печени». В табл. 12 представлены основные дифференциально-диагностические признаки АБП и НАЖБП.

Таблица 12. Основные дифференциально-диагностические признаки АБП и НАЖБП

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

Помимо НАЖБП, целесообразна дифференциальная диагностика АБП с некоторыми другими заболеваниями печени и желчевыводящих путей при помощи специальных средств диагностики (табл. 13).

Таблица 13. Дифференциальная диагностика АБП с другими заболеваниями печени и желчевыводящих путей

№	Наименование патологий	Дифференциально-диагностические
---	------------------------	---------------------------------

		средства
1.	Механическая обструкция желчевыводящих путей (гепатоцеллюлярная карцинома, билиарная обструкция, синдром Бадда-Киари)	УЗИ органов брюшной полости с доплерометрией, при необходимости – КТ с контрастированием, МРТ
2.	Вирусные гепатиты (А, В, С, D, E)	Оценка эпидемиологической обстановки, специфических маркёров вирусных гепатитов: <ul style="list-style-type: none"> • вирус гепатита А: специфические антитела (anti-HAV IgM, anti-HAV IgG) в сыворотке крови; • вирус гепатита В: специфические антигены и антитела (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc (IgM, total), anti-HBe, anti-HBs, HBV-DNA (ДНК вируса гепатита В) в сыворотке крови; • вирус гепатита С: специфические антигены и антитела (anti-HCV-total, HCV-RNA (РНК вируса гепатита В) в сыворотке крови; • вирусы гепатитов D и G: специфические антигены и антитела (anti-HDV IgM, HDV-RNA (РНК вируса гепатита D), HGV-RNA (РНК вируса гепатита G) в сыворотке крови; • вирус гепатита E: специфические антитела (anti-HEV IgM, anti-HAV IgG) в сыворотке крови
3.	Аутоиммунные гепатиты	Оценка специфических маркёров аутоиммунных гепатитов (ANA, ASMA, IgG)
4.	Лекарственные гепатиты	Подробное изучение фармакологического анамнеза. Оценка гепатотоксичности получаемых лекарственных средств (http://livertox.nih.gov).
5.	Ишемические гепатиты	Оценка наличия гипотонии, массивного кровотечения при объективном осмотре, септического шока, недавнего употребления кокаина
6.	Первичный гемохроматоз	Оценка уровня ферритина в сыворотке крови
7.	Болезнь Вильсона-Коновалова	Оценка уровня церулоплазмينا в сыворотке крови, экскреции меди с мочой
8.	Дефицит α 1-антитрипсина	Оценка уровня α 1-антитрипсина в сыворотке крови

3. Лечение

Ведение пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, целесообразно совместными усилиями специалистов соматического и наркологического звена. Первым и обязательным условием является полное прекращение употребления алкоголя, без чего прогрессирование заболевания почти неизбежно [61]. Во многих случаях выполнение только этого условия приводит к обратному развитию патологических изменений в печени. При наличии наркологических показаний, желателен включение пациента в одну из программ социальной реабилитации алкоголиков.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1++).

Диета. Значимой проблемой пациентов с АБП являются нарушение статуса питания и нутритивная недостаточность. Недостаточность поступления микро-, макроэлементов и питательных веществ отмечается у абсолютного большинства больных, злоупотребляющих алкоголем, что усугубляет течение и ухудшает прогноз заболевания [62] (табл. 14).

Таблица 14. Стратификация критериев нутритивной недостаточности по степеням

Критерии		Норма	Степень недостаточности		
			лёгкая	средняя	тяжёлая
Дефицит массы тела, % от ИМТ		–	10–15	16–25	>26
ТКЖС, мм	мужчины	>11,3	10–11,3	7,5–10	<7,5
	женщины	>14,9	13,2–14,9	9,9–13,2	<9,9
Индекс масса / рост		20–25	20	18	16
Альбумин, г/л		35–50	30–35	25–30	<25
Трансферрин, г/л		2,0–2,5	1,7–2,0	1,4–1,7	<1,4
АЧЛ, /мм ³		1600–4000	1200–1600	800–1200	<800

Учитывая сниженный нутритивный статус злоупотребляющих алкоголем лиц, важным компонентом лечения является адекватное поступление питательных веществ [63,64]. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал в сутки, с достаточным количеством витаминов (в составе продуктов или мультивитаминных препаратов). Кроме исключения тугоплавких жиров и легкоусваиваемых углеводов, необходимо достаточное содержание белка в диете в дозе не менее 1–1,5 грамма на килограмм идеальной массы тела [65]. Рекомендуются липотропные продукты, способствующие оттоку желчи (овсяная и гречневая крупы, изделия из творога, нежирные сорта рыбы). При анорексии применяется энтеральное зондовое или парентеральное питание. При легких и среднетяжелых формах АБП определенный эффект могут дать анаболические стероиды [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1++).

