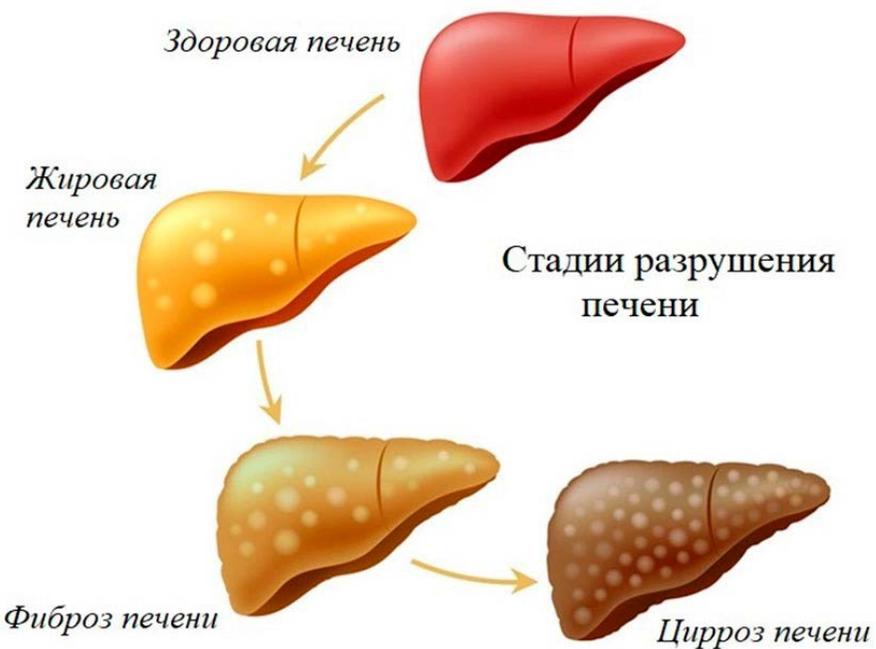


Алкогольная болезнь печени.

Попова О.А.-главный внештатный
гастроэнтеролог ДЗО курганской области

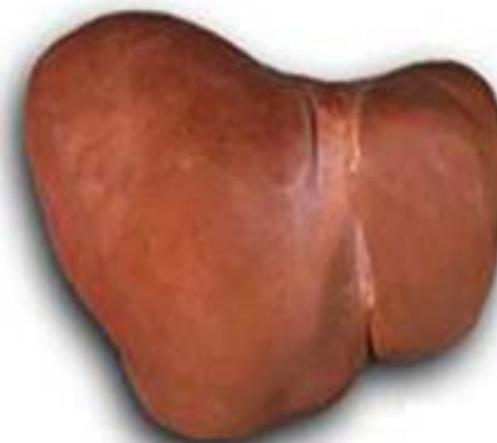
2023г





Разработчик клинической рекомендации:
Общероссийская общественная организация "Российское научное медицинское общество терапевтов"
Научное общество гастроэнтерологов России

- Кодирование по Международной статистической
- классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:K70
- Возрастная категория:Взрослые
- Год утверждения:2021
- Пересмотр не позднее :2023
- Дата размещения :29.12.2021
- Статус:Действует
- :Применяется
- Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ



*Здоровая
печень*



*Печень
пораженная
циррозом*

Определение :



- **Алкогольная болезнь печени (АБП)** — повреждение паренхимы печени под воздействием употребления этанола, которое может проявляться в нескольких вариантах: стеатоз, алкогольный гепатит (стеатогепатит), фиброз и цирроз печени [1].

Этиология:

Причиной развития АБП является употребление алкогольсодержащих напитков .

- Развитие АБП не зависит от типа и вида алкогольсодержащего напитка.
- Оценку количества употреблённого этанола рассчитывают в граммах (г) чистого спирта. 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).
- Чётко определённой дозы, при которой организму обязательно будет нанесён ущерб, не существует. Безопасной дозы алкоголя также не существует. Гепатотоксичным принято считать количество алкоголя, равное 40–80 г этилового спирта в сутки для мужчин, 20 г – для женщин.



Модели употребления алкоголя(ВОЗ):

- различают «**опасную**» и «**вредную**» модели употребления алкоголя, **эпизодическое употребление алкоголя** в больших количествах и **алкогольную зависимость**.

Опасное употребление алкоголя – это модель употребления алкоголя, включающая дозы и режим употребления, которая увеличивает риск причинения вреда при условии постоянного употребления алкоголя. Более одной стандартной порции алкоголя в день увеличивает вероятность неблагоприятного прогноза для здоровья пациента.

Вредное употребление алкоголя представляет собой модель употребления алкоголя, которая приводит к причинению вреда здоровью (физическому или психическому) .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).

Эпизодическим употреблением алкоголя в больших количествах считается более 60 г чистого спирта, употреблённого за сутки.

При **алкогольной зависимости** факт наличия АБП диагностируется практически у всех пациентов.

Факторы риска развития АБ:

- **Пол. Женщины** более чувствительны к токсическому действию алкоголя, что в определенной степени можно объяснить врожденной 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.

Факторы риска развития АБ:

- Генетический полиморфизм метаболизирующих этанол ферментов.
- Риск АБП повышен у лиц с высокой активностью алкогольдегидрогеназы (АДГ) и низкой активностью ацетальдегиддегидрогеназы.
- Наибольшее значение имеет изофермент АЛГ2-ген которой имеет 3 аллельных варианта АДГ2*1, АДГ2*2, АДГ2*3,
- первый распространен среди европеоидов,
- второй – среди азиатов,
- третий – среди негроидов.
- Скорость образования ацетальдегида АДГ2*1 в 30-40раз меньше, чем АДГ2*2 и АДГ2*3 вследствие чего, при употреблении одинаковых доз алкоголя его токсический эффект у азиатов и африканцев будет более выраженным, чем у европейцев.

