



УТВЕРЖДЕНЫ В КАЧЕСТВЕ ДОКУМЕНТА

Российского научного медицинского общества терапевтов
и Научного общества гастроэнтерологов России
XIV Национальным конгрессом терапевтов
и XXII съездом Научного общества гастроэнтерологов России
20–21 ноября 2019 г.

МКБ — 10: K.70

Возрастная категория: взрослые
Медицинские профессиональные некоммерческие организации-разработчики:

- Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)
- Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР)

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28

Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых*

Лазебник Л. Б.¹, Голованова Е. В.¹, Тарасова Л. В.^{5,6}, Кривошеев А. Б.³, Сас Е. И.⁴, Еремина Е. Ю.², Трухан Д. И.⁷, Хлынова О. В.⁸, Цыганова Ю. В.⁶

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

² Национальный исследовательский мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия

³ ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», Новосибирск, Россия

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ БУ ВО «Сургутский государственный университет» ХМАО-ЮГРЫ, Сургут, Россия

⁶ ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Adult Alcoholic Liver Disease*

L. B. Lazebnik¹, E. V. Golovanova¹, L. V. Tarasova^{5,6}, A. B. Krivosheev³, E. I. Sas⁴, E. Yu. Eremina², D. I. Trukhan⁷, O. V. Hlynova⁸, Yu. V. Tsyganova⁶

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, 127473, Moscow, Russia

² National Research Mordovia State University (MRSU), 68, Bolshevik Street, Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005.

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, 630091, Russia

⁴ Federal state budgetary military educational institution of high professional education "Military Medical Academy named after S. M. Kirov" of the Ministry of defense of the Russian Federation, 6, Akademika Lebedeva street, Saint-Petersburg, 194044, Russia

⁵ Medical Institute of Surgut State University, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra, Russia

⁶ Chuvash State University, Cheboksary, Russia

⁷ Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

⁸ Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russia

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Еремина Е. Ю., Кривошеев А. Б., Сас Е. И., Тарасова Л. В., Трухан Д. И., Хлынова О. В., Цыганова Ю. В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2): 4–28.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28

For citation: Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Tarasova L. V., Krivosheev A. B., Sas E. I., Eremina E. Yu., Trukhan D. I., Hlynova O. V., Tsyganova Yu. V. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2): 4–28. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28

✉ **Corresponding author:**

Лазебник Леонид Борисович
Leonid B. Lazebnik
Leonid.BorisL@gmail.com

* **Иллюстрация 1 к статье** – на цветной вклейке в журнал.

* **Illustration 1 to the article** are on the colored inset of the Journal.

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

Keyword: alcohol-associated diseases, alcohol abuse, alcohol dependence, alcoholic liver disease, alcoholic steatosis, alcoholic steatohepatitis, alcoholic cirrhosis, alcoholic stigma, Lille index, Maddrey coefficient, MELD system, Glasgow scale

Список сокращений:

АБП – алкогольная болезнь печени;
 АГ – алкогольный гепатит;
 АДГ – алкогольдегидрогеназа;
 АЛТ – аланиновая трансаминаза;
 АМА – антимитохондриальные антитела;
 АС – алкогольный стеатоз;
 АСТ – аспарагиновая трансаминаза;
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
 ГАМК – гамма-аминомасляная кислота;
 ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза;
 ГКС – глюкокортикостероиды;
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
 ИЛ-1 – интерлейкин-1;
 ИЛ-6 – интерлейкин-6;
 ИМТ – индекс массы тела;
 КТ – компьютерная томография;
 КЩС – кислотно-щелочное состояние;
 МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра;
 МНО – Международное нормализованное отношение;
 МРТ – магнитно-резонансная томография;
 МРЭ – магнитно-резонансная эластометрия;
 МЭОС – микросомальная этанолюксигенирующая система;
 НАДФ*Н – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата;
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени;
 ОАГ – острый алкогольный гепатит;
 ПВ – протромбиновое время;
 ПИ – протромбиновый индекс;
 ПН – почечная недостаточность;
 ПОЛ – перекисное окисление липидов;
 РНК – рибонуклеиновая кислота;
 СБ – сывороточный билирубин;
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
 СП – специфичность;
 ТЭ – транзиентная эластография;
 УДХК – урсодезоксихолевая кислота;
 УЗИ – ультразвуковое исследование;
 ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа;
 цАМФ – циклический аденозинмонофосфат;
 ЧВ – чувствительность;
 ЭСВ – эластография печени сдвиговой волной;
 anti-HEV IgM, anti-HAV IgG – специфические антитела к вирусу гепатита E;
 anti-HAV – антитела к вирусу гепатита A;
 anti-HBe – антитела к HBe-антигену вируса гепатита B;
 anti-HBs – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита B;
 anti-HCV-total – суммарные антитела к вирусу гепатита C;
 CB1 рецепторы – первый тип эндоканнабиноидных рецепторов;
 ANA – антинуклеарные антитела;
 Anti-HBc – специфические иммуноглобулины к ядерному антигену вируса гепатита B;
 ApoA1 – аполипопротеин A1;
 ASMA – антигладкомышечные антитела;
 CDT – углеводдефицитный трансферрин;
 CSF – колониестимулирующий фактор;
 CYP2E1 – цитохром P450 2E1;
 DGKC – германское общество клинической химии;
 EGF – эпидермальный фактор роста;
 EtG – этилглюкуронид;
 EtS – этилсульфат;
 EAEE – этиловые эфиры жирных кислот;
 FGF – фактор роста фибробластов;
 HBeAg – HBe-антиген вируса гепатита B;
 HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита B;
 HBV-DNA – ДНК вируса гепатита B;
 HCV-RNA – РНК вируса гепатита C;
 HDV-RNA – РНК вируса гепатита D;
 HGF – фактор роста гепатоцитов;
 HGV-RNA – РНК вируса гепатита G;
 IgA – иммуноглобулин класса A;
 IGF – инсулиноподобный фактор;
 IgG – иммуноглобулин класса G;
 IgM – иммуноглобулин класса M;
 MCV – средний объем эритроцита (mean corpuscular volume);
 mDF, ДМФ – коэффициент Маддрей;
 MMP – матриксная металлопротеиназа;
 NGF – фактор роста нервов;
 PEth – фосфатидилэтанол;
 TGF – трансформирующий фактор роста;
 TIMP-1 – ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа;
 YKL-40 – хрящевой гликопротеин;
 β -ГЛУ – β -глюкуронидаза.

Термины и определения:

Индекс Маддрей – (DF – дискриминантная функция) используют для определения вероятности летального исхода у больных алкогольным гепатитом.

Сетка LeGo (P. M. LeGo, 1976) – тест, состоящий из объективных физических признаков хронической алкогольной интоксикации.

Синдром Циве – ассоциированный с приёмом алкоголя рецидивирующий гепатоз с желтухой, гемолитической анемией и гиперлипемией;

Шкала Child–Pugh – шкала для определения степени тяжести цирроза печени;

Шкала Metavir – морфологическая шкала для определения выраженности воспаления и стадии фиброза печени;

ACLF – синдром “acute on chronic liver failure”, развивающийся у больных с хроническим заболеванием печени и симптомами хронической печеночной

недостаточности (с/без цирроза) в результате наложения (присоединения) острой печеночной недостаточности;

AUDIT – тест “Alcohol use disorders identification test”, для оценки характера употребления алкоголя;

CAGE – анкета “Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener”, для оценки характера употребления алкоголя;

GAHS – “Glasgow alcoholic hepatitis score” шкала Глазго для определения степени тяжести алкогольного гепатита;

MELD – Model for End-Stage Liver Disease, система оценки тяжести хронического заболевания печени;

SIRS – “systemic inflammatory response syndrome”, общая воспалительная реакция организма в ответ на тяжелое поражение, вне зависимости от локализации очага;

1. Краткая информация

1.1. 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].

1.2. Этиология и патогенез

Этиология

Причиной развития АБП является употребление алкогольсодержащих напитков [2].

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) [3].

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 [4].

Согласно рекомендациям ВОЗ, различают «опасную» и «вредную» модели употребления алкоголя, а также эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах и алкогольную зависимость.

Факторы риска развития АБП

а) *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

Опасное употребление алкоголя – это модель употребления алкоголя, включающая дозы и режим употребления, которая *увеличивает риск причинения вреда* при условии постоянного употребления алкоголя [3]. 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) [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).

Эпизодическим употреблением алкоголя в больших количествах считается более 60 г чистого спирта, употреблённого за сутки [5].

