

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Луньков Валерий Дмитриевич

Оптимизация прогноза пациента с алкогольной болезнью печени

14.01.28 – Гастроэнтерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Маевская Марина Викторовна

Москва – 2021

Оглавление

Оглавление.....	2
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1 Эпидемиологические данные злоупотребления алкоголем.....	11
1.2 Политика государства по снижению количества употребляемого алкоголя.....	17
1.3 Диагностика чрезмерного употребления алкоголя.....	21
1.3.1 Скрининг злоупотребления алкоголем.....	23
1.3.2 Биомаркеры злоупотребления алкоголем.....	27
1.4 Клиническое течение алкогольной болезни печени.....	30
1.4.1 Факторы прогрессирования алкогольной болезни печени.....	33
1.5 Лечение и прогноз пациента с алкогольной болезнью печени.....	37
1.6 Лечение расстройства употребления алкоголя.....	43
1.6.1 Краткая психологическая консультация.....	45
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	49
2.1 Схема включения пациентов в исследование.....	49
2.2 Дизайн исследования.....	51
2.2.1 План обследования пациентов группы активного амбулаторного наблюдения.....	51
2.2.2 Критерии постановки диагноза Алкогольная болезнь печени.....	54
2.2.3 Оценка степени тяжести заболевания и прогноза пациента.....	55
2.2.4 Программа активного амбулаторного наблюдения.....	56
2.2.5 Техника первичного краткого психологического консультирования.....	56
2.2.6 Период наблюдения.....	59
2.2.7 Контрольная группа.....	62
2.2.8. Регистрация летальных случаев.....	63
2.3 Статистическая обработка данных.....	63
Глава 3. Результаты исследования.....	65

3.1 Исходная характеристика пациентов группы активного амбулаторного наблюдения.....	66
3.2 Исходная характеристика пациентов группы контроля.....	67
3.3 Анализ приверженности пациентов программе активного амбулаторного наблюдения.....	68
3.4 Анализ приверженности пациентов абстиненции.....	70
3.5 Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с достижением и поддержанием абстиненции.....	71
3.6 Характеристика пациентов по функциональному состоянию печени.....	73
3.6.1 Пациенты группы активного амбулаторного наблюдения.....	73
3.6.2 Пациенты контрольной группы.....	75
3.7 Сравнительная характеристика функционального состояния печени пациентов группы активного амбулаторного наблюдения и пациентов группы контроля.....	77
3.8 Анализ выживаемости.....	78
3.8.1 Однофакторный и многофакторный анализ показателей, ассоциированных с выживаемостью пациентов с алкогольной болезнью печени в долгосрочном периоде.....	81
Клинический пример №1.....	82
Клинический пример №2.....	93
Глава 4. Обсуждение.....	98
Выводы.....	111
Практические рекомендации.....	112
Список сокращений и условных обозначений.....	113
Список литературы.....	114
Приложение А. Опросник AUDIT.....	129
Приложение Б. Опросник CAGE.....	132
Приложение В. Степени тяжести энцефалопатии по West Haven.....	133
Приложение Г. Классификация степени варикозного расширения вен пищевода.....	135

Приложение Д. Шкала Child-Pugh.....	136
-------------------------------------	-----

Введение

Актуальность исследования

Алкогольная болезнь печени (АБП) – клинико-морфологическое понятие, включающее в себя несколько последовательных стадий повреждения печени, развивающихся под влиянием алкоголя [3]. Начальной стадией алкоголь-индуцированного повреждения печени является стеатоз печени, который развивается у 90% людей, злоупотребляющих алкоголем. Он протекает, как правило, бессимптомно и быстро разрешается при условии соблюдения абстиненции [75]. Несмотря на такую выраженную распространенность стеатоза печени среди злоупотребляющих алкоголем людей, лишь у небольшой доли пациентов развивается алкогольный гепатит и происходит прогрессирование заболевания [120]. У 20-40% развивается различной выраженности фиброз печени, а у 8-20% из них – цирроз печени (ЦП), что сопряжено с развитием жизнеугрожающих осложнений (асцит, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, повреждения почек и бактериальные инфекции) [81] и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

За последние десятилетия произошел значительный сдвиг в понимании роли различных факторов риска в прогрессировании АБП. Помимо алкоголя, выделены генетические факторы, предрасполагающие к более тяжелому течению заболевания, факторы окружающей среды, изучен вклад различных сопутствующих и сочетанных заболеваний. Полученные знания помогут не только усовершенствовать помощь пациентам с АБП, но и улучшить их прогноз.

Прогноз пациента с АБП, как и прогноз любого хронического заболевания, можно разделить на две части: краткосрочный и долгосрочный. Краткосрочный период включает в себя время с момента манифестации или декомпенсации заболевания до 6 месяцев. После 6 месяцев начинается долгосрочный прогностический период [79]. В некоторых исследованиях, преимущественно английских авторов, принято дополнительно выделять среднесрочный период (с 3 по 6 месяц от манифестации) [25].

Краткосрочный прогноз пациента с АБП определяется функциональным состоянием печени, стадией заболевания и наличием осложнений. Для этого периода болезни разработаны специальные шкалы, определяющие прогноз пациента на основании конкретных клинико-лабораторных показателей. Основной задачей исследователей в краткосрочной перспективе является оптимизация алгоритмов лечения алкогольной болезни печени и разработка новых схем медикаментозной терапии [43].

Долгосрочный жизненный прогноз зависит прежде всего от приверженности пациента абстиненции [79]. В этом периоде основными задачами является: сокращение или полное воздержание от употребления алкоголя, предотвращение или снижение частоты срывов абстиненции, лечение алкогольной зависимости. Достижение и поддержание абстиненции – это комплексная задача, которая стоит перед системой здравоохранения и государством в целом.

Противоалкогольные меры, предпринимаемые на государственном уровне (повышение налогов на алкоголь, запрет на рекламу, повышение минимальной стоимости алкоголя и т.д.) доказали свою эффективность в тех странах, где они были приняты [98; 110]. Скоординированные действия системы здравоохранения, направленные на достижение и поддержание абстиненции, лечение зависимости от алкоголя, по своей эффективности сопоставимы с общегосударственными противоалкогольными мерами [98]. Помимо лечения зависимости, осуществляемой психиатрами и наркологами, в задачи здравоохранения должны входить скрининг на злоупотребление алкоголем, информирование о последствиях злоупотребления алкоголем и проведение кратких психологических консультаций. Данные меры являются не только профилактическими в аспекте развития алкоголь-индуцированных заболеваний. Их применение остается единственным вариантом этиотропного лечения для многих из них.

Таким образом, основным полем для исследований в области улучшения долгосрочного жизненного прогноза пациента с АБП, является совершенствование мер достижения и поддержания абстиненции.

Краткие психологические консультации, осуществляемые врачами общей практики, средним медицинским персоналом и врачами-специалистами, зарекомендовали себя как эффективный метод снижения количества употребляемого алкоголя, достижения и поддержания абстиненции [69].

Несмотря на большое количество исследований эффективности кратких психологических консультаций, работ, анализирующих целесообразность применения данной методики среди пациентов с АБП крайне мало. В основном данные исследования касаются пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, что безусловно важно, но не охватывает основной массив пациентов с АБП.

Данная проблема послужила основанием для организации настоящего клинического исследования. Возможность улучшения долгосрочного жизненного прогноза пациентов с АБП при участии врача-интерниста, увеличение доли пациентов, соблюдающих абстиненцию и длительно поддерживающих ремиссию основного заболевания, определяют актуальность настоящего исследования.

Цель научной работы:

Изучить эффективность комбинированной соматической и психологической поддержки в улучшении долгосрочного жизненного прогноза пациентов с алкогольной болезнью печени.

Задачи научной работы:

1. Провести сравнительный анализ частоты декомпенсации алкогольного цирроза печени среди пациентов группы активного амбулаторного наблюдения и группы контроля;
2. Провести сравнительный анализ динамики прогноза и степени тяжести алкогольной болезни печени среди пациентов группы активного амбулаторного наблюдения и группы контроля;

3. Провести сравнительный анализ частоты достижения и срывов абстиненции среди пациентов группы активного амбулаторного наблюдения и группы контроля;
4. Определить факторы, ассоциированные с достижением и поддержанием абстиненции;
5. Определить приверженность пациентов с алкогольной болезнью печени программе активного амбулаторного наблюдения;
6. Провести сравнительный анализ долгосрочной выживаемости среди пациентов группы активного амбулаторного наблюдения и группы контроля;
7. Определить факторы, ассоциированные с долгосрочной выживаемостью пациентов с алкогольной болезнью печени

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации доказана эффективность комбинированной соматической и психологической поддержки больного алкогольной болезнью печени в улучшении долгосрочного жизненного прогноза, путем повышения приверженности пациента к абстиненции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Основные положения настоящего исследования нашли практическое применение в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им И.М. Сеченова (директор клиники – академик РАН, профессор, д.м.н. Ивашкин В.Т.).

Материалы диссертации доложены на XXII Ежегодном Международном Конгрессе «Гепатология сегодня» (март 2017), XXIII Ежегодном Международном Конгрессе «Гепатология сегодня» (март 2018), IV Ежегодной конференции «Алкоголь, алкоголизм и последствия» (сентябрь 2016), VI Ежегодной конференции «Алкоголь, алкоголизм и последствия» (сентябрь 2018), Объединенной Европейской Гастроэнтерологической Неделе 2018 (г.Вена, Австрия).

Полученные в ходе настоящего исследования данные могут служить предпосылками для создания и реализации национальной программы по снижению смертности, обусловленной злоупотреблением алкоголем в Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Программа активного амбулаторного наблюдения, проводимая врачом-интернистом, для пациентов с алкогольной болезнью печени, обладает высокой приверженностью;
2. Частота достижения абстиненции пациентами группы активного амбулаторного наблюдения статистически значимо выше, чем в группе контроля;
3. Частота срывов абстиненции среди пациентов группы активного амбулаторного наблюдения статистически значимо ниже, чем в группе контроля;
4. В группе активного амбулаторного наблюдения отмечается статистически значимое снижение доли пациентов с декомпенсированным циррозом печени и снижение тяжести заболевания на протяжении 24 месяцев наблюдения;
5. Комбинированная психологическая и соматическая поддержка больных алкогольной болезнью печени, оказываемая врачом-интернистом на амбулаторном этапе, является фактором, независимо ассоциированным с достижением и поддержанием устойчивой абстиненции;
6. Комбинированная психологическая и соматическая поддержка больных алкогольной болезнью печени, оказываемая врачом-интернистом на амбулаторном этапе, улучшает долгосрочный прогноз пациентов.

Личное участие автора

Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, собраны, обобщены и проанализированы результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов. Лично автором осуществлялась программа активного амбулаторного наблюдения, выполнялись краткие психологические консультации, проводилась статистическая обработка результатов, подготовлены материалы к публикациям.

Объём и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 136 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 137 источников литературы (9 отечественных и 128 зарубежных авторов). Приложение состоит из 5 вложений. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами, 9 рисунками, 9 диаграммами и 2 фотографиями.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.28 – гастроэнтерология. Гастроэнтерология – область медицинской науки, занимающаяся изучением заболеваний органов пищеварительной системы. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике гастроэнтерологических заболеваний. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пункту 12.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Эпидемиологические данные злоупотребления алкоголем

По данным доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2010 г о неинфекционных заболеваниях, злоупотребление алкоголем является причиной более чем 3,3 млн смертей в год по всему миру, что составляет 5,9% от общего числа смертей от всех причин. Кроме того, с алкоголем связано около 139 млн лет потерянной трудоспособности, то есть 5,1% от общего бремени болезней и травм.

Заболеваемость и смертность от причин, связанных со злоупотреблением алкоголем, преобладает в европейском регионе. Для каждой страны существует прямая корреляция между уровнем употребления алкоголя, выраженного в литрах этанола на человека в год, и степенью вреда, которое он наносит. Среднее потребление алкоголя в мире составляет 6,2 литра этанола на человека, в европейском регионе – 10,9 л/год [132].

По данным ВОЗ, в период с 1994 г по 2014 г наблюдалось небольшое снижение общего уровня потребления алкоголя, преимущественно за счет развитых стран центрально-западного (Австрия, Бельгия, Германия, Дания, Нидерланды и Швейцария) и средиземноморского регионов Европы (Греция, Израиль, Испания, Италия, Кипр, Мальта, Португалия, Турция и Франция). В регионах центрально-восточной части Европы (Болгария, Венгрия, Латвия, Литва, Польша, Румыния, Словакия, Словения, Хорватия, Чешская Республика и Эстония) общий уровень употребления алкоголя оставался стабильным на протяжении последних 25 лет, в то время как в восточном (Российская Федерация, Беларусь, Республика Молдова и Украина) и юго-восточном (Азербайджан, Армения, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан, Туркменистан, Турция и Узбекистан) регионах Европы – вырос (Рисунок 1.) [110].

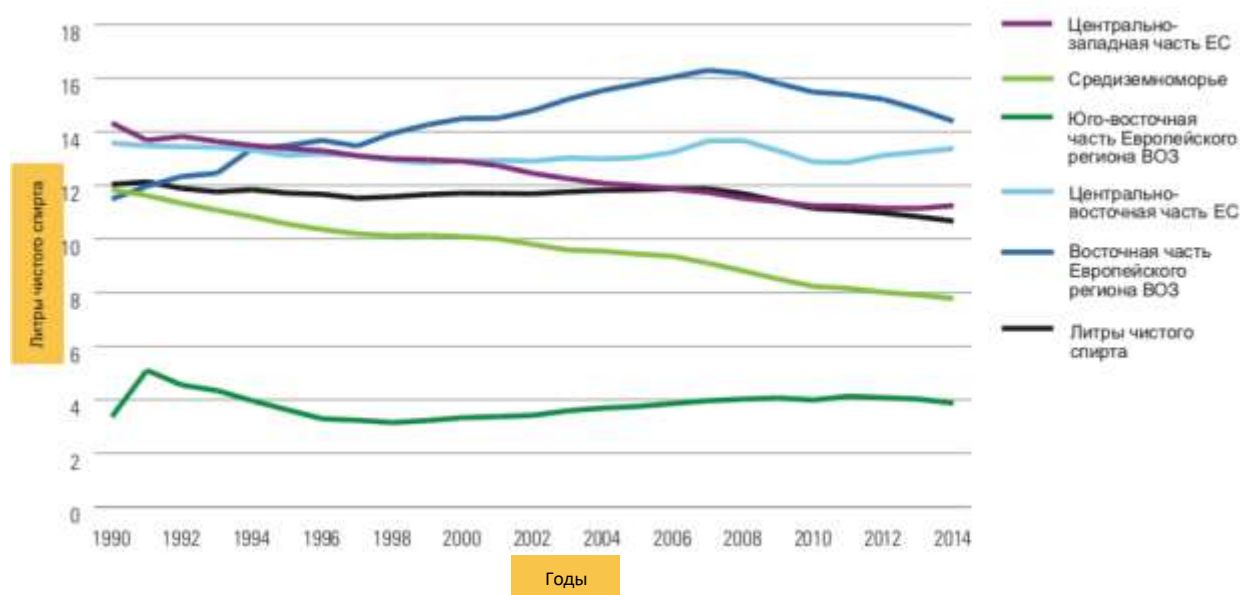


Рисунок 1 – Тенденция потребления алкоголя на душу взрослого населения в европейском регионе ВОЗ и в отдельных субрегионах (1990–2014)

Российская Федерация (РФ) является страной с самой большой численностью населения в Восточной Европе. Через 5 лет после того, как началась антиалкогольная кампания 1985 г уровень потребления алкоголя в РФ стал относительно низким: ниже среднего показателя по европейскому региону ВОЗ, чуть ниже среднего уровня стран Средиземноморья и заметно ниже среднего уровня в странах центрально-восточной части Европейского Союза. После отмены противоалкогольных мер, уровень потребления алкоголя заметно вырос и к 2007 г стал на 3 литра в год больше, чем в странах центрально-восточной части Европейского Союза, на 8 литров больше, чем в странах средиземноморского региона и на 5 литров больше, чем в европейском регионе ВОЗ, в целом. В период с 2007 по 2014 г. вновь наблюдалась положительная тенденция снижения уровня потребления алкоголя, однако оно по-прежнему несколько выше, чем в других регионах ВОЗ (Рисунок 2.).

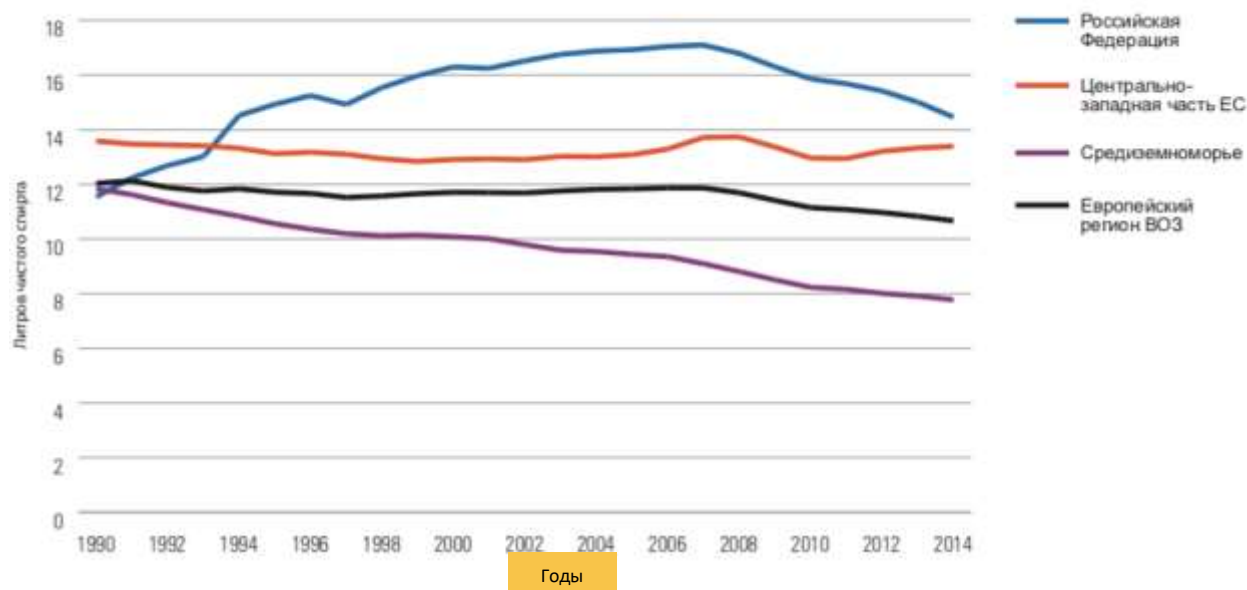


Рисунок 2 – Тенденция потребления алкоголя на душу взрослого населения в Российской Федерации и в некоторых сравниваемых с ней регионах ВОЗ (1990–2014)

Важно отметить, что несмотря на общую тенденцию уменьшения потребления алкоголя, наблюдается рост ассоциированной с ним смертности. Причина может быть в определенном стиле приема спиртного. Например, эпизодическое употребление большого количества алкоголя сопряжено с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и всех видов травматизма [110].

Алкоголь оказывает влияние на развитие и течение более чем 200 различных заболеваний. Основные причины летальных случаев, относимых на счет алкоголя, связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, новообразованиями, ЦП и всеми видами травматизма (данные 2013 г). Смертность, относимая на счет алкоголя, выросла на 22% в восточном и на 65% в юго-восточном регионах ВОЗ в период с 1990 по 2014 гг. При этом, в средиземноморском, центрально-западном и центрально-восточном регионах ВОЗ данный показатель снизился за указанный период на 27%, 25% и 15% соответственно (Рисунок 3.) [110].

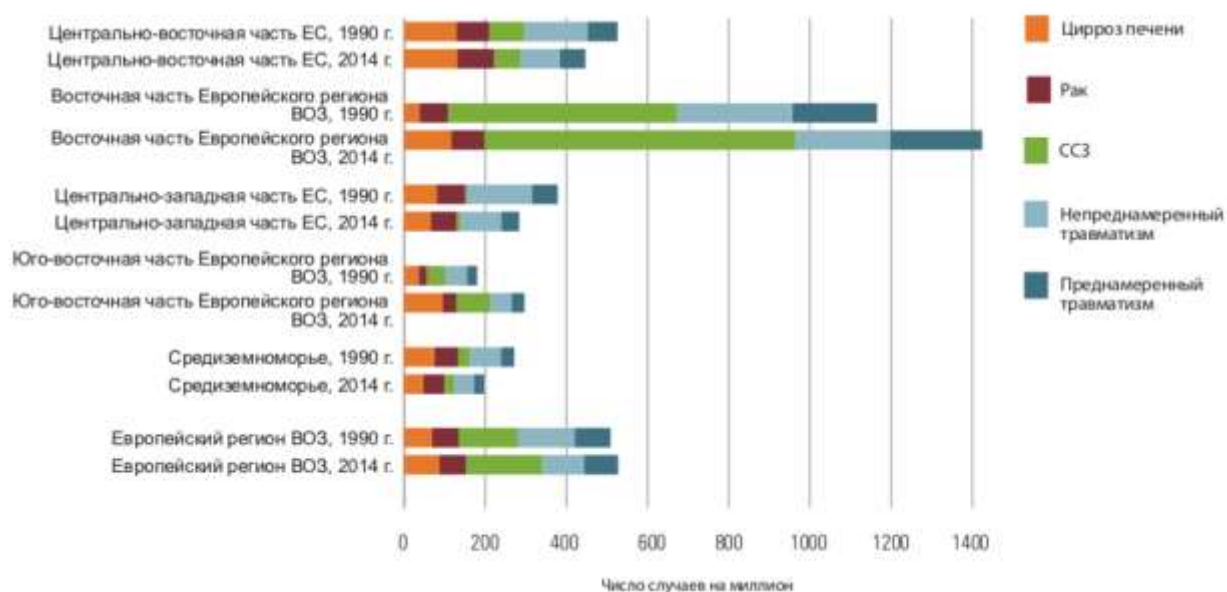


Рисунок 3 - Сравнение стандартизированного по возрасту коэффициента смертности, относимого на счет алкоголя, по основным причинам смерти в 1990 и 2014 гг. в европейском регионе ВОЗ в целом и отдельных регионах в частности

С другой стороны, при анализе причин смертности от заболеваний печени, обращает на себя внимание тот факт, что 41% составляют тяжелые формы АБП [122]. В Российской Федерации в течение последних 25 лет наблюдается рост смертности от ЦП. Данный показатель рассчитывается из двух параметров: общей смертности от ЦП и потребления алкоголя на душу населения, соответственно график смертности от алкогольного ЦП (Рисунок 4) отражает тенденцию потребления алкоголя (Рисунок 2).

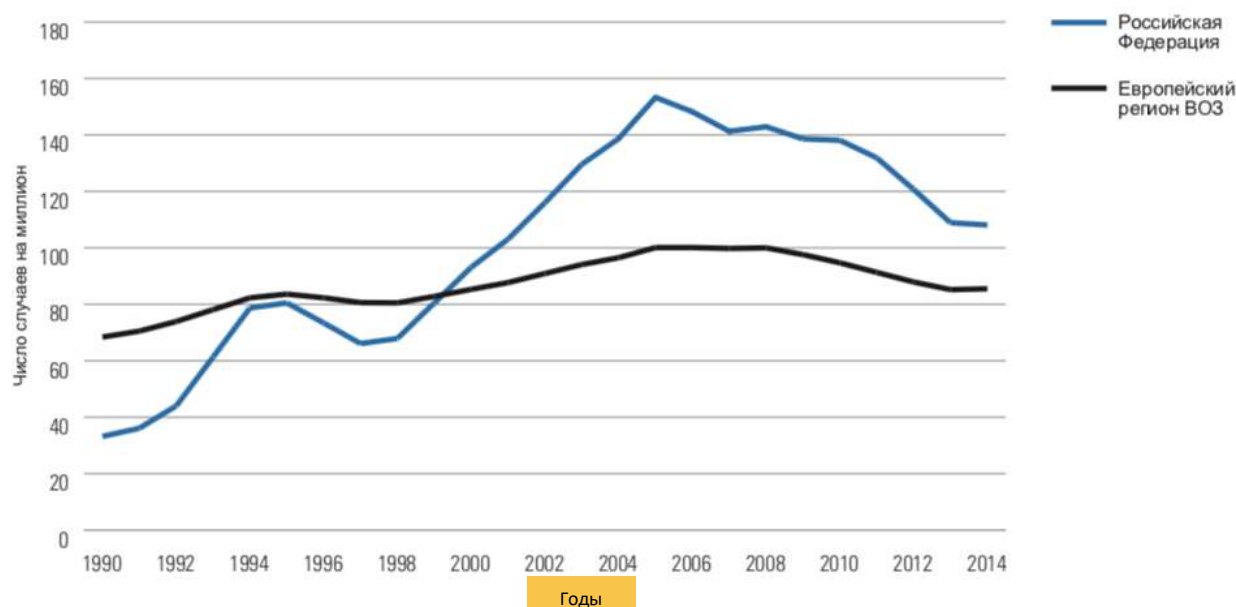


Рисунок 4 - Смертность взрослого населения от алкогольного цирроза печени в Российской Федерации 1990–2014 гг

На эти показатели оказывает влияние область проживания населения, что отражено в ежегодном отчете Федеральной службы государственной статистики за 2017 г (Таблица 1). Смертность от АБП имеет разнонаправленную тенденцию, если сравнивать городское население с сельским. В первом случае наблюдается снижение данного показателя, а во втором – наоборот, повышение. Смертность от психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя, показывает тенденцию к росту, преимущественно за счет сельского населения [2].

Таблица 1 - Смертность от алкоголь-индуцированных заболеваний, по данным Федеральной государственной службы статистики (Росстат) за 2017 г

Все население					
Причины смерти:	2012	2013	2014	2015	2016
от случайных отравлений алкоголем	10,6	10,1	10,7	10,4	9,6

Продолжение таблицы 1

от АБП	8,3	7,7	8,6	8,6	8,1
от психических и поведенческих расстройств, связанных с алкоголем	2,5	2,2	2,4	2,6	2,8
Городское население					
Причины смерти:	2012	2013	2014	2015	2016
от случайных отравлений алкоголем	9,6	9,2	9,7	9,5	8,8
от АБП	8,4	7,7	8,3	8,4	8,0
от психических и поведенческих расстройств, связанных с алкоголем	2,5	2,1	2,1	2,2	2,4
Сельское население					
Причины смерти:	2012	2013	2014	2015	2016
от случайных отравлений алкоголем	13,5	12,8	13,6	13,1	11,8
от АБП	8,0	7,8	9,5	9,2	8,5
от психических и поведенческих расстройств, связанных с алкоголем	2,7	2,5	3,1	3,5	3,8

В 2014 г. на базе клиники пропедевтики внутренних болезней было выполнено проспективное популяционное исследование, в котором приняло участие 5000 жителей города Москвы от 18 до 75 лет. Целью исследования было выяснить распространенность диффузных заболеваний печени среди людей, считающих себя здоровыми. По результатам оказалось, что 12,5% опрошенных злоупотребляли алкоголем, а вероятная зависимость (согласно данным опросников AUDIT и CAGE) наблюдалась у 5% опрошенных [4; 73].

По данным исследования, проведенного в 2016 г на базе клиники пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им И.М. Сеченова под руководством академика РАН, профессора, д.м.н. В.Т. Ивашкина и на базе ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы» под руководством профессора, д.м.н. И.Г. Бакулина, распространенность лиц, злоупотребляющих алкоголем, среди пациентов гастроэнтерологического профиля составила 49,8% (AUDIT-C > 12 баллов), лиц с возможной алкогольной зависимостью (CAGE > 2 баллов) – 45,3% [7].

Таким образом, злоупотребление алкоголем является важной проблемой для здравоохранения, для решения которой необходим комплексный подход с участием государства и врачебного сообщества.

1.2 Политика государства по снижению количества употребляемого алкоголя

В политике государства по снижению уровня употребления алкогольных напитков наиболее действенными и экономически оправданными методами служат: повышение налога на алкоголь (в тех регионах, в которых уровень незарегистрированного употребления алкоголя невысок), ограничения продажи алкоголя и запреты на рекламу [56].

Снижение доступности алкоголя значительно снижает смертность от АБП [122]. По данным мета-анализа 112 работ (1003 участника), посвященных эффекту ценовой политики и налогообложения на продажи и употребление алкоголя, выявлено, что повышение стоимости алкогольных напитков приводит к

статистически значимому снижению продаж алкоголя и, как следствие, снижает общее потребление алкоголя [129]. В другой статье Wagenaar A. и соавт., проанализировали эффект ценовой политики и налогообложения на заболеваемость и смертность от алкоголь-индуцированных заболеваний. По результатам этого исследования, после повышения минимальной цены на алкоголь, наблюдалось статистически значимое снижение количества заболеваний и травм, связанных с алкоголем, включая насилие, убийства, суициды, дорожно-транспортные происшествия, а также заболевания, передающиеся половым путем и употребление психоактивных веществ. Кроме того, авторами было рассчитано, что повышение налогов на алкоголь в 2 раза приведет к снижению смертности от алкоголя на 35%, дорожно-транспортных происшествий на 11%, заболеваемости от инфекций, передающихся половым путем на 6%, насилия на 2% и убийств на 1,6% [128].

В СССР эффективность государственного регулирования была продемонстрирована во время антиалкогольной компании 1985 – 1987 гг. В начале 80-х годов смертность от алкоголь-индуцированных заболеваний в СССР составляла 32% от общей смертности. За время действия компании употребление алкоголя снизилось с 14,2 л/чел (1984) до 10,5 л/чел (1986), смертность снизилась с 1161,6 до 1054 на 100 тыс населения в год. По оценкам исследователей, в период 1986 по 1991 г было спасено около 1,2 млн жизней, что составляет 11,4% от прогнозируемого числа смертей [96].

В 2010 г ВОЗ выделила 10 приоритетных направлений для воздействия с целью снижения вредных последствий злоупотребления алкоголем. В их число, помимо вышеуказанных ограничительных мер со стороны государства, вошли определенные задачи для здравоохранения и социальных служб.

Основные задачи системы национального здравоохранения — это профилактика злоупотребления алкоголем и лечение зависимости. Для реализации поставленных задач наиболее эффективными мерами служат краткие психологические консультации (КПК) и комбинация когнитивно-поведенческой терапии с медикаментозным лечением (в случае зависимости от алкоголя) [107].