Факторы риска развития АБ:

- **Инфицирование гепатотропными вирусами.** Инфицирование вирусами гепатитов В и С, нередко наблюдающееся у лиц, злоупотребляющих алкоголем, ведет к прогрессированию поражения печени
- **Повышение токсичности лекарственных препаратов** и других ксенобиотиков. Злоупотребление алкоголем ведет к усилению гепатотоксического действия различных лекарственных препаратов: антибиотиков (например, тетрациклинового ряда), противогрибковых препаратов для системного применения, противотуберкулезных препаратов, слабительных средств, амиодарона, метотрексата, кортикостероидов, эстрогенов, тамоксифена, противосудорожных средств, психотропных, нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена, парацетамола), анестетиков, антидепрессантов

Факторы риска:

- **Нарушение поступления и транспорта питательных веществ.**

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 .

- Дефицит питания способствует прогрессированию АБП, однако полноценное питание не предотвращает алкогольное повреждение печени.
- Время приема пищи и алкоголя(при употреблении алкоголя во время еды риск развития хронических заболеваний меньше, чем при употреблении его отдельно от приема пищи.
- В 2016г опубликованы результаты мета-анализа с включением 5 когортных исследований и 4 исследований случай контроль(1990 случаев и 432133участника): **Употребление не менее 2 чашек кофе в день ,снижает риск развития цирроза печени, в том числе и алкогольного.**

Патогенез:

- **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.
- 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.

Патогенез:

- Косвенное гепатотоксическое действие этанола.
- Ацетальдегид, образующийся в печени из этанола под воздействием АДГ и микросомальной этанолокислительной системы (МЭОС), является крайне гепатотоксичным веществом. 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.

Эпидемиология:

- Использование алкоголя является ведущим фактором риска развития болезней во всем мире, с алкоголь-ассоциированными заболеваниями ассоциируется почти 10% смертей в мире среди населения в возрасте 15-49 лет.
- Согласно прицельным статистическим исследованиям, каждый второй россиянин старше 18 лет имеет проблемы с алкоголем и высокий риск развития алкогольных висцеропатий. Официальная заболеваемость алкоголизмом в 2017 году в России составила 1304,6 тыс. человек (Росстат).
- Считают, что количество указанных лиц составляет соответственно 5 и 20% от общего числа населения Российской Федерации, однако, точную цифру распространённости алкоголизма, а тем более злоупотребления алкоголем, рассчитать крайне трудно. АБП развивается у 60-100% лиц, злоупотребляющих алкоголем и практически у каждого больного, страдающего алкоголизмом

Кодирование МКБ 10:

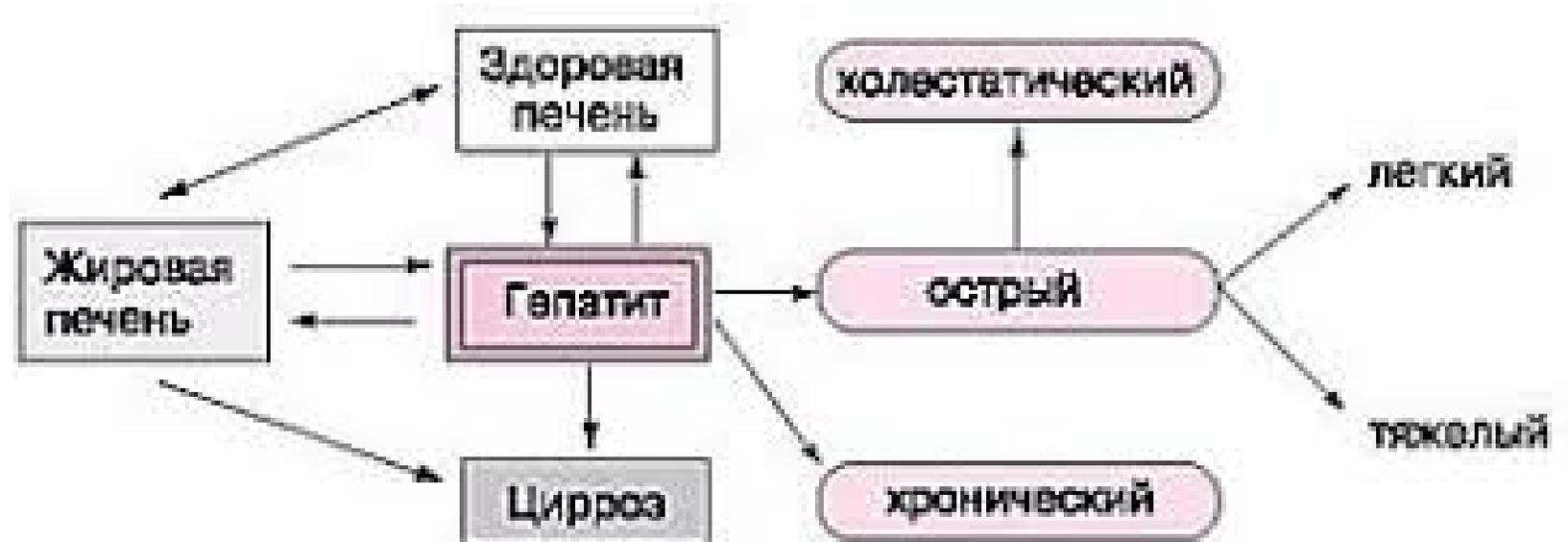
- K00-K93 Класс XI. Болезни органов пищеварения
- K70-K77 Болезни печени
- K70 Алкогольная болезнь печени
- K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз];
- K70.1 Алкогольный гепатит;
- K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени;
- K70.3 Алкогольный цирроз печени;
- K70.4 Алкогольная печёночная недостаточность;
- K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.



Классификация АБП:

три клинические формы алкогольной болезни печени:

- стеатоз,
- гепатит,
- цирроз печени



Клиническая картина:

- 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).
- **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, потеря массы тела и т.д.
- **Диспепсия и нарушения стула**(себя тошноту, рвоту и диарею)- на втором месте по частоте встречаемости при АБП
- **Боль и дискомфорт в правом подреберье.** Неприятные ощущения в области правого подреберья у больных АБП объясняются растяжением капсулы печени печёночной тканью, что свидетельствует об увеличении печени и/или воспалительных изменениях паренхимы органа (гепатит) или сопутствующим холециститом.