3.1. Медикаментозное лечение

Таблица 15. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии АБП

Фармакологический класс	Препараты
Системные глюкокортикостероиды	Преднизолон
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Пентоксифиллин
Детоксицирующие вещества	N-ацетилцистеин
Гепатопротекторы	Урсодезоксихолевая кислота Метадоксин

	Эссенциальные фосфолипиды Препараты расторопши
Аминокислоты	Адеметионин L-орнитин L-аргинин Таурин

Глюкокортикостероиды. Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) показано при тяжелом течении АБП в стадии алкогольного гепатита [66]. В качестве показаний к назначению ГКС используются интенсивность цитолитических процессов и уровень трансаминаз более 10 норм [67]. Применение ГКС при АГ обусловлено их блокирующим действием на цитотоксические и воспалительные механизмы развития заболевания. ГКС уменьшают уровень циркулирующих воспалительных цитокинов (ФНО α), и приводят к гистологическому улучшению за короткий период.

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

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1++).

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

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

где: $A0$ — альбумин в день 0 (г/л); $CB0$, $CB1$, $CB7$ — сывороточный билирубин в 0, 1-й и 7-й дни соответственно; $ПН$ — коэффициент, связанный с наличием или отсутствием почечной недостаточности: при уровне сывороточного креатинина ниже 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) или клиренсе креатинина менее 40 мл/мин $ПН=0$ (нет почечной недостаточности); при превышении указанных выше величин диагностируют почечную недостаточность (коэффициент $ПН=1$).

Интерпретация результатов: $R \leq 0,16$ — полный ответ; $R = 0,16 - 0,56$ — частичный ответ на терапию; $R \geq 0,56$ — отсутствие ответа [68].

Если на 7 день лечения у больного индекс Лилль $\geq 0,45$, рекомендуется прекратить прием ГКС и начать терапию пентоксифиллином. При этом пентоксифиллин не влияет на выживаемость больных АБП [69].

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

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1++).

Пентоксифиллин является неселективным ингибитором фосфодиэстеразы, угнетает синтез цитокинов, увеличивая внутриклеточное содержание цАМФ, снижает активность нейтрофилов, подавляет пролиферацию моноцитов и лимфоцитов [5]. Пентоксифиллин назначается в дозировке 400 мг в 3 приема перорально длительно и способен лишь оказать некоторое влияние на субъективное самочувствие пациента [70].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2-).

N-ацетилцистеин. N-ацетилцистеин в дозе 600 мг в сутки в комбинации с ГКС способен улучшать краткосрочную выживаемость пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией ГКС [71].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Имеются указания на улучшение клинико-биохимической и гистологической картины на фоне применения у больных АБП урсодезоксихолевой кислоты, что, вероятно, связано не только с её антихолестатическим эффектом, но и с подавлением секреции провоспалительных цитокинов [72]. Назначение УДХК показано пациентами с холестатическим вариантом острого алкогольного гепатита. Помимо этого, получены данные о выраженном иммуномодулирующем эффекте УДХК, снижении уровня перекисного окисления липидов и усилении антиоксидантной защиты у больных с алкогольным гепатитом. Режим дозирования УДХК при алкогольном стеатозе составляет 10 мг/кг/сут однократно в вечернее время, что в среднем соответствует 2-3 капсулам в день (500-750 мг) сроком на 3 месяца. При хроническом алкогольном гепатите, особенно при сопутствующем внутривенном холестазае рекомендуется 3х кратный прием препарата в суточной дозе 15 мг/кг в течение 6 месяцев. При наличии аутоиммунных и фиброзных изменений в печени показан трехкратный прием суточной дозы препарата 15 мг/кг (3-6 месяцев) с переходом на поддерживающую дозу 10 мг/кг однократно в сутки и длительностью приёма до 12 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).