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

индукции микросомальной монооксигеназы CYP2E1 [6].

б) *Генетический полиморфизм метаболизирующих этанол ферментов*. Риск АБП повышен у лиц с высокой активностью алкогольдегидрогеназы (АДГ) и низкой активностью ацетальдегиддегидрогеназы [7].

в) *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 [8]. Дефицит питания способствует прогрессированию АБП, однако полноценное питание не предотвращает алкогольное повреждение печени.

- д) *Инфицирование гепатотропными вирусами.* Инфицирование вирусами гепатитов В и С, нередко наблюдающееся у лиц, злоупотребляющих алкоголем, ведет к прогрессированию поражения печени [9].

Патогенез

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

- а) *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.
- б) *Косвенное гепатотоксическое действие этанола.* Ацетальдегид, образующийся в печени из этанола под воздействием АДГ и микросомальной этанолаоксилизующей системы (МЭОС), является крайне гепатотоксичным веществом [13]. Накапливаясь внутри клеток печени, он

- е) *Повышение токсичности лекарственных препаратов и других ксенобиотиков.* Злоупотребление алкоголем ведет к усилению гепатотоксического действия различных лекарственных препаратов: 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].

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 развития болезней во всем мире, с алкоголь-ассоциированными заболеваниями ассоциируется почти 10% смертей в мире среди населения в возрасте 15–49 лет [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 (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 [16].

1.4. Кодирование по 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.

1.5. Классификация

Выделяют три клинические формы алкогольной болезни печени: стеатоз, гепатит, цирроз печени (табл. 1).

Таблица 1.

Классификация клинических форм алкогольной болезни печени

Примечание:

* степень тяжести цирроза печени по шкале Child–Pugh (приложение Г1)

Название клинической формы	Частота встречаемости
Алкогольный стеатоз печени • синдром Циве	60–90%
Алкогольный гепатит • нетяжёлый гепатит • тяжёлый гепатит ▷ ACLF (острая печеночная недостаточность на фоне хронической)	20–30%
Алкогольный цирроз печени* • 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 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. [18].

Диспепсия и нарушения стула. При АБП находится на втором месте по частоте встречаемости и включает в себя тошноту, рвоту и диарею.

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.

Зуд кожных покровов также может быть симптомом 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*).

Клинические проявления патологии на стадии цирроза печени могут проявляться также отеками нижних конечностей, увеличением живота в объеме (*отёчно-асцитический синдром*), повышенной кровоточивостью и появлением подкожных гематом без видимых причин (*геморрагический синдром*).

2.2. Физикальное обследование

Патогномоничных исключительно для АБП физических признаков не отмечается. При объективном исследовании следует обращать внимание на так называемые «алкогольные стигмы», к которым

Развитие ACLF (острой печеночной недостаточности на фоне хронической) 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. При ACLF отмечается высокий риск смерти пациента в короткие сроки (от 28 дней до 3 месяцев) [19].

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. В качестве опросника первой линии предлагается использование анкеты «CAGE» (аббревиатура составлена по «ключевым словам» вопросов на английском языке – Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) (приложение Г2). 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%) [20].

При выявлении положительного результата опросника CAGE рекомендуется проведение международного стандартизованного теста «AUDIT» (Alcohol use disorders identification test) (приложение Г3). Продолжительность проведения и оценка AUDIT обычно не превышает 5 минут. ВОЗ интерпретирует результаты опросника следующим образом:

- *число баллов 8 или более (у женщин – 7 баллов):* высокая вероятность опасного или вредного употребления алкоголя (чувствительность (ЧВ) – 77%, специфичность (СП) – 76% для мужчин; ЧВ – 86%, СП – 74% для женщин);
- *20 баллов и выше:* признак наличия или высокого риска развития алкогольной зависимости и требует проведения дальнейшей прицельной диагностики алкогольной болезни печени (ЧВ – 84%, СП – 76% для мужчин; ЧВ – 88%, СП – 76% для женщин) [21].

относятся одутловатость лица, расширение сосудов носа и склер, увеличение околушных слюнных желез, ринофима, атрофия мышц плечевого пояса, яркие сосудистые звездочки, гинекомастия,

контрактура Дюпюитрена, тремор пальцев рук, атрофия яичек, гепатомегалия, «мраморность» кожных покровов, повышенная потливость, раздражительность [18].

Помимо алкогольных стигм, существуют и другие, менее специфичные физикальные признаки хронического злоупотребления алкоголем (ХАИ). Все они объединены и представлены в модифицированной сетке LeGo (P. M. LeGo, 1976) – тест, состоящий из объективных физических признаков хронической алкогольной интоксикации [16] (табл. 2).

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.

- Дифференцировать АБП от других форм паренхиматозного повреждения печени только по физикальным данным невозможно [1, 5].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

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

Таблица 2

Клинические признаки хронического злоупотребления алкоголем (сетка P. M. LeGo в модификации Жаркова О. Б., Огурцова П. П., Моисеева В. С.)

2.3. Инструментальная диагностика

Из инструментальных методов диагностики АБП в клинической практике наиболее распространено *ультразвуковое исследование (УЗИ)* (табл. 3).

- УЗИ рекомендуется для определения наличия стеатоза и цирроза, но не позволяет определить этиологию и стадию поражения печени [24].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

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

Таблица 3.

Ультразвуковые критерии АБП различных стадий [22, 23]

- Метод *транзиентной эластографии (ТЭ)* рекомендуется для оценки степени плотности печени и ассоциированной с ней стадии фиброза печени по шкале Metavir [25–28] (приложение Г4 и Г5).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии. ТЭ может давать погрешности вследствие точечного определения упругости печёночной ткани без оценки состояния паренхимы в целом. Кроме того, получение достоверных результатов невозможно при асците или ожирении [25–28].

- *Эластография печени сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией, компьютерная томография (КТ) с контрастированием, магнитно-резонансная эластометрия (МРЭ) при отдельных недостатках достаточно чётко характеризуют изменения всего органа, в том числе позволяют определить степень фиброза, но в большинстве случаев не дают представления об этиологии процесса [29, 30].*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии. Характер изменений на КТ и МРТ при АБП аналогичен ультразвуковым результатам. Сравнительная оценка показателей информативности инструментальных методов диагностики представлена в табл. 4 [24].

Таблица 4.

Сравнительная оценка уровней чувствительности и специфичности инструментальных методов диагностики АБП*

Наименование метода	Чувствительность	Специфичность
Ультразвуковая диагностика	85%	30%
Транзиентная эластография	86%	93%
Эластография печени сдвиговой волной с эластометрией	95%	90%
Компьютерная томография с контрастированием	43–95%	90%
Магнитно-резонансная томография	81%	99%
Магнитно-резонансная эластометрия	85,4%	88,4%

*** Примечание.**

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

2.4. Морфологическое исследование ткани печени

Биопсия печени подтверждает наличие поражения печени, устанавливает его стадию и позволяет во многих случаях подтвердить алкогольный генез (ЧВ – 91%, СП – 97%) [31–33].

- Биопсия печени рекомендуется при наличии чётких показаний и отсутствии противопоказаний.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: необходимо оценить результаты общего анализа крови и коагулограммы. Улиц с уменьшенным количеством тромбоцитов в циркулирующей крови и увеличенным протромбиновым временем (ПВ) предпочтительно

использовать трансъюгулярный, а не привычный чрескожный доступ [34]. При назначении биопсии следует учесть, что процедура субъективно неприятна, требует специальных условий проведения, сопряжена с риском осложнений во время и после проведения манипуляции, захватывает только 0,2% печёночной паренхимы и не предоставляет никакой информации о том, является ли распределение инфильтратов однородным или гетерогенным [35].

Определены чёткие показания и противопоказания к проведению биопсии печени (табл. 5).

Таблица 5.