Клиническая картина:

- **Зуд кожных покровов** -симптом выраженного застоя желчи (холестаза). Дополнительные признаки холестаза – желтушность кожных покровов, осветление кала, потемнение мочи.
- **При развитии тяжёлого 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 (печеночная энцефалопатия – ПЭ).
- **отеки нижних конечностей**, увеличение живота в объёме (отёчно-асцитический синдром), повышенной кровоточивостью и появлением подкожных гематом без видимых причин (геморрагический синдром).
- **Развитие ACLF (острой печеночной недостаточности на фоне хронической)** характеризуется высоким риском смерти пациента в короткие **сроки (от 28 дней до 3 месяцев)** сопровождается быстрым нарастанием печеночно-клеточной недостаточности и характеризуется следующими признаками:
 - прогрессирующая энцефалопатия,
 - геморрагический синдром,
 - симптомы SIRS (синдрома системного воспалительного ответа, вплоть до сепсиса),
 - гепаторенальный синдром.

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> <ol style="list-style-type: none">наличие «прямых» маркёров наличия алкоголя в крови, моче, волосах (PEth, EtG, FAEE) – 3 балла;CAGE >2 или AUDIT ≥ 20 баллов, или CDT ≥ 1,7% – 2 балла;«алкогольный» анамнез, или алкогольные «стигмы», или AUDIT = 8-20 баллов, или CDT = 1,3-1,6 – 1 балл	Максимальный балл по блоку – 3
<p>Блок 2. Общие маркёры печёночной патологии</p> <ol style="list-style-type: none">признаки фиброза печени по результатам транзиентной эластографии печени, ЭСВ с эластометрией, неинвазивных фибротестов (таких как FibroTest, ELF, Hepascore, Fibrometer, AshTest, PGAA) – 3 балла;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 билирубина связанного (конъюгированного) в крови билирубина – 1 балл	Максимальный балл по блоку – 3

Валидизированные опросники:

- Сбор алкогольного анамнеза(скрининг) должен быть стандартизирован
- Для этого существуют опросники, Золотым стандартом среди которых является вопросник AUDIT разработанный ВОЗ в 1982г, который демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в разных странах.
- Вопросник включает 10 вопросов, которые можно условно разделить на секции:
- №1-3 количество принимаемого алкоголя.
- №4-6 выявление зависимости
- №7-10 информация о проблемах, ассоциированных с приемом алкоголя

Таблица 2. 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

Опросник AUDIT

Результат, равный 8 баллам у мужчин и 7 баллам у женщин, говорит о вероятном проблемном употреблении алкоголя. Результат 13 баллов и выше вероятно означает злоупотребление алкоголем.

Степень риска	Количество баллов AUDIT	Необходимая помощь
Первая степень – несущественный риск или трезвость	1-7	-
Вторая степень – умеренный риск неблагоприятных последствий	8-15	Краткая рекомендация
Третья степень – высокий риск вреда для здоровья	16-19	Краткая консультация с мониторингом
Четвертая степень – высокая вероятность алкогольной зависимости	20 и более	Направление к специалисту-наркологу

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.

AUDIT-C

- Включает только первых 3 вопроса

Интерпретация результатов: тест считают положительным,

- если у мужчины насчитали 4 балла и более
- у женщины-3 балла и более.

Как правило, чем больше баллов, тем больше вероятность того, что стиль употребления алкоголя оказывает негативное влияние на организм человека

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

Анкета опросник «САСЕ»

- Содержание (шаблон):
- Чувствуете ли вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков?
- Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют Ваше злоупотребление спиртными напитками
- Ощущаете ли вы чувство вины после приема алкоголя?
- Трудно ли Вам проснуться на следующий день после приема алкоголя ?
- **Ключ (интерпритация):**
- каждому положительному ответу присваивается 1 балл:
- **2 набранных балла и более указывает на скрытое или явное пристрастие к алкоголю**

Физикальное обследование:

- Патогномоничных исключительно для АБП физикальных признаков не отмечается.
- При объективном исследовании следует обращать внимание на так называемые «алкогольные стигмы»:
- одутловатость лица,
- расширение сосудов носа и склер,
- увеличение околоушных слюнных желез,
- ринофима,
- атрофия мышц плечевого пояса,
- яркие сосудистые звездочки,
- гинекомастия,
- контрактура Дюпюитрена,
- тремор пальцев рук,
- атрофия яичек,
- гепатомегалия,
- «мраморность» кожных покровов, п
- овышенная потливость,
- раздражительность



Сетка Р.М. LeGo (в модификации Жаркова О.Б., Огурцова П.П., Моисеева В.С.)

Ожирение или дефицит массы тела
2. Транзиторная артериальная гипертония
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

Интерпритация:

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 основания для выставления диагноза алкогольной болезни печени.

Лабораторные диагностические исследования:

- Выделяют **прямые** методы диагностики употребления алкоголя и **непрямые лабораторные маркёры** АБП.
- При проведении лабораторных исследований следует учесть, что ни один не прямой лабораторный показатель не может быть достоверным маркером алкогольной этиологии заболевания печени.
- Рекомендовано использовать прямые методы диагностики употребления алкоголя в случае необходимости проведения судебно-медицинской экспертизы на установление острой алкогольной интоксикации.
- **Прямые лабораторные** маркёры регистрируют качественное и количественное содержание этанола и продуктов его метаболизма в исследуемом организме и рекомендованы к применению только в случае необходимости проведения судебно-медицинской экспертизы на установление острой алкогольной интоксикации.
- Пригодны для данной цели следующие соединения (один или несколько – на выбор): фосфатидилэтанол (PEth) в цельной крови,
- этилглюкуронид (EtG) в сыворотке крови и моче ,
- этилсульфат (EtS) в сыворотке крови и моче,
- EtG и этиловые эфиры жирных кислот (FAEE) в волосах.
- Период их детекции (обнаружения) в различных биологических жидкостях может варьировать от 8-12 часов до 5-7 дней.