Метадоксин (пиридоксин L-2 пирролидон 5-карбоксилат). Гепатопротекторное действие метадоксина обусловлено мембраностабилизирующим эффектом и основано на способности восстанавливать соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот. В результате этого повышается устойчивость гепатоцитов к действию перекисного окисления липидов, которое возникает при воздействии различных токсических агентов [67].

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

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

Адеметионин. Имеются данные об улучшении клинико-биохимических показателей при алкогольных поражениях печени [70]. Адеметионин выступает как антиоксидант, оказывает детоксицирующий эффект, ускоряет регенерацию ткани печени и замедляет развитие фиброза [71]. Важным аспектом использования этого препарата является его антидепрессивное действие, так как эмоциональные проблемы возникают практически у каждого злоупотребляющего алкоголем пациента. Адеметионин назначают вначале парентерально по 5-10 мл (400-800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10-14

дней, а затем по 400-800 мг (1-2 таблетки) 2 раза в день. Продолжительность курса лечения составляет в среднем 2 месяца. Препарат не следует назначать при азотемии. При алкогольной болезни назначение адеметионина: улучшает общее самочувствие, оказывает антидепрессивный эффект, купирует абстинентный синдром, снижает уровень сывороточного билирубина и активность трансаминаз, снижает уровень ГГТП (при повышении ЩФ – малоэффективен), уменьшает кожный зуд, способствует статистически значимому повышению выживаемости больных алкогольным циррозом.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2++).

Эссенциальные фосфолипиды. Механизмы действия эссенциальных фосфолипидов достаточно разнообразны и включают помимо восстановления структуры клеточных мембран улучшение молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клеток, стимуляцию активности различных ферментных систем, антиоксидантные и антифибротические эффекты. На фоне применения эссенциальных фосфолипидов быстрее купируются «синдром правого подреберья» и диспепсический синдром, нормализуются размеры печени, снижается активность трансаминаз и ГГТП [1, 72].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

Препараты расторопши. Механизм действия связан с подавлением перекисного окисления липидов, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран. В поврежденных гепатоцитах препарат стимулирует синтез белков и фосфолипидов, в результате чего происходит стабилизация мембран и уменьшается их проницаемость [76].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

L-орнитин L-аргинин (LOLA). Оказывает гипоаммониемическое действие. Участвуя в орнитиновом цикле, утилизирует аммонийные группы в синтезе мочевины, снижая концентрацию аммиака в плазме крови. Способствует нормализации КЩС организма и выработке инсулина и СТГ [77].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2-).

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота). Конъюгирует желчные кислоты, поддерживает гомеостаз кальция внутри гепатоцита, участвует в процессах осморегуляции и стабилизации мембран клеток печени [78].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).

Одним из известных гепатопротекторов является инъекционный препарат – гидролизат плаценты человека («Лаеннек»®). Благодаря факторам роста (гепатоцитов (HGF), нервов (NGF), фибробластов (FGF), эпидермального (EGF), колониестимулирующего (CSF), инсулиноподобного (IGF), трансформирующего (TGF)) «Лаеннек»® способен стимулировать рост гепатоцитов, липотропную активность, чувствительность рецепторов к инсулину, подавлять развитие фиброза, улучшать тканевое дыхание, нормализовать уровень ферритина [73, 79, 81].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

3.2. Трансплантация печени

Единственный эффективный метод лечения терминальных стадий поражения печени, в том числе и АБП [80].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1++).

В качестве условия для выполнения трансплантации печени большинством центров рассматривается не менее чем 6-месячная абстиненция, хотя, по последним сведениям, достоверные различия по выживаемости в посттрансплантационном периоде между пациентами, продолжающими и прекратившими прием алкоголя, отсутствуют. По разным данным, от 10 до 80% больных после трансплантации печени возвращаются к употреблению алкоголя, но в меньших дозах.

3.3. Показания для госпитализации

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

Уровень убедительности рекомендаций Д (уровень достоверности доказательств 4).

4. Реабилитация

Утверждённой и проверенной программы медицинской реабилитации больных АБП не разработано. Отдельные проведённые исследования включают следующие компоненты: лечебный режим, диетотерапию, физическую реабилитацию (активную и пассивную), психодиагностику и психокоррекцию, профилактику и коррекцию сопутствующей патологии, обучение пациента (усиление мотивации к лечению и здоровому образу жизни). Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1++).

5. Профилактика

Меры по профилактике АБП: отказ от употребления алкоголя.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1++).

6. Режим диспансерного наблюдения больных АБП

Режим диспансерного наблюдения за больными АБП определяется лечащим врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений.