Основные показания и противопоказания к проведению биопсии печени

Показания	Противопоказания	
	Абсолютные	Относительные
1. Уровень АСТ и/или АЛТ более 10 норм	4. Признаки механической желтухи	13. Отсутствие возможности проведения УЗИ брюшной полости
2. Подозрение на сопутствующую патологию печени	5. Гипокоагуляция (протромбиновый индекс (ПТИ) < 70%, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) > 1,5 ВГН (верхней границы нормы), тромбиновое время (ТВ) > 1,5 ВГН	14. Отсутствие перкуторной тупости печени
3. Очаговые изменения печени	6. Тромбоцитопения <70 тыс./мкл	15. Обратное расположение внутренних органов (situs viscerus inversus)
	7. Отсутствие информированного согласия пациента (в письменной форме) на проведение биопсии печени	16. Правосторонний плеврит
	8. Бессознательное состояние пациента, кома	17. Асцит
	9. Гнойные очаги в брюшной полости или на коже в месте проведения процедуры	18. Жидкостные образования печени (кисты, гемангиомы)
	10. Выраженная портальная гипертензия	19. Цирроз печени (синдром портальной гипертензии)
	11. Билиарная гипертензия	20. Аномальное расположение желчного пузыря
	12. Недееспособность пациента (энцефалопатия III–IV степени, психиатрические патологии)	21. Гипербилирубинемия свыше 5 норм
		22. Артериальное давление на момент проведения процедуры – более 140/90 мм рт. ст.
		23. Хроническая сердечная недостаточность (II А-Б стадии по Образцово-Стражеско и с низкой фракцией выброса (менее 40%))
		24. Анемия среднетяжёлой или тяжёлой степени (гемоглобин <90 г/л)

Наиболее характерные для АБП морфологические признаки представлены в таблице 6 и на рисунке 1 (на цветной вклейке в журнал).

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), флебосклероз, 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.

Таблица 6.
Морфологические признаки АБП

2.5. Лабораторная диагностика алкогольной болезни печени

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) [36,37], этилглюкуронид (EtG) [38], этилсульфат (EtS), определяемый в сыворотке и моче, EtG и этиловые эфиры жирных кислот (FAEE) в волосах [39] (табл. 7). Период их детекции (обнаружения) в различных биологических жидкостях может варьировать от 8–12 часов до 5–7 дней.

№ 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%

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

* **Примечание.**
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-гексозаминадазы, пероксидазы, метанола, моноэтиленгликоля, α-амилазы, кластерина, гаптоглобина, тяжелых/легких цепей иммуноглобулинов, трансферрина, β-глюкуронидазы (β-ГЛУ) в слюне [40]. 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 оценке общего анализа крови рекомендуется оценить наличие часто встречающейся у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, макроцитарной анемии вследствие дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендуется 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 [41].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- Рекомендуется оценить уровень билирубина в сыворотке крови, который при АБП увеличивается преимущественно за счёт прямой фракции, нередко достигая высоких показателей. Уровень общего билирубина также используется в составе комплексных диагностических тестов [42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- Рекомендуется оценить уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), многократно повышающейся после недавнего алкогольного эксцесса.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии. 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 [18, 43, 44]

- Рекомендуется оценить клинический анализ крови при подозрении на АБП.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии. При выраженном воспалительном процессе в печени на фоне чрезмерного употребления алкоголя нередко лейкомоидные реакции, нейтрофильный лейкоцитоз до $15-20 \times 10^9/л$, повышение СОЭ до 40–50 мм/ч [18].

- В качестве маркера алкогольной интоксикации рекомендуется определение безуглеводистого (десализированного, карбогидратдефицитного) трансферрина (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) [5,45,46].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

При наличии цирроза и тяжёлом течении алкогольного гепатита нарастают биохимические признаки печёночной недостаточности. Могут наблюдаться тромбоцитопения, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гипергаммониемия, повышенный уровень креатинина, электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия) в сыворотке крови, коагулопатия ($MHO \geq 1,5$), иногда – гипопротениемия вследствие снижения белковосинтетической функции печени [47]. В иммунограмме повышена концентрация сывороточного Ig A.

При проведении лабораторных исследований следует учесть, что ни один непрямой лабораторный показатель не может быть достоверным маркером алкогольной этиологии заболевания печени. Основные непрямые лабораторные признаки АБП приведены в табл. 8.

Таблица 8.

Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности основных непрямых лабораторных методов диагностики АБП*

*** Примечание.**

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

№	Наименования показателя	Метод определения	Чувствительность	Специфичность
1.	Макроцитоз (MCV) [48]	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 [48]	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC) (предел – 85 ед/л)	47–68%	80–95%
3.	Увеличение коэффициента де Ритиса (соотношения АСТ/АЛТ) [41]	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC)	35%	70%
4.	Повышение уровня содержания прямого билирубина в сыворотке крови [49]	Колориметрический метод Ендрашика с диазореагентом	60%	30%
5.	Повышение уровня содержания у-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови [48]	Кинетический (Szasz)	49,6%	83,9%
6.	Повышение уровня содержания иммуноглобулинов класса А (IgA) в сыворотке крови [50]	Иммунотурбидиметрия (только со стадии фиброза)	61%	81%
7.	Повышение уровня содержания 2-sialo-фракции углеводдефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови [48]	BioRad%CDT	63–94%	92–98%

2.6. Критерии диагностики АБП

Учитывая все имеющиеся методы диагностики, целесообразно использование таблицы критериев установления диагноза алкогольной болезни печени, составленной на основе специфичности каждого используемого метода диагностики, рассчитанной с высокой степенью достоверности (табл. 9).

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 (НАЖБП), а также с другими

заболеваниями печени и желчевыводящих путей (табл. 10). Обнаружение «второго» заболевания печени не исключает наличие АБП.

2.8 Диагностические критерии различных клинических форм АБП

При *алкогольном стеатозе* (АС) лабораторные показатели общего и биохимического анализ

крови – без существенных отклонений от нормы. В течение 2 недель после последнего эпизода

Название и характеристика блока	Результат по блоку (в баллах)
Блок 1. Оценка хронического приёма алкоголя в гепатотоксических дозах	
1. наличие «прямых» маркёров наличия алкоголя в крови, моче, волосах (PEth, EtG, FAEE) – 3 балла;	Максимальный балл по блоку – 3
2. CAGE >2 или AUDIT ≥ 20 баллов, или CDT ≥ 1,7% – 2 балла;	
3. «алкогольный» анамнез, или алкогольные «стигмы», или AUDIT = 8–20 баллов, или CDT = 1,3–1,6 – 1 балл	
Блок 2. Общие маркёры печёночной патологии	
1. признаки фиброза печени по результатам транзиентной эластографии, ЭСВ с эластометрией, неинвазивных фибротестов (FibroTest®, FibroSpect®, Hepascore®, Fibrometer®, AshTest®, индекс PGAA) – 3 балла;	Максимальный балл по блоку – 3
2. признаки стеатоза, стеатогепатита, фиброза, цирроза печени по результатам биопсии; признаки цирроза по результатам УЗИ печени – 3 балла;	
3. усиление эхогенности по результатам УЗИ печени, АСТ/АЛТ ≥ 2, АСТ или ГГТП ≥ 5 норм – 2 балла;	
4. повышение АСТ или ГГТП до 5 норм, макроцитоз, повышение уровня прямого билирубина, IgA в сыворотке крови – 1 балл	

Таблица 9.
Критерии установления диагноза алкогольной болезни печени

№	Наименование патологий	Методы диагностики
1.	НАЖБП	Оценка изменений в липидограмме (атерогенная дислипидемия), ИМТ > 25 кг/м ² , жировая инфильтрация печени при доказанном отсутствии злоупотребления алкоголем (CDT < 1,7%)
2.	Механическая обструкция желчевыводящих путей (гепатоцеллюлярная карцинома, билиарная обструкция, синдром Бадда-Киари)	УЗИ органов брюшной полости с доплерометрией, при необходимости – КТ с контрастированием, МРТ
3.	Вирусные гепатиты (А, В, С, D, E)	Оценка эпидемиологической обстановки, определение 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 С) 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
4.	Аутоиммунные гепатиты	Оценка специфических маркёров аутоиммунных гепатитов (ANA, ASMA, AMA, IgM, IgG)
5.	Лекарственно-индуцированные гепатиты	Подробное изучение лекарственного анамнеза, оценка гепатотоксичности принимаемых лекарственных средств (http://livertox.nih.gov).
6.	Ишемические гепатиты	Оценка наличия гипотонии, массивного кровотечения при объективном осмотре, септического шока, недавнего употребления кокаина
7.	Первичный гемохроматоз	Оценка показателей обмена железа (уровни ферритина, процента насыщения трансферрина в сыворотке крови)
8.	Болезнь Вильсона-Коновалова	Оценка уровня церулоплазмينا в сыворотке крови, экскреции меди с мочой за сутки
9.	Дефицит α1-антитрипсина	Оценка уровня α1-антитрипсина в сыворотке крови

Таблица 10.
Дифференциальная диагностика АБП с другими заболеваниями печени и желчевыводящих путей

злоупотребления алкоголем – повышение уровня CDT в сыворотке крови. При проведении 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].