Концентрация алкоголя в сыворотке крови при различных состояниях

Состояние	Концентрация алкоголя в ‰
Отсутствие интоксикации	0,3
Незначительное опьянение	0,3 - 0,5
Легкое опьянение	0,5 - 1,5
Опьянение средней степени	1,5 - 2,5
Сильное (тяжелое) опьянение	2,5 - 3,5
Отравление с возможным летальным исходом	3,0 - 5,0
Отравление с летальным исходом является правилом	>5,0

Определение углевод-дефицитного трансферрина (десиалотрансферрина)

- ⦿ Определение в крови углеводно-дефицитного трансферрина (десиалотрансферрина), который позволяет судить продолжает ли пациент принимать алкоголь (1993 год).
- ⦿ Определяют радиоиммунным или иммуноферментным методом
- ⦿ N 17 Ед/л и <
- ⦿ При абстиненции этот показатель нормализуется в течении 14-17 дней
- ⦿ Чувствительность 70 - 90%
- ⦿ Специфичность 95 -100%

Основные не прямые лабораторные признаки АБП:

№	Наименование показателя	Метод определения	специфичность	чувствительность
1	Макроцитоз (MCV)	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	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)	30%	70%
4	Повышение уровня содержания связанного (конъюгированного) билирубина в крови	Колориметрический метод Ендрашика с диазореагентом	60%	30%
5	Повышение уровня содержания гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) в сыворотке крови	Кинетический (Szasz)	49,6%	83,9%
6	Повышение уровня содержания 2-sialo-фракции углеводдефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови	BioRad %CDT	63-94%	92-98%

Клинические исследования:

Всем пациентам с подозрением на АБП рекомендуется проведение:

- **ОАК общего (клинического) анализа крови** в целях определения среднего объёма эритроцита, уровня гемоглобина для выявления анемии и уточнения её характеристик, а также наличия маркёров воспалительного процесса в печени пациента.
- Характерны лейкомоидные реакции, нейтрофильный лейкоцитоз до $15-20 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 40-50 мм/ч. Также при АБП нередко наблюдается развитие макроцитарной анемии вследствие дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты.
- **Аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза(АСТ)** в сыворотке крови (при АБП активность трансаминаз возрастает умеренно (обычно не более 6 норм), при этом коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) обычно превышает 2).
- **Билирубин и его фракций** в сыворотке крови (при АБП уровень билирубина увеличивается преимущественно за счёт прямой фракции, нередко достигая высоких показателей. Уровень общего билирубина также используется в составе комплексных диагностических тестов) .
- **Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП)** (При развитии алкогольного гепатита многократно повышается активность ГГТП, **иногда** вместе со **щелочной фосфатазой** (синдром холестаза, синтез щелочной фосфатазы не стимулируется этанолом). Диагностически значимым является повышение концентрации ГГТП с её последующим снижением на фоне воздержания от приёма алкоголя.
- В качестве маркёра алкогольной интоксикации рекомендуется использовать **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 2-3недель).
- Качественное и количественное определение карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови методом капиллярного электрофореза рекомендовано проводить независимо от популяции пациента при подозрении на ХАИ

Инструментальные диагностические исследования:

- **УЗИ органов брюшной полости** (комплексное) рекомендуется всем пациентам с подозрением на АБП. УЗИ при этом не позволяет определить этиологию и стадию поражения печени.
- **Эластометрия печени** (эластография печени сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией, транзиентной эластографии (ТЭ)) рекомендуются пациентам с подозрением на прогрессирующий фиброз печени для оценки степени фиброза печени по шкале Metavir .
- **Компьютерной томографии** (КТ) органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости (на выбор).
- **Эзофагогастродуоденоскопии** (ЭГДС). (повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (в том числе, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, степени варикозного расширения вен пищевода и кардиального отдела желудка, а также оценки опасности развития кровотечений из указанных сосудов).
- **Биопсии печени** и патолого-анатомического исследования биопсийного материала ткани печени при наличии у пациента установленных чётких показаний и отсутствии противопоказаний!!!

Шкала Meld: для оценки терминальных стадий заболеваний печени

- MELD Балл = $10 * ((0.957 * \ln(\text{Креатинин})) + (0.378 * \ln(\text{Билирубин})) + (1.12 * \ln(\text{INR}))) + 6.43$.
- Неблагоприятный прогноз для жизни ассоциирован со значением MELD >18, назначение специфической терапии

Индекс MELD, баллы	Период, мес.	Выживаемость, %
10	3	74
	6	66
	12	56
20	3	52
	6	40
	12	30
30	2	11
	6	5
	12	2

Шкала Meddrey`s

- Индекс Меддрей = $4,6 \times (\text{Протромбиновое время больного} - \text{протромбиновое время контроля}) + \text{сыв. билирубин (мг/дл или ммол/л)}$ ПВ – протромбиновое время, секунды Сыв. билирубин — уровень сывороточного билирубина, мг/дл или ммол/л.

Интерпретация результатов:

- При значении Индекса Меддрей > 32 вероятность летального исхода в течение ближайшего месяца составляет от 30 до 50%.

Шкала ABIS: риск летального исхода через 90 дней

- Включает такие параметры:
- возраст,
- сывороточный билирубин, МНО, сывороточный креатинин.

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

- где СБ –сывороточныйбилирубин (мг/дл);
- СК – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл);
- МНО – международное нормализованное отношение.
- **Интерпретация результатов:**
- $ABIS \leq 6,71$ –низкий риск летального исхода; (25%)
- $ABIS 6,71-9,0$ – средний риск летального исхода; (70%)
- $ABIS >9,0$ – высокий риск летального исхода. (100%)

Шкала ABIS также применяется для оценки прогноза жизни пациента с алкогольным гепатитом тяжелого течения **через год от начала заболевания** (используются аналогичные указанным выше пограничные значения), что дает возможность оценивать необходимость выполнения трансплантации печени.

Шкала Глазго для определения степени тяжести алкогольного гепатита (GAHS):

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

Интерпретация: оценка краткосрочной выживаемости.

более **8 баллов** -увеличенный риск летального исхода в ближайшее время,
при **9 и более баллах** выживаемость пациентов к 28-му дню - 52% для нелеченых пациентов и 78% для пациентов, получающих кортикостероиды.

84-дневная выживаемость тех же категорий пациентов равна 38% и 59% соответственно.