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

При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения каждые 3 месяца в течение 2-х лет, в последующие годы при стабилизации 1 раз в год.

В случае прогрессирующего течения рекомендуется о – каждые 3 месяца в течение 2-х лет, затем, при стабилизации процесса каждые 6 месяцев в течение 2-х лет, затем 1 раз в год.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).

7. Критерии качества специализированной медицинской помощи больным АБП (коды по МКБ – 10: К 70.0- К 70.9)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен осмотр и физикальное обследование врача-терапевта или врача-гастроэнтеролога, и/или врача-гепатолога не позднее 20 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
2.	Выполнены общий клинический анализ крови, функциональные пробы печени, определена концентрация кальция общего и суточной мочи, креатинина крови не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
3.	Выполнено ультразвуковое исследование селезёнки и печени с указанием их размеров не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
4.	Проведена электрокардиография не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
5.	Определена тактика ведения больного (активное наблюдение или лечение)	Да/Нет
6.	Достигнуто улучшение или стабилизация состояния пациента	Да/Нет

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. с соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. №27(6). С. 20-40. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
2. Rehm J., Taylor B., Mohapatra S., Irving H., Baliunas D., Patra J., Roerecke M. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // Drug Alcohol Rev. 2010. №29(4). P. 437-445. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x.
3. Niamh Fitzgerald. Краткое профилактическое консультирование в отношении употребления алкоголя: учебное пособие ВОЗ для первичного звена медико-санитарной помощи (русскаяязычная версия) / ВОЗ. 2017 [электронный ресурс] <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2017/who-alcohol-brief-intervention-training-manual-for-primary-care-2017>.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. с соавт. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016. С. 43-54.
5. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // J. Hepatol. 2018; 69:154-181.
6. Kim D.K., Kim Y.H., Jang H.H. Estrogen-related receptor γ controls hepatic CB1 receptor-mediated CYP2E1 expression and oxidative liver injury by alcohol // Gut. 2013. №62(7). P. 1044-1054. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303347.

7. Кибитов А.О., Анохина И.П. Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов // Вопросы наркологии. 2017. №2-3. С. 42-85.
8. Яковлева Л.М., Леженина С.В., Маслова Ж.В. Изучение всасывательной функции кишечника на экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации // Казанский медицинский журнал. 2012. Том: 93. Номер: 3. С. 499-502.
9. Joshi, K., Kohli, A., Manch, R.; Gish, R. Alcoholic liver disease: High risk or low risk for developing hepatocellular carcinoma? // Clin. Liver Dis. 2016. №20. P. 563–580.
10. Chan L.N., Anderson G.D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol) // Clin Pharmacokinet. 2014. №53(12). P. 1115-36. doi: 10.1007/s40262-014-0190-x.
11. Ковтун А.В и др. Лекарственно–индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // Лечащий врач. Гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 2–7.
12. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения // РМЖ. 2016. № 3. С. 177–182.
13. Грищенко Е.Б. Рациональная терапия алкогольной болезни печени // Медицинский совет. 2012. №1. С. 61-65.
14. Max G Griswold, Nancy Fullman, Caitlin Hawley et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet. 2018. №392. P. 1015–1035. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2).
15. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Терапия. 2017. №3. С. 6-23.
16. Маев И. В., Абдурахманов Д. Т., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. 2014. № 4. С. 108-116.
17. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Часть 1 // Архивъ внутренней медицины. 2012. №6 (8). С. 50-54.
18. Тарасова Л.В. Алкогольная болезнь печени – наиболее актуальная проблема современной гепатологии // Ремедиум Приволжье. 2016. №9. С. 15-20.
19. Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О, Луныков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2016. №26(4). С. 24-35.
20. Katharina Staufer, Michel Yegles. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation // World J Gastroenterol. 2016. №22(14). P. 3725–3734. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3725.
21. Невзорова М.С., Чепкасова Н.И., Боталов Н.С. Роль клинико-лабораторных и инструментальных методов в диагностике алкогольного стеатоза // Международный студенческий научный вестник. 2017. №6. С.46. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=17990> (дата обращения: 09.09.2018).
22. Кляритская И. Л., Шелихова Е. О., Мошко Ю. А. Транзиентная эластография в оценке фиброза печени / И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко // Крымский терапевтический журнал. 2015. № 3 (26). С. 18-30.
23. Grace Lai-Hung Wong. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan) // Gastroenterol Rep (Oxf). 2013. №1(1). P. 19–26. doi: 10.1093/gastro/got007.
24. 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 Syst Rev. 2015. №22. P. 1: CD010542. doi: 10.1002 / 14651858.