КПК применяются во многих странах с высоко развитой системой здравоохранения как на уровне стационарных и амбулаторных лечебно-профилактических учреждений, так и на уровне различных звеньев социальной защиты населения. Врачи общей практики и семейные врачи, как правило, занимают ключевое положение в данной системе профилактической помощи, оказываясь во многих случаях первым лицом, с которым контактирует пациент при обращении в лечебно-профилактическое учреждение. В США министерство здравоохранения поддерживает и содействует внедрению КПК на уровне первичного звена здравоохранения, проводя обучение сотрудников и предоставляя ресурсы для реализации данной задачи (дополнительные материалы для пациента, опросники и алгоритмы для врачей, дополнительное время на приеме). Кроме того, КПК входят в программу страхования пациентов [107].

В Великобритании в 2012 - 2013 гг национальная служба здравоохранения доплачивала врачам по 2,38 фунта стерлингов за одного пациента, с которым был проведен скрининг и КПК. Это привело к значительному росту доли скринированного населения и выявления лиц с алкоголь-индуцированными расстройствами [61].

В 2015 г организация экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) опубликовала сравнительный анализ эффективности противоалкогольных мер в 3-х странах содружества: Канада, Чешская республика и Германия. По данным отчета, наиболее эффективными мерами являлись повышение налогов на алкогольную продукцию и КПК (Рисунок 5). Снижение доли злоупотребляющих алкоголем людей было в большей степени индуцировано налоговыми мерами; снижение количества людей, употребляющих алкоголь эпизодически в больших количествах - рекламными ограничениями, а снижение доли зависимых от алкоголя людей – КПК [107].

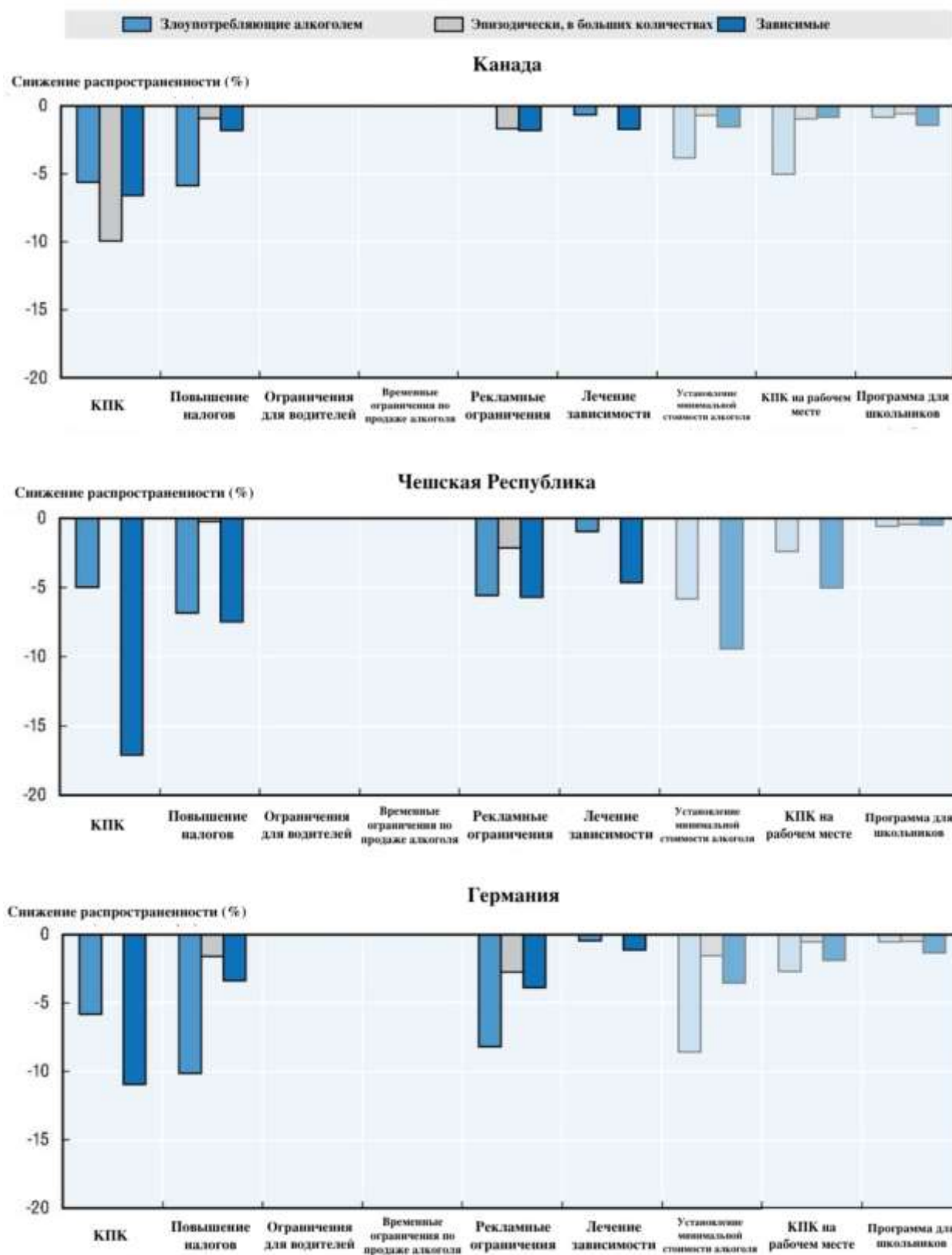


Рисунок 5 - Снижение распространенности злоупотребления алкоголем под воздействием различных противоалкогольных мер

Кроме снижения доли пациентов, злоупотребляющих алкоголем и зависимых, важным показателем эффективности противоалкогольных мер является снижение количества лет нетрудоспособности, приобретенных по причине злоупотребления алкоголем (disability-adjusted life year – DALY). По данным того же анализа, наибольшее положительное влияние на данный показатель во всех трех странах оказывало проведение КПК. Более того, если сравнить эффективность всех ограничительных мер государства в целом, с мерами, осуществляемыми национальным здравоохранением сравниваемых стран (КПК и лечение зависимости), то они окажутся сопоставимыми. Самой эффективной мерой по снижению заболеваемости и травматизма среди трудоспособного населения также оказалось широкое применение КПК [107].

1.3 Диагностика чрезмерного употребления алкоголя

Согласно определению ВОЗ, алкоголь является причиной более чем 200 различных заболеваний [133]. Одной из основных задач здравоохранения является установление безопасного порога для употребления алкоголя. Одним из самых распространенных доводов о существовании безопасных доз алкоголя, являются исследования, посвященные кардиопротективному действию небольших доз алкоголя, иллюстрируемые с помощью известной U-кривой [86]. Однако, в 2000 г Corrao G. и соавт. был проведен мета-анализ 51 работы, посвященной данной тематике, который доказал существование значимой гетерогенности результатов этих работ и предостерег от содержащихся в них обобщений [41]. Кроме того, для большинства заболеваний, например рака молочной железы, существует линейная дозозависимая связь, которая начинается с нуля [34].

Несмотря на тот факт, что алкоголь безусловно является фактором риска развития ЦП, длительное время не было установлено является ли эта связь линейной или пороговой. В 2010 мета-анализ Rehm J. и соавт. подтвердил линейную дозозависимую связь между алкоголем и риском развития ЦП и

пороговую связь между алкоголем и риском развития летального исхода от ЦП [103].

Тем не менее, для того чтобы можно было дать объективную оценку уровню потребления алкоголя конкретного пациента, вне зависимости от крепости алкогольного напитка, экспертами было принято решение ввести термин «стандартная доза алкоголя», за единицу которой принято 10 г этанола. По рекомендации ВОЗ, употребление более 2 стандартных доз (СтД) алкоголя в день для женщин и более 3 СтД в день для мужчин является превышением условных пороговых значений. Употребление более 7 СтД для женщин и более 14 СтД для мужчин в неделю приводит к повышенному риску развития АБП [27; 30].

Существуют и некоторые национальные особенности кодификации СтД алкоголя. Например, в Великобритании за 1 СтД принято считать 8 г этанола, а в США – 14 г этанола. Российское общество по изучению печени рекомендует придерживаться европейских рекомендаций, определяющих 1 СтД как 10 г этанола и пороговые значения для мужчин 40 г/сут и 20 г/сут для женщин [3].

Для расчета количества СтД в алкогольном напитке необходимо воспользоваться формулой: $\text{СтД} = (\text{крепость (\%об)} \times \text{объем (мл)} \times \text{n (раз в неделю)}) / 1275$ (для расчета суточной дозы $\text{n}=1$). Пример: если пациент употребляет в день 2 кружки светлого пива, объемом 500 мл каждая, то в пересчете на этанол получается $((5\% \times 1000 \text{ мл} \times 1)/1275)$ примерно 4 СтД алкоголя или 40 г этанола.

Помимо расчета СтД, важное значение имеет характер употребления алкоголя. Тяжелым эпизодическим употреблением алкоголя называют употребление более 60 г этанола за один алкогольный эпизод [102]. При этом данный тип употребления алкоголя следует отличать от компульсивного употребления алкоголя (в англоязычной версии «binge drinking»), которое характеризуется употреблением более 4 СтД для женщин и более 5 СтД для мужчин менее чем за 2 часа [48].

В исследовании, проведенном Askgaard G. и соавт. было показано, что ежедневное употребление алкоголя является самым мощным индуктором

формирования ЦП [23], в то же время в исследовании Aberg F. и соавт. показано, что компульсивное употребление алкоголя является ведущим фактором риска АБП вне зависимости от среднего употребления алкоголя [11]. Таким образом, необходимы дальнейшие сравнительные исследования характера употребления алкоголя с большой выборкой, которые помогут выделить дополнительный фактор риска развития тяжелых форм АБП и объяснить разность в заболеваемости и смертности от АБП в различных странах.

1.3.1 Скрининг злоупотребления алкоголем

Пациенты с тяжелыми формами АБП, госпитализируемые в связи с развитием какого-либо алкоголь-индуцированного осложнения, как правило, имеют длительную историю многократных госпитализаций в различные профильные и непрофильные лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ). Многие из этих госпитализаций являются, по сути, упущенными возможностями для вмешательства с целью снижения употребления алкоголя. Справиться с этой проблемой поможет только тотальный скрининг на злоупотребление алкоголем во всех ЛПУ. Эффективность такого подхода была продемонстрирована в исследовании Atkinson S.R. и соавт., в котором в течение 3-х лет проводился скрининг всех пациентов, поступивших в скорпомощной стационар. По результатам скрининга, 2,3% пациентов были классифицированы как «пациенты с повышенным риском» и 4% как пациенты с высоким риском алкоголь-индуцированных расстройств, согласно опроснику AUDIT. После выявления злоупотребляющих алкоголем лиц, с ними проводились либо КПК, либо работа со специалистом по зависимости. Большинство пациентов с «высоким риском» поступали в стационар не первый раз по поводу психического расстройства, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, отравления или заболевания печени. Таким образом, введение процедуры тотального скрининга позволила выделить группу часто госпитализируемых пациентов и оказать им квалифицированную медицинскую помощь [131].

Универсальным инструментом для скрининга является опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test), разработанный 1982 г ВОЗ (Приложение 1) [122]. Тест AUDIT состоит из 10 вопросов, сгруппированных по трем основным категориям: первые 3 вопроса дают представление о количестве употребляемого алкоголя, вопросы с 4 по 6 - о характера потребления алкоголя, с 7 по 10 – о неблагоприятных последствиях употребления алкоголя. На каждый вопрос предлагается несколько вариантов ответа, каждый из которых оценивается в баллах от 0 до 4. Таким образом, максимальное количество баллов, которое можно набрать по опроснику AUDIT – 40. Разработка и валидизация теста проводилась группой исследователей в 6 странах (Австралия, Болгария, Кения, Мексика, Норвегия, США), с определением пороговых значений по результатам ROC-анализа и расчетом показателей чувствительности и специфичности. На основании проведенного исследования, был определен порог ≥ 8 баллов, обладающий 92% чувствительностью и 94% специфичностью в определении лиц, злоупотребляющих алкоголем с последствиями для здоровья [108]. ВОЗ предложена следующая интерпретация результатов опросника AUDIT [26]:

- 8-15 баллов – зона риска развития проблем, связанных с употреблением алкоголя;
- 16-19 баллов – употребление алкоголя с вредными последствиями;
- более 20 баллов – вероятная зависимость.

Для ежедневного использования в условиях дефицита времени предложена сокращенная версия данного опросника – AUDIT-C. Она состоит из первых трех вопросов полного варианта, обладает меньшей чувствительностью и специфичностью, но отнимает меньшее количество времени [115]. Максимальное количество баллов, которое можно набрать по данному опроснику – 12. Тест считается положительным, если мужчина набирает более 4 баллов, а женщина более 3 баллов. В этом случае можно сделать предположение о злоупотреблении алкоголем и перейти к заполнению полной версии опросника AUDIT. Чувствительность и специфичность данных пороговых значений отличается в

зависимости от пола пациента. Для мужчин эти показатели равны 86% и 72%, соответственно [35], для женщин 66% и 94%, соответственно [33].

В настоящее время опросник CAGE (Приложение 2) не входит в профессиональные рекомендации по скринингу злоупотребления алкоголем. Однако, он может быть использован в качестве дополнительного инструмента выявления возможной зависимости от алкоголя. Недостатком этого опросника является формулировка вопросов, подразумевающая изучение опыта употребления алкоголя без привязки к настоящей ситуации. Таким образом, положительно отвечая на вопрос, пациент делится опытом «когда-либо» существовавшей проблемы с алкоголем [33]. Кроме того, опросник CAGE уступает опроснику AUDIT в выявлении лиц, злоупотребляющих алкоголем в больших количествах (heavy drinkers) [13] и обладает меньшей чувствительностью и специфичностью в диагностике злоупотребляющих алкоголем лиц, включая зависимых (53% и 93%, соответственно) [33; 53]. По данным исследования, проведенного Маевской М.В. с соавт., среди пациентов двух гастроэнтерологических стационаров, чувствительность опросников AUDIT и CAGE в выявлении лиц, злоупотребляющих алкоголем, составила 63% и 56%, соответственно, специфичность – 80% и 89%, соответственно [7].

Несмотря на то, что установление диагноза «алкогольная зависимость» является прерогативой врача психиатра/нарколога, скрининг на вероятную зависимость от алкоголя должны выполнять все врачи. Для диагностики алкогольной зависимости используются критерии МКБ-10 и DSM-V. В последней классификации DSM-V, вводится термин «расстройство употребления алкоголя» (Alcohol Use Disorder) – понятие, объединяющее под собой и чрезмерное употребление алкоголя и алкогольную зависимость [3; 8].

Расстройство употребления алкоголя определяется как проблемное употребление, приводящее к клинически значимым последствиям, что проявляется по меньшей мере двумя из следующих признаков, наблюдающихся в течение 12 месяцев:

1. частое употребление алкоголя в больших количествах или дольше, чем предполагалось;
2. постоянное желание или неудачные попытки прекратить или контролировать прием алкоголя;
3. затрата значительного количества времени на поиск и употребление алкоголя или на то, чтобы прийти в себя после его действия;
4. тяга (крейвинг), т.е. сильное желание или влечение к употреблению алкоголя;
5. повторяющееся употребление алкоголя, приводящее к невыполнению основных обязательств на работе, в школе или дома;
6. продолжение употребления, несмотря на постоянные или периодические социальные либо межличностные проблемы, вызываемые или усугубляемые алкоголем;
7. отказ от важных социальных и профессиональных видов деятельности или развлечений либо их сокращение в связи с употреблением алкоголя;
8. повторное употребление алкоголя в ситуациях, когда это может быть физически опасным;
9. продолжение употребления, несмотря на четкое представление о постоянных или периодических физических либо психологических проблемах, вызываемых или усугубляемых алкоголем;
10. толерантность, определяемая любым из следующих признаков:
 - А. необходимость значительного увеличения дозы для достижения опьянения или желаемых эффектов;
 - В. значительное уменьшение эффекта алкоголя при продолжении употребления в прежней дозе;
11. состояние отмены алкоголя, проявляющееся любым из следующих явлений:
 - А. характерный синдром отмены алкоголя;
 - В. употребление алкоголя либо близких по действию веществ (например, бензодиазепины) для того, чтобы облегчить или избежать симптомов отмены.

Тяжесть расстройства употребления алкоголя оценивается в зависимости от количества обнаруженных признаков из приведенного выше перечня в соответствии со следующей градацией:

- отсутствие расстройства: 0 или 1 признак;
- легкое расстройство: 2—3 признака;
- расстройство средней тяжести: 4—5 признаков;
- тяжелое расстройство: 6 и более признаков [8].

Использование термина «расстройство употребления алкоголя» позволяет избегать в повседневной клинической практике определений «алкоголик» и «алкоголизм» для описания лиц, злоупотребляющих алкоголем, что снижает бремя стигматизации больных.

1.3.2 Биомаркеры злоупотребления алкоголем

Определение этанола или его метаболитов в крови входят в состав неинвазивной диагностики чрезмерного употребления алкоголя. Пик концентрации этанола в крови наступает через 1-2 часа после его употребления. Продолжительность диагностического окна определения этанола в крови зависит от объема выпитого алкоголя. Скорость выведения этанола у здорового человека составляет 0,15 г/л/ч и может повышаться в 1,5 раза у лиц, злоупотребляющих алкоголем в больших количествах. Соотношение между уровнем этанола во выдыхаемом воздухе и в крови легло в основу алкогольного скрининга водителей. Это соотношение варьирует в разных странах и составляет в среднем 2100:1. Диагностическое окно метода определения этанола в выдыхаемом воздухе зависит от объема выпитого алкоголя, средняя скорость выведения составляет 0,065 мг/л/ч. Отношение концентрации этанола в моче к концентрации в крови составляет 1,3:1.

Определение уровня этанола крови, моче и выдыхаемом воздухе можно использовать в качестве быстрого и удобного теста для определения недавнего

употребления алкоголя, однако их применение ограничено временными рамками и не подходит для контроля абстиненции у лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем. С этой целью используются, не прямые биомаркеры: карбогидрат-дефицитный трансферрин (КДТ), АЛТ, АСТ, ГГТ и средний объем эритроцитов (MCV). Недостатком этих биомаркеров является низкая чувствительность и невозможность оценить количество употребляемого алкоголя.

КДТ повышается при употреблении 50-80 г этанола в день на протяжении более чем 1-2 недель и остается повышенным на протяжении 2-х недель. Таким образом, этот биомаркер может быть использован только для диагностики недавнего чрезмерного употребления алкоголя [36]. Использование этого маркера в качестве контроля абстиненции вызывает сомнение, поскольку он не способен выявить пациентов, злоупотребляющих алкоголем эпизодически, в небольших количествах. Кроме того, пациент может прекратить употребление алкоголя за 2 недели до определения КДТ и тест окажется отрицательным. В связи с этим, экспертами трансплантологических центров в настоящее время обсуждается вопрос о переходе на прямой биомаркер употребления алкоголя – этилглюкуронид мочи [122]. Чувствительность КДТ колеблется, по данным разных исследователей, от 25% до 84%, специфичность – от 70 до 98% [21; 49; 64]. Такой разброс показателей чувствительности и специфичности говорит о необходимости валидации данного показателя в различных популяциях больных. Использование этого показателя у пациентов с ЦП ограничено частыми ложноотрицательными результатами, что затрудняет его использование у данной группы больных [20; 97].

Более доступными в клинической практике биомаркерами употребления алкоголя являются показатели клинического и биохимического анализа крови: АЛТ, АСТ, ГГТ и MCV. Однако, они обладают невысокой чувствительностью и специфичностью. Ни один из этих маркеров по отдельности не позволят провести точный дифференциальный диагноз заболевания печени [122].

Чувствительно и специфичность ГГТ в качестве маркера злоупотребления алкоголя, по данным разных исследований, составляет 42-86% и 40-84%,

соответственно. По мере прогрессирования АБП и развития ЦП, специфичность данного показателя снижается [101]. То же самое можно сказать об АСТ, обладающее чувствительностью 43% - 68% и специфичностью 56% - 95%, в определении хронического злоупотребления алкоголем. Коэффициент Де Ритиса (отношение АСТ к АЛТ) >1 применим в качестве диагностики ранних форм АБП и теряет свою значимость на поздних стадиях АБП (выраженный фиброз и ЦП).

MCV также сложно назвать точным методом диагностики чрезмерного употребления алкоголя, поскольку в большинстве исследований, этот показатель обладает низкой чувствительностью 24-75%. Специфичность MCV составляет 56-96%. К повышению этого показателя также может привести дефицит фолиевой кислоты и витамина B₁₂, а также некоторые заболевания крови [122]. Тем не менее, сочетание различных непрямым биомаркеров, в частности КДТ+ГГТ+MCV, увеличивает суммарную чувствительность и специфичность до 88% и 95%, соответственно [124].

К прямым биомаркерам употребления алкоголя относят этилглюкуронид (EtG), этилсульфат (EtS), фосфатидилэтанол (PEth) и этиловые эфиры жирных кислот (ЭЭЖК). Они являются прямыми продуктами неоксидативного метаболизма этанола и обладают большей специфичностью, по сравнению с непрямыми маркерами. Кроме того, неоспоримым преимуществом, даже перед прямым определением этанола в биологических жидкостях, является более продолжительное диагностическое окно данных методик [36].

Среди перечисленных биомаркеров следует выделить определение этилглюкуронида в моче. Этот биомаркер используется во многих странах для контроля абстиненции у лиц, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. Этилглюкуронид мочи определяется в течение 80 часов после употребления алкоголя. Для скрининга рекомендуется использовать иммунологический метод определения, а в случае положительного результата проводить повторное исследование с помощью хроматографии и спектрометрии [134]. Важным преимуществом этого биомаркера является отсутствие диагностических погрешностей у пациентов с ЦП. Чувствительность и специфичность этого

метода у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, составляет 89% и 99%, соответственно [117].

1.4 Клиническое течение алкогольной болезни печени

Алкоголь-индуцированное поражение печени включает в себя ряд последовательных стадий клинко-морфологических изменений, которые могут привести к развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений (Рисунок 6).

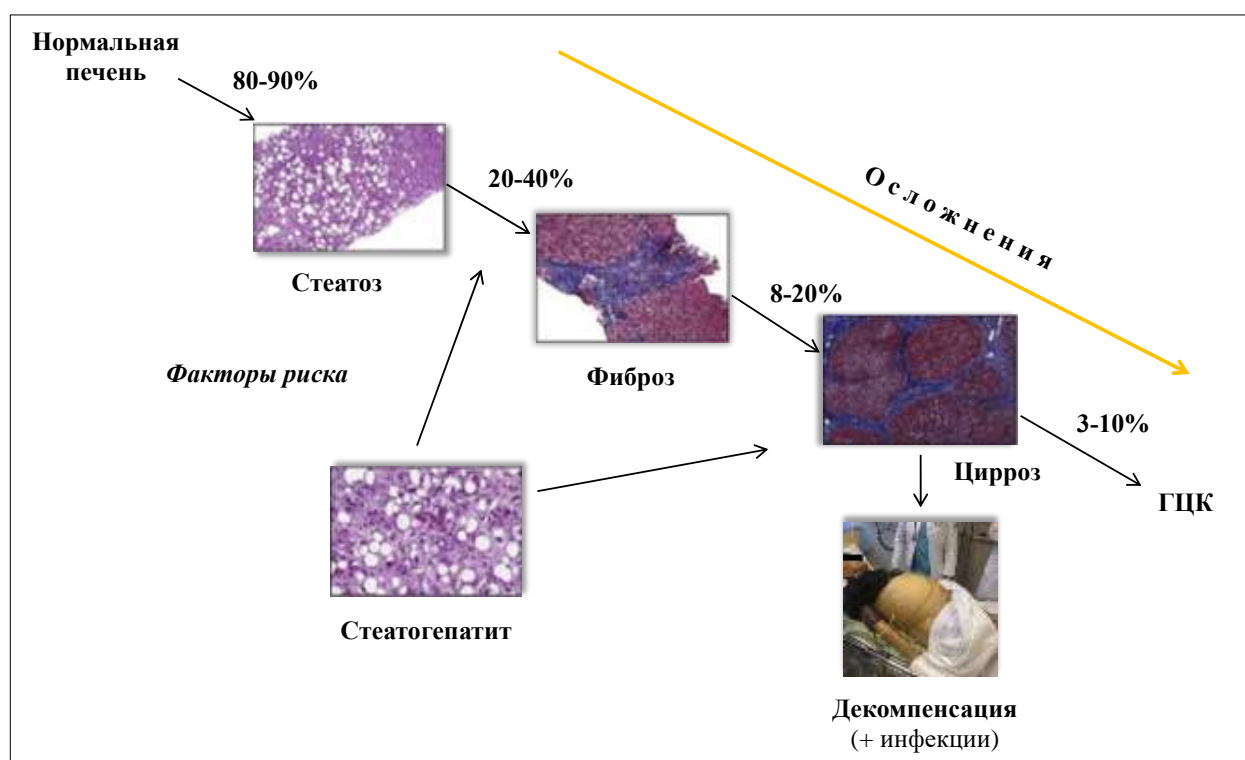


Рисунок 6 – Естественное течение алкогольной болезни печени

Начальной стадией АБП является стеатоз. Он развивается у 90% людей, злоупотребляющих алкоголем, и может регрессировать при условии соблюдения абстиненции. Стеатоз печени характеризуется отложением в гепатоцитах жировых капель, содержащих преимущественно триглицериды, фосфолипиды и эфиры холестерина. Клинические проявления на данной стадии заболевания, как правило, отсутствуют или носят неспецифический характер: снижение аппетита, ощущение дискомфорта после еды, тупая боль в правом подреберье. Функция печени не нарушена. В биохимическом анализе крови могут наблюдаться

повышение уровня ГГТ, незначительное повышение активности АСТ, коэффициент Де Ритиса >1 . При пальпации печень может быть увеличена, с гладкой поверхностью и закругленным краем. При УЗИ обнаруживают характерную гиперэхогенную структуру печени. Печень при стеатозе плохо поглощает рентгеновское излучение, что проявляется в снижении ее рентгенологической плотности при компьютерной томографии до 30 единиц Хаунсфилда и ниже [3].

При продолжении употребления алкоголя, у 20-40% пациентов происходит дальнейшее прогрессирование заболевания с развитием алкогольного гепатита, фиброза и, в конечном итоге, ЦП [57].

Алкогольный гепатит характеризуется прогрессирующим воспалительно-дистрофическим поражением печени, которое может развиваться на любой стадии АБП, чаще — на фоне стеатоза, иногда — на фоне уже сформировавшегося ЦП, при длительном систематическом употреблении этанола в токсических дозах. Гистологически, алкогольный гепатит характеризуется балонной дистрофией гепатоцитов, стеатозом и полиморфноядерной инфильтрацией паренхимы, фокальным некрозом [82]. Клиническая картина алкогольного гепатита проявляется, в основном, признаками печеночной недостаточности, ведущим из которых является прогрессирующая желтуха. Часто желтухе сопутствуют лихорадка (с инфекцией или без), недомогание, потеря аппетита и дефицит питания, боль в правом подреберье. Нередко присутствуют и другие признаки печеночной недостаточности: энцефалопатия, асцит, отеки, петехии и кровоточивость слизистых. При осмотре нередко обнаруживают стигмы длительного злоупотребления алкоголем: «*facies alcoholica*», яркие телеангиэктазии, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, увеличение околоушных слюнных желез, атрофия мышц плечевого пояса [3]. В лабораторных показателях можно обнаружить признаки системного воспалительного ответа: нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка, увеличение СОЭ; диспротеинемию, повышение уровня фибриногена и ферритина; воспалительную реакцию со стороны паренхимы печени: повышение активности

АСТ, АЛТ, билирубина (обычно за счет обеих фракций), коэффициент Де Ритиса ≥ 1 ; признаки печеночной недостаточности: снижение уровня сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО).

В исследовании с парными биопсиями Mathurin P. и соавт. показано, что у людей, злоупотребляющих алкоголем, стеатоз печени и стеатогепатит являются независимыми факторами риска формирования фиброза печени [88]. По данным Датского национального регистра, стеатогепатит является независимым фактором риска развития ЦП в течение 5 лет (ОР = 16%, 95% ДИ 7,8–26,8%). Наличие стеатоза печени также является фактором риска ЦП, но в меньшей степени (ОР = 6,9%; 95% ДИ 3,4–12,2%) [46].

Алкогольный ЦП характеризуется формированием фиброзных септ, узлов регенерации и нарушением синусоидального кровотока. В случае компенсации функции печени, самочувствие больных может оставаться удовлетворительным. Ряд пациентов предъявляют жалобы на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, боль и ощущение тяжести в области правого подреберья [3]. При декомпенсации функции печени присоединяются проявления печеночной недостаточности и портальной гипертензии: желтуха, энцефалопатия, кровотечения из ВРВП, инфекции, гепаторенальный синдром, трофологическая недостаточность [122]. При объективном осмотре обнаруживают стигмы длительного злоупотребления алкоголем (контрактура Дюпюитрена, увеличение околоушных слюнных желез и др.), телеангиоэктазии, гинекомастия, расширение вен передней брюшной стенки, спленомегалия, асцит, периферические отеки. При лабораторном исследовании выявляют изменения, характерные для печеночной недостаточности. Результаты инструментального обследования подтверждают наличие портальной гипертензии и ЦП. На данной стадии АБП часто отмечается полиорганность поражения: алкогольная полинейропатия, панкреатит, кардиомиопатия и т.д. [3].

Пациенты с АБП находятся в группе риска развития ГЦК [5]. По результатам исследования Мансево А. и соавт., риск развития ГЦК у пациентов с

ЦП класса А и В по Child-Pugh составляет 2,6% [84]. По данным Датского национального регистра, риск развития рака любой локализации у пациентов с алкогольным ЦП выше в 3 раза (ОШ 2,94; 95% ДИ 2,70–3,19). В большинстве случаев речь идет о ГЦК и орофарингеальном раке [67]. В исследовании Sahlman P. и соавт., показано, что у людей с АБП риск развития рака желудка повышен в 2,76 раз, поджелудочной железы – в 3,71 раз, почки – в 2,69 раз, глотки – в 9,25 раз и гортани – в 5,2 раза [104]. Согласно мета-анализу Heckley G.A. и соавт., риск развития ГЦК снижается на 6-7% в год при соблюдении абстиненции [63], однако, регулярный скрининг ГЦК все равно необходим [52].

1.4.1 Факторы прогрессирования алкогольной болезни печени

Прогрессирование АБП происходит под влиянием различных факторов организма человека и окружающей среды. Внешние факторы включают в себя вид и объем употребляемого алкоголя, характер его употребления, курение и питание (например, употребление кофе).