Алкогольный гепатит характеризуется нерезко выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом, а также гистологическими признаками гепатита при отсутствии признаков цирротической трансформации [18]. Алкогольный гепатит имеет первично хроническое течение. Острый алкогольный гепатит (ОАГ) рассматривается как обострение хронического процесса [51]. Диагностируется

по повышению печёночных трансаминаз у больного, злоупотребляющего алкоголем. Возможен нейтрофильный лейкоцитоз до $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 40–50 мм/ч, повышение Ig A. Для подтверждения диагноза требуется биопсия печени.

- Для определения тяжести алкогольного гепатита и прогноза для жизни больного рекомендуется использовать следующие шкалы: коэффициент Маддрей (mDF, ДМФ), система MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии:

1. Коэффициент Маддрей (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) [52–54].
 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: $MELD = 11,2 \times \ln(\text{МНО}) + 9,57 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43$, где: \ln – натуральный логарифм. Нижняя граница нормы для каждого показателя 1, максимальное значение для уровня 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 [55–57].
- В 1 или 7 день госпитализации рекомендуется оценивать показатели шкалы Глазго (GAHS) (приложение Г5). 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% [52, 58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Алкогольный гепатит рекомендуется считать тяжёлым в случае, когда индекс Маддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 , GAHS ≥ 8 баллов.
- Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**
- Алкогольный цирроз печени.* 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 выявлении симптомов декомпенсации [18].

С целью определения степени фиброза печени при АБП используются отдельные (самостоятельные) показатели и комбинированные сывороточные

тесты – маркёры фиброза печени. Чувствительность современных маркёров для выявления тяжёлых фибротических изменений печени приближается к 100%, для выраженных изменений – 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 P1NP), 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 UKL-40, а также гиалуроновая кислота – активатор фиброгенеза [60, 61]. Комбинации сывороточных тестов, применяемых для диагностики фиброза печени, называются диагностическими индексами.

В клинической практике для оценки наличия и степени выраженности степени фиброза печени рекомендуется применять следующие основные диагностические индексы, высокоинформативные для АБП:

- FibroTest ($\alpha 2$ -макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, АроА1, билирубин, пол, возраст).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- FibroSpect ($\alpha 2$ -макроглобулин, гиалуроновая кислота и TIMP-1).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Hepascore (билирубин, ГГТП, гиалуроновая кислота, $\alpha 2$ -макроглобулин, возраст, пол).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Fibrometer (количество тромбоцитов, протромбиновый индекс (ПИ), АСТ, гиалуроновая кислота, $\alpha 2$ -макроглобулин, мочевины, возраст).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- AshTest (ГГТП, АЛТ, общий билирубин, $\alpha 2$ -макроглобулин, АроА1, гаптоглобин с уровнем АСТ, возраст, пол).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- индекс PGAA (ПИ, ГГТП, АроА1 и $\alpha 2$ -макроглобулин) [1].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Признаками снижения синтетической функции печени являются геморрагический синдром (гипокоагуляция), снижение белково-синтетической функции (снижение уровней холестерина, апополипротеина А1 (АроА1), гаптоглобина), гиперспленизм (угнетение эритроцитарного, тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков кроветворения), обусловленного развитием портальной гипертензии [52]. 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 [62, 63].

Тяжесть цирроза печени оценивается по шкале Child–Pugh (приложение Г1).

3. Лечение

Ведение пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, целесообразно осуществлять совместными усилиями специалистов соматического и наркологического звена.

- Первым и обязательным рекомендуемым условием лечения больных АБП является полное прекращение употребления алкоголя, без чего прогрессирование заболевания неизбежно [64].

3.1. Коррекция нутритивного статуса

Нарушение статуса питания и нутритивная недостаточность являются важной проблемой пациентов с АБП. Недостаточность поступления и усвоения микро-, макроэлементов и питательных

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: во многих случаях выполнение только этого условия приводит к обратному развитию патологических изменений в печени. При наличии алкогольной зависимости желательно включение пациента в одну из программ социальной реабилитации алкоголиков.

веществ отмечается у большинства больных, злоупотребляющих алкоголем [65]. Выделяют три степени нутритивной недостаточности при АБП (табл. 11).

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
	женщины	>14,9	13,2–14,9	9,9–13,2
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

Таблица 11.

Стратификация критериев нутритивной недостаточности по степеням тяжести

Примечания:

ТКЖС, мм – толщина кожной жировой складки.

- Учитывая сниженный нутритивный статус злоупотребляющих алкоголем лиц, важным компонентом рекомендуемого лечения является адекватное поступление питательных веществ [66, 67]. Энергетическая ценность рекомендуемой диеты должна быть не менее 2000 ккал в сутки, с достаточным количеством витаминов (в составе продуктов или мультивитаминных препаратов).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Кроме исключения тугоплавких жиров и легкоусваиваемых углеводов, необходимо обеспечить достаточное содержание белка в дозе не менее 1–1,5 грамма на килограмм идеальной массы тела [4]. 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].

3.2. Медикаментозное лечение

Тактика медикаментозного лечения тяжелой формы алкогольного гепатита (индекс Маддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 GAHS ≥ 8)

Глюкокортикостероиды (ГКС)

- Препаратами выбора при тяжелой форме АБП являются #преднизолон** (40–60 мг/сутки), #метилпреднизолон** (32 мг/сутки), #будезонид (9 мг/сутки), курс лечения 4–6 недель [5].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: 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 [68, 69].

- В процессе лечения ГКС рекомендуется использовать индекс Лилль 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%.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: расчёт индекса Лилля проводят по формуле:

$R = 3,19 - 0,101 \times \text{возраст} + 0,147 \times A_0 + 0,0165 \times (CB1 - CB7) - 0,206 \times ПН - 0,0065 \times CB0 - 0,0096 \times МНО$, 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 [70]. Если на 7 день лечения у больного индекс Лилль $\geq 0,45$, рекомендуется прекратить прием ГКС.

- ГКС противопоказаны больным с желудочно-кишечным кровотечением, сахарным диабетом,

#Пентоксифиллин**

Неселективный ингибитор фосфодиэстеразы, угнетает синтез цитокинов, увеличивает внутриклеточное содержание цАМФ, снижает активность нейтрофилов, подавляет пролиферацию моноцитов и лимфоцитов [5].

- Пентоксифиллин рекомендуется пациентам с наличием противопоказаний к назначению ГКС.

#N-ацетилцистеин

- N-ацетилцистеин в дозе 600 мг в сутки в комбинации с ГКС может быть рекомендован при тяжелом течении АБП, поскольку способен улучшать краткосрочную выживаемость пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией ГКС [73].

#L-орнитин-L-аспартат

- Рекомендуется для лечения больных с АБП, поскольку препарат уменьшает эндотоксикоз и печеночную энцефалопатию за счет выраженного гипоаммониемического эффекта.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

#Адеметионин**

- Рекомендуется назначение адеметионина, который при АБП статистически значимо повышает выживаемость больных алкогольным циррозом [76].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: 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

Препараты на основе янтарной кислоты

- При АБП могут быть рекомендованы препараты на основе янтарной кислоты, которые в клинической практике значимо снижают выраженность синдромов цитолиза и холестаза, восстанавливают липидный обмен, улучшают субъективный статус пациентов [78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: янтарная кислота – универсальный энергетический субстрат, входящий в цикл Кребса: участвует в энергообеспечении и восстанавливает НАД-зависимое клеточное

#Эссенциальные фосфолипиды

- Рекомендуется применение эссенциальных фосфолипидов, которые при АБП способствуют быстрому купированию болевого и диспепсического синдромов, снижению клинико-био-

инфекционными процессами различной локализации, почечной недостаточностью.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: пентоксифиллин назначается в дозировке 400 мг в 3 приема перорально длительно и способен лишь оказать некоторое влияние на субъективное самочувствие пациента, не влияет на выживаемость больных АБП [71, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Тактика медикаментозного лечения нетяжелого алкогольного гепатита (индекс Маддрей < 32 , MELD < 18).

Комментарии: участвуя в орнитиновом цикле, утилизирует аммонийные группы в синтезе мочевины, снижает концентрацию аммиака в плазме крови. Способствует нормализации КЩС организма и выработке инсулина и СТГ [74, 75].

уровень сывороточного билирубина и активность трансаминаз. Важным аспектом использования этого препарата является его антидепрессивное действие, так как эмоциональные проблемы возникают практически у каждого злоупотребляющего алкоголем пациента [76, 77]. 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.