25. Fernandez M., Trépo E., Degré D., Gustot T., Verset L., Demetter P., Devière J., Adler M., Moreno C. Transient elastography using Fibroscan is the most reliable noninvasive method for the diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in alcoholic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. №27(9). P. 1074-1079.
26. Van Beers B.E., Daire J.L., Garteiser P. New imaging techniques for liver diseases // *J. Hepatol.* 2015. №62(3). P. 690-700. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.014.
27. Rosa M.S. Sigrist, Joy Liao, Ahmed El Kaffas, Maria Cristina Chammas, Juergen K. Willmann. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications // *Theranostics.* 2017. №7(5). P. 1303–1329. doi: 10.7150/thno.18650.
28. Kadian M., Kakkar R., Dhar M., Kaushik R.M. Model for end-stage liver disease score versus Maddrey discriminant function score in assessing short-term outcome in alcoholic hepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. №29. P. 581-588. DOI: 10.1111/jgh.12400.
29. Stickel F., Datz C., Hampe J., Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016 // *Gut Liver.* 2017. №11(2). P. 173-188. doi: 10.5009/gnl16477.
30. Yeh M.M., Brunt E.M. Pathological features of fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2014. №147(4). P. 754-64. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.056.
31. Gong A., Leitold S., Uhanova J. et al. Predicting Pre-transplant Abstinence in Patients with Alcohol-Induced Liver Disease // *Clin. Invest. Med.* 2018. №41(2). P. E37-E42. doi: 10.25011/cim.v41i2.29913.
32. Banerjee R., Pavlides M., Tunnicliffe E.M., et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease // *J. Hepatol.* 2014. №60. P. 69-77. doi: 10.1016/j.jhep.2013.09.002.
33. Петухов А.Е., Надеждин А.В., Богстранд С.Т. с соавт. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем // *Наркология.* 2017. Т. 16. № 2 (182). С. 42-47.
34. Lindenger C., Castedal M., Schult A., Åberg F. Long-term survival and predictors of relapse and survival after liver transplantation for alcoholic liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.* 2018. №53(12). P. 1553-1561. doi: 10.1080/00365521.2018.1536226.
35. Andresen-Streichert H., von Rothkirch G., Vettorazzi E., Mueller A., Lohse A.W., Frederking D., Seegers B., Nashan B., Sterneck M. Determination of Ethyl Glucuronide in Hair for Detection of Alcohol Consumption in Patients After Liver Transplantation // *Ther. Drug. Monit.* 2015. №37(4). P. 539-545. doi: 10.1097/FTD.000000000000160.
36. Andresen-Streichert H., Müller A., Glahn A. et al. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts // *Deutsches Ärzteblatt International.* 2018. №115. P. 309-315. doi:10.3238/arztebl.2018.0309.
37. Waszkiewicz N., Chojnowska S., Zalewska A. et al. Salivary exoglycosidases as markers of alcohol dependence // *Alcohol Alcohol.* 2014. №49(4). P. 409-416. doi: 10.1093/alcalc/agu005.
38. Ashwani K. Singal, Ramon Bataller, Joseph Ahn et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease // *The American Journal of Gastroenterology.* 2018. №113(2). P. 175–194. doi:10.1038/ajg.2017.469.
39. Sonika U., Jadaun S., Ranjan G. et al. Alcohol-related acute-on-chronic liver failure-Comparison of various prognostic scores in predicting outcome // *Indian J. Gastroenterol.* 2018. №37(1). P.50-57. doi: 10.1007/s12664-018-0827-z.
40. Cara Torruellas, Samuel W. French, Valentina Medici. Diagnosis of alcoholic liver disease // *World J Gastroenterol.* 2014. №20(33). P. 11684–11699. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11684.
41. Gong A., Leitold S., Uhanova J. et al. Predicting Pre-transplant Abstinence in Patients with Alcohol-Induced Liver Disease // *Clin. Invest. Med.* 2018. №41(2). P. E37-E42. doi: 10.25011/cim.v41i2.29913.
42. Tatsuo Inamine, Bernd Schnabl. Immunoglobulin A and liver diseases // *J Gastroenterol.* 2018; 53(6): 691–700. doi: 10.1007/s00535-017-1400-8.

