

Учебный модуль. Алкогольная болезнь печени.

Часть 1: эпидемиология, определение, диагностика.

Автор модуля: проф. Маевская М.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)

ВСТУПЛЕНИЕ.

По данным ВОЗ употребление алкоголя ассоциировано с риском развития более, чем 200 различных заболеваний, среди которых следует выделить цирроз печени, рак различной локализации и сердечно-сосудистые заболевания, а также различные виды травматизма. Смертность от заболеваний органов пищеварения, в связи со злоупотреблением алкоголем занимает третье место в структуре смертности от последствий алкоголизма. Вклад алкогольных поражений органов пищеварения в общее «бремя болезней», связанное с употреблением алкоголя, выраженное в показателе DALY (*disability- adjusted life year, что означает скорректированные по нетрудоспособности годы*), составляет 13,6% [1].

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КОДЫ МКБ-10, ФАКТОРЫ РИСКА

Алкогольная болезнь печени (АБП) - клинико-морфологическое понятие, включающее в себя несколько вариантов повреждения паренхимы печени от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита) вследствие злоупотребления алкоголем, что приводит к развитию последовательных стадий фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Для формулировки диагноза АБП в соответствии с МКБ-10, в клинической практике используются следующие коды:

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени (стеатоз);

- K70.1 Алкогольный гепатит;
- K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени;
- K70.3 Алкогольный цирроз печени;
- K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность;
- K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

Следует отметить, что клинические рекомендации по ведению пациентов с АБП были пересмотрены европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver - EASL) и опубликованы в 2018 г. [2]. Принципиально важно, что в них внесены изменения в терминологию, чтобы не стигматизировать пациентов. Название «алкогольная болезнь печени» (Alcoholic liver disease) заменено на «заболевание печени, связанное с употреблением алкоголя» (Alcohol-related Liver Disease). В русской транскрипции этот термин еще не принят, поэтому в Российских рекомендациях по ведению пациентов с АБП от 2017 г. используется ранее утвержденная терминология [3], она же применяется в МКБ-10, ею руководствуются в клинической практике.

При злоупотреблении спиртными напитками в гепатотоксичных дозах далеко зашедшие стадии АБП (выраженный фиброз и цирроз печени) формируются лишь у 10 - 20% пациентов [2,3], что отражает влияние ряда других факторов (генетических, стиля приема алкоголя и т.д.) на прогрессирование поражения печени.

Гепатотоксичные (опасные) дозы алкоголя:

для мужчин: более 40–80г/сут. В пересчете на чистый этанол это составляет 100–200 мл водки (крепость 40 об%), 400–800 мл сухого вина (крепость 10 об%), 800–1600 мл пива (крепость 5 об%);

для женщин: доза в 2 раза меньше- более 20г этанола в сутки

Среди факторов, определяющих характер повреждения печени наиболее значимы следующие: количество и длительность употребления алкоголя, тип употребляемых спиртных напитков, пол, этническая принадлежность.