Шкала тяжести цирроза (по Child–Pugh):

Признаки	1 балл	2 балла	3 балла
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

Лечение АБП:

- Абстиненция
- Коррекция нутритивного статуса. Выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D. Тяжесть нутритивных нарушений коррелирует с тяжестью заболевания и жизненным прогнозом.
- Полноценное энтеральное питание, при необходимости возможно энтеральное зондовое или парентеральное питание.
- Больным рекомендуется калорийный пищевой рацион (не менее 2000 ккал/сут), с высоким содержанием белка (1,0-1,25 г на 1 кг массы тела в сутки), жиров (70-140 г) и углеводов (280-325 г). Необходимо помнить, что при наличии признаков печеночной энцефалопатии количество белка в рационе следует ограничивать **только** в индивидуальных случаях белковой интолерантности. Оно должно составлять не менее 60 г/сут, в основном за счет белков растительного происхождения и лактальбумина.

Лечение АБП:

- **Тиамин (витамин В1).** Дефицит тиамина реализуется в синдром Вернике-Корсакова, который включает в себя
- два компонента: острую алкогольную энцефалопатию Вернике (проявляется тошнотой, рвотой, нистагмом, амнезией, спутанностью сознания, мышечными нарушениями и т.д.)
- хроническую алкогольную энцефалопатию -Корсаковский психоз (амнезия, конфабуляции, галлюцинации и т.д.)
- Признаки психоза Корсакова появляются, когда угасают симптомы энцефалопатии Вернике



Неотложная терапия энцефалопатии Вернике:

- Тиамин в дозе 50-100мг в\м, max сут. доза -300мг
- Дополнительная терапия: коррекция электролитных нарушений:
введение калия и магния;
введение пиридоксина,
цианокоболамина,
никотиновой кислоты,
аскорбиновой кислоты,
фолиевой кислоты.
Возможно пероральное назначение поливитаминных смесей.

Лечение: тяжёлой формы алкогольного гепатита (индекс Мадррея ≥ 32 , MELD ≥ 18 GAHS ≥ 8):

Глюкокортикостероиды (ГКС) перорально, без противопоказаний к применению

Дозы ГКС при тяжелой форме АБП:

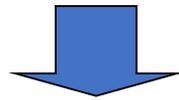
- преднизолон** (40 мг/сутки), курс лечения 30 дней
- метилпреднизолон** (32 мг/сутки), курс лечения 28 дней
- будесонид (9 мг/сутки), курс лечения 28 дней.

В процессе лечения ГКС рекомендуется использовать **индекс Лилль** ($R = 3,19 - 0,101 \times \text{возраст} + 0,147 \times A0 + 0,0165 \times (CB1 - CB7) - 0,206 \times ПН - 0,0065 \times CБ0 - 0,0096 \times МНО$), для оценки ответа на лечение: вероятность 6-месячного выживания пациентов с $R \geq 0,45$ составляет в среднем 25%, пациентов с $R < 0,45$ – 85%.

- расчёт индекса Лилля проводят по формуле (возраст, альбумин на нулевой день $A0$ — 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. Если на 7 день лечения у больного индекс Лилль $\geq 0,45$, рекомендуется прекратить прием ГКС.
- Назначение **ГКС не рекомендуется** пациентам с желудочно-кишечным кровотечением, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, активными инфекционными процессами различной локализации, тяжёлой почечной недостаточностью в связи с опасностью развития тяжёлых побочных эффектов препаратов.

Глюкокортикоиды при алкогольном гепатите (ИМ>32)

**ПРЕДНИЗОЛОН 40 мг/сут
7 дней**



**Снижение билирубина сыворотки
на 25% и более**



НЕТ



**Прекращение
лечения**



ДА



**ПРЕДНИЗОЛОН 32 мг/сут
7 дней**



**ПРЕДНИЗОЛОН 20 мг/сут
14 дней**

•Кортикостероиды используются только в случаях тяжелого алкогольного гепатита либо у пациентов с энцефалопатией для снижения летальности.

Лечение: тяжелой формы алкогольного гепатита (индекс Мадррея ≥ 32 , MELD ≥ 18 GANIS ≥ 8):

- **Ацетилцистеин**

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 АБП .

Антиоксидантное и противовоспалительное свойство ацетилцистеина — повышает защиту клеток от повреждающего действия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции.

- N-Ацетилцистеин в комбинации с глюкокортикостероидами способен улучшать краткосрочную выживаемость (28 дней болезни) пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией глюкокортикостероидами.
- Частота развития гепаторенального синдрома и инфекционных осложнений в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, была меньше.