дыхание, обеспечивая утилизацию кислорода тканями и повышая устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению [79]. Преимущества сукцината (аниона янтарной кислоты) наиболее выражены в условиях гипоксии, когда НАД-зависимое клеточное дыхание угнетено. В практической деятельности широко применяются инфузии #полионного сукцинат-метионинового комплекса на основе янтарной кислоты** (янтарная кислота 5,28 г; N-метилглюкамин (меглюмин), 8,725 г; рибоксин (инозин) 2 г; метионин 0,75 г; никотинамид 0,25 г).

химической активности, уменьшению размеров печени [1, 80].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: механизмы действия эссенциальных фосфолипидов разнообразны и включают, помимо восстановления структуры клеточных мембран, улучшение молекулярного транспорта,

деления и дифференцировки клеток, стимуляцию активности различных ферментных систем, антиоксидантные и антифибротические эффекты.

#Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)**

- УДХК рекомендуется с учетом имеющихся данных об улучшении клинико-биохимической и гистологической картины на фоне ее применения у больных АБП, что, вероятно, связано не только с её антихолестатическим эффектом, но и с подавлением секреции провоспалительных цитокинов [81].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: в исследованиях 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 внутриспечёночном холестазе рекомендуется 3х кратный прием препарата в суточной дозе 15 мг/кг в течение 6 месяцев. При наличии аутоиммунных и фиброзных изменений в печени показан трехкратный прием суточной дозы препарата 15 мг/кг (3–6 месяцев) с переходом на поддерживающую дозу 10 мг/кг однократно в сутки и длительностью приёма до 12 месяцев. Не рекомендуется назначение препаратов УДХК в условиях прогрессирования цитолитического синдрома [81].

#Метадоксин (пиридоксин L-2 пирролидон 5-карбоксилат)

- Метадоксин рекомендуется при АБП, поскольку он активирует ферменты печени, участвующие в метаболизме этанола (алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы), ускоряет процесс выведения этанола и ацетальдегида из организма, и, соответственно, снижает их токсическое воздействие.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: метадоксин активирует холинэргическую и ГАМК-ергическую нейротрансмиссивные 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 [69]. Метадоксин предотвращает накопление триглицеридов в гепатоцитах, а также препятствует образованию фибронектина и коллагена. 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.

#Силимарин

- Силимарин может быть рекомендован при АБП, поскольку один из механизмов действия препарата связан с подавлением перекисного окисления липидов, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: в поврежденных гепатоцитах препарат стимулирует синтез белков и фосфолипидов, в результате чего происходит стабилизация мембран и уменьшается их проницаемость [82].

#Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота)

- Препарат конъюгирует желчные кислоты, поддерживает гомеостаз кальция внутри гепатоцита, участвует в процессах осморегуляции и стабилизации мембран клеток печени [83], что может свидетельствовать о возможном положительном влиянии при АБП.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: клинических исследований, показавших эффективность таурина при АБП, в настоящее время не проводилось.

#Гидролизат плаценты человека

- Гидролизат плаценты человека потенциально может быть эффективным при АБП, поскольку биологически активные вещества и факторы роста, находящиеся в гидролизате плаценты, стимулируют регенерацию (пролиферацию) гепатоцитов, стимулируют процессы детоксикации, снижают отложение липидов и холестерина

в печеночных клетках, повышают активность тканевого дыхания, активизируют обмен веществ в печени, снижают интенсивность разветвления соединительной ткани в печени, нормализуют уровень ферритина.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: препарат гидролизата плаценты человека (зарегистрирован в РФ) содержит факторы роста гепатоцитов (HGF), нервов (NGF), фибробластов (FGF), эпидермального (EGF), колониестимулирующего (CSF), инсулиноподобного (IGF), трансформирующего (TGF). Препарат стимулирует рост гепатоцитов, липотропную активность, чувствительность рецепторов к инсулину, подавляет развитие фиброза, улучшает тканевое дыхание [84, 85]. Способ применения: в/м – по 2 мл в сутки. В зависимости от тяжести заболевания частота введения может быть 2–3 раза в сутки. В/в капельно – 4 мл препарата растворить в 500 мл 5%

раствора декстрозы и вводить через локтевую вену в течение 1.5–2 ч. Инъекции проводятся ежедневно, курс лечения – 2–3 нед.

Лекарственные препараты, используемые при **алкогольном циррозе** печени, подбираются для каждого пациента индивидуально в зависимости от степени тяжести цирроза, клинико-лабораторной активности, объективного состояния пациента. Кроме этого, проводится симптоматическая терапия цирроза печени в соответствии с рекомендациями по лечению этой категории больных (диуретики, бетта-блокаторы, дезинтоксикационная терапия и др.).

3.3. Трансплантация печени

- Для лечения терминальных стадий поражения печени, в том числе и АБП, рекомендуется единственный эффективный метод – трансплантация печени [1, 5].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: 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 [86].

4. Реабилитация

- Рекомендуется сохранение максимально возможной физической активности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: 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).

Больным с алкогольной зависимостью показано наблюдение у нарколога.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

- Рекомендуется отказ от употребления алкоголя, как основная и самая эффективная мера профилактики АБП [1, 5].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Рекомендуется медицинское наблюдение больных с АБП до нормализации всех лабораторных и инструментальных маркёров заболевания. Режим диспансерного наблюдения за больными АБП определяется лечащим врачом индивидуально в зависимости от течения заболевания, объема поражения и наличия осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: 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 наблюдение 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.

6. Организация оказания медицинской помощи

Организация оказания медицинской помощи больным АБП проводится на основании: Приказа от 12 ноября 2012 г. №906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министрства здравоохранения Российской Федерации

(Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. №2664).

Медицинская помощь оказывается поэтапно:

- Амбулаторный этап:** сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы обследования (клинический

и биохимический анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС и др.).

- **Стационарный этап:** госпитализация больных АБП рекомендована для проведения диагностики в неясных случаях для уточнения причины поражения печени (если необходимые исследования не могут быть проведены амбулаторно), для интенсивной терапии при выраженном цитолитическом синдроме (достижении уровня печёночных трансаминаз >10 норм), прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности,

печеночной энцефалопатии, для решения вопроса о трансплантации печени.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: в большинстве случаев наблюдение и лечение больных АБП проводится в амбулаторных условиях.

- **Амбулаторный этап:** проведение лечения, наблюдение (в том числе диспансерное), профилактика обострений, реабилитация.

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи должны соответствовать Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года N203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (табл. 12).

№ Критерии качества оказания медицинской помощи	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. Полное обследование для выявления возможных причин поражения печени с применением рекомендуемых методов	A	1
2. Проведение лечения с использованием рекомендованных методов и медикаментов, с учетом их доказательной базы	A	1
3. Снижение клинико-биохимической активности заболевания (снижение выраженности цитолиза, холестаза, восстановление функционального состояния печени)	A	1

Таблица 12.
Критерии оценки качества медицинской помощи больным АБП

Литература | References

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. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) <https://doi.org/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 (русскоязычная версия) / ВОЗ. 2017 [электронный ресурс] <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2017/who-alcohol-brief-intervention-training-manual-for-primary-care-2017>.
4. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. с соавт. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016. С. 43–54. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S. et al. Diagnostics and treatment algorithms in hepatology: Reference materials. Moscow. MEDpress-inform. 2016. pp. 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. Kibitov A. O., Anokhina I. P. Etiology and pathogenesis of substance use disorders: a critical role of genetic factors. Journal of addiction problems. 2017, no. 2–3, pp. 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. Yakovleva L. M., Lezhenina S. V., Maslova Z. V., Kupriyanov S. V. Study of the absorptive intestinal function in an experimental model of chronic alcohol intoxication. Kazan medical journal. 2012, vol. 93, no.3, pp. 499–502. doi: 10.17816/KMJ1877
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. Kovtun A. V. et al. Drug-induced liver damage. Diagnosis and treatment. Therapist. Gastroenterology. 2011. No. 2. pp. 2–7.