Быстрое прогрессирование АБП наблюдается у лиц с ожирением, синдромом перегрузки железом, инфицировании вирусами гепатитов С и В [2,3,4]. Риск развития цирроза печени возрастает при употреблении алкоголя в опасных дозах на протяжении 10 и более лет. Данные литературы о частоте развития алкогольного цирроза существенно разнятся и составляют от 6 до 41% [2,3,4,5,6]. Женский пол- независимый фактор риска развития АБП. В нескольких исследованиях ~~было~~ показано, что после употребления одного и того же количества спиртного концентрация алкоголя в крови у мужчин и женщин различалась. Данный факт можно объяснить разной активностью фермента желудочной алкогольдегидрогеназы (у женщин она меньше, вследствие чего имеет место более активный метаболизм этанола в печени), отличий в содержании жира и колебаний в степени абсорбции алкоголя в разные фазы менструального цикла [2,3,5]. Алкоголь обладает высокой калорийностью, вследствие чего у принимающих его лиц снижается аппетит; помимо этого, этанол снижает кишечную абсорбцию и депонирование питательных веществ, что также способствует прогрессированию АБП. Ожирение и избыток массы тела, в свою очередь, повышают риск развития АБП [8]. Важную роль играет генетический полиморфизм ферментов, особенно алкогольдегидрогеназы (АДГ), ацетальдегиддегидрогеназы (АлДГ) и цитохрома Р 450, а также генов АДГ, АлДГ и МЭОС (микросомальное этаноловое окисление) [9]. Известно, что у человека за большую часть активности АДГ в печени отвечают 3 изофермента: АДГ1, АлДГ2, АлДГ3. Из них наибольшее значение имеет АДГ2, ген, которой имеет 3 аллельных варианта: АДГ2*1, АДГ2*2, АДГ2*3. Первый распространен в основном среди европеоидов, второй - среди азиатов, третий - среди негроидов. Скорость образования ацетальдегида АлДГ2*1 в 30-40 раз меньше, чем АДГ2*2 и АДГ2*3, что приводит к тому, что при потреблении одинаковых доз алкоголя, его токсический эффект у азиатов и африканцев будет выше, чем у европейцев [2,3,9].

В настоящее время обсуждается влияние полиморфизма гена PNPLA3, аллели G (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3), также известного, как адипонутрин, на тяжесть алкогольного повреждения печени [10] и выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом. В исследовании STOPAN показано, что гомозиготное состояние по аллели GG гена PNPLA3 - независимый фактор риска, уменьшающий краткосрочную и среднесрочную выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом (90 и 450 дней соответственно), несмотря на абстиненцию [11]

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В РФ

С 1990 по 2014 гг. в восточно-европейском регионе, к которому относятся РФ, Беларусь, Молдова и Украина, на 22% выросла смертность, ассоциированная с последствиями пагубного употребления алкоголя. В течение того же периода времени аналогичный показатель увеличился на 65% в юго-восточном регионе, который объединяет такие страны, как Армения, Азербайджан, Грузия, Казахстан, Киргизстан, Таджикистан, Узбекистан, Туркменистан, Турция. При этом в странах Европейского Союза, в частности - в странах Средиземноморья, этот показатель наоборот снизился на 27%, а в центрально-европейской части - на 25%. [1].

По данным официальной статистики РФ, алкоголь входит в число ведущих факторов смерти в российской популяции, составляя 11,9%. Почти у половины погибших (47,7%) причиной летального исхода служат фатальные изменения со стороны внутренних органов, у одной пятой (21,7%) – несчастные случаи. В 35% случаев больные алкоголизмом умирают в молодом, наиболее активном возрасте (20–50 лет) [12]. Особенно остро данная проблема стоит перед врачами гастроэнтерологами. По данным главного внештатного гастроэнтеролога МЗ РФ, академика В. Т. Ивашкина за первое полугодие 2015 г. в 20 регионах РФ увеличилась смертность от заболеваний органов пищеварения. Данный факт послужил основанием для

анализа сложившейся ситуации, результаты которого обсуждались на объединенном заседании профильной комиссии Минздрава РФ и главных гастроэнтерологов субъектов РФ в рамках XXI Российской гастроэнтерологической недели (12 – 15 октября 2015 г., Москва, Россия). Было показано, что причинами смерти от заболеваний органов пищеварения в 50 – 80% случаев послужили циррозы печени, преимущественно алкогольной и вирусной этиологии. Главный гастроэнтеролог г. Москвы профессор И. Г. Бакулин привел показатели деятельности медицинских организаций Департамента Здравоохранения г. Москвы за 2013-2014г.г., согласно которым из 5367 госпитализированных пациентов с циррозом печени умерло 2039 человек, при этом алкогольные циррозы печени составили 50%. По данным ВОЗ–стандартизованная смертность от цирроза печени в России на 2014 г составила 203,7 на 100 тыс. населения, от алкогольного цирроза печени - 108,1 на 100 тыс. населения [1,12].