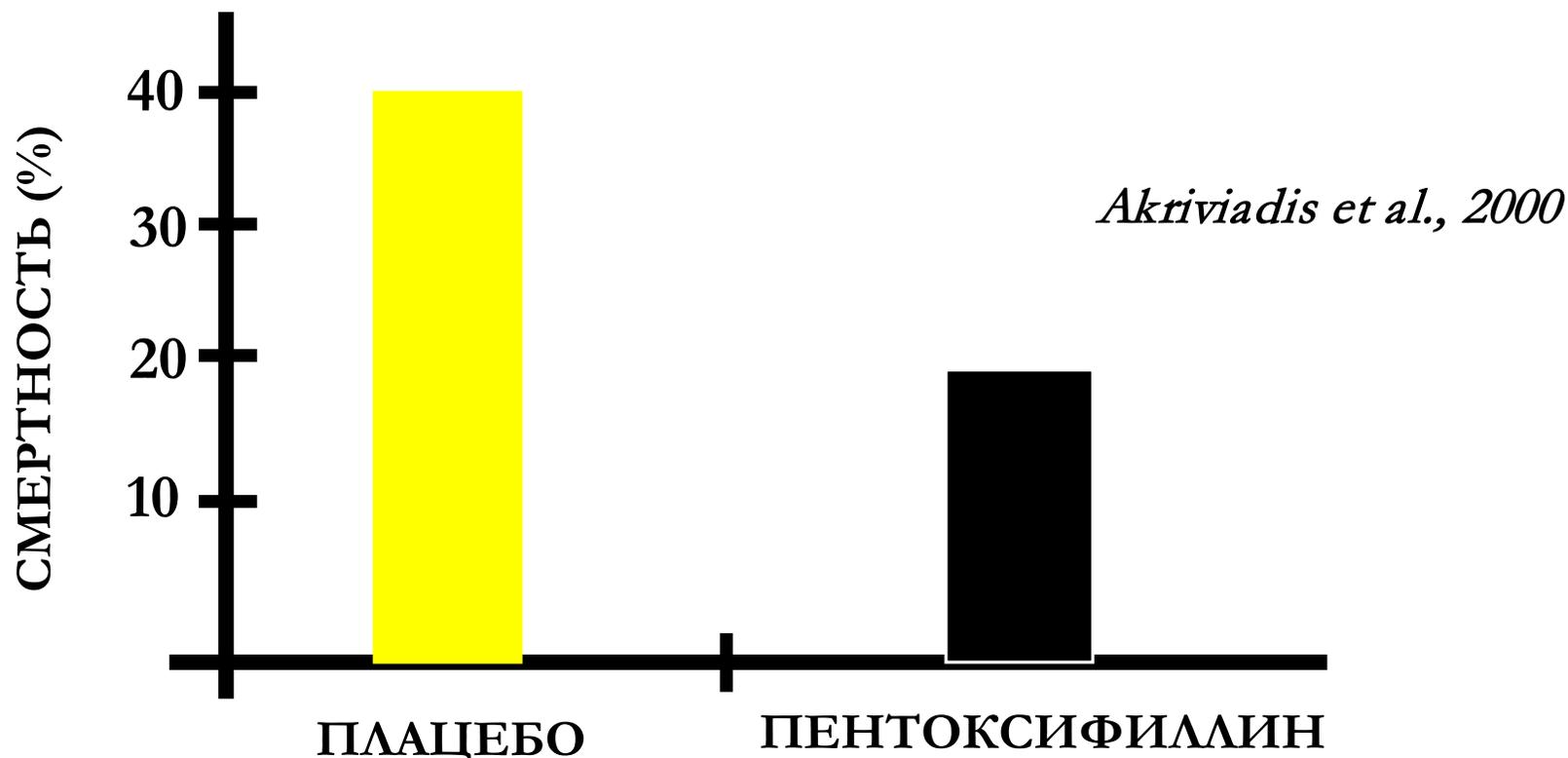
6-ти месячная выживаемость в обеих группах была одинакова



Лечение: тяжёлой формы алкогольного гепатита (индекс Мадррея ≥ 32 , MELD ≥ 18 GANIS ≥ 8):

- **Пентоксифиллин**-ингибитор фосфодиэстеразы, угнетает синтез цитокинов, увеличивает внутриклеточное содержание цАМФ, снижает активность нейтрофилов, подавляет пролиферацию моноцитов и лимфоцитов .
- Пентоксифиллин рекомендуется пациентам в остром периоде при тяжёлом алкогольном гепатите с **наличием противопоказаний к назначению ГКС.**
- **Противопоказания:**
 - Гиперчувствительность
 - Кровотечение
 - Острый инфаркт миокарда
 - Стенокардия
 - Кровоизлияния в мозг
 - Тяжелая экстрасистолия
 - Детский возраст
 - Беременность, кормление грудью
 - Язвенная болезнь ДПК в фазе обострения
 - Предостережение: Выраженный атеросклероз, Старческий возраст, Почечная недостаточность, Склонность к кровоизлияниям

Антицитокиновая терапия пентоксифиллин (400 мг 3 р/сут 28 дней) при тяжелом алкогольном гепатите



- Применение пентоксифиллина улучшает выживаемость пациентов с тяжелым течением ОАГ, достоверно снижает уровень креатинина и риск развития гепаторенального синдрома (Центр изучения печени РУДН 2008 г)

Лечение АБП: нетяжёлого алкогольного гепатита (индекс Мадррея <32, MELD <18):

- **Орнитин** в составе комбинированной терапии у пациентов с явлениями выраженного эндотоксикоза и при любой степени печеночной энцефалопатии за счет выраженного гипоаммониемического эффекта.
- **Комментарии:** 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 . Способы введения препарата: внутрь перорально или внутривенно. Пероральная доза: от 9 до 18 г/день в виде гранулята, предварительно растворенного в 200 мл жидкости; внутривенная доза – от 20 до 30 г/день в течение 3-8 дней препарата, предварительно разведённого в 500 мл инфузионного раствора, максимальная скорость инфузии — 5 г/ч . Рекомендуемая суточная доза варьирует в зависимости от тяжести АБП. Возможный режим дозирования 5 г 3 раза в день в течение 60 дней не оказывает влияния на когнитивный дефицит, но статистически предотвращает будущие эпизоды явной печеночной энцефалопатии через 6 месяцев (при циррозе печени).
- **Адеметионин** у пациентов с цитолитическим и холестатическим синдромами в составе комбинированной терапии АБП.
- адеметионин 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. антидепрессивное действие. Рекомендуется внутривенное введение адеметионина в течение двух недель (500-800 мг ежедневно) с продолжением его перорального введения в дозе 1500 мг ежедневно в течение следующих шести недель. **Препарат не следует назначать при азотемии.**

Лечение АБП: медикаментозного лечения нетяжёлого алкогольного гепатита (индекс Мадррея <32, MELD <18):

- Препараты на **основе янтарной кислоты** цитолитическим и холестатическим синдромами назначение в составе комбинированной терапии АБП (**но не в комбинации с адеметионином**)

АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА на 1 л раствора

>>

Янтарная кислота - 5,280 г
Метионин - 0,75 г
Инозин - 2,0 г
Никотинамид - 0,25 г
N-метилглукзамин - 8,725 г