В популяционном исследовании с 20-ти летним периодом наблюдения, курение более 1 пачки сигарет в день приводило к увеличению риска прогрессирования АБП в 3 раза, по сравнению с некурящими, при условии равного количества и характера употребления алкоголя [45]. Противоположный эффект на риск формирования ЦП оказывает кофе. По данным мета-анализа, употребление более 2 чашек кофе в день, при прочих равных условиях, снижает риск развития алкогольного ЦП в 2 раза (ОР = 0,62; 95% ДИ 0,51–0,73) [70].

Помимо дозозависимого эффекта алкоголя на развитие продвинутых стадий алкогольного фиброза и ЦП, важное влияние на прогрессирование АБП оказывает тип алкогольного напитка и характера его употребления. Было доказано, что при употреблении красного вина, риск развития алкогольного ЦП ниже, чем при употреблении других типов алкоголя (ОР = 0,3) [24; 28]. По результатам исследования «Dionysos», проведенном в северной Италии, обнаружено, что употребление алкоголя без еды и употребление более 1 типа алкогольных напитков, повышает риск развития ЦП [30]. Частота употребления алкоголя также

оказывает значимое влияние на риск прогрессирования АБП. В проспективном когортном исследовании Sandahl T.D и соавт., риск развития алкогольного ЦП был повышен у ежедневно употребляющих алкоголь людей (ОШ 3,65; 95% ДИ 2,39–5,55) по сравнению с теми, кто употреблял алкоголь 2-3 раза в неделю [106]. При компульсивном употреблении алкоголя риск формирования алкогольного ЦП также повышается [23; 119]. В исследовании Aberg F. и соавт., среди 6000 пациентов без истории заболевания печени, 25% заявили, что употребляют алкоголь еженедельно или ежемесячно в стиле, характерном для компульсивного употребления. Относительный риск алкогольного ЦП при еженедельном компульсивном употреблении алкоголя составил 3,35, при ежемесячном – 2,26. При сочетании еженедельного компульсивного употребления алкоголя с метаболическим синдромом, риск алкогольного ЦП повышается более чем в 4 раза [11]. В исследовании Hagström H. и соавт., показано, что на риск прогрессирования АБП и формирования алкогольного ЦП влияет возраст начала употребления алкогольных напитков. В исследовании приняло участие 43296 человек в возрасте 18-20 лет, которым проводился скрининг употребления алкоголя с последующей оценкой состояния их здоровья через 38 лет. По результатам проведенной работы, у тех людей, которые употребляли в 18-20 лет более 30 г этанола в день, риск развития тяжелой АБП через 38 лет был повышен более чем в 2 раза (ОШ 2,31; 95% ДИ 1,06–5,05) [60].

Среди внутренних факторов риска можно выделить пол, возраст, этническую принадлежность, сопутствующие (сахарный диабет, ожирение, дисбиоз кишечника, ВИЧ-инфекция) и сочетанные (вирусные гепатиты В и С, перегрузка железом, дефицит альфа-1-антитрипсина) заболевания, генетическую предрасположенность.

Женский пол ассоциирован с большим риском развития и прогрессирования АБП. Эта предрасположенность связана с несколькими факторами, включая более низкую активность фермента желудочной алкогольдегидрогеназы, что приводит к большей концентрации алкоголя в крови женщин при сравнении с мужчинами. Другими факторами риска являются женский тип распределения жировой ткани

[95] и уровень эстрогена, что приводит к более выраженному фиброгенезу и повышенной кишечной проницаемости, соответственно [51].

Более раннее развитие алкогольного ЦП наблюдается у латиноамериканцев, по сравнению с афроамериканцами и белыми, при равном возрасте и объеме употребляемого алкоголя [78]. Правда остается невыясненным, связано ли это именно с различным этническим происхождением или с преобладанием других факторов риска у латиноамериканцев, например, диабета и ожирения, характером употребления алкоголя, социально-экономическим статусом.

Ожирение является мощным фактором риска прогрессирования фиброза печени, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем. В исследовании Naveau S. и соавт., проведенном на французской когорте больных, включавшей 1400 пациентов с хроническим расстройством употребления алкоголя, но без ЦП, избыточная массы тела (ИМТ ≥ 27 кг/м² у мужчин и ≥ 25 кг/м² у женщин) в течение 10 лет, количество употребляемого алкоголя и женский пол, были независимыми факторами риска развития алкогольного ЦП [94]. По данным исследования, проведенного в Шотландии, употребление более 15 СтД алкоголя в неделю лицами с ожирением, приводит к увеличению риска смерти от заболеваний печени почти в 19 раз (ОШ = 18,9; 95% ДИ 6,84–52,4) по сравнению с худыми (ОШ = 3.16; 95% ДИ 1,28–7,8) [62].

Вирусные гепатиты и алкоголь обладают синергетическим эффектом в отношении прогрессирования фиброза печени. Распространенность HCV-инфекции у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, выше, чем в общем в популяции от 3 до 30 раз [112]. Употребление более 50 г алкоголя в день пациентами с гепатитом С увеличивает риск прогрессирования фиброза печени на 30% [59]. Данных о ведущей роли алкоголя в прогрессировании хронического гепатита В пока недостаточно, однако известно, что и коинфекция ВИЧ и чрезмерное употребление алкоголя повышает смертность данных пациентов [85]. По данным исследования, проведенного в Балтиморе (США), среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, в когорте пациентов, злоупотребляющих алкоголем, наблюдалась самая большая смертность (ОШ = 7,28; 95% ДИ 2,43–21,78) [38].

Влияние лекарственных препаратов на прогрессирование АБП хорошо изучено на примере метотрексата. Алкоголь усиливает фиброгенез, индуцированный приемом метотрексата. В исследовании Humphreys J.H. и соавт. показано, что употребление пациентами с ревматоидным артритом более 21 СтД алкоголя в неделю усиливает гепатотоксичность метотрексата на 85% (ОШ = 1,85; 95% ДИ 1,17–2,93) [65].

Перегрузка железом у пациентов с первичным гемохроматозом также является фактором риска прогрессирования АБП, усиливая оксидативный стресс и процесс фиброгенеза. Риск прогрессирования повышается при употреблении более 60 г этанола в день [60]. При этом, гетерозиготный вариант гена HFE и повышенное насыщение ферритина и трансферрина железом, наблюдаемое у пациентов с АБП, не ассоциировано с высоким риском прогрессирования [55].

Гомозиготный вариант гена PNPLA3 (rs738409 CG) ассоциирован с повышенным риском алкоголь-индуцированного повреждения печени (ОШ = 1,45; 95% ДИ 1,24–1,69), алкогольного ЦП (ОШ = 2,09; 95% ДИ 1,79–2,44) и ГЦК (ОШ = 2,2; 95% ДИ 1,8– 2,67) у людей, злоупотребляющих алкоголем [125; 50]. Данный ген кодирует синтез белка адипонутрина в адипоцитах и гепатоцитах [74], отвечающий за гидролиз триглицеридов в этих клетках. Гомозиготный вариант гена адипонутрина приводит к снижению его активности и накоплению жировых капель, содержащих триглицериды [114]. В небольшом количестве адипонутрин синтезируется печеночными стволовыми клетками и участвует в гидролизе эфира ретинола [100]. Снижение активности адипонутрина в этой метаболической цепочке приводит к накоплению эфиров ретинола (преимущественно пальмитата), что, как полагают, усиливает фиброгенез при АБП [77].

Гомозиготные варианты генов TM6SF2 и MBOAT7 также ассоциированы с повышенным риском развития более продвинутых стадий фиброза печени [118]. Ген TM6SF2 кодирует одноименный трансмембранный белок, участвующий в транспорте липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) из гепатоцитов. Снижение активности этого белка приводит к накоплению в гепатоцитах ЛОНП.

Продукт экспрессии гена MBOAT7 участвует в транспорте свободных жирных кислот между фосфолипидами и лизофосфолипидами в гепатоцитах. Кроме того, этот белок регулирует активность цикла арахидоновой кислоты в нейтрофилах, участвуя, тем самым, в процессах воспаления [136].

1.5 Лечение и прогноз пациента с алкогольной болезнью печени

Подход к лечению АБП зависит от стадии, степени тяжести и наличия осложнений. Стеатоз печени, как потенциально обратимая стадия АБП, не требует иного лечения, кроме абстиненции. Для лечения алкогольного гепатита крайне важным является оценка степени тяжести и краткосрочного прогноза пациента, поскольку они определяют исход заболевания и подход к лечению.

Для оценки степени тяжести алкогольного гепатита разработано несколько шкал, позволяющих оценить краткосрочный прогноз пациента на основании исходных и повторных параметров. Продолжительность краткосрочного периода имеет разное определение в различных исследованиях АБП. В исследовании Atkinson R. и соавт., для описания краткосрочного периода был выбран диапазон от начала заболевания и до 90 дней (3 месяца), среднесрочный период определен как период с 90 до 450 дней и долгосрочный – более 450 дней [25]. В работе Louvet A. и соавт., в качестве краткосрочного периода был взят более обширный период от начала заболевания до 180 дней (6 месяцев), после которого начинается долгосрочный период [79].

Шкала Маддрей (дискриминантная функция, DF) – это одна из первых шкал, разработанная для расчета краткосрочного прогноза пациента с алкогольным гепатитом, которая широко используется в повседневной клинической практике и клинических исследованиях. Расчет производится по формуле: $4,6 \times (\text{ПВ}_{\text{больного}} (\text{сек}) - \text{ПВ}_{\text{контроля}} (\text{сек})) + \text{общий билирубин} (\text{мг/дл})$, где ПВ – протромбиновое время [83].

Если у пациента сумма баллов по шкале Maddrey ≥ 32 , такое течение называют тяжелым и такому пациенту необходимо назначение преднизолона [3]. По данным больших рандомизированных плацебо-контролируемых клинических

исследований, сумма баллов по шкале Maddrey ≥ 32 ассоциирована с летальностью 25% – 45% в течение ближайших 28 дней [66; 89; 137], в то время как нетяжелый гепатит (Maddrey < 32 баллов) приводит к летальному исходу в течение 3-х месяцев менее чем у 10% пациентов [90]. Чувствительность и специфичность шкалы Maddrey в определении летального исхода в течение месяца составляет 86% и 48%, соответственно [50].

Самым большим ограничением использования шкалы Maddrey является ее статичный характер, т.е она не может быть использована в качестве оценки тяжести гепатита в динамике. Показатели, входящие в расчетную формулу данной шкалы, могут меняться спонтанно вне зависимости от терапии [58]. Другим, не менее важным ограничением, служит использование контрольного значения протромбинового времени, которое отличается в лабораториях разных клиник и зависит от характеристик конкретного лабораторного набора, который использовался для выполнения данного анализа [123].

Шкала MELD (model for end-stage liver disease) изначально была разработана с целью стратификации степени тяжести пациентов с ЦП, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, и определения очередности выполнения операции [50]. Позднее она стала использоваться и для оценки степени тяжести пациентов с алкогольным гепатитом [109]. Формула для расчета $MELD = 3,8 \times \log_e(\text{общий билирубин [мг/дл]}) + 11,2 \times \log_e(\text{МНО}) + 9,6 \times \log_e(\text{креатинин [мг/дл]}) + 6,4$. В повседневной клинической практике целесообразно пользоваться одним из онлайн калькуляторов [37]. Для пациентов с ЦП более приемлема модифицированная шкала – MELD-Na. Она была разработана с целью учета гипонатриемии, как значимого фактора, утяжеляющего прогноз пациентов с ЦП [76]. Для расчета значения по шкале MELD-Na используется следующая формула: $MELD + 1,32 \times (137 - Na) - [0,033 \times MELD \times (137 - Na)]$, в повседневной практике для расчета значения по данной шкале также используется онлайн калькулятор [37].

Преимущество использования шкалы MELD перед шкалой Maddrey состоит в том, что с помощью первой можно с большей точностью рассчитать 28-дневный

и 3-х месячный прогноз пациента. Чувствительность и специфичность значения по шкале MELD >11 баллов составляет 86% и 81%, соответственно [109]. Критерием тяжелого течения алкогольного гепатита, согласно шкале MELD, является сумма баллов ≥ 21 . В этом случае вероятность летального исхода в течение 3-х месяцев составит 20%. Чувствительность и специфичность данного порогового значения в прогнозировании 3-х месячной выживаемости составляет 75% и 75%, соответственно [50]. В исследовании Srikureja W. и соавт., показано, что повышение MELD на 2 балла в течение недели после госпитализации является независимым фактором риска внутригоспитальной летальности [116].

Шкала Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score — GAHS), предложенная в 2005 г., дает возможность оценить состояние пациента с учетом его возраста, количества лейкоцитов в крови, МНО, уровня общего билирубина и мочевины в сыворотке крови. Если сумма баллов по шкале GAHS более 8 баллов — выживаемость к 28-му дню составит 46%, к 84-му — 40% [4].

Шкала ABIC включает такие параметры, как возраст, уровни сывороточного билирубина и креатинина, МНО. Шкала позволяет выделить группы пациентов низкого, среднего и высокого риска летального исхода в течение 90 дней (выживаемость — 100%, 70% и 25%, соответственно). Если значение по шкале ABIC $\leq 6,71$, то риск летального исхода низкий; при значениях 6,72 - 9,0 — риск средний; при значениях $> 9,0$ — высокий [3].

Данные шкалы не нашли широкого применения в повседневной клинической практике, поскольку необходима их более широкая валидизация.

Лечение алкогольного гепатита нетяжелого течения (Maddrey <32 баллов) основано на достижении и поддержании абстиненции от алкоголя и поддерживающей терапии (нутритивная поддержка, симптоматическая терапия). Лечение глюкокортикостероидами в этом случае не показано, так как это не приводит к улучшению прогноза пациента и соотношение польза/риск смещено сторону последнего [113].

Терапией первой линии для пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения (Maddrey ≥ 32 , MELD ≥ 21 , GASH ≥ 8) является преднизолон в дозе 40

мг/сут перорально на протяжении 28 дней [4; 122]. По данным большого многоцентрового рандомизированного клинического исследования STOPAH, проведенного в Великобритании в период с 2011 по 2014 гг, преднизолон в указанной дозе приводит к снижению смертности в течение 28 дней, но не оказывает влияния на исход заболевания через 90 дней или 1 год после его манифестации [121]. По данным этого же исследования, в группе пациентов, получавших лечение преднизолоном, в сравнении с группой плацебо статистически значимо чаще выявляли тяжелые инфекции. Соответственно, до начала лечения преднизолоном пациенты должны быть проверены на наличие инфекции и желудочно-кишечных кровотечений. В случае выявления указанных осложнений целесообразно их купировать до назначения терапии преднизолоном [4].

Ранее улучшение функции печени является основным фактором краткосрочной выживаемости. Изменение уровня билирубина через 7 дней после начала терапии преднизолоном определяет прогноз пациента на ближайшие 6 месяцев [87]. С этой целью была разработана шкала Lille, которая позволяет оценить эффект от терапии преднизолоном. Она содержит в себе 6 показателей: возраст, креатинин, альбумин и уровень билирубина до начала лечения преднизолоном и через 7 дней [80]. Диапазон, полученных по результатам расчета, значений шкалы Lille варьирует от 0 до 1. Пороговым значением шкалы Lille, выше которого отсутствует ответ на терапию преднизолоном, является 0,45. В случае отсутствия ответа, терапия преднизолоном должна быть остановлена [89]. В исследовании Louvet A. и соавт., было показано, что 6-ти месячная летальность, не ответивших на терапию преднизолоном ($Lille \geq 0,45$) пациентов, составляет 75%, против 15% среди ответивших [80].

Долгосрочная выживаемость пациентов, переживших эпизод острого алкогольного гепатита, зависит от приверженности пациентов абстиненции. В исследовании Louvet A. и соавт., приняло участие 398 пациентов, прошедших курс преднизолона по поводу тяжелого алкогольного гепатита. Каждые 3 месяца после окончания курса преднизолона собирались клиничко-лабораторные данные,

характеризующие функциональное состояние печени и статус употребления алкоголя. Целью этого исследования было оценить долгосрочный прогноз пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, прошедших курс преднизолоном, в зависимости от базовых характеристик функционального состояния печени, продолжительности компенсации функции печени и срыва абстиненции. По результатам данного исследования, предикторами неблагоприятного ответа в краткосрочном периоде (первые 6 месяцев после терапии преднизолоном), были значение по шкале Lille и MELD. Увеличение значения по шкале Lille на 0,1 приводило к увеличению риска летального исхода на 35%, а каждое последующее увеличение значения по шкале MELD на 5 баллов увеличивало риск летального исхода на 29%. Как ни странно, употребление более 30 г этанола в сутки в краткосрочном периоде не было статистически значимо ассоциировано с летальным исходом. Результаты исследования долгосрочного периода (после 6 месяцев от лечения преднизолоном) были противоположными. Употребление более 30 г/сут алкоголя увеличивало риск летального исхода в 4 раза. При этом базовое значение шкалы MELD не играло никакой роли в долгосрочном прогнозе пациента, а влияние шкалы Lille было статистически значимым, но не прогностически значимым (ОШ: 1,11 (95% ДИ, 1,02 – 1,21)) [79]. Таким образом, основной вывод, который можно сделать из данного исследования заключается в том, что оказание помощи пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом не может заканчиваться назначением преднизолона и купированием осложнений. В долгосрочной перспективе для пациента определяющее значение приобретает устойчивая абстиненция.

Лечение алкогольного ЦП основано на предотвращении декомпенсации функции печени. Медиана выживаемости пациента с компенсированным ЦП составляет около 12 лет, декомпенсированного ЦП – около 2 лет [44]. Развитие проявлений портальной гипертензии и печеночной недостаточности вносит свой вклад в долгосрочный прогноз пациента с АБП. В популяционном исследовании группы датских авторов был проведен анализ вклада каждого из таких проявлений: асцита, ВРВП, печеночной энцефалопатии. В исследовании было

включено 466 пациентов с алкогольным ЦП, медиана возраста - 53 года. На протяжении 5 лет наблюдения регистрировались проявления портальной гипертензии и печеночной недостаточности, а также летальные случаи. На момент включения, у 76% имелись осложнения ЦП: у 55% - асцит, у 6% - кровотечение из ВРВП в анамнезе, у 4% - асцит и кровотечение из ВРВП и у 11% - печеночная энцефалопатия. Вероятность летального исхода в течение года у пациентов без осложнений составила 17%, у пациентов с асцитом - 29%, у пациентов с кровотечением из ВРВП в анамнезе - 20%, у пациентов с асцитом и кровотечением из ВРВП - 49% и 64% у пациентов с печеночной энцефалопатией [68].

В когортном исследовании Bell H. и соавт. с выборкой 100 человек и периодом наблюдения 15 лет, летальность пациентов в течение 5, 10 и 15 лет составила 71%, 84% и 90%, соответственно. Независимыми факторами риска, при этом, были возраст и употребление алкоголя >10 г/сут (ОР: 2,9; 95% ДИ 1,4-5.0) [29].

Несколько работ продемонстрировали положительный эффект, который способна оказать полная абстиненция на выживаемость пациентов с алкогольным ЦП [19; 31; 99]. В исследовании Alvarez M.A. и соавт., из 165 пациентов с алкогольным ЦП, 99 пациентов соблюдали абстиненцию, а 66 пациентов - нет. Выживаемость пациентов, которые прекратили употребление алкоголя, была выше, чем у пьющих через 1, 5 и 10 лет наблюдения (95% против 63%, 61% против 36% и 31% против 11%, соответственно) [19]. В похожем исследовании Verrill C. и соавт., включавшем 84 пациента с алкогольным ЦП, выживаемость через 7 лет наблюдения в группе пациентов, соблюдавших абстиненцию, составила 72%, а в группе, продолжавшей употреблять алкоголь - 44% [127].

Таким образом, на основании большого количества работ, посвященных изучению прогноза пациентов с АБП, можно сделать вывод, что при компенсированной функции печени (пациенты с алкогольным стеатозом печени, нетяжелым алкогольным гепатитом, ЦП класса А по Child-Pugh) решающее значение в краткосрочном и долгосрочном прогнозе имеет абстиненция. В случае

декомпенсации функции печени (тяжелый алкогольный гепатит, ЦП класса В и С по Child-Pugh), ведущее значение в краткосрочном прогнозе приобретает быстрое улучшение функции печени, в то время как долгосрочный прогноз по-прежнему определяется приверженностью пациента абстиненции.

1.6 Лечение расстройства употребления алкоголя

Поскольку основной причиной развития и прогрессирования АБП является употребление алкоголя, достижение и поддержание абстиненции является единственным этиотропным вариантом терапии данного заболевания.

Расстройство употребления алкоголя - хроническое заболевание с периодами обострения и ремиссии [126]. Снижение чрезмерного употребления алкоголя должно быть целью для государственного вмешательства на уровне первичной профилактики. Существует 2 причины по которым это оправдано: во-первых, пациенты чрезмерно употребляющие алкоголь находятся в зоне риска развития или уже страдают от последствий, связанных с употреблением алкоголя; во-вторых, необходима профилактика прогрессирования расстройства с развитием зависимости от алкоголя [18].

Терапевтическую помощь пациентам с алкогольными расстройствами обычно оказывают в два этапа: первый - лечение синдрома отмены алкоголя и предупреждение, либо лечение его осложнений - алкогольной эпилепсии и алкогольного делирия; второй - противорецидивная и поддерживающая терапия [3].

Более чем у половины пациентов с расстройством употребления алкоголя есть опыт развития синдрома отмены. В случае умеренного или тяжелого проявления этого синдрома, необходима медикаментозная поддержка. “Золотым стандартом” в лечении данного синдрома является применение бензодиазепинов, поскольку они способны предотвращать прогрессирование синдрома отмены и развития алкогольного делирия. Диазепам и хлордиазепоксид – самые распространенные препараты данного класса, используемые в повседневной практике, однако они метаболизируются в печени и обладают длительным

периодом полувыведения. В связи с этим, пациентам с АБП необходимо проводить коррекцию дозы данных препаратов, либо использовать аналоги с меньшим периодом полувыведения - лоразепам или оксазепам [91].

В качестве альтернативы бензодиазепинам предлагаются и другие классы препаратов: бета-блокаторы, альфа-2-агонисты, нейролептики и антиконвульсанты. Среди них наибольшей эффективностью обладают ГАМК-ергические препараты: габапентин, оксипутират натрия и баклофен [15; 16; 39; 93]. По данным ряда авторов, баклофен обладает самым выгодным профилем безопасности у пациентов с АБП и считается препаратом выбора для лечения синдрома отмены [16].

Медикаментозная терапия, направленная на предотвращения срыва абстиненции у пациентов с АБП, зависит от степени компенсации функции печени. В случае стеатоза, нетяжелого алкогольного гепатита и фиброза печени, теоретически возможно использование всех противорецидивных препаратов. Однако, в связи с тем, что многие из них обладают гепатотоксичными свойствами, их применение у пациентов на продвинутых стадиях АБП невозможно. Кроме этого, данное противопоказание накладывает ограничение на их использование в рандомизированных клинических испытаниях [18]. Среди тех препаратов, которые прошли испытание на пациентах с продвинутыми стадиями заболевания печени, только баклофен не оказывает влияние на функцию печени [16].

Еще одним препаратом, не обладающим побочными действиями со стороны печени, является метадоксин [14]. Этот препарат применяется с целью ускорения выведения алкоголя из крови во время острой алкогольной интоксикации [111] и для восстановления функции печени [14]. Тем не менее, необходимо проведение дополнительных клинических исследований для увеличения степени доказательности данных выводов.

В исследовании Маевской М.В. и соавт., был проведен опрос среди врачей двух специализированных гепатологических стационаров города Москвы относительно скрининга чрезмерного употребления алкоголя. По результатам

опроса только 35% врачей постоянно используют скрининговые инструменты: AUDIT-C и CAGE в повседневной клинической практике и 65% систематически опрашивает своих пациентов относительно употребления алкоголя. Около половины врачей рекомендуют пациентам обратиться к наркологу, но только 25% дают конкретные рекомендации к кому обратиться. 75% врачей не используют медикаментозную терапию расстройства употребления алкоголя в своей практике. Опрос пациентов показал, что 64,4% предпочли бы не обращаться к врачам если бы считали что у них есть проблема с алкоголем, только 16,5% обратились бы к лечащему врачу и 10,4% к наркологу [7].

Основной вывод, который можно сделать на основании данной работы – необходимость создания и развития системы профилактики употребления алкоголя на уровне врачей общей практики и врачей специалистов, а также повышение образования населения по вопросам риска для здоровья, связанного с употреблением алкоголя.

Во многих странах существует хорошо себя зарекомендовавшая система скрининга злоупотребления алкоголя – SBIRT (screening, brief intervention and referral to treatment – скрининг, краткие психологические консультации, направление к специалисту), выполняемые на уровне первичного звена здравоохранения [18]. Необходимость скрининга расстройства употребления алкоголя на уровне специализированных гастроэнтерологических и гепатологических отделений не вызывает сомнений.

1.6.1 Краткая психологическая консультация

Краткая психологическая консультация (КПК) – это короткая беседа с пациентом, цель которой побудить его задуматься о сокращении количества употребляемого алкоголя, планировать эти изменения и осуществлять их. Теоретической основой для проведения КПК является представление о готовности человека к изменениям. Практически КПК базируется на технике мотивационного интервьюирования [9].

Краткая психологическая консультация проводится врачами первичного звена здравоохранения, средним медицинским персоналом и немедицинскими специалистами (психологом, социальным работником, специалистом по патронажу). КПК не направлена на лиц с алкогольной зависимостью, однако, применение данной методики оправдано в рамках контроля за специализированным лечением на амбулаторном этапе и направлению к специалисту в случае необходимости [26].

Продолжительность консультации составляет от 5 до 30 минут и может проводиться “лицом к лицу” или дистанционно – посредством телефонных звонков и обмена электронными сообщениями [54]. КПК обычно подразумевает индивидуальную обратную связь на основании результатов скрининга и принятие решения о дальнейших действиях по изменению выявленного опасного употребления алкоголя [9].

Ключевыми принципами КПК являются пациенто-ориентированное, бесконфликтное общение. Крайне редко встречаются люди, категорически уверенные в правоте своих действий относительно алкоголя. Идея заключается в том, чтобы помочь пациенту найти собственные доводы против употребления алкоголя и усилить его уверенность в собственных силах.

Важным является момент психологической поддержки и проявлений сопереживания, эмпатии со стороны специалиста, проводящего КПК. Деликатное отношение к обсуждаемым вопросам подразумевает отсутствие негативных оценок, высказываний, осуждения. Вопросы, которые задает пациенту специалист, проводящий КПК, должны быть «открытыми» – то есть давать возможность развернутого ответа, исключая ответы «да» или «нет». Открытые вопросы позволяют получить дополнительные сведения или выяснить реальные мотивы и позицию пациента [9].

В процессе общения врачу полезно высказывать одобрения в тех случаях, когда мысли пациента усиливают его мотивацию на отказ от алкоголя. Это особенно необходимо в работе с людьми с заниженной самооценкой. Еще одним инструментом ведения беседы является рефлексия – это повторение

эмоционального отношения или слов пациента с целью уточнения того, что было сказано. С одной стороны это помогает врачу понять правильно ли он понимает высказывания пациента, с другой стороны – помогает пациенту развивать свои мысли дальше. Обобщения, попытка суммировать основные моменты, подвести промежуточные итоги разговора, помогают пациенту уточнить свои мысли, а врачу - показать, что он внимательно его слушает [54].

Крайне важно, чтобы врач занимал нейтральную позицию в разговоре, что подчеркивает свободу человека сделать свой собственный выбор. Высказывания, напоминающие наставления, содержащие вызов, подразумевают, что у пациента нет выбора и это, скорее всего, вызовет сопротивление. Следует побуждать человека думать о том, что он сам для себя хочет [54].

Эффективность КПК в снижении употребления алкоголя была доказана в Кохрановском мета-анализе, опубликованном в 2018 г. В этот мета-анализ было включено 69 исследований общей численностью 333642 человек. Большинство исследований было проведено в терапевтических учреждениях и скоропомощных отделениях – 55% и 39%, соответственно. По результатам мета-анализа, те пациенты, которым проводились краткие психологические консультации, через год употребляли на 20 г/сут этанола меньше, чем те участники, с которым проводились более короткие вмешательства (быстрый совет продолжительность менее 5 минут) или не проводилось вмешательства вовсе. Кроме этого, снижалась частота и интенсивность выпивки в течение недели. При этом, продолжительные психологические консультации (более 5 встреч общей продолжительностью более 60 минут) не приводили к усилению эффективности [69].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению влияния КПК на достижение и поддержание абстиненции, работ, связывающих данную методику с улучшением функционального состояния печени и прогноза пациентов с АБП – недостаточно.

Тем не менее, по данным систематического обзора Khan и соавт., выявлено, что только комбинация мотивирующей и поведенческой терапии с поддерживающей терапией соматического заболевания в течение 2-х лет,

приводит к статистически значимому повышению частоты достижения и поддержания абстиненции (74% в группе комбинированной терапии против 48% в группе контроля, $p=0,02$) [71]. Абстиненция, в свою очередь, является ведущим фактором улучшения функции печени у пациентов в АБП в долгосрочном периоде.

Таким образом, гипотезой данного исследования стало предположение, что комбинированная соматическая и психологическая поддержка пациентов, осуществляемая врачом-интернистом на амбулаторном этапе, приведет к улучшению долгосрочного жизненного прогноза пациентов с АБП.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Настоящая работа представляет собой проспективное сравнительное клиническое исследование, с группой исторического контроля, проведенное на базе отделения гепатологии УКБ №2 ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (директор клиники - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ивашкин В.Т., заведующая отделением гепатологии - кандидат медицинских наук Жаркова М.С.). В исследование были включены пациенты, находившиеся на обследовании и лечении в отделении гепатологии в период 01.09.2015 г по 01.05.2016 г.

2.1 Схема включения пациентов в исследование

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз АБП;
- употребление алкоголя в дозе более 20 г/сут для женщин и более 30 г/сут для мужчин (в пересчете на этанол) более 3-х раз в неделю, в течение 6 месяцев и более;
- прием алкоголя в течение 60 дней до начала исследования;
- результаты опроса по шкале AUDIT - более 8 баллов;
- возраст от 18 лет до 75 лет;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- состояние после трансплантации печени;
- беременность.

Критерии исключения из исследования:

- печеночная энцефалопатия 3-4 степени по West Haven;
- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода;
- резистентные к проводимой терапии инфекционные осложнения ЦП;

- новообразования печени и других органов;
- сочетанные заболевания печени (за исключением неалкогольной жировой болезни печени);
- тяжелая декомпенсация хронических заболеваний других систем и органов;
- тяжелые психические заболевания.