43. Cacciola I., Scoglio R., Alibrandi A., Squadrito G., Raimondo G.; SIMG-Messina Hypertransaminasemia Study Group. Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care // *Intern. Emerg. Med.* 2017. №12(2). P. 181-186. doi: 10.1007/s11739-016-1535-2.
44. Goodson C.M., Clark B.J., Douglas I.S. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2014. №38(10). P. 2664-2677. doi: 10.1111/acer.12529.
45. Torkadi P.P., Apte I.C., Bhute A.K. Biochemical Evaluation of Patients of Alcoholic Liver Disease and Non- alcoholicLiver Disease // *Indian J Clin Biochem.* 2014. №29(1). P. 79-83. doi: 10.1007/s12291-013-0310-7.
46. Lee J.H., Yoo G.S., Hee Kang S., Uh Y. Is carbohydrate deficient transferrin (CDT) a useful biomarker to identify alcohol abuse in advanced liver fibrosis? // *Alcohol Alcohol.* 2017. №52(6). P. 749-750. doi: 10.1093/alcalc/agx056.
47. Sogawa K., Iida F., Kawshima Y., Yamada M., Satoh M., Sanda A., Takizawa H., Maruyama K., Wada Y., Nomura F. Evaluation of serum carbohydrate-deficient transferrin by HPLC and MALDI-TOF MS // *Clin. Chim. Acta.* 2015. №25. P. 448:8-12. doi: 10.1016/j.cca.2015.06.005.
48. Berzigottia A., Ashkenazia E., Revertera E. et al. Noninvasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers* 2011. №31(3). P. 129-138.
49. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А. с соавт. Возможности дифференциальной диагностики жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017. №1. С. 86.
50. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. с соавт. К вопросу о дифференциальной диагностике алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016. № 7-1. С. 36-45. URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=9753> (дата обращения: 08.09.2018).
51. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения // *Клиническая фармакология и терапия.* 2017. №26 (1). С. 54-58.
52. Шептулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркёров // *РМЖ Гепатология.* 2015. №2. С. 28-40.
53. Kadian M, Kakkar R, Dhar M, Kaushik RM. Model for end-stage liver disease score versus Maddrey discriminant function score in assessing short-term outcome in alcoholic hepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. №29. P. 581-588. DOI: 10.1111/jgh.12400.
54. Mitchell M.C., Friedman L.S., McClain C.J. Medical Management of Severe Alcoholic Hepatitis: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017. №15(1). P. 5-12. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.047.
55. Rana R., Wang S.L., Li J., Xia L., Song M.Y., Yang C.Q. A prognostic evaluation and management of alcoholic hepatitis // *Minerva Med.* 2017. №108(6). P. 554-567. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05136-9.
56. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining data from liver disease scoring systems better predicts outcomes of patients with alcoholic hepatitis // *Gastroenterology.* 2015. №149. P. 398–406. doi: 10.1038/ajg.2017.469.
57. Barosa R., Roque Ramos L., Patita M., Nunes G., Fonseca J. CLIF-C ACLF score is a better mortality predictor than MELD, MELD-Na and CTP in patients with Acute on chronic liver failure admitted to the ward // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2017. №109(6). P. 399-405. doi: 10.17235/reed.2017.4701/2016.
58. Aravinthan A.D., Barbas A.S, Doyle A.C., Tazari M., Sapisochin G., Cattral M.S., Ghanekar A., McGilvray I.D., Selzner M., Greig P.D., Bhat M., Selzner N., Grant D.R., Lilly L.B., Renner E.L. Characteristics of liver transplant candidates delisted following

recompensation and predictors of such delisting in alcohol-related liver disease: a case-control study // *Transpl Int.* 2017. №30(11). P. 1140-1149. doi: 10.1111/tri.13008.

59. Rana R., Wang S.L., Li J., Xia L., Song M.Y., Yang C.Q. A prognostic evaluation and management of alcoholic hepatitis // *Minerva Med.* 2017. №108(6). P. 554-567. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05136-9.

60. Gholam P.M. Prognosis and Prognostic Scoring Models for Alcoholic Liver Disease and Acute Alcoholic Hepatitis // *Clin. Liver Dis.* 2016. №20(3). P. 491-497. doi: 10.1016/j.cld.2016.02.007.