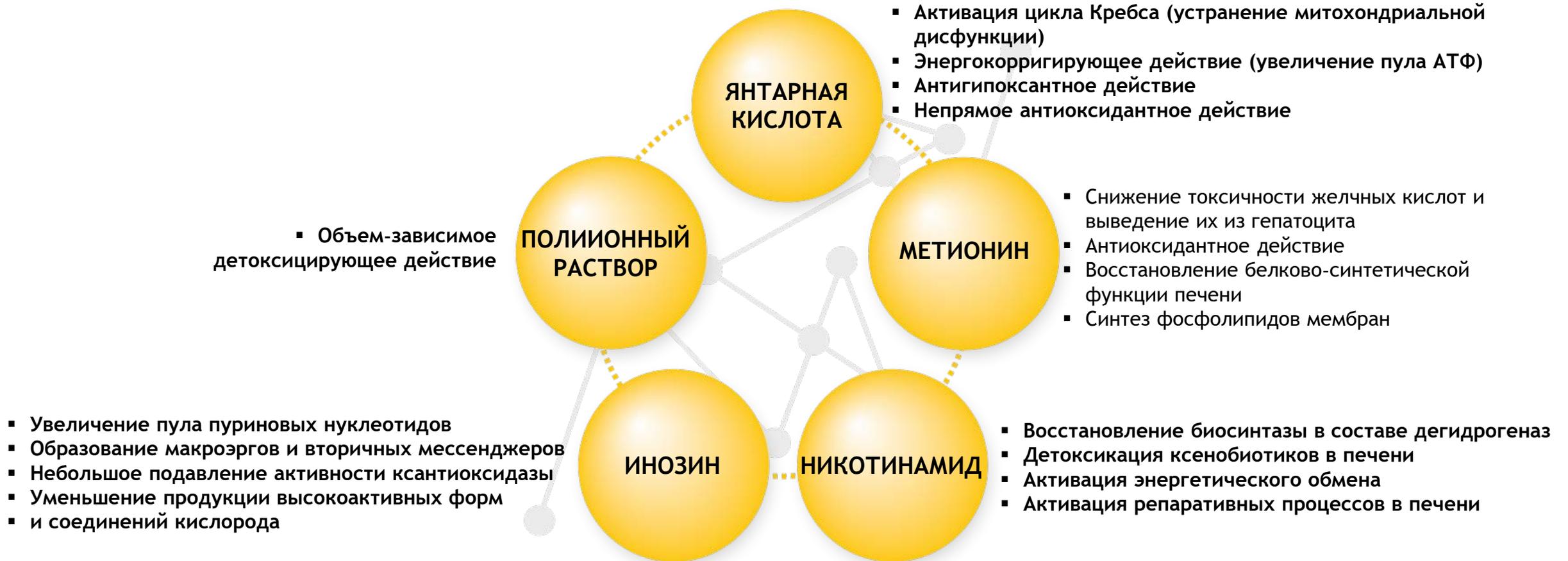
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА на 1 л раствора

>>

Натрия хлорид - 6,0 г
Калия хлорид - 0,30 г
Магния хлорид - 0,12 г
Натрия гидроксид - 1,788 г
Вода для инъекций до 1 л



Ремаксол обладает комплексным механизмом действия



Показания и способ применения

Синдром внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени
(алкогольная болезнь печени, токсические поражения печени, фиброз и склероз печени, жировая дегенерация печени, хронический гепатит)

Внутривенно
капельно > 400
мл/сут > 40-60
кап./мин > 10
дней

Другие нарушения функции печени вследствие острого или хронического ее повреждения
(токсические, алкогольные, вирусные, лекарственные гепатиты)

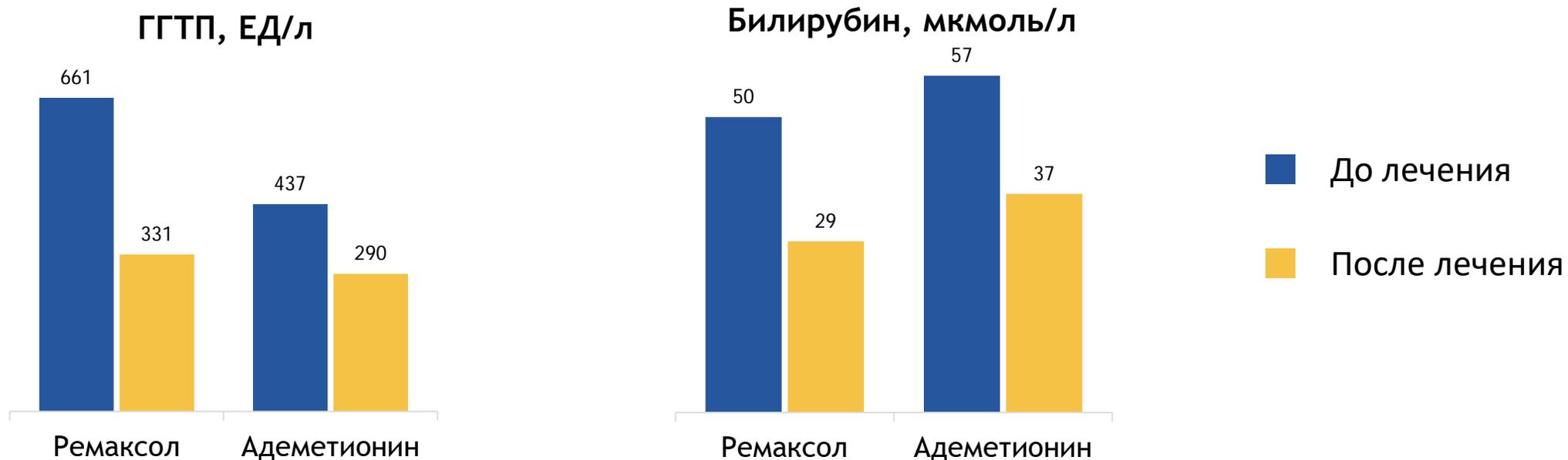
Внутривенно
капельно > 400-800
мл/сут > 40-60
кап./мин > 3-12
дней