По результатам скрининга болезней печени на примере случайно включенных в исследование 5000 жителей г. Москвы, было выявлено, что распространенность АБП в популяции составляет 6,9% [13]

Скрининг пациентов гастроэнтерологических стационаров и поликлиник г. Москвы на предмет употребления алкоголя с вредными последствиями (тестирование с помощью вопросников CAGE (см ниже) и AUDIT-C (см. ниже) свидетельствует о том, что каждый второй (49,8%) пациент трудоспособного возраста ($43,18 \pm 13,04$ года) злоупотребляет алкоголем, из них в процентном отношении мужчины и женщины составили 30,1% и 19,7% соответственно. Части пациентов с клиническими признаками повреждения печени была выполнена биопсия печени. Распределение согласно морфологическому диагнозу оказалось следующим: алкогольный и алкогольно-вирусный цирроз- 30%, алкогольный и алкогольно-вирусный гепатит с фиброзом -18%, сочетанием алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени- 11% [14]

В целях уменьшения вреда, наносимого алкоголем населению РФ,

запланирован комплекс мер с участием государственных структур, врачебного сообщества, профессиональных организаций.

СТИЛЬ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ В РОССИИ

Алкоголь - это психоактивная субстанция, способная вызывать зависимость,

В России употребление алкоголя с вредными последствиями представляет собой медицинскую, экономическую и социальную проблемы. Число больных алкоголизмом и алкогольными психозами, зарегистрированных наркологической службой в 2012 г., составило 1 922 836 человек или 1 344,1 на 100 тыс. населения (~1,3% от общей численности населения), 435 617 пациентов обратились за наркологической помощью в связи с употреблением алкоголя с вредными последствиями (в соответствии с МКБ-10). Таким образом, суммарное число больных алкогольными расстройствами в 2012 г. составило 2 358 453 человек. Общий показатель распространенности алкогольных расстройств остается высоким и составляет 1 648,6 на 100 тыс. населения - 1,6% населения страны [15]

В работе А.Ю. Егорова с соавт. [16] проводился скрининг алкогольной зависимости у пациентов, поступавших в течение нескольких дней в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в Санкт-Петербурге. Результаты показали, что алкогольная зависимость встречалась в 16,7% случаев от всех поступивших в этот период больных, пагубное потребление алкоголя наблюдалось в 3,5% случаев. При этом лишь 3,2 % этих больных состояли на наркологическом учете, то есть в поле зрения наркологов попадал лишь каждый 6-7 больной, нуждающийся в специализированной наркологической помощи.

Столь тревожная ситуация легла в основу государственной концепции по снижению вреда, наносимого населению вследствие злоупотребления алкоголем [17]

Анализ популяционного исследования, выполненного в г. Москве в 2012

г. с включением 5000 участников, показал, что злоупотребляют алкоголем 12,5% из обследованных лиц, а имеют зависимость - 5% согласно ответам на валидизированные опросники CAGE и AUDIT (описание вопросников см ниже). Употребление алкогольных напитков в дозе, несущей вред здоровью (более 2 баллов в опроснике CAGE, более 16 баллов в опроснике AUDIT, $p=0,04$) – независимый фактор риска повреждения печени [13]

Вклад в высокую смертность от вредных последствий алкоголизации населения также вносит присущий России стиль употребления крепких алкогольных напитков в отличие от большинства европейских средиземноморских стран, где преимущественно употребляют вино.