12. *Костюкевич О.И.* Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения // РМЖ. 2016. № 3. С. 177–182.
Kostyukevich O. I. Alcoholic hepatitis: modern algorithms for diagnosis and treatment. *Breast cancer*. 2016. No. 3, pp. 177–182.
13. *Грищенко Е.Б.* Рациональная терапия алкогольной болезни печени // Медицинский совет. 2012. № 1. С. 61–65.
Grishchenko Ye. B. Rational therapy of alcoholic liver disease // *Medical Council*. 2012 No. 1, pp. 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.
Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (guidelines for the specialists on internal medicine, 2nd version). *Therapy*. 2017, no. 3, pp. 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.
Maev I. V., Abdurakhmanov D. T., Andreev D. N., Dicheva D. T. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(4):108–116.
17. *Еремина Е.Ю.* Алкогольная болезнь печени. Часть I // *Архивъ внутренней медицины*. 2012. № 6 (8). С. 50–54.
Eremina E. Yu. Alcoholic liver disease. Part I. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2012;(6):50-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2012-0-6-50-54>
18. *Тарасова Л.В.* Алкогольная болезнь печени – наиболее актуальная проблема современной гепатологии // *Ремедиум Приволжье*. 2016. № 9. С. 15–20.
Tarasova L. V. Alcoholic liver disease - the most the more urgent problem of modern hepatology. *Remedium Volga*. 2016, No. 9, pp. 15–20.
19. *R. Jalan et al.* EASL–CLIF Consortium // *Gastroenterology*. 2014. № 147. P. 4–10
20. *Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Лусина Е.О., Луньков В.Д.* Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2016. № 26(4). С. 24–35.
Mayevskaya M. V., Bakulin I. G., Chirkov A. A., Lyusina Y. O., Lun'kov V. D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):24–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35>
21. *Katharina Stauffer, 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.
22. *Диомидова В.Н., Агафонкина Т.В., Валева О.В., Спиридонова Т.К.* Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости: учебное пособие / Чебоксары: Изд-во Чувашского государственного университета; 2015. 104 с.
Diomidova V. N., Agafonkina T. V., Valeeva O. V., Spiridonova T. K. Ultrasound diagnostics of organ new abdominal cavity: study guide. *Cheboksary. Publishing House of Chuvash State University*, 2015, 104 p.
23. *Котова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014. Т. 24. № 6. С. 36–41.
Kotova A. G., Mayevskaya M. V., Ivashkin V. T. Principles effective diagnosis of diffuse diseases liver on an outpatient basis. *Russian Journal gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014, Vol. 24, no. 6, pp. 36–41.
24. *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).
Nevezorova M. S., Chepkasova N. I., Botalov N. S. The role of clinical-laboratory and instrumental methods in diagnosis of alcohol steatosis. *International Student Scientific Herald*. 2017, no.6, 46 P.
25. *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.
Klyaritskaya I. L., Shelikhova E. O., Moshko Y. A. Transient elastography in the assessment of liver fibrosis. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2015;3(26):18–30.
26. *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.
27. *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.
28. *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.
29. *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.
30. *Rosa M. S. Sigrist, Joy Liau, 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.
31. *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.
32. *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.
33. *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.
34. *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.
35. *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.
36. *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.
Petukhov A. E., Nadezhdin A. V., Bogstrand S. T. et al. Phosphatidylethanol as the new alcohol abuse biomarker. “Narcology” journal. 2017;2(182):42-47.

37. 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.
38. 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.0000000000000160.
39. 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.
40. 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/alcac/agu005.
41. 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.
42. 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.
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. 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/alcac/agx056.
46. 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.
47. Torkadi P.P., Apte I. C., Bhute A. K. Biochemical Evaluation of Patients of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Liver Disease // *Indian J Clin Biochem.* 2014. № 29(1). P. 79–83. doi: 10.1007/s12291-013-0310-7.
48. 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.
49. 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.
50. Tatsuo Inamine, Bernd Schnabl. Immunoglobulin A and liver diseases // *J Gastroenterol.* 2018; 53(6): 691–700. doi: 10.1007/s00535-017-1400-8.
51. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. N2. P. 399–420.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Циммерман Я. С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения // *Клиническая фармакология и терапия.* 2017. № 26 (1). С. 54–58.
Zimmerman Ya.S. Liver fibrosis: pathogenesis, diagnostic methods, treatment prospects. *Clinical pharmacology and therapy.* 2017, No. 26 (1), pp. 54–58.
61. Шептулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров // *РМЖ Гепатология.* 2015. № 2. С. 28–40.
Sheptulina A. F., Shirokova E. N., Ivashkin V. T. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: the role of serum markers. *Breast cancer Hepatology.* 2015, No 2, pp. 28–40.
62. 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.
Kruchinina M. V., Parulikova M. V., Kurilovich S. A. Possibilities of differential diagnosis of fatty liver disease of alcoholic and nonalcoholic origin. *Gastroenterology of St. Petersburg.* 2017, No. 1, 86P.
63. 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).
Kruchinina M. V., Kurilovich S. A., Gromov A. A. et al. To the question of differential diagnosis of alcohol and nonalcohol fatty liver disease. *Medical sciences.* 2016, No. 7–1, pp. 36–45.
64. 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.
65. 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.
66. Казанов Б. С., Шарифетдинов Х. Х. Лечебное питание при заболеваниях гепатобилиарной системы // *Вопросы диетологии.* 2015. Том 3, № 5. С. 5–12.
Kaganov B. S., Sharafetdinov Kh. Kh. Clinical nutrition for diseases of the hepatobiliary system. *Nutritional issues.* 2015. Vol. 3, No. 5, pp. 5–12.
67. 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.
Shirokikh A. V., Vyalov S. S. Alcoholic steatosis and chronic alcoholic hepatitis: features of pathogenesis and treatment tactics. *Consilium Medicum.* 2013, no.01, 21–27.
68. Еремина Е. Ю. Алкогольная болезнь печени. Часть 1 // *Архив внутренней медицины.* 2013. № 1(9). С. 60–63.
Еремина Е. Ю. АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2012;(6):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2012-0-6-50-54>
69. 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.
Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Frolova A. A., Shaposhnikova O. F. Experience in the use of the drug Metadoxil in patients with alcoholic cirrhosis of the liver. *Breast cancer "Medical Review". Gastroenterology.* 2013. No. 19, pp. 968.
70. Винницкая Е. В., Киселева А. В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. Спецвыпуск. № 1 (7).* 2014. С. 22–28.
Vinnitskaya E. V., Kiseleva A. V. Alcoholic liver disease in the practice of a therapist. *Effective pharmacotherapy. Gastroenterology.* 2014.S.1-7., pp.22–28.
71. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. № 11. P. 300–307. doi: 10.1038/nrgastro.2013.247.
72. 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.
73. 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.
74. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и соавт. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;172(12): 3–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-3-23.
Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., Bueverov A. O., et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;172(12): 4–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23
75. Агеева Е. А., Алексеенко С. А. 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>.
Ageeva E. A., Alekseenko S. A. The experience of using the oral form of L-ornithine-L-aspartate in hyperammonemia in patients with chronic liver disease at the docirotic stage. *Magazine "Treating Physician"* 2016, no.11.
76. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Kobalava Z. D. et al. Open-label study of ademetionine 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.
77. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Цирроз печени и его осложнения. Киев: «Здоровье Украины», 2011. 576 с.
Babak O. Ya., Kolesnikova E. V. Cirrhosis of the liver and its complications. Kiev: “Health of Ukraine”, 2011, 576 p.
78. Мязин Р. Г., Емельянов Д. Н., Стаценко И. Ю. Опыт использования препарата ремаксол при лечении алкогольной болезни печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение.* 2018. Т. 28. № 2 S51. С. 7.
Myazin R. G., Emelyanov D. N., Statsenko I. Yu. Experience use of the drug remaxol in the treatment alcoholic liver disease. *Russian magazine gastroenterology, hepatology, coloproctology. Application.* 2018, Vol. 28, No. 2, S51, 7p.
79. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. часть 1 // *Архив внутренней медицины.* 2016. Т. 6. № 2 (28). С. 16–21.
Ilchenko L. Yu., Okovity S. V. Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. part 1. *Archive of internal medicine.* 2016, Vol. 6, No. 2 (28), pp. 16–21.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Yelizavetina G. A. et al. The use of Laennec in gastroenterological practice. *Effective pharmacotherapy.* 2014, no.50, 18–23.
85. Громова О. А., Торшин И. Ю., Минушкин О. Н., Диброва Е. А., Каримова И. М., Кустова Е. В. Об эффективности и молекулярных механизмах действия препарата «Лаеннек» в лечении патологических состояний печени, связанных с отложением железа в печени. *Медицинский журнал Дело Жизни.* 2015. – № 1(1). – с. 44–51.
Gromova O. A., Torshin I. Yu., Minushkin O. N. et al. On the effectiveness and molecular mechanisms of action of the drug “Laennec” in the treatment of pathological conditions of the liver associated with the deposition of iron in the liver. *The Medical Journal of Life.* 2015;1(1):44–51.
86. Панченко Л. Ф., Огурцов П. П., Пирожков С. В., Теребилина 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.
Panchenko L. F., Ogurtsov P. P., Pirozhkov S. V., Terebilina N. N. et al. Liver in sufficiency and its association with mediators of inflammatory response in alcohol addicts with various forms of alcohol liver disease (ALD) and cardiomyopathy. Efficiency of pentoxifyllin for ald treatment. “Narcology” journal. 2011;6(114):47–55

Приложение А

Приложение А1

Состав рабочей группы

Председатель рабочей группы: Лазебник Л. Б., вице-президент РНМОТ, Президент НОГР, член президиума Общества врачей России, член президиума Национальной медицинской палаты, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии

Секретарь рабочей группы: Голованова Е. В., Профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, д.м.н.