Динамика маркеров холестаза Ремаксол 400 мл/сут vs Адеметионин 800 мг/сут

Вывод

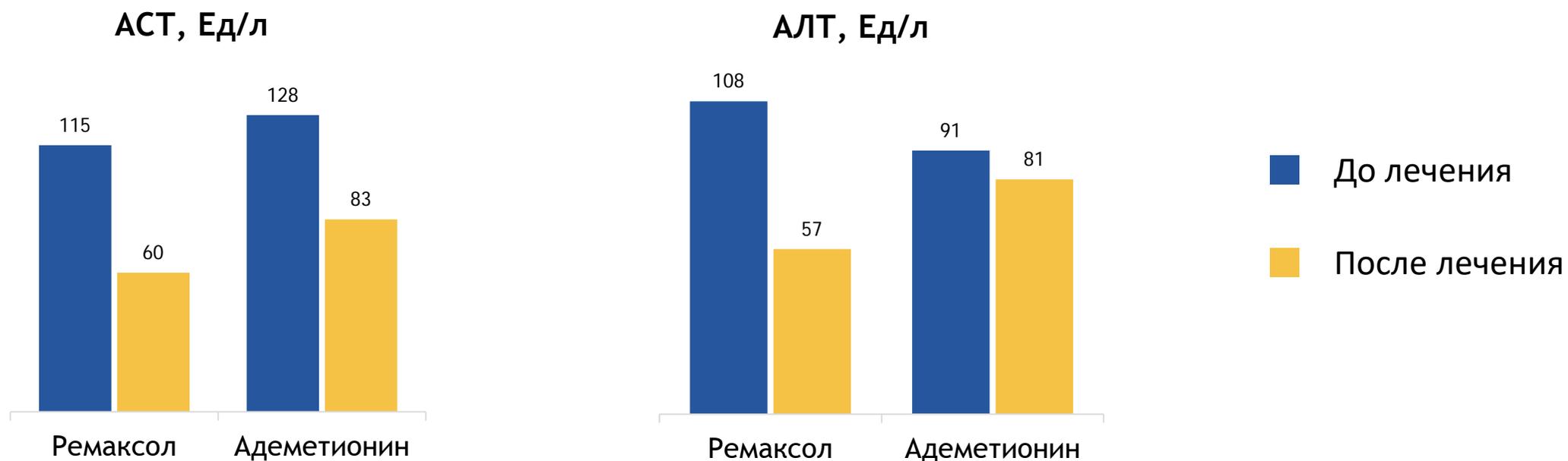


Отмечен выраженный антихолестатический эффект препарата Ремаксол у больных алкогольным стеатогепатитом: снижение ГГТП в **1,9** раза и билирубина в **1,7** раза



Динамика маркеров цитолиза Ремаксол 400 мл/сут vs Адеметионин 800 мг/сут

Вывод > Отмечен более выраженный антицитолитический эффект препарата Ремаксол

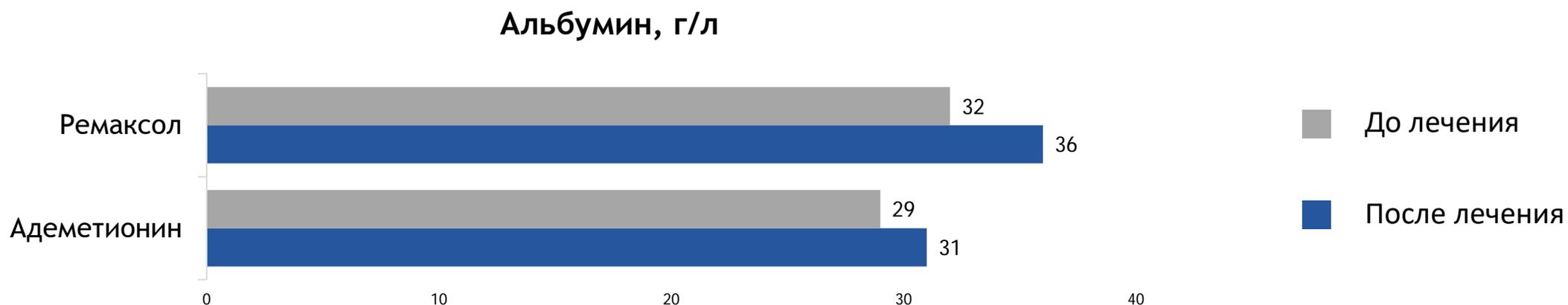


Оценка влияния на белково-синтетическую функцию печени Ремаксол 400 мл/сут vs Адеметионин 800 мг/сут

Вывод



В группе препарата Ремаксол отмечалось более выраженное восстановление белково-синтетической функции печени ($p < 0,05$)



Лечение АБП: медикаментозного лечения нетяжёлого алкогольного гепатита (индекс Мадррея <32, MELD <18):

- **Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)** у пациентов с холестатическим и цитолитическим синдромами при АБП.
- УДХК эффекты: цитопротективный -снижает цитолиз, холеретический, гипохолестеринемический и холелитический эффекты -регрессия синдрома холестаза,
- иммуномодулирующее действие направлено на разрешение мезенхимально-воспалительного синдрома. Доза УДХК при АБП составляет **13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема.** Курс лечения обычно продолжается **от 3 до 6 месяцев**, но при необходимости может быть пролонгирован на более длительный срок.

Лечение АБП: медикаментозного лечения нетяжёлого алкогольного гепатита (индекс Мадррея <32, MELD <18):

- Фосфолипиды (составила 1,8 г в сутки
- перорально, продолжительность лечения - от 4-х до 6-ти недель)

В составе комбинированной терапии у пациентов с болевым и диспепсическим, **цитолитическим синдромами**, клинико-биохимической активности воспалительного процесса.

Механизмы действия фосфолипидов - восстановления структуры клеточных мембран, улучшение молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клеток, стимуляцию активности различных ферментных систем, антиоксидантные и антифибротические эффекты.

- **!!! Противопоказаны при внутрипеченочном холестазе!!!** (повышение Щф, ГГТП).
- В РФ зарегистрирован комбинированный препарат, который содержит ЭФЛ (300 мг) и метионин (100 мг) в одной капсуле.
- Эследин по 2к*3р\день во время еды

Лечение АБП: медикаментозного лечения нетяжёлого алкогольного гепатита (индекс Мадррея <32, MELD <18):

- **Метадоксин** составе комбинированной терапии всем пациентам с АБП .

метадоксин активирует ферменты печени, участвующие в метаболизме этанола (алкогольдегидрогеназу и ацетальдегиддегидрогеназу), ускоряет процесс выведения этанола и ацетальдегида из организма, и, соответственно, снижает их токсическое воздействие.

Метадоксин активирует 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, снижает психические и соматические проявления похмельного синдрома, уменьшает 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 .

- **Симптоматическая терапия цирроза печени проводится в соответствии с рекомендациями по лечению имеющих симптомов у конкретного пациента.**

• **Спасибо за внимание !**