61. Pavlov C.S. [et al]. Ultrasonography for diagnosis of alcoholic cirrhosis in people with alcoholic liver disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. Issue 3. Art. No.: CD011602. DOI: 10.1002/14651858.CD011602.pub2.

62. Fialla A.D., Israelsen M., Hamberg O. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis // *Liver Int.* 2015. №35(9). P. 2072-2078. doi: 10.1111/liv.12798.

63. Каганов Б. С., Шарафетдинов Х.Х. Лечебное питание при заболеваниях гепатобилиарной системы // *Вопросы диетологии.* 2015. Том 3, №5. С.5-12.

64. Широких А.В., Вялов С.С. Алкогольный стеатоз и хронический алкогольный гепатит: особенности патогенеза и тактика лечения // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2013. №01. С.21-27.

65. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. с соавт. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016. С. 43-54.

66. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Часть 1 // *Архивъ внутренней медицины.* 2013. №1(9). С. 60-63.

67. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А., Шапошникова О.Ф. Опыт применения препарата Метадоксил у больных алкогольным циррозом печени // *РМЖ «Медицинское обозрение». Гастроэнтерология.* 2013. №19. С. 968.

68. Винницкая Е.В., Киселева А.В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. Спецвыпуск. №1 (7).* 2014. С. 22-28.

69. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. №11. P. 300–307. doi: 10.1038 / nrgastro.2013.247.

70. Rosato V., Abenavoli L., Federico A., Masarone M., Persico M. Pharmacotherapy of alcoholic liver disease in clinical practice // *Int. J. Clin. Pract.* 2016. №70(2). P. 119-131. doi: 10.1111/ijcp.12764.

71. Chao A., Waitzberg D., de Jesus R.P., Bueno A.A., Kha V., Allen K., Kappus M., Medici V. Malnutrition and Nutritional Support in Alcoholic Liver Disease: a Review // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2016. №18(12). P. 65.

72. Dasarathy S. Nutrition and Alcoholic Liver Disease: Effects of Alcoholism on Nutrition, Effects of Nutrition on Alcoholic Liver Disease, and Nutritional Therapies for Alcoholic Liver Disease // *Clin. Liver Dis.* 2016. №20(3). P. 535-550. doi: 10.1016/j.cld.2016.02.010.

73. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Цирроз печени и его осложнения. Киев: «Здоровье Украины», 2011. 576 с.

74. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Kobalava Z.D. et al. Open-label study of ademetonine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease // *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018. №64(3). P. 208-219. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3.

75. Gundermann K.-J., Gundermann S., Drozdziak M., Mohan Prasad V. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016. №9. P. 105-117. doi:10.2147/CEG.S96362.

76. Mathurin P, O'Grady J., Carithers RL et al. Corticosteroids improve shortterm survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data // *Gut*. 2011. №60. P. 255 – 260.
77. Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко. Опыт применения пероральной формы L-орнитин-L-аспартата при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // *ЛВ*. 2016. 11. <https://www.lvrach.ru/2016/10/15436585>.
78. Sirdah M.M. Protective and therapeutic effectiveness of taurine in diabetes mellitus: a rationale for antioxidant supplementation // *Diabetes Metab. Syndr*. 2015. №9(1). P. 55-64. doi: 10.1016/j.dsx.2014.05.001.
79. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Калинин А.В. Применение препарата Лаеннек в гастроэнтерологической практике // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 50. С. 18-23.
80. Панченко Л.Ф., Огурцов П.П., Пирожков С.В., Терехина Н.Н., Наумова Т.А., Баронец В.Ю., Журавлева А.С., Гончаров А.С. Печеночная недостаточность и медиаторы воспалительного ответа при алкогольной болезни печени и кардиомиопатии. эффект пентоксифиллина // *Наркология*. 2011. Т. 10. № 6 (114). С. 47-55.
81. Jin Young Choi, Kyeheui Lee, Seung Min Lee et al Efficacy and Safety of Human Placental Extract for Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Open-Label, Randomized, Comparative Study, *Biol. Pharm. Bull.* 37(12) 1853–1859 (2014) *Biol. Pharm. Bull.* 37(12) 1853–1859 (2014)

Приложение А1. Состав рабочей группы

Состав рабочей группы экспертов: Лазебник Л.Б. 1, Тарасова Л.В. 2,3, Цыганова Ю.В. 2, Трухан Д. И. 4, Хлынова О.В. 5, Сас Е.И.6, Кривошеев А.Б. 7.