Члены рабочей группы:

Еремина Е. Ю., Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Национального исследовательского, д.м.н., профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия

Кривошеев А. Б., Профессор кафедры факультетской терапии, д.м.н.

Сас Е. И., Профессор второй кафедры терапии (усовершенствования врачей), д.м.н.

Тарасова Л. В., Профессор кафедры внутренних болезней, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии, д.м.н., член президиума РНМОТ

Трухан Д. И., Профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии лечебного факультета, д.м.н.

Хлынова О. В., Зав. кафедрой госпитальной терапии, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Цыганова Ю. В., Ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии

Все члены рабочей группы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Chairman of the working group:

L. B. Lazebnik, vice-president of RNMOT, President of the NOGR, member of the presidium of the Society of Physicians of Russia, member of the presidium of the National Medical Chamber, MD, professor, professor of the department of outpatient therapy

Secretary of the working group:

E. V. Golovanova, Professor, Department of Outpatient Therapy, Faculty of Medicine, MD

Members of the working group:

E. Yu. Eremina, Head. Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the National Research, MD, professor, chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia

A. B. Krivosheev, Professor, Department of Faculty Therapy, MD

E. I. Sas, Professor of the Second Department of Therapy (Advanced Medical Doctors), MD

L. V. Tarasova, Professor, Department of Internal Medicine, Head. Department of Faculty and Hospital Therapy, Doctor of Medical Sciences, Member of the Presidium

D. I. Trukhan, Professor, Department of Internal Medicine and Outpatient Therapy, Faculty of Medicine, MD

O. V. Khlynova, Head. Department of Hospital Therapy, MD, Professor, Corresponding Member RAS Yu. V. Tsyganova, Assistant of the Department of Faculty and Hospital Therapy

Приложение А2.

Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие Рекомендации созданы с учетом:

- действующего Федерального Закона О внесении изменений в статью 40 Федерального Закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций, принятого Государственной Думой 19 декабря 2018 г. и одобренного Советом Федерации 21 декабря 2018 г.;
- Приказа Минздрава России от 28.02.2019 N103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N54588).

Методы, используемые для отбора информации, доказательств

- Анализ публикаций по теме, входящих в базы данных EMBASE, PubMed и MEDLINE, а также материалов, опубликованных ведущими профильными медицинскими журналами, изданных не ранее, чем за последние 10 лет.

Методы, используемые для оценки достоверности (доказательности) информации

- консенсус экспертов;
- оценка уровня доказательности в соответствии с рейтинговыми шкалами (прил. 1, 2, 3)

Приложение 1.**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референтным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референтным методом или исследования с референтным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Приложение 2.**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Приложение 3.**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Описание методов, используемых для анализа доказательств

Вся информация, используемая в клинических рекомендациях, имеет доказательную базу, апробирована на практике и одобрена Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) и Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР).

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Настоящие рекомендации являются руководством для практических врачей первичного звена здравоохранения (врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов) с целью систематизации имеющихся данных по лекарственным поражениям печени, их диагностике, лечению и профилактике.

Этот документ является результатом коллективной работы специалистов-экспертов гастроэнтерологов, терапевтов, клинических фармакологов. По мере появления новых российских

и международных данных по лекарственному поражению печени, рекомендации будут обновляться в будущем в надлежащее время.

Рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях терапевтического и гастроэнтерологического профиля.

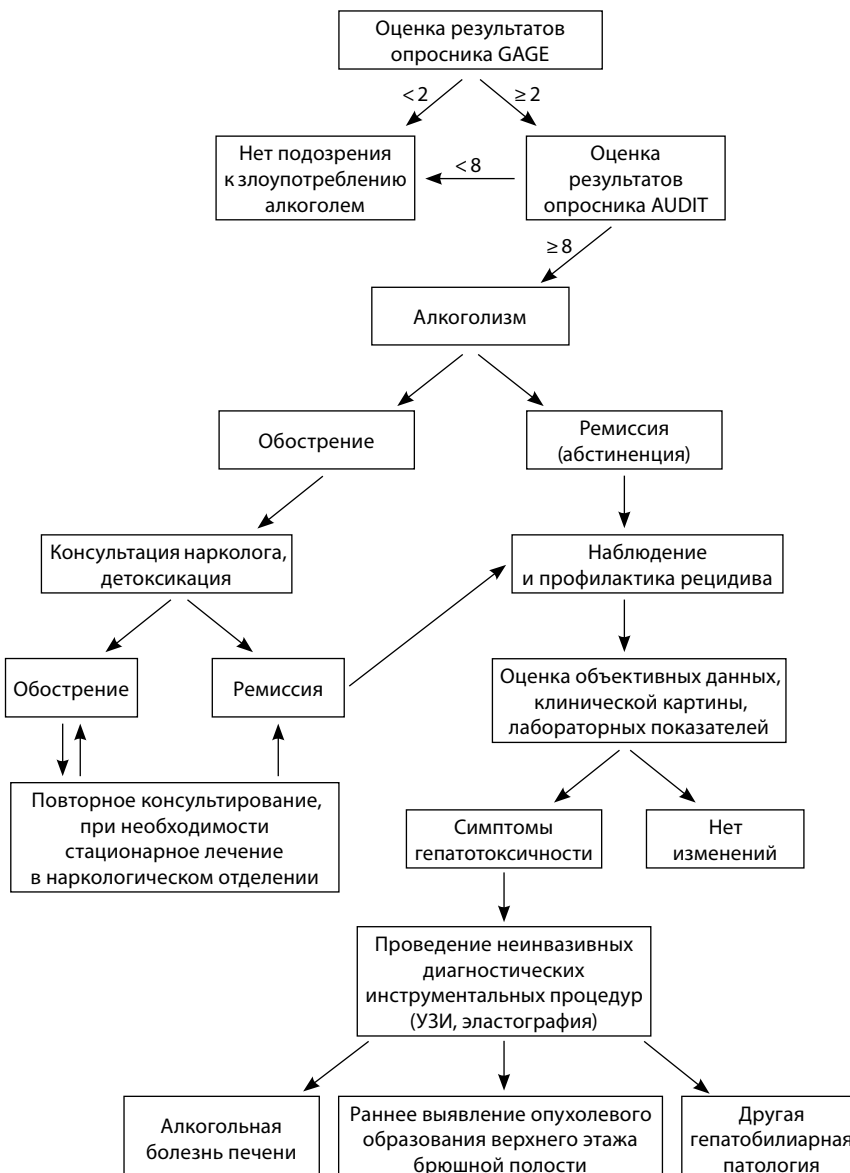
Пересмотр клинических рекомендаций – 1 раз в три года.