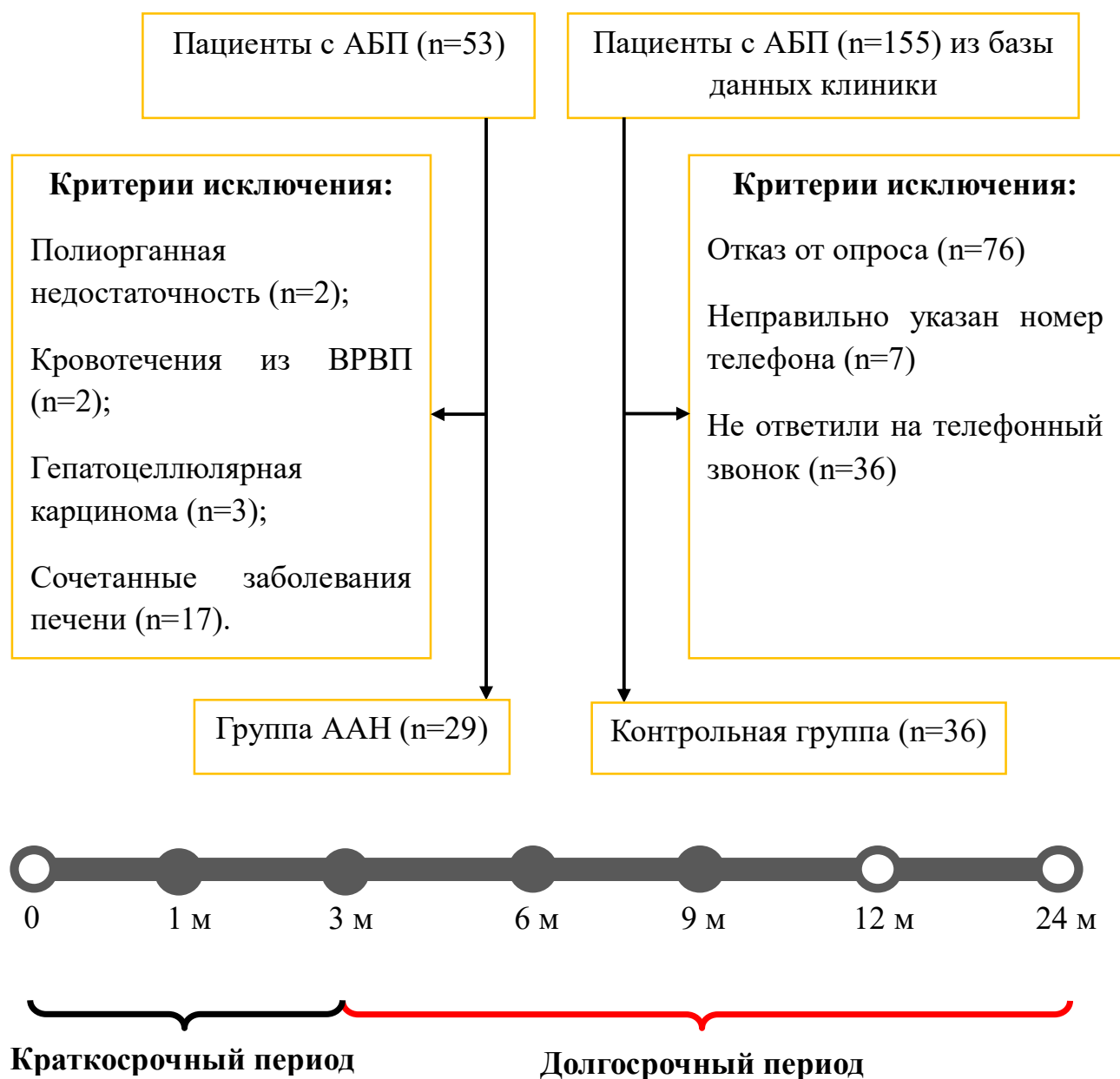


Рисунок 7 - Схема включения пациентов в исследование

Таким образом, в исследование было включено 65 пациентов, соответствовавших критериям включения в исследование, из них 29 - в группу активного амбулаторного наблюдения и 36 – в контрольную группу (Рисунок 7).

2.2 Дизайн исследования

Всем пациентам, впервые поступившим в отделение гепатологии, во время первичного осмотра, проводился скрининг на злоупотребление алкоголем с использованием опросника AUDIT-C. По результатам опроса были проанализированы данные о крепости, кратности, частоте и количестве употребляемого алкоголя.

Злоупотреблением считался прием более 2 СтД алкоголя в сутки (СтД_{сут}) для женщин (20 г этанола), и более 3 СтД_{сут} для мужчин (30 г этанола) более 3-х раз в неделю [27; 30]. Расчет СтД_{сут} проводился по формуле СтД = (крепость (%об) x объем (мл) x n (раз в неделю)) / 1275 (для расчета суточной дозы n=1).

Пациентам, набравшим более 5 баллов по опроснику AUDIT-C, было предложено заполнить полный опросник AUDIT (Приложение 1). Если сумма баллов была больше 8, то пациент становился кандидатом на включение в исследование.

Помимо анализа индивидуального стиля употребления алкоголя, в процессе беседы с пациентом оценивались продолжительность его приема, общая продолжительность и особенности течения основного заболевания, наличие сочетанных или сопутствующих заболеваний.

2.2.1 План обследования пациентов группы активного амбулаторного наблюдения

Объективный осмотр

Объективный осмотр пациента проводился с целью оценки клинических признаков АБП и хронической алкогольной интоксикации: двухсторонняя гипертрофия слюнных желез, атрофия мышц, «сосудистые звездочки», пальмарная эритема, контрактура Дюпюитрена, гинекомастия, петехии и др.

Отдельное внимание уделялось проявлениям портальной гипертензии и печеночной недостаточности: желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия [1].

Для оценки степени асцита использовались критерии Международного клуба по изучению асцита [92]:

- 1-я степень – жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании;
- 2-я степень проявляется симметричным увеличением живота;
- 3-я степень представляет собой напряженный асцит.

Оценка степени тяжести печеночной энцефалопатии проводилась на основании классификации по West Haven (Приложение 3) [6]. Дифференциальный диагноз с энцефалопатией Корсакова-Вернике проводился на основании исключения клинических признаков дефицита тиамина: офтальмоплегия, нистагм, помрачение сознания и атаксия.

Лабораторные исследования

- Клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, лейкоцитарной формулы. В процессе анализа результата оценивались косвенные признаки воспалительной реакции (лейкоцитоз, лимфоцитоз, увеличение СОЭ), хронического злоупотребления алкоголем (увеличение MCV), гиперспленизма (тромбоцитопения, лейкопения, анемия и ее характер).

- Биохимический анализ крови. Анализ показателей выполнялся с целью определения воспалительной реакции (повышение АЛТ, АСТ, общего билирубина и его фракций) не прямых маркеров злоупотребления алкоголем (повышение ГГТ, коэффициент Де Ритиса >1), функции печени (альбумин, общий билирубин), электролитных нарушений (натрий, калий), функции почек (креатинин, СКФ).

- Коагулограмма (протромбиновое время и/или протромбиновый индекс (%), МНО) выполнялась с целью оценки функции печени и характера коагулопатии.

- Анализ уровней иммуноглобулинов и гамма-глобулинов в электрофорезе белков сыворотки крови проводился с целью подтверждения алкогольной природы повреждения печени (повышение IgA) и исключения аутоиммунных и холестатических заболеваний печени.

- Общий анализ мочи проводился с целью исключения мочевого инфекции.

- Посевы биологических жидкостей выполнялись при наличии клинико-лабораторных признаков системного воспалительного ответа, лихорадки неясного генеза, у пациентов с тяжелым течением АБП (MELD>21, Maddrey>32).

- Анализ крови на HBsAg, HCV Ab, ПЦР на HCV RNA (при необходимости), антитела к ВИЧ 1 и 2 и антиген ВИЧ 1 и 2 или официальные заключения по результатам этих исследований, выполненных амбулаторно, в течение 3-х месяцев до госпитализации использовались с целью исключения сочетанного вирусного заболевания печени.

Инструментальные исследования

- Рентгенография органов грудной клетки проводилась с целью исключения очаговых и инфильтративных изменений в легких, скопления жидкости в плевральной полости. Допускалось неприменение этого метода исследования при наличии официального заключения по результатам рентгенографии или мультиспиральной компьютерной томографии, проведенной в течение 1 года до госпитализации, в отсутствие показаний к повторному проведению этого исследования.

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки размеров, акустической структуры печени и селезенки, почек, поджелудочной железы, состояния внутри- и внепеченочных желчных протоков, сосудов системы воротной вены, печеночных вен, внутрибрюшных лимфатических узлов, наличия асцита.

- Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) использовалась с целью оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта до

связки Трейтца, выявления и оценки степени расширения варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (Приложение 4).

- Мультиспиральная компьютерная (МСКТ) и магнитно-резонансная томографии (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводилась при медицинских показаниях к этому исследованию, для исключения новообразований печени и тромбов в системе воротной и нижней полой вен.

2.2.2 Критерии постановки диагноза Алкогольная болезнь печени:

1. Употребление алкоголя в гепатотоксических дозах:
 - AUDIT более 8 баллов;
 - Более 20 г/сут для женщин и более 30 г/сут для мужчин (в пересчете на этанол), более 3-х раз в неделю, в течение 6 месяцев и более;
2. Данные объективного осмотра – стигмы злоупотребления алкоголем, клинические признаки заболевания печени и/или портальной гипертензии;
3. Лабораторные признаки систематического приема алкоголя:
 - Повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, MCV выше пороговых значений, коэффициент Де-Ритиса >1 .
4. Признаки снижения функции печени:
 - Гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, повышение МНО, снижение ПИ (%).
5. Признаки портальной гипертензии:
 - варикоз вен пищевода по данным ЭГДС;
 - расширение воротной, селезеночной вен, порто-системные шунты по данным УЗИ или МСКТ органов брюшной полости;
 - Асцит;
 - Гепатоспленомегалия, тромбоцитопения.
6. Признаки фиброза и ЦП:
 - APRI [40], эластометрия печени.

Обязательным критерием для установления диагноза считалось употребление алкоголя к гепатотоксичных дозах. При алкогольном гепатите - в сочетании с данными объективного осмотра и лабораторными признаками систематического приема алкоголя. При алкогольном циррозе печени – в сочетании с признаками снижения функции печени и портальной гипертензией. Данные эластометрии печени и индекса APRI использовали как дополнительные (уточняющие) критерии диагностики. Пороговые значения индекса APRI для диагностики выраженного фиброза и цирроза печени – 1.0 баллов. Пороговые значения для эластометрии печени в диагностике алкогольного цирроза печени – 12,5 кПа [3].

2.2.3 Оценка степени тяжести заболевания и прогноза пациента

Оценка степени тяжести алкогольного гепатита и краткосрочного прогноза пациента проводилась с помощью дискриминативной функции Мадррея (DF) и шкалы MELD. Степень тяжести алкогольного цирроза печени и степень компенсации оценивалась с помощью шкалы Child-Pugh (Приложение 5).

Индекс Мадррея вычислялся по формуле $DF=4,6 \times (\text{протромбиновое время пациента} - \text{протромбиновое время контроля}) + \text{уровень общего билирубина}$. Пациентов с $DF>32$ относили к группе тяжелого алкогольного гепатита с плохим краткосрочным жизненным прогнозом (летальность в течение ближайшего месяца от 30 до 50%) [83].

MELD вычисляли по формуле $11,2 \times \ln(\text{МНО}) + 9,57 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43$. Неблагоприятный прогноз ассоциирован со значением индекса MELD ≥ 21 баллов [32].

Приоритет среди прогностических индексов отдавался шкале MELD, поскольку данную шкалу можно использовать в качестве объективного критерия прогноза пациента и его динамики на фоне лечения вне зависимости от стадии повреждения печени [116].

В настоящем исследовании принят критерий долгосрочного периода, как отрезка времени с третьего месяца после включения до окончания периода наблюдения за пациентом.

2.2.4 Программа активного амбулаторного наблюдения

ААН – это методика ведения пациента после алкоголь-индуцированной госпитализации, направленное на поддержание абстиненции и продолжительной компенсации основного заболевания. Цель программы: улучшение жизненного прогноза пациентов с АБП.

Программа ААН состоит из двух основных компонентов:

1. Контроль соматического статуса пациента (объективный осмотр, функциональные показатели печени, коррекция назначенной терапии).
2. Психологическая поддержка пациента, направленная на достижение и поддержание абстиненции. Для этого использовалась методика КПК на основе принципов мотивационного интервьюирования [54].

Методика программы ААН основана на принципе постоянной обратной связи между врачом и пациентом, проводимой в формате лицом-к-лицу (запланированные повторные визиты – 1 раз в 3 месяца) и дистанционной коммуникации с использованием современных средств связи (телефонный звонок, текстовые сообщения, электронные письма), которая осуществляется врачом (1 раз в месяц) и пациентом - по требованию в любое дневное время, включая выходные и праздничные дни (Рисунок 8).

КПК проводились автором исследования, прошедшим три специальных тематических тренинга, организованных Российским обществом по изучению печени (РОПИП) и европейским региональным бюро ВОЗ в Москве в 2014, 2015, 2017 гг. Выборочный контроль за качеством проведения мотивационного интервью на протяжении всего периода исследования осуществлялся консультантом – врачом-психиатром.

Приверженность программе ААН оценивалась с помощью расчета доли пациентов, явившихся на прием в обозначенные контрольные точки наблюдения. Приверженность считалась высокой, при явке более 75% пациентов.

2.2.5 Техника первичного краткого психологического консультирования

Беседа с пациентом об изменении питьевого поведения начиналась с предварительного разрешения на беседу об алкоголе. В процессе получения разрешения врач отталкивался от той причины, по которой пациент обратился в отделение гепатологии, то есть от его диагноза и жалоб. Ознакомившись с результатами опросника AUDIT, врач информировал пациента о значении полученной суммы баллов и выяснял реакцию пациента на эту информацию, анализируя его готовность уменьшить употребление алкоголя.

Тактика дальнейших действий определялась исходя из полученной суммы баллов по шкале AUDIT (Рисунок 8):

- 8-15 баллов – зона риска. Беседа с пациентом строилась на информировании о возможной связи его заболевания с алкоголем и на построении конкретной цели по снижению уровня употребления алкоголя ниже верхнего предела. В случае, если у пациента ЦП, цель – полная абстиненция.
- 16-19 баллов – зона употребления алкоголя с вредными последствиями. Беседа с пациентом основывалась на повышении мотивации и планировании изменения питьевого поведения.

При планировании изменений в отношении употребления алкоголя пациенту предлагалось самостоятельно оценить степень своей готовности с помощью 10 бальной шкалы, где 0 – совершенно не готов, 10 – полностью готов. Результат этого вопроса использовался в качестве опорного пункта в разговоре об изменениях.

Если пациент еще не был готов к изменению в потреблении алкоголя, то основной акцент в последующей беседе был сделан на его собственных доводах, которые способны побудить пациента задуматься об изменениях. Для этого врач использовал открытые вопросы и рефлекссию.

Открытый вопрос – это вопрос, который побуждает пациента дать ответ в развернутом виде и позволяет ему высказаться.

Рефлексия – это высказывания, с помощью которых врач убеждается так ли он понял пациента и побуждает его развивать свои мысли дальше.

Если пациент колебался в принятии решения, акцент в беседе был сделан на преимуществах такого решения, рисках, связанных с откладыванием этого решения, а также на том, что необходимо сделать в первую очередь.

Если пациент был готов к изменениям, анализ причин и мотивов путем побуждения к разговору не проводился. В этом случае совместно с пациентом составлялся план конкретных действий.

- 20-40 баллов - употребление с возможной зависимостью. Пациенту рекомендовалось обратиться к психиатру-наркологу. Каждому пациенту этой группы была оказана помощь в выборе специалиста и форме консультации: приглашение врача-психиатра/нарколога в стационар или консультация в условиях психиатрической клиники. В случае отказа пациента от первичной или повторной консультаций психиатра, пациент не исключался из группы ААН. При повторных встречах в случае отказа или неспособности изменить уровень употребления алкоголя, неоднократно рекомендовалось обратиться к психиатру-наркологу.

Положительным результатом первичной КПК являлось планирование изменений по сокращению употребления алкоголя. Продолжительность первичной краткой психологической консультации составляла от 5 до 30 мин.



Рисунок 8 - Схема первичного КПК

2.2.6 Период наблюдения

Кратность плановой коммуникации была универсальной для всех пациентов и составляла не менее одного раза в три месяца, на протяжении года. Пациент был информирован о возможности позвонить или отправить текстовое сообщение врачу в случае любого ухудшения самочувствия, непреодолимого желания употребить алкоголь или после рецидива употребления алкоголя. Было рекомендовано незамедлительное обращение к врачу в случае декомпенсации функции печени.

Во время повторных визитов проводился осмотр пациента, анализ динамики течения заболевания, коррекция терапии (при необходимости) и контроль абстиненции на основании самоотчета пациента и лабораторных данных (ГГТ, MCV, АСТ, АЛТ).

Полной абстиненцией считался отказ от употребления алкогольных напитков по данным дневника самоотчета пациента, подкрепленный положительной динамикой непрямых биомаркеров употребления алкоголя (ГГТ, MCV, АСТ, АЛТ).

Частичная абстиненция – снижение количества и частоты привычного употребления алкоголя в сочетании с положительной или нейтральной динамикой непрямых биомаркеров употребления алкоголя.

В случае сохранения полной абстиненции, пациенту оказывалась поддержка в его решении отказаться от алкоголя, устанавливалась следующая временная цель по сохранению абстиненции. В случае, если пациент сократил употребление алкоголя (частичная абстиненция), также поощрялись положительная тенденция сокращения употребления алкоголя, однако, рекомендовалось соблюдение полной абстиненции, приводились доводы в пользу выбора такого решения.

Если пациенту не удалось сократить употребление алкоголя, проводилась повторное информирование пациента об опасности употребления алкоголя в привязке к его соматическому состоянию, оценивалась степень готовности пациента к изменениям, проводилась мотивационная беседа, направленная на развитие амбивалентности и поддержание доводов пациента в пользу отказа от алкоголя.

Приверженность абстиненции в сравниваемых группах проводилась с помощью анализа двух параметров: частоты достижения абстиненции и частоты срывов.

Достижение абстиненции – отсутствие употребления алкоголя на протяжении 3 месяцев.

Срыв абстиненции – любой рецидив употребления алкоголя на протяжении периода наблюдения.

Если пациент возвращался к употреблению алкоголя (вне зависимости от частоты и количества) между контрольными точками наблюдения, то данный эпизод попадал в статистику следующей точки наблюдения. Например, если пациент стал употреблять алкоголь через 7 месяцев после включения в исследование, то до контрольной точки 9 месяцев он оценивался как «достигший абстиненции», а в контрольной точке 9 месяцев попадал в статистику срыва абстиненции.

В случае полной компенсации основного заболевания и достижения абстиненции последующие визиты пациента в отделение гепатологии осуществлялись по общему плану – 1 раз в 3 месяца или в форме дистанционной консультации. Если полной компенсации АБП достичь не удавалось и/или пациент не соблюдал абстиненцию, то повторные визиты назначались в более ранние, по сравнению с общим планом наблюдения, сроки.

Продолжительность повторных сеансов мотивационного интервью составляла в среднем от 5 до 15 мин.

Оценка степени тяжести и компенсации функции печени на момент включения в исследование, проводилась на основании индексов Maddrey, MELD и шкалы Child-Pugh.

В процессе наблюдения в группе ААН и группе контроля оценивалась динамика функционального состояния печени, под которым понималось изменение доли пациентов с декомпенсированным ЦП по шкале Child-Pugh и динамика прогноза заболевания по шкале MELD.

Через год после завершения периода активного наблюдения, пациентам исследуемой группы было рекомендовано повторно обратиться в отделение гепатологии для оценки динамики основного заболевания, прогноза и контроля абстиненции (Рисунок 9).



Рисунок 9 - Схема активного амбулаторного наблюдения

2.2.7 Контрольная группа

Группа контроля была выбрана из базы данных пациентов 2014 – 2015 гг с установленным диагнозом АБП, которые наблюдались в отделении гепатологии УКБ №2 до начала настоящего исследования, к которым ранее не применялась методика ААН, кроме стандартной рекомендации по отказу от употребления алкогольных напитков при выписке.

Критерии включения и невключения пациентов в группу исторического контроля были аналогичны группе ААН. Дополнительным критерием невключения для группы контроля было отсутствие информации о динамике соматического статуса и статуса абстиненции на протяжении двухлетнего периода наблюдения (за исключением летальных случаев, произошедших после стартовой точки наблюдения).

Стартовой точкой наблюдения была принята первая алкоголь-индуцированная госпитализация в отделение гепатологии УКБ №2 в 2014 – 2015 гг.

Критериями исключения были отказ от участия в исследовании и невозможность установить связь с пациентом по объективным причинам (неправильный номер телефона, неотвеченный вызов).

Сбор необходимых данных для оценки соматического статуса, стадии АБП и оценки прогноза пациента во время первой алкоголь-индуцированной госпитализации, через 12 и 24 месяца после исследования проводился с помощью анализа истории болезни и медицинской документации, предоставленной пациентом на очном приеме или через дистанционную коммуникацию: телефонный звонок, текстовые сообщения, электронные письма.

Анализ приверженности пациента абстиненции проводился на основании самоотчета пациента и/или его родственников очно или дистанционно. Принципы регистрации срыва абстиненции осуществлялись также, как и для пациентов группы ААН.

В случае, если пациент не соблюдал абстиненцию, автор исследования информировал его об опасности злоупотребления алкоголем.

2.2.8. Регистрация летальных случаев

Все летальные случаи в группе ААН и группе контроля фиксировались автором исследования по такому же принципу, как и приверженность абстиненции. Если летальный случай произошел в промежутке между контрольными точками наблюдения, он фиксировался как событие второй точки наблюдения.

2.3 Статистическая обработка данных

Обработка данных была произведена с использованием статистического пакета «SPSS», Ver. 25.0. С целью проверки данных распределения на нормальность применен одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. По результатам анализа получено ненормальное распределение данных, в связи с чем применялись непараметрические методы статистики.

Результаты обработки количественных параметров представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ), при необходимости указаны значения максимума и минимума. Качественные характеристики представлены в виде абсолютного значения (n) и %. Сравнение между двумя независимыми группами по номинальным признакам проводилось методом χ^2 . При сравнении двух независимых выборок с порядковыми данными применялся U-критерий Манна-Уитни. При проведении внутригруппового анализа для характеристики номинальных и порядковых показателей «до» и «после» использованы критерии МакНемара и Уилкоксона, соответственно.

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для описания силы корреляционной связи использовалась шкала Чеддока (Таблица 2)

Таблица 2 - Шкала Чеддока для оценки силы корреляционной связи

Количественная мера тесноты связи	Качественная мера тесноты связи
0,1 – 0,3	Очень слабая
0,3 – 0,5	Слабая

Продолжение таблицы 2

0,5 – 0,7	Средняя
0,7 – 0,9	Сильная
0,9 – 0,99	Очень сильная

С целью проведения многофакторного анализа показателей, статистически значимо ассоциированных с достижением и поддержанием абстиненции, а также благоприятным прогнозом пациента, проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым включением или исключением переменных.

Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Майера с определением значимости по критерию Log Rank.

Глава 3. Результаты исследования

По описанной выше методике в исследование было включено 65 пациентов с АБП. В группу активного амбулаторного наблюдения (ААН) вошло 29 пациентов, в контрольную группу - 36 пациентов.

Исходная характеристика пациентов обеих групп статистически значимо не отличалась по основным параметрам (Таблица 3).

Таблица 3 - Характеристика пациентов, на момент включения в исследование

Признак	Исследуемая группа (n= 29)	Контрольная группа (n= 36)	p
Пол, м/ж, n (%)	19/10 (66/34)	28/8 (78/22)	0,272*
Возраст, лет, Me (МКИ)	48 (39,5-58)	45 (39-59)	0,731**
ЦП/Гепатит, n (%)	25/4 (86/14)	33/3 (92/8)	0,48*
ЦП, n (%)			
• Child-Pugh A	11 (44%)	19 (58%)	0,306*
• Child-Pugh B	8 (32%)	6 (18%)	0,223*
• Child-Pugh C	6 (24%)	8 (24%)	0,983*
• Child-Pugh B+C	14 (56%)	14 (43%)	0,306*
ВРВП, n (%)			
• 1 ст	6 (21%)	7 (19%)	0,901*
• 2 ст	16 (55%)	12 (34%)	0,077*
• 3 ст	2 (7%)	7 (19%)	0,145*
Асцит, n (%)			
• 1 ст	7 (24%)	3 (8%)	0,079*
• 2 ст	8 (28%)	5 (14%)	0,170*
• 3 ст	4 (14%)	6 (17%)	1,000*
Желтуха, n (%)	13 (45%)	10 (28%)	0,153*

Продолжение таблицы 3

Энцефалопатия (1-2 стадии по West Haven), n (%)	6 (21%)	7 (20%)	0,901*
ОПП (ГРС 1), n (%)	0	1 (3%)	0,366*
ГРС 2, n (%)	0	1 (3%)	0,366*
Инфекц. осложнения, n (%)	4 (14%)	4 (11%)	0,744*
Maddrey, баллы, Me (МКИ)	53 (27,5-69)	35 (23-55)	0,103**
Maddrey >32, n (%)	21 (72%)	21 (58%)	0,238*
MELD, баллы, Me (МКИ)	15 (13-18,5)	13 (11-17,5)	0,128**
MELD >21, n (%)	5 (17%)	6 (17%)	0,951*
MELD>21 + Maddrey>32, n (%)	5 (17%)	4 (11%)	0,477*
AUDIT, баллы, Me (МКИ)	16 (13-21)	17 (14-22)	0,596**
СтД _{нед} , Me (МКИ)	33 (22-48,5)	45,5 (21-60)	0,401**
Крепость алкоголя, %об, Me (мин-макс)	40 (5-40)	40 (5-40)	0,537**
Продолжительность употребления алкоголя, лет, Me (МКИ)	7 (5-10)	10 (5,5-15)	0,239**

* Критерий χ^2 ; ** Критерий Манна-Уитни; ВРВП – варикозное расширение вен пищевода; ГРС – гепаторенальный синдром; ж – женщины; Me – медиана; м – мужчины; мин-макс – минимальное и максимальное значение; МКИ – межквартильный интервал; ОПП – острое повреждение почек; p – статистическая значимость; СтД_{нед} – стандартные дозы за неделю; n – абсолютное количество.

3.1 Исходная характеристика пациентов группы ААН

Медиана возраста пациентов составила 48 (39,5 - 58) лет, соотношение мужчин и женщин 1,9:1. В зависимости от стадии АБП пациенты группы ААН распределились следующим образом:

1. Алкогольный гепатит нетяжелого течения (Maddrey <32) – 4 пациента.
2. ЦП – 25 пациентов. Из них 11 (44%) пациентов класса А по Child-Pugh, 8 (32%) пациентов класса В по Child-Pugh, 6 (24%) пациентов класса С по

Child-Pugh. Суммарное количество пациентов с декомпенсированной функцией печени составило 14 (56%) человек.

Медиана баллов по шкале MELD среди пациентов группы ААН составила 15 (13-18,5) баллов, из них значение MELD>21 было определено у 5 пациентов. Медиана баллов по шкале Maddrey среди всех пациентов этой группы – 53 (27,5-69) балла, из них значение Maddrey>32 было определено у 21 пациента. Сумма баллов по шкале Maddrey >32 и по шкале MELD >21 наблюдалась у 5 (17%) пациентов.

Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) было выявлено у 83% пациентов группы ААН, из них 21% (n=6) с первой степенью, 55% (n=16) со второй и 7% (n=2) с третьей степенью ВРВП. Асцит первой степени был выявлен у 7 (24%), второй степени – у 8 (28%), третьей степени - у 4 (14%) пациентов. Клинически выраженные признаки печеночной недостаточности: желтуха и печеночная энцефалопатия наблюдались у 13 (45%) и 6 (21%) пациентов соответственно. У четырех пациентов из 29 были выявлены признаки инфекционных осложнений различной локализации: две мочевые инфекции, одна бронхопневмония и одна кожная инфекция.

Медиана баллов по шкале AUDIT составила 16 (13-21) баллов, медиана количества СтД в неделю – 33 (22-48,5), крепость алкоголя – 40 об% (мин-макс 5-40), медиана средней продолжительности употребления алкоголя – 7 (5-10) лет.

3.2 Исходная характеристика пациентов группы контроля

Медиана возраста пациентов в группе контроля составила 45 (39-59) лет, соотношение мужчин и женщин – 3,5:1. В группу вошло 3 пациента с алкогольным гепатитом, у одного из которых были признаки печеночной недостаточности: желтуха, MELD>21. ЦП был выявлен у 33 пациентов, из них 19 (58%) пациентов класса А по Child-Pugh, 6 (18%) пациентов класса В по Child-Pugh и 8 (24%) пациентов класса С по Child-Pugh. Таким образом количество пациентов с декомпенсированным ЦП (класс Child-Pugh В+С) составило 14 человек (43%).

Медиана баллов по шкале MELD среди пациентов контрольной группы составила 13 (13- 17,5) баллов, из них 6 (17%) пациентов со значением MELD>21. Медиана баллов по шкале Maddrey составила 35 (23-55) баллов, значению Maddrey>32 соответствовал 21 пациент. У 4-х пациентов значения индексов Maddrey и MELD составили более 32 и 21 баллов соответственно.

ВРВП 1 степени были выявлены у 7 (19%) пациентов группы контроля, 2-й степени – у 12 (34%), 3 степени – у 7 (19%). Асцит первой степени был выявлен у 3 (8%) пациентов, второй степени – у 5 (14%), третьей степени - у 6 (17%). Желтуха наблюдалась у 10 пациентов. Клинически выраженная энцефалопатия (2-4 ст по West Haven) была определена у 7 пациентов из 36. Инфекционные осложнения различной локализации наблюдались у 4-х (11%) пациентов (2 пневмонии и 2 мочевые инфекции), острое повреждение почек (ОПП-ГРС 1 типа) – у 1 пациента и ГРС 2 типа также у 1 пациента.

Медиана баллов по шкале AUDIT составила 17 (14-22) баллов, медиана количества СтД в неделю – 45,5 (21-60), крепость алкоголя – 40 об% (мин-макс 5-40), медиана средней продолжительности употребления алкоголя – 10 (5-15) лет.