1 – ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва.

2 – ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.

3 – БУ ВО «Сургутский государственный университет» ХМАО-ЮГРЫ, г. Сургут.

4 – ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск.

5–ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь.

6 – ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург.

7 – ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов («дельфийская система» достижения согласия);
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (таб.).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е.

по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов Или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

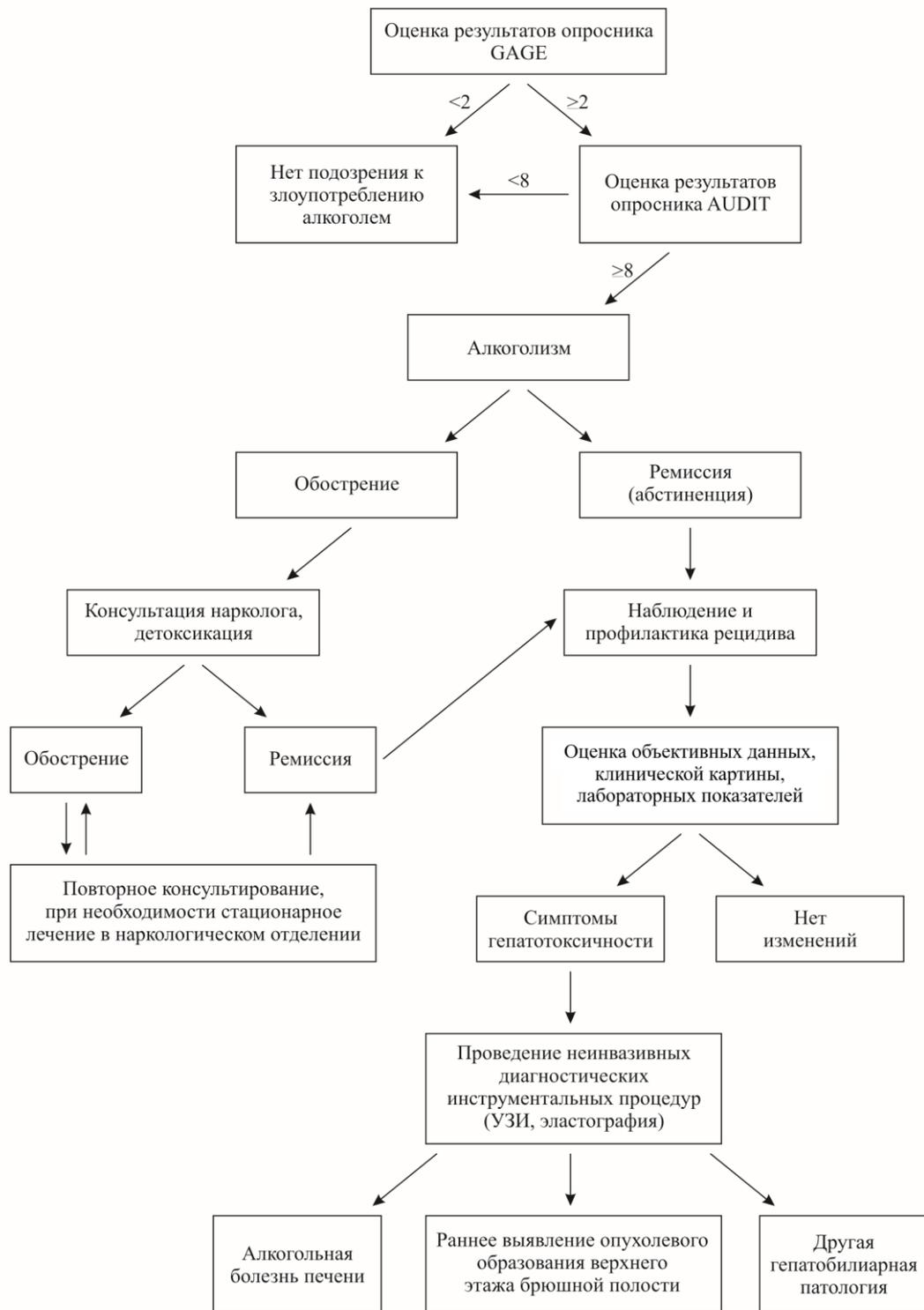
Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A – D) и уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Приложение Б1

Алгоритм диагностики АБП



Приложение Б2

Алгоритм лечения АБП