**Приложение А3.
Связанные документы**

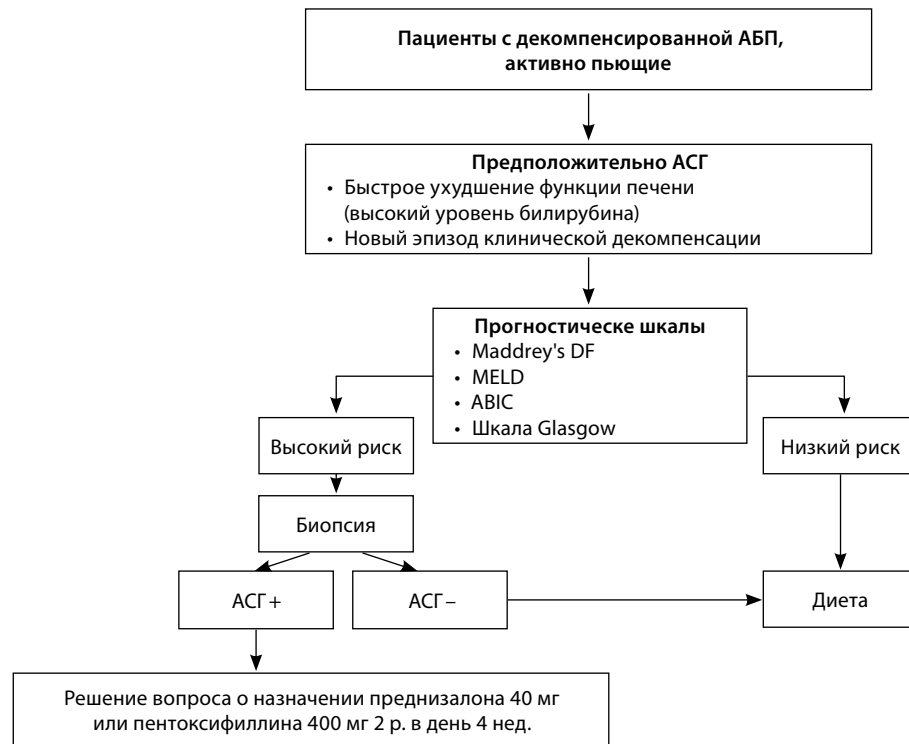
- Федеральный Закон О внесении изменений в статью 40 Федерального Закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций, принятого Государственной Думой 19 декабря 2018 г. и одобренного Советом Федерации 21 декабря 2018 г.;
- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N54588);
- Приказ от 12 ноября 2012 г. N906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N2664);
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года N203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

**Приложение Б.
Алгоритмы действий врача**

**Приложение Б1.
Алгоритм диагностики алкогольной зависимости и АБП**



Приложение Б2. Алгоритм ведения больных АБП [5]



Приложение В. Информация для пациента

Первым и обязательным условием профилактики развития алкогольной болезни печени является прекращение употребления токсических доз алкоголя, а также регулярного употребления алкоголь-содержащих напитков.

Первым и обязательным условием успешного лечения алкогольной болезни печени является полное прекращение употребления алкоголя, без чего прогрессирование заболевания неизбежно.

Рекомендуется пунктуально выполнять все рекомендации лечащего врача и сообщать ему обо всех тревожащих Вас симптомах.

Симптомы, которые могут свидетельствовать об ухудшении состояния печени: прогрессирующая, не объяснимая другими причинами, слабость, повышенная утомляемость на фоне привычных физических и психоэмоциональных нагрузок, головные боли, нарушения сна, снижение внимания

и памяти, появление подкожных гематом («синяков») без каких-либо физических воздействий, геморрагические высыпания на коже, носовые и десневые кровотечения, желтушность кожных покровов, появление или усиление кожного зуда, рвота кровью или «кофейной гущей», стул черного цвета дегтеобразной консистенции («мелена»), появление или усиление болей в верхних отделах живота, правом и/или левом подреберьях.

Во всех этих случаях необходимо посетить лечащего врача.

При отсутствии тревожащих симптомов посещения врача осуществляются в сроки, рекомендуемые врачом.

Необходимо исключить самостоятельное применение лекарственных препаратов или БАДов, это может привести к тяжелым последствиям вплоть до смертельного исхода.

Приложение Г

Приложение Г1. 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

Примечание:

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

Приложение Г2. 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?

Примечание.

Каждому положительному ответу на вопрос присваивается 1 балл; 2 набранных балла и более указывают на скрытое или явное пристрастие к алкоголю

Приложение Г3. 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 употребления алкоголя или предлагали Вам пить меньше?	Нет	–	Да, но не за последний год	–	Да, за последний год

Интерпретация результатов:

- 8 или более баллов (у женщин – 7 баллов): высокая вероятность опасного или вредного употребления алкоголя (ЧВ – 77%, СП – 76% для мужчин; ЧВ – 86%, СП – 74% для женщин) [21];
- 20 баллов и выше: признак наличия или высокого риска развития алкогольной зависимости и требует проведения дальнейшей прицельной диагностики алкогольной болезни печени (ЧВ – 84%, СП – 76% для мужчин; ЧВ – 88%, СП – 76% для женщин) [21].

Приложение Г4. Шкала Metavir

Система баллов *Metavir* была специально разработана для пациентов с гепатитом С с целью оценки степени выраженности воспаления и фиброза. Эта система предусматривает использование стадирования и градации. Степенью характеризуют активность или уровень воспаления, а стадия (фаза) дает представление о количестве фиброзной ткани или

рубцевания. Каждой степени присваивается балл на основе тяжести воспаления, обычно от 0 до 4 баллов («0» означает отсутствие воспаления, а «3» или «4» указывают на тяжелое воспаление). Так как воспаление печени является предшественником фиброза, такая количественная оценка воспаления очень важна.

Степени фиброза по шкале Metavir:

- F0 – Отсутствие фиброза.
- F1 – Фиброз без образования септ.
- F2 – Фиброз с единичными септами.
- F3 – Фиброз с множественными септами без цирроза.
- F4 – Фиброз с множественными септами с циррозом.

Стадии гистологической активности по шкале Metavir

Ступенчатые некрозы	Лобулярное воспаление	Индекс гистологической активности (ИГА)
0 (нет)	0 (нет или мягкое)	A0
	1 (умеренное)	A1
	2 (выраженное)	A2
1 (мягкие)	0, 1	A1
	2	A2
2 (умеренные)	0, 1	A2
	2	A3
3 (выраженные)	0, 1, 2	A3

Приложение Г5. Оценка степени фиброза печени по данным транзитной эластографии

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

Приложение Г5. Шкала Глазго

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

К статье

Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых (стр. 4–28)

To article

Adult Alcoholic Liver Disease (p. 4–28)

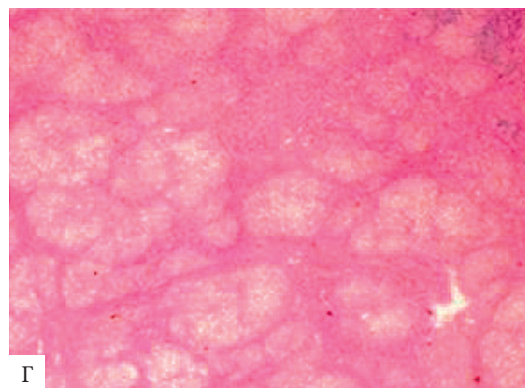
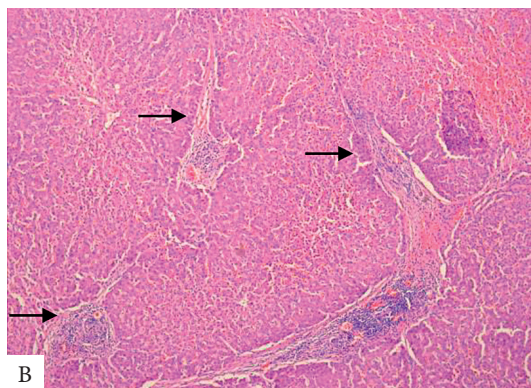
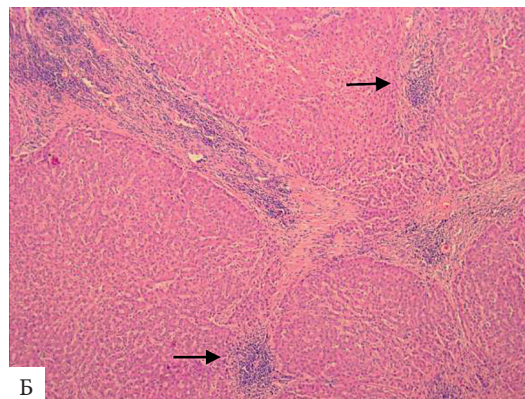
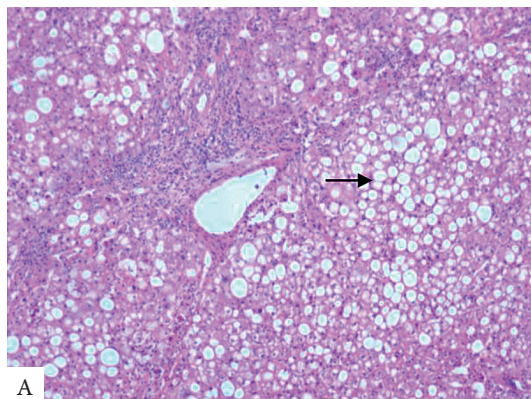


Рисунок 1.

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

- а – макро- и микровезикулярный стеатоз;
- б – баллонная дистрофия (обозначена указателем) гепатоцитов;
- в – перивенулярный (перипортальный) фиброз (отмечен указателем);
- г – цирроз печени.