3.3 Анализ приверженности пациентов программе активного амбулаторного наблюдения

Из 29 пациентов группы ААН, приглашенных на первый визит, пришло 22 (76%) пациента. Из семи пациентов, не посетивших врача, трое пациентов умерли, четверо - не смогли посетить врача и пройти обследование по плану по личным причинам, однако, с ними контакт поддерживался посредством телефонных звонков. Из этих четверых пациентов у одного был компенсированный ЦП, у троих - алкогольный гепатит. Трое из четырех пациентов придерживались полной абстиненции, один пациент сократил количество употребляемого алкоголя.

Через 3 месяца активного амбулаторного наблюдения, из 26 пациентов на повторный прием пришло 22 (85%) пациента. Четыре пациента не смогли посетить врача и предоставить данные динамического обследования по причинам

личной занятости, среди них три пациента с компенсированным ЦП и один пациент с алкогольным гепатитом. Все четыре пациента соблюдали абстиненцию, согласно самоотчету.

Через 6 месяцев ААН из 26 пациентов на повторный прием пришли 23 (88%). Одному из пациентов была выполнена трансплантация печени, в связи с чем он был исключен из дальнейшего наблюдения, двое пациентов с алкогольным гепатитом не смогли присутствовать очно, но в телефонном разговоре подтвердили соблюдение абстиненции.

На визит к врачу через 9 месяцев после включения в исследование обратилось 18 (72%) пациентов из 25. Не смогли посетить врача четыре пациента с компенсированным ЦП и три пациента с алкогольным гепатитом, один из которых сократил прием алкоголя и придерживался частичной абстиненции.

Через 12 месяцев все 25 (100%) пациентов явились на контрольный визит и были обследованы согласно плану исследования.

Завершили участие в исследовании 24 пациента. Один пациент с ЦП умер в течение года после предыдущего визита в связи с рецидивом употребления алкоголя и декомпенсацией функции печени (Диаграмма 1).

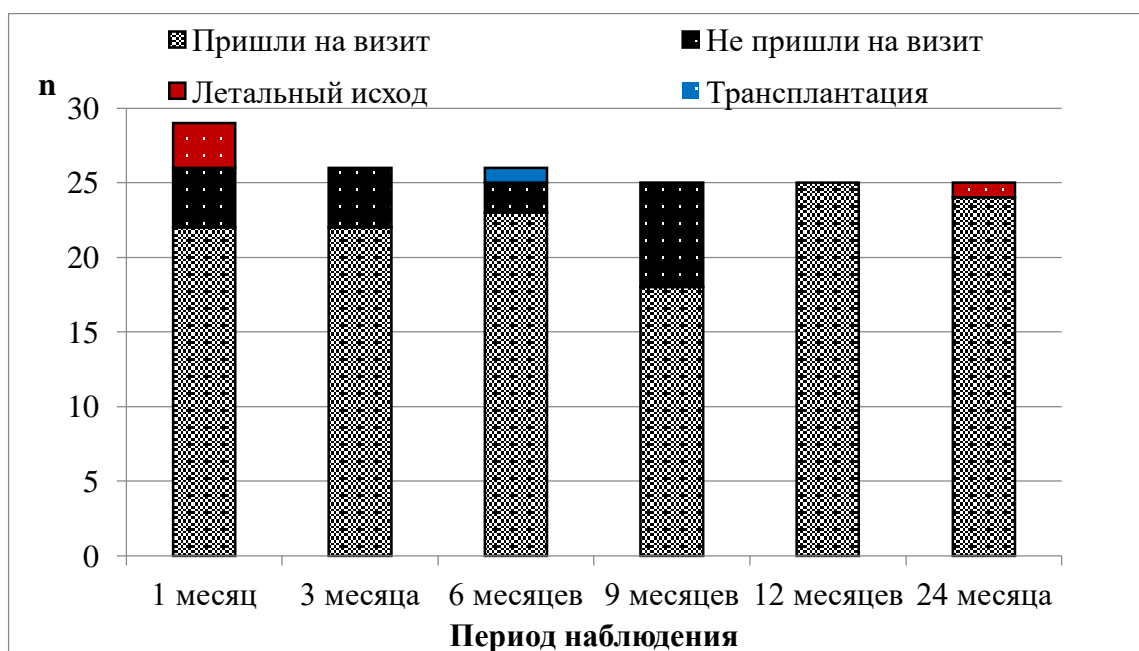
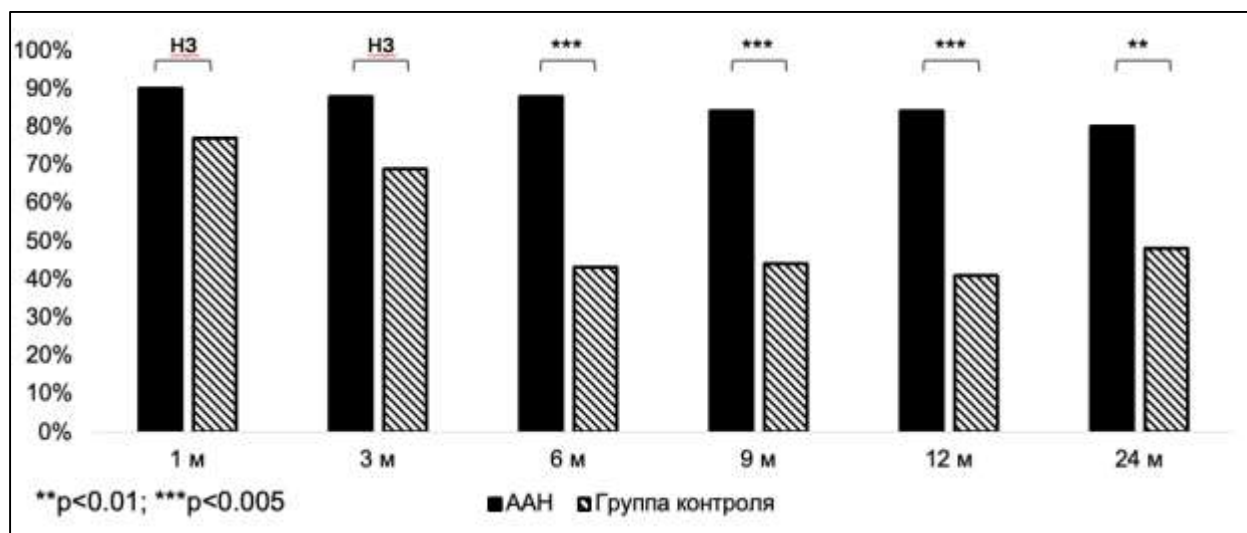


Диаграмма 1 - Повторные визиты пациентов к врачу в группе активного амбулаторного наблюдения

Таким образом, в исследуемой группе приверженность программе ААН была высокой и составила 76% (n=22) через 1 месяц, 85% (n=22) через 3 месяца, 88% (n=24) через 6 месяцев, 72% (n=18) через 9 месяцев, 100% (n=25) через 12 месяцев (конец периода активного амбулаторного наблюдения).

3.4 Анализ приверженности пациентов абстиненции

Для сопоставления двух групп больных по приверженности абстиненции, проведен сравнительный анализ с использованием Критерия χ^2 . Получены статистически значимые отличия по приверженности абстиненции через 6, 9, 12 и 24 месяцев с момента включения в исследования ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,017$ соответственно; Критерий χ^2 ; Диаграмма 2).

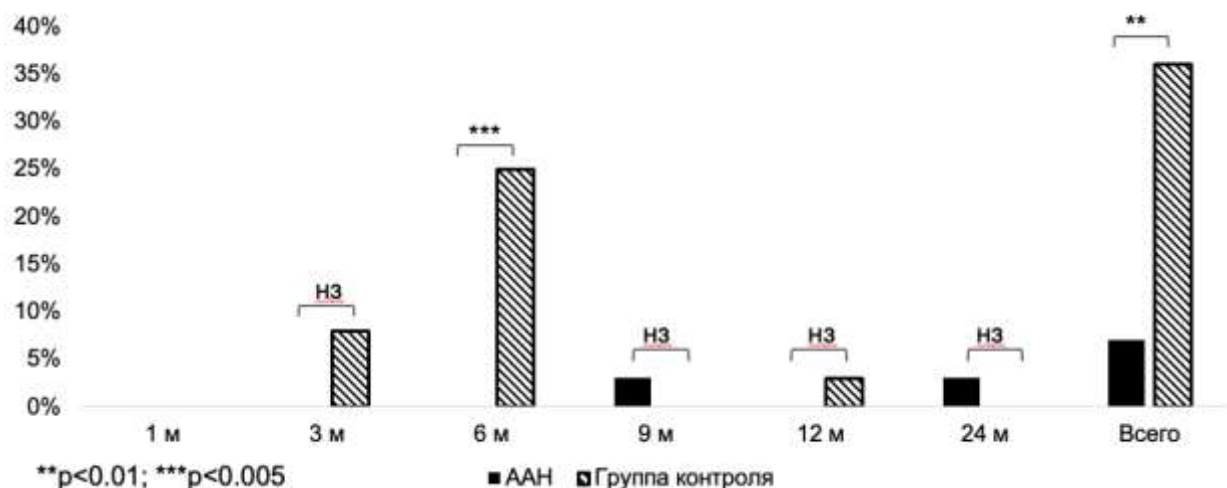


ААН – группа активного амбулаторного наблюдения; нз – статистически незначимые отличия; p – статистическая значимость (Критерий χ^2).

Диаграмма 2 - Сравнительный анализ приверженности пациентов абстиненции

Среди пациентов группы ААН, завершивших участие в исследовании, не достигли полной абстиненции 3 (12%) пациента, у 2 (8%) произошел срыв абстиненции, который привел к декомпенсации функции печени и летальному исходу у одного из пациентов.

В группе контроля 8 (22%) пациентов не соблюдали полную абстиненцию после выписки. У 13 (36%) пациентов произошел срыв после кратковременной абстиненции, что статистически значимо отличалось от количества срывов в группе ААН через 6 месяцев и в целом за весь период наблюдения ($p=0,004$, $p=0,005$ соответственно; Критерий χ^2 ; Диаграмма 3).



ААН – группа активного амбулаторного наблюдения; нз – статистически незначимые отличия; p – статистическая значимость (Критерий χ^2).

Диаграмма 3 - Сравнительная характеристика срывов абстиненции

3.5 Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с достижением и поддержанием абстиненции

С целью выявления показателей, ассоциированных с достижением и поддержанием абстиненции на протяжении двухлетнего периода, проведен однофакторный анализ следующих переменных: пол, возраст, продолжительность злоупотребления алкоголем, СтД алкоголя в неделю, принадлежность к группе ААН, суммы баллов по шкалам AUDIT, Child-Pugh и MELD (Таблица 4).

Таблица 4 - Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с достижением абстиненции в течение всего периода наблюдения (24 месяца)

Показатель	Абстиненция		p
	Не достигнута	Достигнута	
Мужской пол, n (%)	22 (47)	25 (53)	0,07**
Возраст, Ме (МКИ)	48 (39-60)	44 (39-56)	0,220*
Продолжительность злоупотребления алкоголем, лет, Ме (МКИ)	10 (6,5-15)	8 (5-10)	0,181*
СтД _{нед} , Ме (МКИ)	37 (23-54)	34 (21-54)	0,678*
ААН, n (%)	5 (17)	24 (83)	0,001**
AUDIT, Ме (МКИ)	17 (15-24)	16 (13-21)	0,340*
Child-Pugh B+C, n (%)	11 (39)	17 (61)	0,837**
MELD, Ме (МКИ)	13 (11-17)	15 (12-20)	0,078*

* Критерий Манна-Уитни; ** Критерий χ^2 ; ААН – активное амбулаторное наблюдение; Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; p – статистическая значимость; СтД_{нед} – стандартные дозы в неделю; n – абсолютное число.

Таким образом, единственным фактором, статистически значимо ассоциированным с достижением и поддержанием полной абстиненции на протяжении 24 месяцев, было активное амбулаторное наблюдение за больным на протяжении указанного периода ($p=0,001$, Критерий χ^2).

В Таблице 5 представлен однофакторный анализ показателей, ассоциированных со срывом абстиненции на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 5 - Однофакторный анализ показателей, ассоциированных со срывом абстиненции в течение всего периода наблюдения (24 месяца)

Показатель	Срыв абстиненции (n=15)		p
	Не произошел	Произошел	
Мужской пол, n (%)	34 (72,4)	13 (27,6)	0,156**
Возраст, Ме (МКИ)	45 (40-57)	46 (39-60)	0,876*

Продолжение таблицы 5

Продолжительность злоупотребления алкоголем, лет, Me (МКИ)	10 (5-10)	10 (7-15)	0,317*
СтД _{нед} , Me (МКИ)	31 (21-52)	54 (34-62)	0,057*
ААН, n (%)	27 (93,2)	2 (6,8)	0,005**
AUDIT, Me (МКИ)	16 (13-20)	20 (17-24)	0,007*
Child-Pugh B+C, n (%)	17 (61)	11 (39)	0,009**
MELD, Me (МКИ)	14 (12-17)	14 (11-18)	0,950*

* Критерий Манна-Уитни; ** Критерий χ^2 ; ААН – активное амбулаторное наблюдение; Me – медиана; МКИ – межквартильный интервал; p – статистическая значимость; СтД_{нед} – стандартные дозы в неделю; n – абсолютное число.

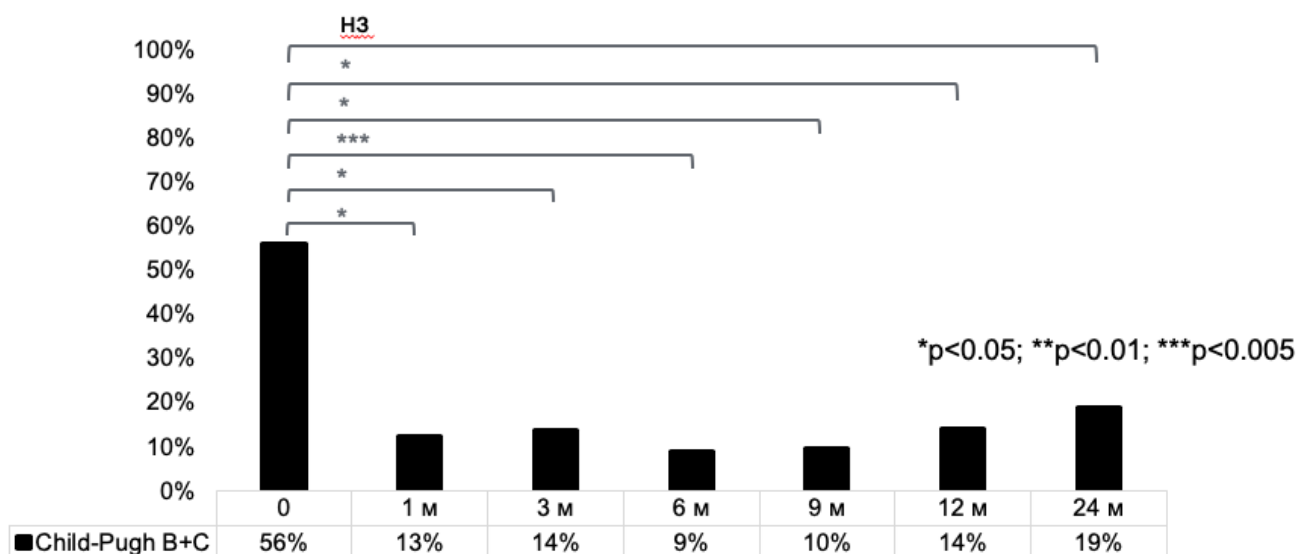
Таким образом, факторами, статистически значимо связанными со срывом абстиненции, были сумма баллов по шкале AUDIT ($p=0,007$), декомпенсированный ЦП ($p=0,009$) и отсутствие программы ААН ($p=0,005$). При проведении корреляционного анализа получена статистически значимая слабая положительная корреляция между суммой баллов по шкале AUDIT и срывом абстиненции (AUDIT: $\rho=0,339$, $p=0,006$).

При проведении многофакторного регрессионного анализа методом пошагового включения переменных, получена статистически значимая связь между наличием декомпенсированного ЦП (ОР дЦП: 10,72 [95% ДИ 2,17-52,81]; $p=0,004$), отсутствием программы ААН (ОР ААН: 0,80 [95% ДИ 0,14-0,479]; $p=0,006$) и срывом абстиненции.

3.6 Характеристика пациентов по функциональному состоянию печени**3.6.1. Пациенты группы активного амбулаторного наблюдения**

При сравнении доли пациентов с декомпенсированным ЦП в исследуемой группе до включения в программу ААН с долей пациентов с декомпенсированным ЦП после включения в программу, получена статистически значимая разность между этими показателями через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев ($p=0,002$, $p=0,021$, $p=0,004$, $p=0,021$, $p=0,016$, соответственно; критерий

МакНемара) и отсутствие разности через 24 месяца ($p=0,07$; критерий МакНемара; Диаграмма 4).

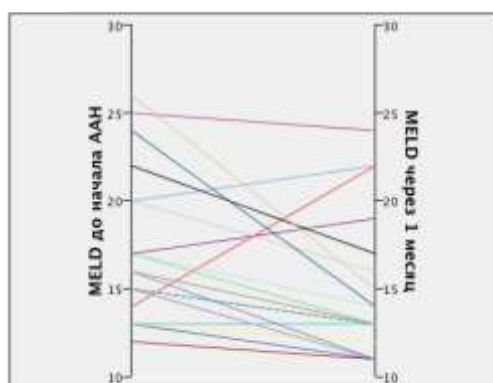


нз – статистически незначимое отличие; p – статистическая значимость (критерий МакНемара).

Диаграмма 4 - Внутригрупповой анализ функционального состояния печени пациентов группы активного амбулаторного наблюдения

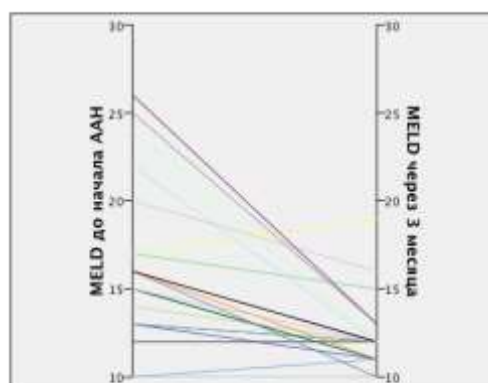
Для оценки динамики тяжести течения АБП и прогноза пациентов группы ААН проведен внутригрупповой анализ динамики баллов по шкале MELD на момент включения в исследование и в течение всего периода наблюдения (Диаграмма 5).

А



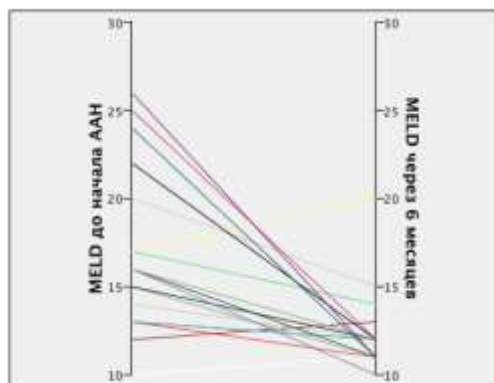
$p=0,002$ (Критерий Уилкоксона)

Б



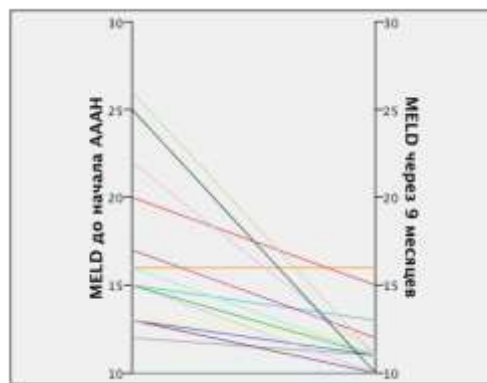
$p < 0,001$ (Критерий Уилкоксона)

В



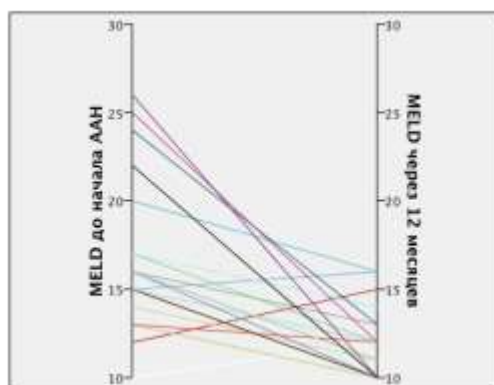
$p < 0,001$ (Критерий Уилкоксона)

Г



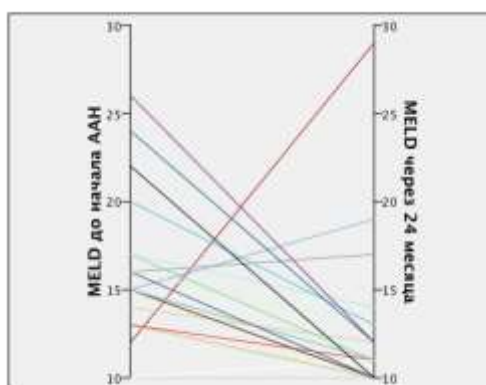
$p=0,001$ (Критерий Уилкоксона)

Д



$p < 0,001$ (Критерий Уилкоксона)

Е



$p=0,002$ (Критерий Уилкоксона)

А – динамика баллов по шкале MELD через 1 месяц; Б – динамика баллов по шкале MELD через 3 месяца; В – динамика баллов по шкале MELD через 6 месяцев; Г – динамика баллов по шкале MELD через 9 месяцев; Д – динамика баллов по шкале MELD через 12 месяцев; Е – динамика баллов по шкале MELD через 24 месяца.

Диаграмма 5 - Динамика баллов по шкале MELD у пациентов группы активного амбулаторного наблюдения

Таким образом, получена статистически значимая разница баллов по шкале MELD через 1, 3, 6, 9, 12 и 24 месяца ($p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$ соответственно; Критерий Уилкоксона) после начала исследования.

3.6.2 Пациенты контрольной группы

При сравнении доли пациентов с декомпенсированным ЦП в контрольной группе на момент включения в исследование и через 12 и 24 месяцев,

статистически значимого отличия не получено ($p=0,18$, $p=0,109$ соответственно; критерий МакНемара; Диаграмма 6).

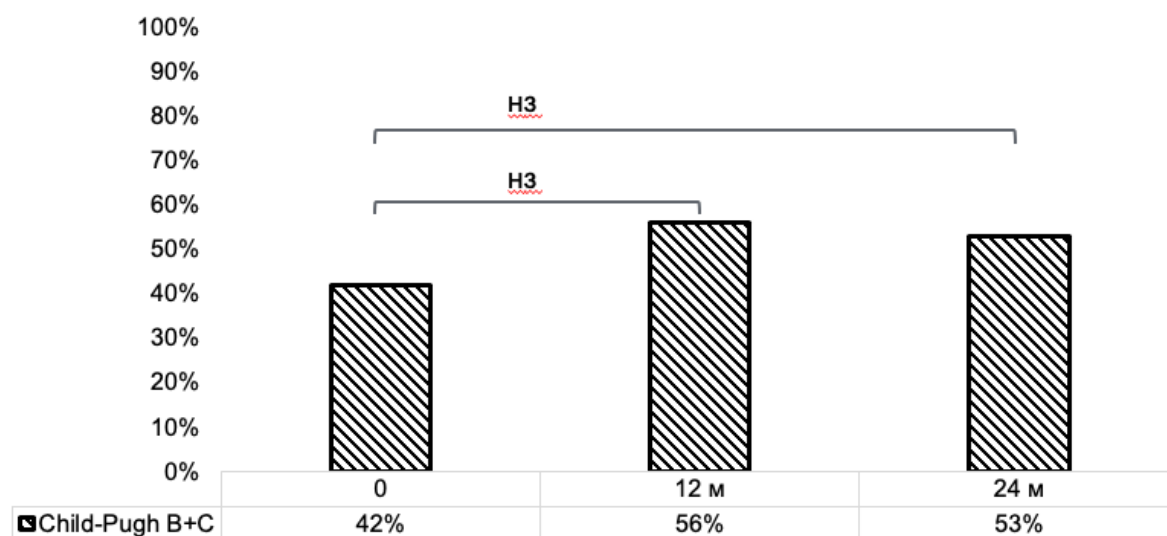
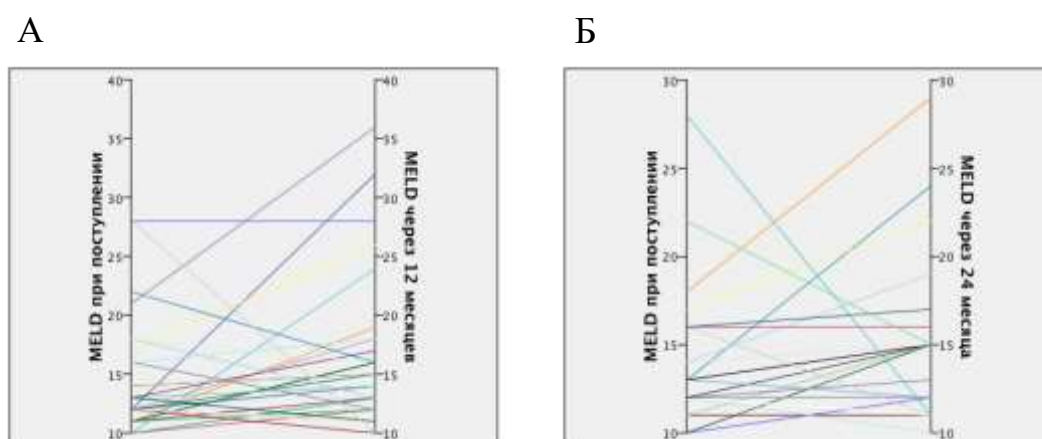


Диаграмма 6 - Внутригрупповой анализ функционального состояния печени пациентов группы контроля

Для сравнения динамики тяжести течения АБП и прогноза пациентов на момент включения и через 12 и 24 месяца наблюдения, проведен внутригрупповой анализ динамики баллов по шкале MELD (Диаграмма 7).



$p = 0,316$ (Критерий Уилкоксона)

$p = 0,474$ (Критерий Уилкоксона)

А – динамика баллов по шкале MELD через 12 месяцев; Б - динамика баллов по шкале MELD через 24 месяца.

Диаграмма 7 - Динамика баллов по шкале MELD у пациентов группы контроля

Таким образом, в контрольной группе статистически значимого улучшения функции печени, согласно шкале MELD, через 12 и 24 месяца не отмечалось ($p = 0,316$, $p = 0,474$ соответственно; Критерий Уилкоксона). Медиана баллов в начале наблюдения – 13 (11,75-17,25) баллов, через 12 месяцев – 14 (11,75-17,25) баллов, через 24 месяца – 13 (11-15) баллов соответственно.

3.7 Сравнительная характеристика функционального состояния печени пациентов группы ААН и пациентов группы контроля

Через 12 и 24 месяцев было выявлено статистически значимое различие доли пациентов с декомпенсированным ЦП через 12 и 24 месяцев ($p=0,002$, $p=0,021$ соответственно; Критерий Критерий χ^2 , Таблица 6).

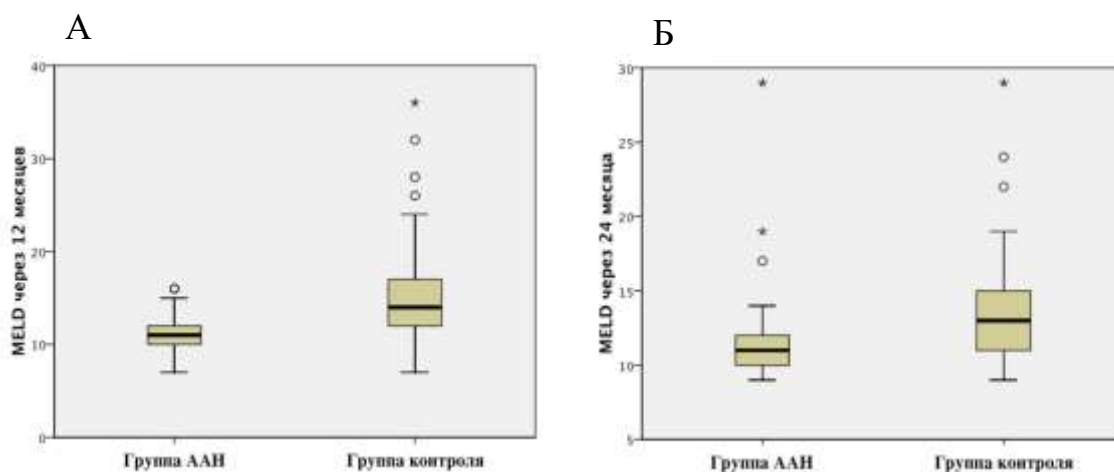
В связи с декомпенсацией функции печени через 12 месяцев за медицинской помощью активно обратилось и было госпитализировано 3 (14,2%) пациента из группы ААН и 18 (56%) пациентов группы контроля. Через 24 месяца после включения с признаками декомпенсации функции печени госпитализировано 4 (19%) пациента группы ААН и 13 (52%) группы контроля.

Таблица 6 - Анализ динамики функционального состояния печени

Показатель	MELD, Me (МКИ)	Child-Pugh B+C, n (%)
12 месяцев		
• ААН	11(10-12,5)	3 (14,2%)
• Контроль	14 (11,75-17,25)	18 (56%)
p	0,001*	0,002**
24 месяца		
• ААН	11 (10-12,5)	4 (19%)
• Контроль	13 (11-15)	13 (52%)
p	0,009*	0,021**

* Критерий Манна-Уитни; ** Критерий χ^2 ; ААН – группа активного амбулаторного наблюдения; Me – медиана; МКИ – межквартильный интервал; n – абсолютное число.

Медианы значений по шкале MELD статистически значимо отличались в сравниваемых группах через 12 месяцев (Диаграмма 8): 11 (10-12,5) баллов в группе ААН и 14 (11,75-17,25) баллов в контрольной группе ($p=0,01$, Критерий Манн-Уитни).



А – сравнение Ме по шкале MELD через 12 месяцев; Б – сравнение Ме по шкале MELD через 24 месяца.

Диаграмма 8 - Сравнительная характеристика медианы по шкале MELD между группой активного амбулаторного наблюдения и группы контроля

Медиана MELD через 24 месяца после включения составила 11 (10-12,5) баллов в группе ААН и 13 (11-15) баллов в группе контроля ($p=0,009$ Критерий Манн-Уитни).

Таким образом, получены статистически значимые различия доли пациентов с декомпенсированным ЦП и медианы баллов по шкале MELD через 12 и 24 месяца после алкоголь-индуцированной госпитализации между сравниваемыми группами.

3.8 Анализ выживаемости

Среди всех пациентов, включенных в исследование ($n=65$), за двухлетний период наблюдения умерло 14 больных. В группе ААН зафиксировано 4 летальных исхода, три из которых произошли в течение первого месяца после выписки и один на 12 месяц программы ААН. В контрольной группе наблюдалось 10 летальных исходов, один из которых произошел в течение

первого месяца после алкоголь-индуцированной госпитализации, один – через 6 месяцев, пять пациентов умерло через год и три – в течение второго года наблюдения (Таблица 7).

Таблица 7 - Сравнительный анализ числа летальных исходов пациентов группы ААН и группы контроля

Месяц исследования	1	3	6	9	12	24	Всего
ААН, n	3	0	0	0	1	0	4
Контроль, n	1	0	1	0	5	3	10
p	0,207	-	0,385	-	0,045	0,317	0,173

ААН – группа активного амбулаторного наблюдения; n – абсолютное число; p – статистическая значимость (Критерий χ^2).

При сравнении двух групп по показателям выживаемости, статистически значимое различие между группами наблюдалось только между 6 и 12 месяцем наблюдения ($p=0,045$, критерий χ^2). Показатели выживаемости между другими контрольными точками и в целом за 24 месяца статистически значимо не отличались.

Анализ истории болезней пациентов, которые умерли в течение первых 3-х месяцев после включения в исследование, показал, что все они относились к группе больных с алкогольным гепатитом тяжелого течения ($MELD >21$).

В соответствии с задачами настоящего исследования, отдельно был проведен анализ выживаемости в долгосрочном периоде наблюдения (Диаграмма 9).

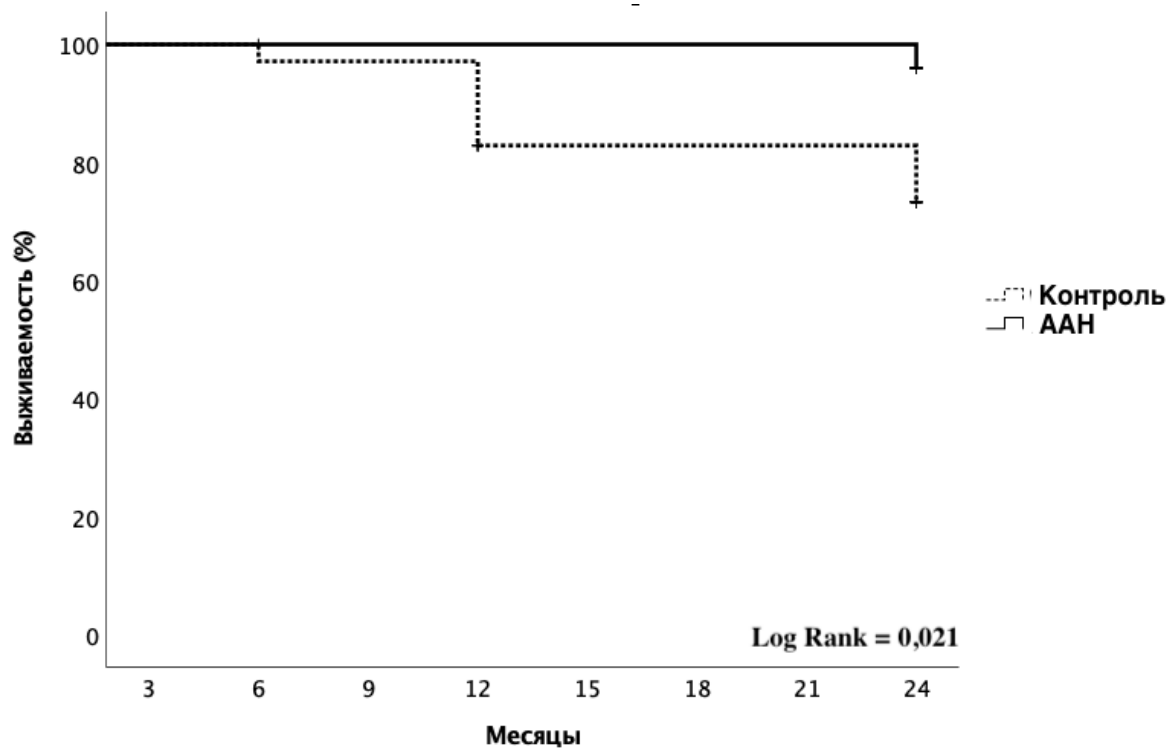


Диаграмма 9 - Выживаемость пациентов с алкогольной болезнью печени в долгосрочном периоде

При сравнении числа летальных исходов в группе ААН и группе контроля получены статистически значимые отличия через 12 месяцев после включения в исследования и в целом за двухлетний период наблюдения ($p=0,04$ и $p=0,02$, соответственно; Критерий χ^2 ; Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнительный анализ числа летальных исходов пациентов группы ААН и группы контроля в долгосрочном периоде

Месяц исследования	6	9	12	24	Всего
ААН, n	0	0	0	1	1
Контроль, n	1	0	5	3	9
p, Критерий χ^2	0,385	-	0,045	0,317	0,023

ААН – группа активного амбулаторного наблюдения; n – абсолютное число; p – статистическая значимость (Критерий χ^2).

Таким образом, по результатам проведенного анализа, получено статистически значимое отличие между группой ААН и группой контроля по показателям долгосрочной выживаемости.

3.8.1 Однофакторный и многофакторный анализ показателей, ассоциированных с выживаемостью пациентов с алкогольной болезнью печени в долгосрочном периоде

Для проведения однофакторного анализа показателей, ассоциированных с выживаемостью пациентов выбраны следующие переменные: пол, возраст, продолжительность злоупотребления алкоголем, СтД алкоголя в неделю, приверженность пациентов абстиненции, принадлежность к группе ААН, суммы баллов по шкалам AUDIT, Child-Pugh и MELD. Последовательно проведена оценка влияния данных показателей на выживаемость пациентов с АБП в долгосрочном периоде (Таблица 9).

Таблица 9 - Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с выживаемостью пациентов с алкогольной болезнью печени в долгосрочном периоде

Показатель	Летальный исход		p
	нет	да	
Мужской пол, n (%)	33 (57)	10 (43)	0,026**
Возраст, Me (МКИ)	44 (39-58)	48 (41-59)	0,558*
Продолжительность злоупотребления алкоголем, лет, Me (МКИ)	10 (5-10)	9 (6-13)	0,827*
СтДнед, Me (МКИ)	29 (20-47)	54 (47-78)	0,001*
Отсутствие абстиненции, n (%)	10 (91)	1 (9)	0,673**
Срыв абстиненции, n (%)	8 (53)	7 (47)	0,001**
Активное амбулаторное наблюдение, n (%)	25 (96)	1 (4)	0,034**
AUDIT, Me (МКИ)	16 (13-20)	20 (17-24)	0,023*
Child-Pugh B+C, n (%)	15 (63)	9 (37)	0,001**
MELD, Me (МКИ)	14 (12-17)	13 (12-20)	0,860*

* Критерий Манна-Уитни; ** Точный критерий Фишера; М – медиана; МКИ – межквартильный интервал; p – статистическая значимость; СтДнед – стандартные дозы алкоголя за неделю; n – абсолютное число.

По результатам проведенного анализа, факторами, статистически значимо ассоциированными с летальным исходом в долгосрочной периоде, были: мужской пол ($p=0,026$ точный критерий Фишера), количество СтД в неделю ($p=0,001$, Критерий Манна-Уитни), срыв абстиненции ($p=0,001$, точный критерий Фишера), отсутствие активного амбулаторного наблюдения ($p=0,034$ точный критерий Фишера), декомпенсация функции печени ($p=0,001$, точный критерий Фишера).

По результатам многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением переменных, ассоциированных с летальным исходом, единственным параметром, независимо ассоциированным с летальным исходом в долгосрочном периоде, было отсутствие программы ААН (ОР ААН: 0,026 [95% ДИ 0,001-0,618]; $p=0,024$).

Клинический пример №1

Следующий клинический пример демонстрирует эффективность применения программы ААН за больным с АБП в достижении и поддержании абстиненции, улучшения функционального состояния печени и улучшении жизненного прогноза.

Больная Л., 39 лет поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ №2 в сентябре 2016 г с жалобами на желтушность кожи и склер, повышение температуры тела до 39 °С, увеличение живота в объеме, отеки ног, кровоточивость десен, носовые кровотечения, инверсию ритма сна, выраженное вздутие живота, выраженную общую слабость.

Пациентка на протяжении 10 лет систематически употребляет алкогольные напитки. На протяжении последних 5 лет ежедневно употребляет красное вино (13% об) в количестве 300-400 мл в день. Используя формулу для расчета количества СтД в неделю ($\text{СтД}_{\text{нед}} = (\text{крепость} \times \text{объем} \times \text{дней выпивки в неделю}) / 1275$), мы получили значение 21 – 28 СтД/нед (3-4 СтД в день или 30-40 г этанола), что превышает верхний предел употребления алкоголя для женщин [3]. По шкале AUDIT при поступлении – 18 баллов. За месяц до госпитализации

пациентка отметила появление небольшой желтушности кожи и склер, нарастание общей слабости, дневной сонливости, снижение веса. До манифестации заболевания при росте 170 см, весила 65 кг (ИМТ – 22,5 кг/м²). В течение 2-х недель потеряла 7 кг. Кроме этого, постепенно увеличивался в объеме живот и появились отеки ног, при чистке зубов часто отмечала кровоточивость десен. Из-за выраженной слабости перестала посещать спортивный зал, стало тяжело придерживаться привычного рабочего ритма, начала чаще уходить с работы раньше. За неделю до госпитализации стала повышаться температура тела до 38 °С в вечерние часы, утром - 37,5 °С. Лечилась самостоятельно жаропонижающими препаратами (НПВС) – без эффекта, после чего бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в инфекционную больницу. В течение суток пребывания в стационаре исключены вирусные гепатиты А, Е, В, С, пациентка направлена на госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии УКБ №2 клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко.

Пациентка замужем, двое детей (7 и 13 лет), высшее образование, работает в банке, занимает позицию менеджера высшего звена. Курение и употребление наркотических препаратов отрицает. Отец пациентки умер от инсульта в 65 лет, злоупотреблял алкоголем. Мать пациентки страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа. Сопутствующие заболевания: киста правого яичника. Установлена внутриматочная спираль 6 лет назад.

При осмотре обращало на себя внимание вынужденное положение сидя в кресле-каталке, желтушность кожи и склер, внешние признаки трофологической недостаточности и саркопении, увеличение живота в объеме и отеки ног. Пациентка была ориентирована во времени, пространстве, собственной личности правильно, на вопросы отвечала с незначительной задержкой. Температура тела при поступлении в 10:00 составляла 37,5 °С. Рост 170 см, вес 57 кг. На коже верхней половины грудной клетки и спины обнаружены сосудистые звездочки. Язык «малиновый», сосочки сглажены, желтушность слизистой полости рта и следы десневых кровотечений. Лимфатические узлы не увеличены. Частота

дыхательных движений 18 в мин, АД 100 и 60 мм рт ст, ЧСС – 103 уд в минуту. По ЭКГ-монитору: синусовая тахикардия, нормальное положение электрической оси сердца, PQ – 0,16; QRS – 0,09; QT – 0,32; ЧСС – 103 в мин. Дыхание жесткое, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах справа, там же - крепитация. Тоны сердца ритмичные, ясные, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, увеличен за счет ненапряженного асцита, расширенная подкожная венозная сеть вокруг пупка, безболезненный при пальпации, при перкуссии – тимпанит с притуплением перкуторного звука по фланкам живота. Глубокая пальпация затруднена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

При поступлении выполнена МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости: правосторонняя нижнедолевая бронхопневмония. Гепатоспленомегалия. Расширение воротной вены. Асцит.

В клиническом анализе крови: лейкоциты – $17,2 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы – 85,5%, лимфоциты – 7,8%, моноциты – 2,5%, базофилы – 0,5%, эозинофилы – 1,2%), эритроциты – $3,13 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 87 г/л, гематокрит – 34,0%, MCV – 102,2 фл, MCH – 35,5 pg, MCHC – 306 г/л, тромбоциты – $114 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 75 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: альбумин – 25,7 г/л (32-48), креатинин – 0,79 мг/дл (0,5-1,3), билирубин общий – 128,2 мкмоль/л (3-21), натрий – 137 ммоль/л (132-150), калий – 3,9 ммоль/л (3,5-5,5), железо – 7,0 мкмоль/л (9,0-30,4), ЩФ – 974 Ед/л (70-360), ЛДГ – 311 Ед/л (240-480), АСТ – 150 Ед/л (0-34), АЛТ – 53 Ед/л (10-49), ГГТ – 335 Ед/л (0-73).

Коагулограмма: ПИ по Квику – 45% (70-130), МНО – 1,83 (0,90-1,16), АЧТВ – 1,55 (0,75-1,25), фибриноген – 4,77 г/л (1,8-4,0), ТВ – 45,2 сек (15,8-24,9).

Общий анализ мочи – без клинически значимой патологии. Анализ кала на скрытую кровь – отрицательный.

По ЭГДС: флебэктазия вен пищевода без угрозы кровотечения, портальная гастропатия.

На основании полученных данных рассчитана степень тяжести алкоголь-индуцированной патологии печени и краткосрочный прогноз: индекс Maddrey - 80,2 балла, MELD - 21 балл.

Вывод – пациентка Л, 39 лет поступила в отделение гепатологии с тяжелым алкогольным гепатитом, признаками портальной гипертензии, печеночной недостаточности, лихорадкой. Прогноз, рассчитанный по данным шкал Maddrey и MELD - плохой: ожидаемая летальность в течение 3-х месяцев – 19,6 %.

На основании жалоб, анамнеза, данных объективного обследования был сформулирован клинический диагноз:

Основное заболевание: Цирроз печени алкогольной этиологии, класс С по Child-Pugh (11 баллов). Тяжелый алкогольный гепатит (DF Maddrey 80,2 балла, MELD 21 балл). Портальная гипертензия: гепатоспленомегалия, асцит 2 ст, флебэктазия вен пищевода.

Осложнения: Печеночная недостаточность: желтуха, гипокоагуляция, гипоальбуминемия. Внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония. Железодефицитная анемия средней тяжести.

Выявленная при поступлении внебольничная пневмония являлась противопоказанием для назначения преднизолона (согласно рекомендациям по лечению алкогольного гепатита тяжелого течения). В связи с этим, пациентка получала комбинированную антибактериальную терапию цефтриаксоном и левофлоксацином, комбинированную мочегонную терапию антагонистами альдостерона (спиронолактон) и петлевыми диуретиками (фуросемид) в начальной дозе 100 мг и 40 мг, соответственно с постепенным повышением дозы спиронолактона до 150 мг/сут с достижением положительного диуреза, метаболическую терапию витаминами группы В₁ и В₆, препаратами железа парентерально и нутритивную поддержку из расчета 2450 ккал/сут. С целью коррекции гипоальбуминемии проводились трансфузии 20% раствором альбумина в объеме 100 мл в сутки в течение 7 дней. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде нормализации температуры тела на вторые сутки лечения, положительной рентгенологической динамики

очагов пневмонии через 7 дней от начала антибиотикотерапии, снижения уровня лейкоцитов до $8,68 \times 10^9/\text{л}$. Также отмечался регресс отека ног, уменьшение асцита, повышение уровня альбумина до $30,4 \text{ г/л}$, снижение билирубина до 114 ммоль/л , МНО до $1,57$. При перерасчете индекса Maddrey отмечалось сохранение значения >32 ($61,9$ баллов), по шкале MELD – 20 баллов. Назначен перорально преднизолон в дозе 40 мг/сут с последующей оценкой эффективности терапии через 7 дней по шкале Lille. Уровень билирубина снизился до 51 ммоль/л , значение шкалы Lille составило $0,021$ баллов, в связи с чем терапия преднизолоном была продолжена до 28 дней с постепенной отменой в течение 2 недель. Клинически отмечалось уменьшение желтухи, посветление мочи. Субъективно, пациентка стала отмечать уменьшение общей слабости, повышение аппетита, стала самостоятельно есть больше.

В связи с положительной клинической, лабораторной и инструментальной динамикой, пациентка была переведена в отделение гепатологии УКБ №2 клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, где продолжена пероральная терапия преднизолоном, поддерживающая метаболическая, диуретическая терапия и нутритивная поддержка.

Пациентка Л., 39 лет соответствовала критериям включения в исследование и была включена в группу ААН.

На фоне лечения, проводимого в отделении гепатологии отмечалась положительная клиническая и лабораторная динамика: гемоглобин – 115 г/л , эритроциты – $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $123 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 15 мм/ч , альбумин 34 г/л , билирубин общий – 25 ммоль/л , железо – 15 мкмоль/л , ЩФ – 380 Ед/л , ГГТ – 230 Ед/л , АЛТ – 41 Ед/л , АСТ – 53 Ед/л , ПИ по Квику – 62% , МНО – $1,2$. По УЗИ определяется минимальный асцит, отеков нет, температура тела в пределах нормальных значений, прибавка в весе за время нахождения в отделение гепатологии составила 2 кг .

За несколько дней до выписки пациентки из стационара состоялась первая краткая мотивационная беседа. Начало разговора было инициировано врачом после сообщения информации о текущем состоянии здоровья пациента и

построения возможной связи с употреблением в прошлом алкогольных напитков. После этого, пациентке было предложено высказать свое мнение относительно количества и частоты употребляемого алкоголя до заболевания. В ответе на данный вопрос, пациентка сообщила, что не считает ежедневное употребление красного вина в количестве 300-400 мл превышением нормы и привела сравнение с другими людьми, которые, употребляя большее количество алкоголя, остаются здоровыми. После этого, врач проинформировал пациентку о последствиях злоупотребления алкоголем и об индивидуальном риске пациентки, избегая резких и категоричных высказываний и пугающих формулировок. В процессе предоставления информации, врач периодически останавливал разговор, чтобы убедиться, что пациентка понимает суть обсуждаемых вопросов. По окончании данной части диалога, пациентке было предложено поделиться своими мыслями по поводу услышанного. Предоставляя обратную связь, пациентка заплакала из-за того, что ей неприятно находиться в ситуации, когда врач рассказывает ей о вреде алкоголя, а она находится в роли «алкоголика с циррозом печени». На предложение врача о переносе разговора на другой день, пациентка ответила, что в этом нет необходимости и согласилась продолжить разговор. В продолжении разговора, пациентка согласилась, что ее употребление алкоголя является избыточным, что текущее ее состояние является следствием злоупотребления алкоголем.

Следующей задачей врача было начать разговор об изменениях, то есть помочь пациенту самостоятельно придумать и высказать в слух те причины, по которым ему стоит прекратить употребление алкоголя. С этой целью были заданы вопросы касательно того, что в настоящем времени не устраивает пациентку и как, по ее мнению, можно исправить ситуацию. Пациентка назвала множество проблем, которые появились в ее жизни за последние 2 месяца болезни, основными из которых были: потеря трудоспособности, неспособность вести активный образ жизни и ухудшение взаимоотношений с мужем и детьми. На уточняющий вопрос, связывает ли она возникновение этих проблем с употреблением алкоголя, пациентка ответила отрицательно, поскольку она не

может построить временную связь между эпизодом употребления алкоголя и возникновением неприятного события, однако, отмечает, что с момента, когда появились вышеописанные проблемы со здоровьем появились и негативные ситуации дома и снижение работоспособности. Со слов, снижение способности реализовывать себя в профессиональном плане и «управлять своим телом» являются принципиальными ограничениями, с которыми она не собирается мириться и готова полностью отказаться от употребления алкоголя.

Таким образом, удалось достичь понимания в наличии взаимосвязи между алкоголем и состоянием здоровья и между состоянием здоровья и снижением качества жизни в понимании больного. Данное заключение было проговорено врачом (обратная связь, рефлексия) и пациентка подтвердила его правильность.

Следующим этапом в разговоре с пациенткой было планирование изменений, на котором врач предложил пациентке свою помощь и участие в регулярном контроле за состоянием здоровья, функции печени и контроле абстиненции. Пациентка согласилась на данную форму сотрудничества, ознакомилась с информированным согласием на участие в данном клиническом исследовании и подписала его.

План амбулаторного наблюдения был составлен в соответствии с дизайном настоящего исследования и включал очные консультации не реже, чем 1 раз в 3 месяца и промежуточные дистанционные контакты посредством телефонного звонка и обмена сообщениями по взаимному согласию врача и пациента. Общая продолжительность беседы с пациенткой – 25 мин.

Через 2 недели после выписки из стационара пациентка прислала первый отчет с клиническим и биохимическим анализе крови: гемоглобин – 123 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 117×10^9 /л, СОЭ – 9 мм/ч, альбумин 33,2 г/л, билирубин общий – 27 ммоль/л, ЩФ – 359 Ед/л, ГГТ – 210 Ед/л, АЛТ – 36 Ед/л, АСТ – 65 Ед/л. Посредством телефонного звонка пациентка сообщила, что алкоголь не употребляет, желания принять не испытывает, чувствует себя удовлетворительно, хотя отмечает, что сохраняется повышенная утомляемость, трудно долго концентрироваться на быстро сменяющихся задачах, работать

полный рабочий день. Завершила 28-дневный курс преднизолона в дозе 40 мг/сут. Пациентке рекомендовано постепенное снижение преднизолона до полной отмены. Скорректирована диета для набора массы тела (после выписки при росте 170 см, пациентка весила 59 кг, ИМТ – 20,4 кг). Рекомендовано придерживаться суточного калоража – 2450 ккал (нормальная масса тела для пациентки – 70 кг). В процессе предоставления обратной связи по текущему состоянию, врач поощрил приверженность абстиненции и устойчивую положительную динамику со стороны лабораторных показателей. Назначена дата следующей очной встречи в клинике для осмотра и анализа лабораторной динамики. Общая продолжительность анализа лабораторных данных и разговора с пациенткой составила 7 минут.

Через 1 месяц после выписки пациентка посетила своего лечащего врача в отделении гепатологии. При осмотре не было признаков асцита, отеков нижних конечностей, желтушности склер. Пациентка поправилась на 2 кг (62 кг). Кожные покровы физиологической окраски и влажности. Дыхание везикулярное, хрипов нет. АД – 120 и 70 мм рт ст, ЧСС – 76 в мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень + 1,5 см от края реберной дуги, пальпируется нижний полюс селезенки. Стул регулярный, без примесей. В анализах крови: гемоглобин – 120 г/л, тромбоциты – 110×10^9 /л, лейкоциты – $5,9 \times 10^6$ /л, MCV – 94,8 фл, MCHC – 350 г/л, MCH – 29,1 пг, альбумин – 33,4 г/л, билирубин общий – 32 ммоль/л, АЛТ – 34 Ед/л, АСТ – 45 Ед/л, ГГТ – 130 Ед/л, ЩФ – 320 Ед/л, калий – 4,1 ммоль/л, натрий 135 ммоль/л, МНО – 1,3, ПИ – 67%. Child-Pugh – 6 баллов (класс А), MELD – 14 баллов. Пациентка закончила курс Преднизолона. Отмечает выраженное улучшение самочувствия, вернулась к активной работе, постепенно возобновила физические упражнения с меньшей продолжительностью и интенсивностью, чем до заболевания. Со слов, не употребляет алкогольные напитки, желания выпить на протяжении последнего месяца ни разу не было. После предоставления обратной связи с положительной оценкой проделанной пациенткой работой по соблюдению рекомендаций, назначена дата следующего очного визита в клинику через 2 месяца с промежуточной дистанционной связью

по результатам биохимического анализа крови через месяц. Продолжительность очной консультации 25 минут.

Через 1 месяц пациентка предоставила, посредством электронного письма, данные биохимического анализа крови: альбумин - 35 г/л, АЛТ – 37 Ед/л, АСТ – 35 Ед/л, ГГТ – 110 Ед/л, билирубин общий – 19 ммоль/л. Со слов, алкоголь не употребляет, полностью вернулась к активной работе. Врач представил положительную обратную связь и напоминание о следующей явке в клинику через 1 месяц. Продолжительность консультации – 5 минут.

Через 3 месяца после выписки пациентка второй раз посетила клинику, предоставив результаты клинического и биохимического анализов крови. По данным клинического анализа крови – без патологии, в биохимическом анализе крови отмечалось небольшое повышение билирубина до 23 ммоль/л, остальные показатели в пределах нормальных значений, уровень МНО – 1,1. Сумма баллов по шкале MELD – 11, пациентка находилась на стадии компенсированного ЦП (сумма баллов по шкале Child-Pugh – 5 баллов. Пациентка не употребляла алкоголь, согласно дневнику самоотчета, продолжала активно работать и пробовать периодически повышать интенсивность занятий спортом, однако, периодически отмечает головокружения и тяжесть в правом и левом подреберьях. Объективно: кожные покровы физиологической окраски, дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД – 17 в мин. АД – 110 и 70 мм рт ст, ЧСС 80 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, диурез - без патологии. На визите пациентка впервые задает вопрос о том, можно ли ей иногда употреблять алкогольные напитки, по праздникам в небольших количествах. Пациентка была проинформирована по поводу риска декомпенсации функции печени после срыва абстиненции.

Пациентка описала какие положительные изменения произошли в ее жизни после принятия решения об отказе от алкоголя. После отказа от алкоголя она стала реже ссориться с мужем и наладила отношения со старшей дочерью. Кроме того, у нее стало меньше периодов усталости, сниженного фона настроения и

апатии. Возросшая поддержка членов семьи и преодоление стресса из-за работы не с помощью алкоголя, а с помощью решения конкретных задач позволила ей почувствовать большую уверенность в себе и найти другие отвлекающие и расслабляющие занятия. Проблема, с которой столкнулась пациентка после выписки из стационара, заключалась, скорее, в избыточной опеке со стороны членов семьи и особом отношении к алкоголю в ее присутствии. Муж пациентки, стараясь ограничить супругу от воздействия алкоголя в кругу друзей, просил убирать алкоголь со стола, создавая тем самым, неловкие моменты в общении. Однако, после разговора с мужем по поводу данной проблемы, он принял позицию жены и больше не создавал подобных ситуаций.

В конце беседы с пациенткой была назначена дата повторного визита, которая должна была состояться через 3 месяца. Продолжительность осмотра и беседы составила 30 минут.

Через полгода после выписки пациентка пришла на визит к врачу с результатами клинического, биохимического анализов крови, коагулограммы и УЗИ органов брюшной полости. При осмотре пациентки отклонений от нормы выявлено не было. В анализах крови отмечалась умеренная тромбоцитопения – $132 \times 10^9/\text{л}$, повышение ГГТ до 85 Ед/л, показатели функции печени были в пределах нормальных значений, по УЗИ ОБП – диффузные изменения печени и поджелудочной железы, воротная вена в пределах нормальных значений – 12 мм, селезеночная вена – 9 мм. По шкале MELD – 10 баллов, по Child-Pugh – 5 баллов, пациентка продолжала придерживаться полной абстиненции. После информирования о текущем состоянии функции печени, ответов на все интересующие пациента вопросы, положительного подкрепления приверженности абстиненции назначена предварительная дата следующего визита в клинику через 3 месяца. Продолжительность консультации составила 15 минут.

По прошествии 3-х месяцев, пациентка позвонила с просьбой отменить очередной визит (в связи с длительной командировкой) и прислала результаты анализов крови. Согласно предоставленным данным, функция печени оставалась

в пределах нормальных значений, все показатели были в пределах нормальных значений, за исключением умеренной тромбоцитопении ($130 \times 10^9/\text{л}$). Пациентка, со слов, не употребляла алкогольные напитки. Дополнительно, пациентка прислала свою фотографию спустя 9 месяцев после выписки из стационара, которые она разрешила продемонстрировать, сравнив с фотографией при поступлении в отделение гепатологии (Фотографии 2 и 1, соответственно). Продолжительность звонка по телефону составила 8 минут.



Фотография 1. Пациентка Л., 39 лет.

При поступлении в отделение гепатологии



Фотография 2. Пациентка Л., 39 лет.

Через 9 месяцев после выписки

Через 12 месяцев после выписки из отделения гепатологии, по результатам очного визита - сохранная функция печени, приверженность абстиненции, компенсация ЦП по шкале Child-Pugh (5 баллов), сумма баллов по шкале MELD 10 баллов. На последнем визите по программе ААН обсуждался вопрос важности сохранения полученных результатов и необходимости продолжать соблюдение полного отказа от употребления алкогольных напитков. За пациенткой сохранялась возможность написать или позвонить лечащему врачу при любом ухудшении самочувствия со стороны печени и при возникновении желания употребить алкоголь. Продолжительность визита составила 20 минут.

На протяжении года после последнего визита в клинику пациентка вела активный образ жизни и работы с частыми перелетами. Необходимости в госпитализации по поводу заболевания печени не возникало. Через полгода после визита, пациентка прислала результаты клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, УЗИ органов брюшной полости, клинически значимых отклонений выявлено не было.

Через 24 месяца после выписки пациентка продолжает соблюдать абстиненцию, признаков декомпенсации основного заболевания нет.

Данный клинический пример демонстрирует эффективность применения программы ААН в достижении и поддержании абстиненции. Благодаря поддержке и мотивации пациента на отказ от употребления алкоголя удалось достичь компенсации функции печени и предотвратить срывы абстиненции. За 24 месяца амбулаторного наблюдения проведено 5 очных консультаций продолжительностью от 15 до 30 минут, несколько телефонных звонков продолжительностью до 8 минут. Пациентка не госпитализировалась повторно по поводу декомпенсации функции печени в течение всего периода наблюдения.

Клинический пример №2

Данный клинический пример иллюстрирует судьбу пациента из группы контроля, с теми же исходными соматическими характеристиками, что и пациент из клинического примера №1.

Пациент К., 33 лет, госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ №2 в октябре 2015 г с жалобами на желтушность кожи и склер, увеличение живота в объеме, отеки ног, инверсию сна, выраженную общую слабость. Пациент злоупотреблял алкогольными напитками на протяжении 5 лет (в среднем 1-2 бутылки пива 3 раза в неделю и 1-2 бутылка водки на выходных в компании из троих человек). На протяжении последних 8 месяцев, после развода, стал употреблять до 3 бутылок водки в неделю (47 СтД в неделю). На протяжении 2-3 месяцев до настоящей

госпитализации стал отмечать желтушность кожи и склер, постепенное увеличение живота в объеме, нарастание общей слабости, снижение веса. Госпитализирован в больницу по месту жительства с диагнозом «острый токсический гепатит». В общем анализе крови – гемоглобин - 96 г/л, эритроциты - $2,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – 11×10^9 /л, тромбоциты – 170×10^9 /л. В биохимическом анализе крови – общий билирубин 485 мкмоль/л, АЛТ - 77 Ед/л, АСТ - 123 Ед/л, ГГТ - 154 Ед/л, ПИ по Квику - 71%. По УЗИ органов брюшной полости – гепатоспленомегалия, выраженный асцит, диффузные изменения поджелудочной железы. На фоне симптоматической терапии мочегонными препаратами, адометионином, препаратами железа отметил улучшение в виде уменьшения живота в объеме, небольшого посветления кожи. После выписки, через 2 недели продолжил употребление алкогольных напитков в меньшем объеме 100 – 150 мл водки в день 1-2 раза в неделю. Через 1 месяц после выписки отметил резкое нарастание желтухи, сонливости в дневное время, кровоточивости десен при чистке зубов, быстрое увеличение живота в объеме, вновь появились отеки ног. Самостоятельно обратился в отделение гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней УКБ №2 для консультации. С приема, по тяжести состояния, госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При осмотре: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Ориентирован во времени, пространстве, собственной личности правильно. На вопросы отвечает правильно с задержкой, заторможен. Температуры тела – 36,6 С. Рост - 186 см, вес - 65 кг. Кожные покровы желтушные, сосудистые звездочки на коже груди и спины. Слизистые желтушные. Гипотрофия мышц верхнего плечевого пояса. Отеки голеней и стоп. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система без видимых изменений. ЧДД 17 в мин. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС - 94 в мин, АД - 100/70 мм рт ст. Живот мягкий, увеличен в объеме за счет ненапряженного асцита, чувствительный при пальпации в эпигастральной области и правом подреберье. Глубокая пальпация затруднена из-за асцита. Симптом поколачивания

отрицательный с обеих сторон. Стул нерегулярный, кашицеобразный 1-2 раза в день, без примесей. Диурез в норме.

В клиническом анализе крови: гемоглобин – 113 г/л, эритроциты – $3,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 153×10^9 /л, СОЭ – 23 мм/ч. В биохимическом анализе крови: альбумин - 28 г/л, креатинин – 0,6 мг/дл, билирубин общий - 256 мкмоль/л, натрий – 140 ммоль/л, калий – 3,6 ммоль/л, АСТ - 138 ед/л, АЛТ - 67 ед/л, ЩФ - 238 ед/л (70-360), ГГТ – 108 Ед/л (5-61). По данным коагулограммы: ПИ по Квику – 46%, МНО - 1,53.

На основании полученных данных, рассчитаны суммы баллов по шкале Maddrey и MELD. Значения составили 86 баллов по шкале Maddrey и 21 балл по шкале MELD. Таким образом пациенту с тяжелым токсическим гепатитом показано назначение преднизолона.

По УЗИ органов брюшной полости: УЗ - признаки увеличения, значительно выраженных диффузных изменений печени, жировой инфильтрации печени; портальной гипертензии; билиарного сладжа; диффузных изменений поджелудочной железы. Асцит.

По ЭГДС: недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит, антральный эрозивный гастрит.

По данным МСКТ органов брюшной полости, данных за тромбоз сосудов портальной системы, образования печени не получено. Воротная вена 16 мм, селезеночная вена 10 мм. Гепатомегалия.

Проведена оценка характера употребления алкоголя с использованием опросника AUDIT, по которому пациент набрал 24 балла.

На основании жалоб, анамнеза, данных объективного, лабораторного и инструментального методов исследования, установлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Цирроз печени алкогольной этиологии, класс С (10 баллов) по Child-Pugh. Алкогольный гепатит тяжелого течения (Maddrey – 86 баллов, MELD – 21 балл). Портальная гипертензия: асцит 2 ст по IAC, гепатомегалия.

Осложнение заболевания: Печеночная недостаточность: желтуха, гипокоагуляция. Печеночная энцефалопатия 1-2 ст.

Сопутствующие заболевания: Эрозивный гастрит. ГЭРБ: недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит. ЖКБ: билиарный сладж.

Согласно рекомендациям по лечению тяжелого алкогольного гепатита, пациенту был назначен пероральный курс преднизолона в дозе 40 мг/сут. В качестве симптоматической терапии назначена комбинированная терапия спиронолактоном и торасемидом в дозе 200 мг/сут и 10 мг через день внутрь, соответственно, L-орнитин-L-аспартат 10 мл/сут в/в кап, инфузии 20% раствора альбумина 100 в/в кап, Витамины группы В₁, В₆ и В₁₂, антисекреторная терапия, дополнительное энтеральное питание в суточном калораже 3000 ккал. На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось: отмечено уменьшение выраженности желтухи, асцита, отеков нижних конечностей, уровня сознания. Через 7 дней после начала лечения проведена оценка эффективности терапии преднизолоном: индекс Lille – 0,024 (хороший прогноз). Для дальнейшего лечения пациент переведен в отделение гепатологии.

В отделении продолжено консервативное лечение с постепенным снижением дозы мочегонных препаратов, отмены альбумина и L-орнитин-L-аспартат. После компенсации состояния пациента он был выписан с рекомендацией отказа от употребления алкоголя, наблюдения врача по месту жительства и рекомендацией обратиться к психиатру наркологу (пациенту был выдан номер телефона для записи к специалисту).

Через год после выписки из стационара, лечащему врачу поступил звонок от мамы пациента. Она сообщила, что через 10 месяцев после выписки пациент вернулся к употреблению алкогольных напитков, к наркологу не обратился. В настоящее время пациент находится в отделении реанимации и интенсивной терапии по месту жительства в критическом состоянии. Через неделю мама пациента сообщила, то пациент К., 34 лет скончался от печеночной недостаточности.

Данный клиническое наблюдение является одним из ярких примеров судьбы пациента с АБП и зависимостью от алкоголя. В ведении данного пациента не было допущено отклонений от стандартов ведения пациентов с АБП. Кроме того, пациент соблюдал абстиненцию на протяжении 10 месяцев после выписки самостоятельно, не обращаясь за помощью к врачу. Однако, несмотря на это, через 10 месяцев произошел срыв абстиненции, который привел к резкому ухудшению функции печени и смерти больного.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют, что прогноз таких пациентов можно улучшить посредством регулярного мониторинга и усиления самомотивации пациента придерживаться абстиненции.

Глава 4. Обсуждение

Оценка жизненного прогноза пациента с АБП в краткосрочном периоде является ключевой задачей при поступлении пациента в стационар, он определяется тяжестью заболевания и наличием осложнений [43; 79]. Для этого разработаны простые и доступные прогностические шкалы, основной целью которых является определение вероятности летального исхода в течение 28 дней и 3-х месяцев после декомпенсации на основании нескольких клинических и лабораторных параметров. Наибольшее распространение в клинической практике получили шкалы Maddrey и MELD, которые позволяют оценить тяжесть течения алкогольного гепатита, определить краткосрочный прогноз и принять решение о проведении терапии глюкокортикостероидами (ГКС) или направить пациента на экстренную трансплантацию печени [3; 122].

По данным литературы, основным фактором, определяющим долгосрочный прогноз пациентов является соблюдение полной абстиненции [43; 79]. Отказ от употребления алкоголя является единственным этиотропным воздействием на АБП любой стадии заболевания [71]. Фармакотерапия алкогольной зависимости имеет ряд ограничений у пациентов с хроническими заболеваниями печени. В настоящее время доказана эффективность и безопасность баклофена (агонист GABA_B рецепторов) у пациентов с АБП. Баклофен вошел в европейские (EASL) и американские (AASLD) рекомендации по лечению АБП. Данный препарат зарегистрирован и разрешен к применению и в Российской Федерации, однако назначение этого препарата возможно только после консультации врача психиатра/нарколога. В работе, проведенной на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко, совместно с Московским клиническим научным центром, показано, что к наркологу обращается не более 10,4% пациентов, злоупотребляющих алкоголем, большинство врачей-интернистов не назначают самостоятельно психотропные препараты и более чем у половины врачей нет плана маршрутизации пациента, злоупотребляющих алкоголем [7].

Другим важным аспектом достижения и поддержания абстиненции от алкоголя является психологическая поддержка и мотивация на отказ от употребления алкоголя. По данным рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов, проведение КПК врачами психиатрами, интернистами и средним медицинским персоналом, позволяет снизить уровень употребления алкоголя, повысить частоту достижения полной абстиненции и снизить частоту срывов абстиненции [69]. Международный опыт внедрения данной методики говорит об успешном опыте ряда стран в снижении бремени злоупотребления алкоголем на популяционном уровне. Данные экономического анализа эффективности КПК показывают положительную тенденцию по снижению алкоголь-индуцированной заболеваемости, травматизации и инвалидизации, прежде всего трудоспособного населения [107]. Необходимость внедрения КПК в повседневную практику врачей поликлинического звена, стационаров не вызывает сомнений и является принципиальным пунктом рекомендации ВОЗ по снижению бремени злоупотребления алкоголя на популяционном уровне [110].

С целью улучшения жизненного прогноза пациентов с АБП нами была разработана программа активного амбулаторного наблюдения. Суть программы заключается в активном мониторинге основных клинических показателей функции печени с целью своевременного медицинского вмешательства в случае декомпенсации основного заболевания, а также в контроле абстиненции, как основного фактора алкоголь-индуцированной декомпенсации посредством проведения КПК. Проверяемая гипотеза заключалась в том, что программа ААН улучшает долгосрочный прогноз пациента в сравнении с привычной пассивной тактикой «помощи при обращении» и простого совета отказа от употребления алкоголя.

Обобщенный портрет пациента – участника нашего исследования, можно описать следующим образом: мужчина трудоспособного возраста, злоупотребляющий крепкими алкогольными напитками в дозе около 33 СтД в неделю на протяжении 7 лет.

Естественное течение АБП предполагает последовательную смену патофизиологических стадий заболевания, под воздействием факторов риска, среди которых, основное значение имеет этиотропный фактор - употребление алкоголя. Развитие ЦП и присоединение осложнений драматическим образом меняет прогноз пациента. В работе D'Amico и соавт. показано, что у пациентов на стадии ЦП без ВРВП и асцита, смертность в течение года составляет 1%, при развитии ВРВП – 3,4%, асцита (\pm ВРВП) – 20%, в при развитии кровотечения из ВРВП (\pm асцит) – 57% [44]. В работе Arvaniti и соавт. доказано, что присоединение инфекционных осложнений (мочевой инфекции, пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, бактеремия) увеличивают риск летального исхода в 3,75 раз, что приводит к 63% смертей в течение года [22]. Присоединение СПБ увеличивает риск летального исхода в 2,7 раз [72].

В нашем исследовании пациенты сравниваемых групп, статистически значимо не отличались по распределению, согласно стадии АБП: 86% пациентов с ЦП в группе ААН против 92% пациентов в группе контроля ($p=0,48$, Критерий χ^2). Около половины пациентов с ЦП в обеих группах были включены на стадии декомпенсации (56% в группе ААН и 43% в группе контроля, $p=0,306$, Критерий χ^2). Пациенты не отличались по частоте проявлений синдромов портальной гипертензии и печеночной недостаточности: степени ВРВП, асцита, желтухи, энцефалопатии 1-2 ст, острого повреждения почек (ГРС 1 типа), ГРС 2 типа, а также по частоте инфекционных осложнений. Тяжесть течения АБП, согласно шкалам Maddrey и MELD, была сопоставима в сравниваемых группах, то есть статистически значимо не отличалась. Таким образом, мы можем сделать вывод о правомочности сравнения данных групп между собой в аспекте прогноза АБП, независимо от исходной характеристики пациентов.

Одной из задач настоящего исследования было оценить приверженность пациента, разработанной нами программе ААН. Кратность посещений врача устанавливалась индивидуально, но, согласно общему правилу, не должна была быть реже 1 раза в 3 месяца. Причины, по которым пациенты не являлись на контрольные визиты, согласно дизайну исследования, можно объединить в 2

группы: объективные и субъективные. Объективные причины включали в себя достижение контрольных точек исследования – летального исхода и трансплантации печени, субъективной причиной во всех случаях была занятость на работе. При этом, дистанционная связь с выжившими пациентами сохранялась, посредством телефонных звонков, обмена сообщениями и электронными письмами. Исходя из причин, по которым пациенты не смогли прийти на визит, мы не можем сделать однозначный отрицательный вывод о неэффективности усилий врача по повышению приверженности программе наблюдения. Напротив, социализация пациентов с АБП является одной из основных задач комплексной помощи пациентам с алкоголь-индуцированными заболеваниями. Таким образом, приверженность программе ААН через 1 месяц составила – 76%, через 3 месяца – 85%, через 6 месяцев – 92%, через 9 месяцев – 72%, через 12 месяцев – 100%.

В работе Coulton S. и соавт. проводилось изучение пошаговой (или ступенчатой) методики помощи пациентам преклонного возраста, злоупотребляющим алкоголем. Пошаговый принцип, также как и в нашей работе, был основан на методике краткого психологического консультирования. Первая ступень состояла из одной 20 минутной мотивационной беседы с последующим контролем абстиненции через 1 месяц. Если пациент продолжал употреблять алкоголь, то он переходил на вторую ступень, которая предполагала не менее трех 40 минутных еженедельных встреч с более опытным специалистом (не психиатром). Если через месяц пациент снова продолжал употреблять алкоголь, то его перенаправляли к специалисту по зависимости. Одной из задач этой работы было оценить приверженность пациентов ступенчатой программе. Оказалось, что только 28% из тех пациентов, которых перевели на вторую ступень, явились к врачу. Из 30 пациентов, которых перевели на третью ступень, пришло только 5 (16,6%) пациентов. Авторы делают вывод, что повышение интенсивности мотивационного интервьюирования в данной популяции больных не приведет к увеличению приверженности лечению [42].

В Кохрановском исследовании 2018 г по эффективности кратких мотивационных бесед в первичном звене здравоохранения проводился мета-

анализ 24 исследований, в которых производился расчет количества «пациентов, потерянных для наблюдения» [69]. По данным этого мета-анализа, общее количество «пациентов, потерянных для наблюдения» составило 28%, при этом частота «потерь» была статистически значимо выше в группе кратких мотивационных бесед.

В нашем исследовании приведены результаты фактической явки пациентов в исследовательский центр согласно дизайну исследования. При этом, за исключением тех пациентов, которые достигли контрольной точки в исследовании (смерть или трансплантация печени), со всеми участниками удалось сохранять контакт, в том числе и посредством дистанционного общения.

Таким образом, приверженность пациентов программе активного амбулаторного наблюдения, можно считать высокой. Это может быть связано с небольшой выборкой пациентов, включением в исследование пациентов с алкоголь-индуцированной патологией печени, что является дополнительным, а возможно и основным, мотивом повторной консультации. Мы не анализировали систематически причины, которые побуждали пациентов приходить на повторный визит, однако, субъективный опыт экспертов говорит о том, что большое значение в более сильной приверженности пациентов рекомендациям врача и повторных визитах имеет страх пациента перед заболеванием, которое воспринимается им как значимое. В исследовании Aalto M. и соавт. показано, что пациенты, определяющие себя как страдающие физически и эмоционально, в 2,5 и 1,7 раз чаще соглашаются на краткие психологические консультации [10].

Характеристика приверженности пациентов абстиненции в нашем исследовании была проведена с помощью анализа частоты ее достижения и частоты срывов. При сравнительном анализе частоты достижения абстиненции между двумя группами получены статистически значимые отличия между группой ААН и группой контроля через 6 месяцев после алкоголь-индуцированной декомпенсации ($p < 0,001$, Критерий χ^2). Это различие оставалось статистически значимым на протяжении всего периода ААН и через 12 месяцев после окончания. Таким образом, мы можем сделать следующие выводы: 1 –

краткие повторные психологический консультации повышают приверженность пациентов абстиненции; 2 – эффективность кратких психологических консультаций необходимо оценивать не ранее чем через 6 месяцев после начала работы с пациентом; 3 - полная абстиненция в течение 6 месяцев сохраняется в течение года после окончания психологической поддержки. Последний вывод согласуется с доминирующей концепцией необходимости 6-ти месячной абстиненцией пациентов с АБП перед трансплантацией печени [47].

Несмотря на то, что частота достижения абстиненции в группе ААН через 1 и 3 месяца после алкоголь-индуцированной госпитализации была высокой (90 и 88%, соответственно), мы не получили статистически значимые отличия этого показатели при сравнении с группой контроля ($p=0,204$ и $p=0,068$, соответственно). Высокая частота абстиненции в обеих группах может быть связана с близостью недавнего эпизода декомпенсации, который удерживает пациента от употребления алкоголя в краткосрочной перспективе. В задачи нашего исследования не входил поиск причин данного феномена, однако, факт недавней госпитализации и алкоголь-индуцированной декомпенсации были одними из основных инструментов убеждения пациента сократить употребление алкоголя.

Частота срывов абстиненции была статистически значимо выше в группе контроля через 6 месяцев после госпитализации - 25%, и за весь период наблюдения – 36% против 7% ($p=0,004$ и $p=0,005$, соответственно). Таким образом, статистически значимая разница между сравниваемыми группами по приверженности абстиненции через 6 месяцев, обусловлена, прежде всего, более высокой частотой срывов абстиненции в группе контроля.

Полученные данные находят подтверждения в схожих работах, посвященных изучению роли психологической поддержки пациентов с АБП в достижении и поддержании абстиненции. Большинство этих работ изучают эффективность методики психологической поддержки пациентов с АБП, ожидающих трансплантацию печени. В изучаемые группы вошли пациенты только определенной группы – с изначально неблагоприятным жизненным

прогнозом. В соответствии с этим, переносить результаты этих исследований на общую популяцию больных с АБП и оценивать вклад различных психологических методик на прогноз пациентов может быть не вполне корректно.

Тем не менее, в работе Weinrieb и соавт. показано, что применение методики мотивационной поддерживающей терапии пациентов с АБП приводит к снижению частоты употребления и снижению количества алкоголя в предтрансплантационном периоде. В данном исследовании сравнивалось 2 группы больных: первая получала помощь в соответствии со стандартами ведения пациентов в предтрансплантационном периоде (treatment as usual), второй группе больных была оказана мотивационная психологическая поддержка, основные принципы которой идентичны методике КПК. По результатам данного исследования, пациенты группы мотивационной поддержки употребляли статистически значимое меньшее количество алкоголя ($p=0,003$) за один алкогольный эпизод и у них было статистически значимо меньше «дней выпивки» ($p=0,004$) по сравнению с группой контроля в течение года наблюдения [130].

Последний мета-анализ работ, посвященных эффективности кратких психологически консультаций, опубликованный в 2018 г Кохрановским сообществом показал, что пациенты, которым проводилась КПК через 12 месяцев употребляли на 20 г/нед алкоголя меньше, чем пациенты, которым не проводилось КПК или те, кто получил только совет от лечащего врача по отказу от употребления алкоголя (ДИ 95% -28, -12) [69]. Несмотря на то, что клинические исследования, включенные в данный мета-анализ, были основаны на выборке больных без АБП, результаты мета-анализа наиболее полно отражают эффект мотивационного интервью на популяционном уровне. В отличие от работ, включенных в данный мета-анализ, нами был выбран более строгий критерий абстиненции, предполагающий только полное прекращение приема алкоголя. Соответственно, мы не оценивали снижение дозы алкоголя (частичную абстиненцию), поскольку большинство пациентов, вошедших в исследуемую группу, были с ЦП.

Согласно доминирующей позиции, только полный отказ от употребления алкоголя является фактором, улучшающим долгосрочный прогноз пациента [18]. По результатам нашей работы для достижения полной абстиненции не имеют значения исходные демографические характеристики, паттерн употребления алкоголя, тяжесть и степень декомпенсации функции печени, в то время как определяющее значение приобретает активное амбулаторное наблюдение за больным.

Анализа факторов, ассоциированных с высокой частотой срывов абстиненции, позволил установить наличие положительной корреляционной связи между срывом абстиненции и суммой баллов по шкале AUDIT, а также значимое влияние факта декомпенсации ЦП (Child-Pugh B+C, $p=0,009$) и отсутствие программы ААН после выписки ($p=0,005$). При этом, при проведении многофакторного анализа выявлено, что только наличие декомпенсированного ЦП и отсутствие программы ААН являются независимыми факторами риска срыва абстиненции на протяжении 24 месяцев (ОР дЦП: 10,72 [95% ДИ 2,17-52,81]; $p=0,004$), (ОР отсутствие программы ААН: 0,80 [95% ДИ 0,14-0,479]; $p=0,006$). Таким образом, группой риска срыва абстиненции на протяжении 2-х лет после алкоголь-индуцированной госпитализации являются пациенты с высоким результатом по шкале AUDIT, пациенты с декомпенсированным ЦП и пациенты без комбинированной психологической и соматической поддержки.

В работе Weinrieb и соавт., изучавшей частоту срывов абстиненции в группе пациентов с АБП, находившихся в листе трансплантации печени, показано, что после успешного достижения абстиненции у 90% участников исследования, через 6 месяцев наблюдалась высокая частота срывов абстиненции, как в группе мотивационной поддержки, так и в группе «стандартного лечения» (84,8% против 93,4%, соответственно, $p=0,95$) [130].

Объяснить столь выраженную разницу между результатами данного исследования и нашей работы, можно различиями выборки пациентов и разным дизайном. В частности, пациенты в исследовании Weinrieb и соавт. находились в абстиненции в среднем на протяжении 9 месяцев до включения в исследование.

Кроме того, все пациенты в данном исследовании были с декомпенсированным ЦП, в то время как в нашей работе только половина пациентов была отнесена к группе Child-Pugh B+C. Согласно данным нашей работы, наличие декомпенсированного ЦП является неблагоприятным фактором риска срыва абстиненции на протяжении 2-х лет. Таким образом, в работе Weinrieb и соавт. мы можем наблюдать подтверждение наших результатов относительно степени декомпенсации функции печени как фактора риска срыва абстиненции. Клиническая связь между степенью декомпенсации печени и высокой частотой срывов абстиненции может быть объяснена более тяжелым алкогольным анамнезом этих пациентов, особенно той группы больных, которые включены в лист ожидания трансплантации печени.

В работе Addolorato и соавт. также сравнивалась частота срыва абстиненции среди пациентов, стоящих в листе ожидания трансплантации печени [17]. Согласно полученным данным, в течение 6 месяцев, у 16,4% пациентов группы психологической поддержки произошел срыв абстиненции по сравнению с 35,1% группы контроля ($p=0,038$). Результаты данного исследования более приближены к результатам нашей работы, по сравнению с работой Weinrieb и соавт., несмотря на преобладание пациентов с декомпенсированным ЦП и более высокой медианой суммы баллов по шкале MELD.

Основным отличием исследования Addolorato и соавт. от нашего исследования, является комбинация психологической поддержки и медикаментозной терапии Баклофеном. По всей вероятности, комбинированная психологическая и медикаментозная терапия Баклофеном, а также комплексная поддерживающая терапия ЦП являются оптимальным методом профилактики срывов абстиненции в данной подгруппе больных. В тоже время, согласно данным нашего исследования, достаточным условием профилактики срывов у пациентов не в листе ожидания трансплантации печени, является активное амбулаторное ведение пациента.

Основной задачей врача, как на госпитальном, так и на амбулаторных этапах является компенсация функции печени. Согласно результатам нашей

работы, при сравнении доли пациентов с декомпенсированным ЦП до и после включения в программу ААН, получена статистически значимая разница между этими показателями через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после алкоголь-индуцированной госпитализации ($p=0,002$, $p=0,021$, $p=0,004$, $p=0,021$, $p=0,016$, $p=0,07$ соответственно; критерий МакНемара). При этом, не смотря на меньшую долю пациентов с декомпенсированным ЦП через 24 месяца, по сравнению с исходным показателем (19% против 56%), статистически значимого различия не достигнуто.

Поскольку группа контроля в нашем исследовании представлена ретроспективной выборкой больных, мы не смогли провести расчет доли пациентов с декомпенсированным ЦП в аналогичные временные периоды. Тем не менее, мы провели внутригрупповой сравнительный анализ доли пациентов с декомпенсированным ЦП на момент включения и через 12 и 24 месяца после алкоголь-индуцированной декомпенсации и не выявили статистически значимых различий по этому показателю (42% против 56%, $p=0,18$ – через 12 месяцев и 42% против 52%, $p=0,109$ – через 24 месяца).

По результатам сравнительного анализа частоты декомпенсации ЦП через 12 и 24 месяцев в группе ААН и группе контроля, мы получили статистически значимое отличие по данному показателю: Child-Pugh (B+C) 12 мес - 14,2% против 56%, $p=0,002$, соответственно; Child-Pugh (B+C) 24 мес – 19% против 52%, $p=0,021$, соответственно.

В наше исследование были включены не только пациенты с ЦП, но и пациенты с алкогольным гепатитом. Поскольку динамику тяжести состояния этих пациентов невозможно оценить по шкале Child-Pugh, а применение шкалы Maddrey не оправдано в рамках динамического контроля за состоянием пациента, для достижения указанной цели мы использовали шкалу MELD. Динамика тяжести заболевания пациентов с ЦП также оценивалась с помощью данной шкалы.

По результатам внутригруппового анализа динамики баллов по шкале MELD, в группе ААН выявлено статистически значимое снижение медианы баллов по шкале MELD через 1, 3, 6, 9, 12 и 24 месяца по сравнению с исходным

значением ($p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$ соответственно; Критерий Уилкоксона). В группе контроля сравнение медиан баллов по шкале MELD возможно было провести только через 12 и 24 месяца после алкоголь-индуцированной госпитализации. По результатам внутригруппового анализа мы не получили статистически значимых отличий данного показателя ($p = 0,316$, $p = 0,474$ соответственно; Критерий Уилкоксона).

Сравнительный анализ медиан баллов по шкале MELD между группой ААН и группой контроля, выявил статистически значимые отличия данного показателя через 12 и 24 месяца ($p=0,01$ и $p=0,009$, соответственно, Критерий Манн-Уитни).

По данным анализа литературы, мы не обнаружили аналогичных исследований, оценивающих вклад КПК в частоту декомпенсации ЦП и снижение тяжести течения АБП.

Поскольку в исследуемой группе больных наблюдалась более высокая частота достижения и поддержания абстиненции и единственным фактором, отличающим эту группу больных от группы контроля, была программа ААН, мы можем сделать вывод о решающем вкладе данной программы в снижение частоты декомпенсации ЦП и тяжести заболевания. Кроме того, следует принять во внимание, что пациенты программы ААН получали регулярную специализированную амбулаторную помощь в рамках настоящего исследования, что также, безусловно, вносит вклад в продолжительную компенсацию заболевания.

По результатам сравнительного анализа частоты летальных исходов в долгосрочном периоде, мы получили статистически значимое отличие по данному показателю через 12 месяцев после включения ($p=0,045$, Критерий χ^2) и за весь долгосрочный период в целом ($p=0,023$, Критерий χ^2).

По результатам однофакторного анализа, мы выявили статистически значимую связь между летальным исходом и мужским полом ($p=0,026$, точный критерий Фишера), количеством СтД в неделю ($p=0,001$, критерий Манна-Уитни), срывом абстиненции ($p=0,001$, точный критерий Фишера), отсутствием программы ААН ($p=0,034$, точный критерий Фишера), декомпенсацией функции

печени ($p=0,001$, точный критерий Фишера). По данным литературы, фактором, ассоциированным с неблагоприятным течением АБП, является женский пол [3; 122]. Мы полагаем, что статистически значимая связь между летальным исходом и мужским полом в нашем исследовании обусловлена небольшим размером выборки, и значительным преобладанием мужчин (72% против 28%). Половой дисбаланс является общим недостатком абсолютного большинства исследований по АБП и требует организации специального дизайна исследования с целенаправленным включением эквивалентной выборки пациентов женского пола [43]. В условия организации нашего исследования не входило создание эквивалентной по полу выборки больных, поскольку данная выборка отличалась бы от естественного полового распределения, наблюдаемого в клинической практике [7].

Многофакторный анализ вышеуказанных переменных выявил что только отсутствие программы ААН (OR: 0,026 [95% ДИ 0,001-0,618]; $p=0,024$) является независимым фактором неблагоприятного исхода в долгосрочном периоде. В работе Louvet A., и соавт. было продемонстрировано, что среди пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом (Maddrey >32), летальность в долгосрочном периоде (более 6 месяцев от алкоголь-индуцированной декомпенсации) определялась срывом абстиненции, проявляющемся в употребление более 30 г алкоголя в день и значением шкалы Lille [79]. Мета-анализ Yan-Di Xie и соавт., посвященный изучению влияния абстиненции на выживаемость пациентов с алкогольным ЦП, показал, что статистически значимое увеличение выживаемости появляется через 1,5 года абстиненции (OR: 0,51, [95% ДИ 0,33–0,81], $p=0,004$) и сохраняется в течение 5 лет абстиненции [135].

Таким образом, ведущим фактором долгосрочной выживаемости пациентов с АБП служит абстиненция. В нашем исследовании доказано, что программа ААН, служит эффективным инструментом повышения приверженность абстиненции, снижения риска декомпенсации функции печени и улучшения выживаемости пациентов в долгосрочном периоде.

Результаты нашей работы дают основания для включения данной методики в широкую клиническую практику. Проведение экономического анализа эффективности программы активного амбулаторного наблюдения за пациентом не входило в задачи нашего исследования, однако, полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости организации такого исследования.

Выводы

1. У пациентов с алкогольной болезнью печени наблюдается высокая приверженность программе активного амбулаторного наблюдения: 76% (n=22) через 1 месяц, 85% (n=22) через 3 месяца, 92% (n=24) через 6 месяцев, 72% (n=18) через 9 месяцев, 100% (n=25) через 12 месяцев.
2. У пациентов группы активного амбулаторного наблюдения частота достижения абстиненции статистически значимо выше через 6, 9, 12 и 24 месяцев после декомпенсации функции печени, вызванной употреблением алкоголя в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,017$ соответственно; Критерий χ^2).
3. Частота срывов абстиненции у пациентов группы активного амбулаторного наблюдения статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p = 0,005$ Критерий χ^2).
4. Пациенты группы активного амбулаторного наблюдения статистически значимо дольше сохраняют компенсацию функции печени в сравнении с пациентами группы контроля (период – 12 месяцев, $p = 0,002$). Медиана баллов по шкале MELD в группе активного амбулаторного наблюдения через 12 месяцев составила 11 (10-12,5) баллов, а в контрольной группе - 14 (11,75-17,25) баллов ($p = 0,001$). Медиана баллов по шкале MELD в группе активного амбулаторного наблюдения через 24 месяца составила 11 (10-12,5) баллов, а в контрольной группе - 13 (11-15) баллов ($p = 0,009$).
5. Долгосрочная выживаемость пациентов с алкогольной болезнью печени статистически значимо выше в группе активного амбулаторного наблюдения, чем в группе контроля через 12 месяцев ($p = 0,045$) и в течение всего периода наблюдения ($p = 0,023$).
6. Метод активного амбулаторно наблюдения служит независимым фактором лучшей выживаемости пациентов с алкогольной болезнью печени в долгосрочном периоде (OR: 0,026 [95% ДИ 0,001-0,618]; $p = 0,024$).

Практические рекомендации

Рекомендовано применение программы ААН в лечении пациентов с АБП, так как это приводит к повышению приверженности пациентов абстиненции, снижению частоты срывов, улучшению функции печени и повышению долгосрочной выживаемости.

Список сокращений и условных обозначений

ААН – активное амбулаторное наблюдение

АБП – алкогольная болезнь печени

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза

ГРС – гепаторенальный синдром

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал

КДТ - карбогидрат-дефицитный трансферрин

КПК – краткая психологическая консультация

Me – медиана

МКИ – межквартильный интервал

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СтД – стандартная доза

ЦП – цирроз печени

AUDIT - alcohol use disorders identification test, тест на выявление расстройства употребления алкоголя

AUDIT-C - alcohol use disorders identification test – consumption, тест на выявление расстройства употребления алкоголя укороченный вариант

CAGE - Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener, скрининговый тест на диагностику алкогольной и/или наркотической зависимости

DF – дискриминантная функция (индекс Maddrey)

MCV - mean corpuscular volume, средний объем клетки

p – статистическая значимость

ROC - receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. Ивашкина В.Т. – 2-е изд. – М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2005.
2. Демографический ежегодник России: Стат. сб./ Росстат. – М., 2017. – С. 263.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т.27. -№6 – С. 20-40.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Федосына Е.А., Павлов Ч.С. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016. С. 43-54
5. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В., Соколина И.А., Герман Е.Н., Бундина М.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. - Т.19. - №1. - С. 4-15
6. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина, М.В. Маевской, Е.А. Федосьиной. – М.: Литтерра, 2011. – 59 с.
7. Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О, Луньков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016 – Т.26 - №4. – С. 24-35.
8. Сиволап Ю.П. Связанные с употреблением алкоголя расстройства: новые подходы к диагностике и лечению // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №9. - С. 23-27.
9. Трусова А.В., Крупицкий Е.М. Применение наркологического консультирования и краткой психокоррекционной интервенции в комплексной профилактике зависимости от алкоголя в работе бригад

первичного звена амбулаторной и стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации. / СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2012

10. Aalto M., Sillanaukee P., Compliance rate and associated factors for entering an alcohol brief intervention treatment programme. // *Alcohol and alcoholism.* – 2000. – Vol.35. - №4. – P. 372-376.
11. Aberg F., Helenius-Hietala J., Puukka P., Jula A. Binge drinking and the risk of liver events: A population-based cohort study. // *Liver International.* – 2017. - №37. – P. 1373–1381.
12. Adachi M., Brenner D. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. // *Digestive Disease.* – 2005. – Vol.23. – P. 255–263.
13. Adams W.L., Barry K.L., Fleming M.F. Screening for problem drinking in older primary care patients. // *JAMA.* – 1996. - №276. – P. 1964–1967.
14. Addolorato G., Ancona C., Capristo E., Gasbarrini G. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review. // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* – 2003 - №16., P. 207–214.
15. Addolorato G., Balducci G., Capristo E., et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 1999. - Vol.23 - №10. – P. 1596–1604.
16. Addolorato G., Leggio L., Abenavoli L., et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs. diazepam. // *American Journal of Medicine.* – 2006. - №119. – P. 13–18.
17. Addolorato G., Mirijello A., Leggio L. Liver transplantation in alcoholic patients: impact of an alcohol addiction unit within a liver transplant center. // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2013. - №37. – P. 1601–1608.
18. Addolorato G. et al., Treatment of alcohol use disorders in patients with alcoholic liver disease. // *Journal of Hepatology.* – 2016. – Vol.65. - №3. P. 618 – 630.
19. Alvarez M.A., Cirera I., Solà R., et al. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. // *Journal of Clinical Gastroenterology.* – 2011. – Vol.45. - №10. – P. 906.

20. Anton R.F., Lieber C., Tabakoff B., CD Tect Study Group. Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: results from a multisite study. // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2002. - Vol.26., - №8. – P. 1215–1222.
21. Anttila P., Jarvi K., Latvala J., Blake J.E., Niemela O. A new modified gamma %CDT method improves the detection of problem drinking: studies in alcoholics with or without liver disease. // *Clinica Chimica Acta*. – 2003. – Vol. 338., - №1. P. 45–51.
22. Arvaniti V., D’Amico G., Fede G., Manousou P., Tsochatzis E., Pleguezuelo M., et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol.139. - №4. – P. 1246–1256.
23. Askgaard G., Gronbaek M., Kjaer M.S., Tjonneland A., Tolstrup J.S. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. // *Journal of Hepatology*. - 2015. – Vol.62. - №5. – P.1061–1067.
24. Askgaard G., Leon D.A., Kjaer M.S., Deleuran T., Gerds T.A., Tolstrup J.S. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: A nationwide prospective cohort study. // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65. – №3. - P. 929–937.
25. Atkinson S.R., et al. Homozygosity for rs738409: G in PNPLA3 is associated with increased mortality following an episode of severe alcoholic hepatitis. // *Journal of Hepatology*. – 2017. - Vol.67. - №1. – P.120 – 127.
26. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B., Monterio M.G. *The Alcohol Use Disorders Identification Test, Guidelines for Use in Primary Care*, second edition. // World Health Organization Department of Mental Health and Substance Dependence. 2nd edition. Geneva – 2001.
27. Becker U., Deis A., Sorensen T.I., Gronbaek M., Borch-Johnsen K., Muller C.F., et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. // *Hepatology*. – 1996. – Vol.23. - №5. – P. 1025–1029.

28. Becker U., Gronbaek M., Johansen D., Sorensen T.I. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. // *Hepatology*. – 2002. – Vol.35. - №4. – P. 868–875.
29. Bell H., Jahnsen J., Kittang E., Raknerud N., Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol.39. - №9. – P. 858–863.
30. Bellentani S., Saccoccio G., Costa G., Tiribelli C., Manenti F., Sodde M., et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. // *Gut*. – 1997. – Vol.41. - №6. – P. 845–850.
31. Borowsky S.A., Strome S., Lott E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics. // *Gastroenterology*. – 1981. – Vol.80. – P.1405.
32. Botta F., Giannini E., et. al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. // *Gut*. – 2003. – Vol.52. - №1. – P.134-139.
33. Bradley K.A., Bush K.R., Epler A.J., et al. Two brief alcohol-screening tests from the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): Validation in a female veterans affairs patient population. // *Archive of Internal Medicine*. – 2003. - Vol.163. - №6., P. 821-829.
34. Burton R., Henn C., Lavoie D., O'Connor R., Perkins C., Sweeney K., et al. A rapid evidence review of the effectiveness and cost-effectiveness of alcohol control policies: an English perspective. // *Lancet*. – 2017. – Vol.389. – P. 1558–1580.
35. Bush K., Kivlahan D.R., McDonell M.B., et al. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C): An effective brief screening test for problem drinking. // *Archive of Internal Medicine*. – 1998. – Vol.3. - №16. - P.1789-1795.
36. Cabarcos P., Alvarez I., Tabernero M.J., Bermejo A.M. Determination of direct alcohol markers: a review. // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2015. – Vol.407. - №17. – P. 4907–4925.

37. Calculator: Model of Endstage Liver Disease (MELD) score (not for liver transplantation listing purposes, not appropriate for patients under age 12 years) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.uptodate.com/contents/calculator-model-of-endstage-liver-disease-meld-score-not-for-liver-transplantation-listing-purposes-not-appropriate-for-patients-under-age-12-years?source=see_link
38. Canan C.E., Lau B., McCaul M.E., Keruly J., Moore R.D., Chander G. Effect of alcohol consumption on all-cause and liver-related mortality among HIV-infected individuals. // *HIV Medicine*. – 2017. – Vol.18. - №5. – P. 332–341.
39. Caputo F., Bernardi M., Zoli G. Efficacy and safety of c-hydroxybutyrate in treating alcohol withdrawal syndrome in an alcohol-dependent inpatient with decompensated liver cirrhosis: a case report. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. -2011. – Vol.31. - P.140–141.
40. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. // *Gastroenterology*. - 2005. - Vol.128. - P.343-350.
41. Corrao G., Rubbiati L., Bagnardi V., Zambon A., Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. // *Addiction*. - 2000. – Vol.95. – P. 1505–1523.
42. Coulton S., Bland M., Crosby H., et al. Effectiveness and Cost-effectiveness of Opportunistic Screening and Stepped-care Interventions for Older Alcohol Users in Primary Care. // *Alcohol and Alcoholism*. – 2017. - Vol.52. - №6. – P. 655–664.
43. Crabb D., Bataller R., Chalasani N.P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol.150. - №4. – P.785-790.
44. D’Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. // *Journal of Hepatology*. – 2006. – Vol.44. - №1. – P. 217–231.

45. Dam M.K., Flensburg-Madsen T., Eliassen M., Becker U., Tolstrup J.S. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol.48. – №5. – P. 585–591.
46. Deleuran T., Gronbaek H., Vilstrup H., Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. // *Alimentary Pharmacological Therapy*. – 2012. – Vol.35. – №11. – P.1336–1342.
47. Dew M.A., Dimartini A.F., Steel J., et al. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. // *Liver Transplantation*. – 2008. – Vol.14. – №2. – P. 159–172.
48. DHHS, DoA. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. In: 8th ed. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/2015>.
49. DiMartini A., Day N., Lane T., Beisler A.T., Dew M.A., Anton R. Carbohydrate deficient transferrin in abstaining patients with end-stage liver disease. // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2001. – Vol.25. – №12. – P. 1729–1733.
50. Dunn W., Jamil L.H., Brown L.S., et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. // *Hepatology*. – 2005. – Vol.41. – №2. – P. 353.
51. Eagon P.K. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol.16., – №11. – P.1377–1384.
52. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol.56. – №4. – P.908-943.
53. Fiellin D.A., Reid M.C, O'Connor P.G. Screening for Alcohol Problems in Primary Care A Systematic Review. // *Archive of Internal Medicine*. – 2000. – Vol.160. – №13. – P.1977–1989.
54. Fitzgerald N., et al., WHO alcohol brief intervention training manual for primary care. / World Health Organization 2017.
55. Fletcher L.M., Halliday J.W., Powell L.W. Interrelationships of alcohol and iron in liver disease with particular reference to the iron-binding proteins, ferritin and

- transferrin. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1999- Vol.14. - №3.- P. 202–214.
- 56.Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R., Bachman V.F., Biryukov S., Brauer M. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. // *Lancet*. – 2015. – Vol.386. – P. 2287–323.
- 57.Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol.141. – №5. - P. 1572–1585.
- 58.Gholam P.M., Prognosis and Prognostic Scoring Models for Alcoholic Liver Disease and Acute Alcoholic Hepatitis. // *Clinics in Liver Disease*. – 2016. - Vol.20. - №3. – P. 491-497.
- 59.Gitto S., Micco L., Conti F., Andreone P., Bernardi M. Alcohol and viral hepatitis: a mini-review. // *Digestive and Liver Disease*. - 2009. - Vol.41. - №1. – P. 67–70.
- 60.Hagström H. et al. Alcohol consumption in late adolescence is associated with an increased risk of severe liver disease later in life. // *Journal of Hepatology*. – 2018. - Vol.68. - №3. – P. 505 – 510.
- 61.Hamilton F.L., Greaves F., Majeed A., et al. Effectiveness of providing financial incentives to healthcare professionals for smoking cessation activities: systematic review. // *Tobacco Control*. – 2013. – Vol.22. – №1. - P. 3-8.
- 62.Hart C.L., Morrison D.S., Batty G.D., Mitchell R.J., Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. // *BMJ*. – 2010. – Vol.340. – P. 1240.
- 63.Heckley G.A., Jarl J., Asamoah B.O., G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: A review and meta-analysis of the current literature. // *BMC Cancer*. – 2011. – Vol.11. – P. 446.
- 64.Helander A., Wielders J., Anton R., Arndt T., Bianchi V., Deenmamode J., et al. Reprint of Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). // *Clinica Chimica Acta*. – 2017. – Vol.467. – P. 15–20.

- 65.Humphreys J.H., Warner A., Costello R., Lunt M., Verstappen S.M.M., Dixon W.G. Quantifying the hepatotoxic risk of alcohol consumption in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol.76. – P. 1509–1514.
- 66.Imperiale T.F., McCullough A.J. Do Corticosteroids Reduce Mortality from Alcoholic Hepatitis?: A Meta-analysis of the Randomized Trials. // *Annals of Internal Medicine*. – 1990. – Vol.113. – P. 299–307.
- 67.Jepsen P., Lash T.L., Vilstrup H. The clinical course of alcoholic cirrhosis: development of comorbid diseases. A Danish nationwide cohort study. // *Liver International*. – 2016. – Vol.36. – P. 1696–1703.
- 68.Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sorensen H.T., Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. // *Hepatology*. – 2010. – Vol. - №51. – P. 1675–1682.
- 69.Kaner E.F.S., Beyer F.R., Muirhead C., Campbell F., Pienaar E.D., Bertholet N., Daeppen J.B., Saunders J.B., Burnand B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol.2. - №CD004148.
- 70.Kennedy O.J., Roderick P., Buchanan R., Fallowfield J.A., Hayes P.C., Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2016. – Vol.43. – P. 562–574.
- 71.Khan A., Tansel A., White D.L., et al. Efficacy of psychosocial interventions in inducing and maintaining alcohol abstinence in patients with chronic liver disease – a systematic review. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol.14. – P. 4.
- 72.Kim J.J., Tsukamoto M.M., Mathur A.K., Ghomri Y.M., Hou L.A., Sheibani S., et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. // *American Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol.109. – P. 1436–1442.

73. Komova A., Maevskaya M., Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. // *American Journal of Clinical Medicine Research*. – 2014. – Vol.2. - №5. – P. 99-102.
74. Kotronen A., et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. // *Diabetologia*. - Vol.52. - №6. - P. 56–1060.
75. Lefkowitz J.H. Morphology of alcoholic liver disease. // *Clinics in Liver Disease*. – 2005. – Vol.9. - №1. – P. 37–53.
76. Leise M.D., Kim W.R., Kremers W.K., et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. // *Gastroenterology*. – 2011. - №140. – P. 1952.
77. Leo M.A., Lieber C.S. Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. // *New England Journal of Medicine*. – 1982. – Vol.307. - №10. – P. 597–601.
78. Levy R., Catana A.M., Durbin-Johnson B., Halsted C.H., Medici V. Ethnic differences in presentation and severity of alcoholic liver disease. // *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. – 2015. – Vol.39. – №3. - P.566–574.
79. Louvet A., Labreuche J., Artru F., Bouthors A., Rolland B., Saffers P., et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. // *Hepatology*. – 2017. – Vol.66. – №5. - P. 1464–1473.
80. Louvet A., Naveau S., Abdelnour M., Ramond M.J., Diaz E., Fartoux L., et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. // *Hepatology*. – 2007. – Vol.45. – №6. - P. 1348–1354.
81. Lucey M., Mathurin P., Morgan T.R. Alcoholic hepatitis. // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol.360. – №26. - P. 2758–2769.
82. MacSween R.N., Burt A.D. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. // *Seminars in Liver Disease*. - 1986. - Vol.6. - №3. – P. 221–232.
83. Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S., et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. // *Gastroenterology*. – 1978. – Vol.75. – №2. - P. 193–199.

84. Mancebo A., Gonzalez-Dieguez M.L., Cadahia V., Varela M., Perez R., Navascues C.A., et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol.11. – P. 95–101.
85. Marcellin P., Pequignot F., Delarocque-Astagneau E., Zarski J.P., Ganne N., Hillon P., et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol.48. – P. 200–207.
86. Marmot M., Brunner E., Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U-shaped curve. // *British Medical Journal*. - 1991. – Vol.303. P. 565–568.
87. Mathurin P., Abdelnour M., Ramond M.J., Carbonell N., Fartoux L., Serfaty L., et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. // *Hepatology*. – 2003. – Vol.38. – P. 1363–1369.
88. Mathurin P., Beuzin F., Louvet A., Carrie-Ganne N., Balian A., Trinchet J.C., et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2007. – Vol.25. – P. 1047–1054.
89. Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L., et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. // *Gut*. – 2011. – №2. - Vol. 60. P. 255-260.
90. Mezey E., Potter J.J., Rennie-Tankersley L., et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. // *Journal of Hepatology*. – 2004. – Vol.40. - №1. – P.40.
91. Mirijello A., D'Angelo C., Ferrulli A., et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. // *Drugs*. – 2015. – Vol.75. – №4. - P. 353–365.
92. Moore K.P., Wong F., Gines P., et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. // *Hepatology*. – 2003. – Vol.38. – P. 258–266.

93. Myrick H., Anton R., Voronin K., Wang W., Henderson S. A double-blind evaluation of gabapentin on alcohol effects and drinking in a clinical laboratory paradigm. // *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. – 2007. – Vol.31. - №2. – P. 221–227.
94. Naveau S., Cassard-Doulcier A.M., Njike-Nakseu M., Bouchet-Delbos L., Barri-Ova N., Boujedidi H., et al. Harmful effect of adipose tissue on liver lesions in patients with alcoholic liver disease. // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol.52. – P. 895–902.
95. Naveau S., Dobrin A.S., Balian A., Njike-Nakseu M., Nohra P., Asnacios A., et al. Body fat distribution and risk factors for fibrosis in patients with alcoholic liver disease. // *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. – 2013. – Vol.37. – №2. - P. 332–338.
96. Nemtsov A.V. Alcohol- related human losses in Russia in the 1980s and 1990s. // *Addiction*. – 2002. – Vol.97. – P. 1413-1425.
97. Niemela O. Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders. // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. - 2016. – Vol.13. - №2. – P. 166.
98. OECD. Alcohol consumption among adults. Health at a Glance 2017. // *OECD Library*. – 2017. – P. 72–73.
99. Pessione F., Ramond M.J., Peters L., et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. // *Liver International*. – 2003. – P. 23 - 45.
100. Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M., Pingitore P., Hedfalk K., Mancina R.M., et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. // *Human Molecular Genetics*. – 2014. – Vol.23. - №15. – P. 4077–4085.
101. Poynard T., Aubert A., Bedossa P., Abella A., Naveau S., Paraf F., et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. // *Gastroenterology*. – 1991. – Vol.100. – P. 1397–1402.

102. Rehm J., Gmel Sr G.E., Gmel G., Hasan O.S.M., Imtiaz S., Popova S., et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease-an update. // *Addiction*. – 2017. – Vol.112. – P. 968–1001.
103. Rehm J., Taylor B., Mohapatra S., Irving H., Baliunas D., Patra J., et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. // *Drug and Alcohol Review*. – 2010. – Vol.29. – P. 437–445.
104. Sahlman P., Nissinen M., Pukkala E., Farkkila M. Cancer incidence among alcoholic liver disease patients in Finland: A retrospective registry study during years 1996–2013. // *International Journal of Cancer*. – 2016. – Vol.138. – P. 2616–2621.
105. Salameh H., Raff E., Erwin A., Seth D., Nischalke H.D., Falleti E., et al. PNPLA3 gene polymorphism is associated with predisposition to and severity of alcoholic liver disease. // *American Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol.110. - №6. - P. 846–856.
106. Sandahl T.D., Jepsen P., Thomsen K.L., Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. // *Journal of Hepatology*. – 2011. – Vol.54. – P. 760–764.
107. Sassi F., et al., Tackling Harmful Alcohol Use: Economics and Public Health Policy. // OECD report. - 2015.
108. Saunders J.B., Aasland O.G., Babor T.F., de la Fuente J.R., Grant M. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption–II. // *Addiction*. – 1993. – Vol.88. – P. 791–804.
109. Sheth M., Riggs M., Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. // *BMC Gastroenterology*. – 2002. – Vol.2. - P. 2.
110. Shield K.D., Rehm M.M., Rehm J., Public health successes and missed opportunities. Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region 1990–2014. // WHO. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe. - 2016.

111. Shpilenya L.S., Muzychenko A.P., Gasbarrini G., Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. // *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. – 2002. – Vol.26. – P. 340–346.
112. Singal A.K., Anand B.S. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2007. – Vol.41. – P. 761–772.
113. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. // *Am Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 113. – P. 175.
114. Sookoian, S., Pirola C.J., PNPLA3, the triacylglycerol synthesis/hydrolysis/storage dilemma, and nonalcoholic fatty liver disease. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol.18. – P. 6018–6026.
115. Spithoff S., Kahan M. Primary care management of alcohol use disorder and at-risk drinking: Part 1: screening and assessment. // *Canadian Family Physician*. – 2015. – Vol.61. - №6. – P. 509-514.
116. Srikureja W., Kyulo N.L., Runyon B.A., Hu K.Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. // *Journal of Hepatology*. – 2005. – Vol.42. – P. 700.
117. Stauffer K., Andresen H., Vettorazzi E., Tobias N., Nashan B., Sterneck M. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. // *Hepatology*. – 2011. – Vol.54. – P. 1640–1649.
118. Stickel F., Moreno C., Hampe J., Morgan M.Y. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol.66. – P. 195–211.
119. Stokkeland K., Hilm G., Spak F., Franck J., Hultcrantz R. Different drinking patterns for women and men with alcohol dependence with and without alcoholic cirrhosis. // *Alcohol and Alcoholism*. – 2008. – Vol. 43. – P. 39–45.

120. Teli M.R.D.C., Burt A.D., Bennett M.K., James O.F. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. // *Lancet*. – 1995. – Vol.346. – P. 987–990.
121. Thursz M.R., Richardson P., Allison M., Austin A., Bowers M., Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol.372. – P. 1619–1628.
122. Thursz, Mark et al., EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. // *Journal of Hepatology*. – 2018 – Vol.69., №1., P. 154 – 181.
123. Tilg H., Kaser A. Predicting mortality by the Glasgow alcoholic hepatitis score: the long-awaited progress? // *Gut*. – 2005. – Vol.54. - №8. – P. 1057–9.
124. Torruellas C., French S.W., Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol.20. P. 11684–11699.
125. Trépo E, Nahon P, Bontempi G, Valenti L, Falletti E, Nischalke HD, et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis of individual participant data. // *Hepatology*. – 2014. – Vol.59. – P. 2170–2177.
126. Vaillant G.E. A 60-year follow-up of alcoholic men. // *Addiction*. – 2003. – Vol.98. – P. 1043–1051.
127. Verrill C., Markham H., Templeton A., et al. Alcohol-related cirrhosis - early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. // *Addiction*. – 2009. – Vol.104. - P.768.
128. Wagenaar A.C, Tobler A.L, Komro K.A. Effects of alcohol tax and price policies on morbidity and mortality: a systematic review. // *American Journal of Public Health*. – 2010. – Vol.100. – P. 2270–2278.
129. Wagenaar A.C., Salois M.J., Komro K.A. Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. // *Addiction*. – 2009. – Vol. 104. P. 179–190.

130. Weinrieb R.M, Van Horn D.H., Lynch K.G., Lucey M.R. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. // *Liver Transplantation*. – 2011. – Vol.17. – P. 539–547.
131. Westwood G., Meredith P., Atkins S., Greengross P., Schmidt P.E., Aspinall R.J. Universal screening for alcohol misuse in acute medical admissions is feasible and identifies patients at high risk of liver disease. // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol.67. – P. 559–567.
132. WHO Global status report on noncommunicable diseases 2014. // WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. - 2014.
133. World Health Organisation. WHO factsheet 2015. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/en/>.
134. Wurst F.M., Wiesbeck G.A., Metzger J.W., Weinmann W. On sensitivity, specificity, and the influence of various parameters on ethyl glucuronide levels in urine—results from the WHO/ISBRA study. // *Alcoholism Clinical Expertise and Research*. – 2004. – Vol.28. – P. 1220–1228.
135. Xie Y., Feng B., Gao Y. and Wei L. Alcohol abstinence and survival. // *Hepatology Research*. - 2014. – Vol.44. – P. 436-449.
136. Yamashita A., Watanabe M., Sato K., Miyashita T., Nagatsuka T., Kondo H., et al. Reverse reaction of lysophosphatidylinositol acyltransferase. Functional reconstitution of coenzyme A-dependent transacylation system. // *Journal of Biology Chemistry*. – 2003. – Vol.278. – P. 30382–30393.
137. Yu C-H., Xu C-F., Ye H., Li L., Li Y-M. Early mortality of alcoholic hepatitis: A review of data from placebo-controlled clinical trials. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol.16. - №19. – P. 2435-2439.

Приложение А

(обязательное)

Опросник AUDIT

1. Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?

- (0) Никогда
- (1) 1 раз в месяц или реже
- (2) 2-4 раза в месяц
- (3) 2-3 раза в неделю
- (4) 4 или более раз в неделю

2. Какова Ваша обычная доза алкогольных напитков в день выпивки? (по одному из напитков)

- (0) Водка 40-75 мл, крепленое вино 75-200 мл, сухое вино 75-300 мл, пиво 250-750 мл
- (1) Водка 75-150 мл, крепленое вино 200-300 мл, сухое вино 300-500 мл, пиво 1,5-2 бутылки
- (2) Водка 150-200 мл, крепленое вино 300-500 мл, сухое вино 500-700 мл, пиво 2-3 бутылки
- (3) Водка 200-300 мл, крепленое вино 500-750 мл, сухое вино 700-1000 мл, пиво 3-5 бутылок
- (4) Водка 300 мл и более, крепленое вино 750 мл и более, сухое вино 1 литр и более, пиво 5 бутылок и более

3. Как часто Вы выпиваете более 180 мл водки, 750 мл вина или 1 л пива?

- (0) Никогда
- (1) Реже, чем раз в месяц
- (2) Ежемесячно
- (3) Еженедельно
- (4) Почти каждый день

4. Как часто за последний год Вы не могли остановиться после того, как начали употреблять алкоголь?

- (0) Никогда

(1) Реже, чем раз в месяц

(2) Ежемесячно

(3) Еженедельно

(4) Почти каждый день

5. Как часто за последний год Вы не смогли сделать того, что было запланировано, по причине употребления алкоголя?

(0) Никогда

(1) Реже, чем раз в месяц

(2) Ежемесячно

(3) Еженедельно

(4) Почти каждый день

6. Как часто за последний год Вам было нужно выпить с утра (опохмелиться), чтобы прийти в себя после того, как Вы накануне употребляли алкоголь?

(0) Никогда

(1) Реже, чем раз в месяц

(2) Ежемесячно

(3) Еженедельно

(4) Почти каждый день

7. Как часто за последний год Вы чувствовали вину или раскаянье после употребления алкоголя?

(0) Никогда

(1) Реже, чем раз в месяц

(2) Ежемесячно

(3) Еженедельно

(4) Почти каждый день

8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить то, что было накануне, по причине употребления алкоголя?

(0) Никогда

(1) Реже, чем раз в месяц

- (2) Ежемесячно
- (3) Еженедельно
- (4) Почти каждый день

9. Получали ли Вы или кто-то другой травмы в результате того, что Вы употребляли алкоголь?

- (0) Нет
- (2) Да, но не в прошлом году
- (4) Да, в прошлом году

10. Был ли кто-нибудь из ваших родственников, друзей, врачей, или других работников здравоохранения обеспокоен тем, что Вы употребляли алкоголь, или предлагал вам «завязать»?

- (0) Нет
- (2) Да, но не в прошлом году
- (4) Да, в прошлом году

Интерпретация результатов:

8 - 15 баллов означает, что пациенту следует уменьшить количество спиртного в его рационе;

16 - 19 баллов - употребление алкоголя несет вред; целесообразно немедленно изменить стиль приема и количество спиртного;

20 и более баллов означает вероятную алкогольную зависимость.

Приложение Б

(обязательное)

Опросник CAGE

	Да	Нет
Возникало ли у вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?		
Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?		
Испытываете ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?		
Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего место употребления алкогольных напитков?		

Интерпретация результатов:

- положительный ответ на **один** из четырех вопросов (даже если таковым является последний, четвертый) не дает оснований для конкретных выводов;
- положительные ответы на **два** вопроса свидетельствуют об эпизодическом употреблении спиртных напитков (эпизодическое пьянство);
- положительные ответы на **три** вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя (бытовое пьянство);
- положительные ответы на все **четыре** вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию алкогольной зависимости (алкоголизму) или уже сформировавшейся зависимости.

Приложение В

(обязательное)

Степени тяжести энцефалопатии по West Haven.

Степени ПЭ	Состояние сознания	Интеллект	Поведение	Нейромышечные нарушения
0 (минимальная)	Не изменено	Не изменен	Не изменено	Клинически не обнаруживаются
1 (легкая)	Нарушение ритма сна	Снижение внимания, концентрации, быстроты реакции	Акцентуация личности, неврастения, эйфория, депрессия, болтливость, раздражительность	Нарушение тонкой моторики, изменения почерка, мелкокоразмашистый тремор
2 (средней тяжести)	Летаргия	Отсутствие чувства времени, амнезия, нарушения счета	Изменения личности, страх, апатия, отсутствие торможения	Астериксис, смазанная речь, ипорефлексия, атаксия
3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация в пространстве и времени	Неспособность к счету	Неадекватное поведение, ярость, паранойя	Гиперрефлексия, нистагм, патологические рефлексы, спастичность
4 (кома)	Отсутстви	-	-	Арефлексия,

	е сознания и реакции на боль			потеря тонуса
--	------------------------------------	--	--	---------------

Приложение Г

(обязательное)

Классификация степени варикозного расширения вен пищевода.

Степень варикозного расширения вен пищевода	Признаки
1	Незначительно выступают над поверхностью пищевода При надавливании эндоскопом размер вен уменьшается
2	Занимают менее 1/3 просвета пищевода При надавливании эндоскопом размер вен не уменьшается
3	Занимают более 1/3 просвета пищевода

Приложение Д
(обязательное)

Шкала Child-Pugh.

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Общий билирубин, мг/дл	< 2.0	2 – 3	> 3.0
Альбумин, г/дл	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
ПВ, сек	1 – 3	4 – 6	> 6.0
Общее количество баллов			Класс
5 – 6			А
7 – 9			В
10 – 15			С