В России неоднократно проводились популяционные исследования в целях изучения особенностей употребления алкогольных напитков. Последняя публикация сделана в 2014 г. по результатам анонимного анкетирования выборки населения г. Ярославля в количестве 1000 человек, где исследовалось отношение населения к проблемам потребления алкоголя, частотно-количественные характеристики употребления различных видов алкогольных напитков, наличие у опрашиваемых типичных проблем, связанных с употреблением алкоголя; а также определялись половые, возрастные различия и выявлялись группы риска. Наибольшая доля опрошенных была в трудоспособном возрасте, проживала в семье, имела детей, была занята активной трудовой деятельностью и имела доход на семью от 20 000 до 50 000 рублей в месяц. При этом среди мужчин доля предпочитающих крепкие напитки составила 83%, пиво – 64%, в то время как среди женщин на первом месте оказалось сухое вино – 72%, за которым следовали крепкие напитки – 44%. Каждый четвертый мужчина (23%) и каждая двенадцатая женщина (8,1%) употребляли алкоголь не реже 2–3 раз в неделю. При этом около 40% мужчин выпивали за один раз 7 стандартных доз (определение стандартной дозы см ниже) крепкого алкоголя и более (210 гр. и более) [18]

Время приема пищи также имеет связь с вредными последствиями приема

алкоголя. Так, например, прием алкоголя во время еды ассоциирован с меньшим риском развития хронических заболеваний, чем в отдельное от еды время. Результаты опубликованного в 2016 г мета-анализа с включением пяти когортных и четырех исследований случай-контроль (1990 случаев и 432 133 участника), показали, что употребление кофе в дозе не менее двух чашек в день снижает риск развития цирроза печени, в том числе алкогольного [19].

СКРИНИНГОВЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ (F10.2)/УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ С ПАГУБНЫМИ (ВРЕДНЫМИ) ПОСЛЕДСТВИЯМИ (F10.1)

Количество принимаемого алкоголя и стиль его употребления необходимо систематизировано изучать в клинической практике врача любого профиля, в частности, у пациентов с заболеваниями печени. В международном сообществе принято выражать алкоголь в граммах, что рассчитывается по количеству принятых индивидуумом стандартных доз («standart drink» в англоязычной литературе).

Одна стандартная доза (СД) = 10 г этанола [2,3], что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, коньяк и т.п.), 250 мл 5% пива, 100 мл 12% вина. Определение СД варьирует в специализированных литературных источниках. Нами принято определение СД согласно положениям Европейской ассоциации по изучению печени и Российского общества по изучению печени (РОПИП).

Для удобства восприятия и сохранения времени врача на рисунке 1 показано соответствие объема и крепости применяемых в быту алкогольных напитков содержащимся в них стандартным дозам алкоголя (СД).



Рисунок 1. Соответствие объема и крепости применяемых в быту алкогольных напитков количеству содержащихся в них стандартных доз (СД) алкоголя.

Количество стандартных доз алкоголя в напитке можно рассчитать следующим образом: количество стандартных доз алкоголя = Объем (мл) х АВВ (%) х 8/10 000

АВВ(%) = Alcohol by volume (%), что означает процент алкоголя в напитке
 Гепатотоксичные дозы алкоголя: для мужчин: 40–80г/сут. в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 %), 400–800 мл сухого вина (крепость 10 %), 800–1600 мл пива (крепость 5 об%); для женщин: более 20г этанола в сутки.

Сбор алкогольного анамнеза (скрининг) должен быть стандартизован. Для этого существуют валидизированные вопросники, золотым стандартом среди которых остается вопросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test), разработанный ВОЗ в 1982 г. Вопросник AUDIT включает в себя 10 вопросов, которые можно условно разделить на секции: 1-3 вопросы дают возможность получить от пациента информацию о количестве принимаемого алкоголя, 4 - 6 вопросы направлены на выявление зависимости, 7 - 10 вопросы позволяют получить информацию о проблемах, которые ассоциированы с приемом алкоголя (см таблицу 1). Каждый пункт оценивается путем выбора

варианта ответа пациентом с последующим подсчетом баллов. В зависимости от количества набранных баллов производят интерпретацию теста.

Интерпретация результатов: 8–15 баллов—пациенту следует уменьшить количество потребляемого спиртного; 16–19 баллов употребление алкоголя несет вред (употребление алкоголя с пагубными (вредными) последствиями) ; целесообразно немедленно изменить кратность приема и количество выпиваемого спиртного; 20 баллов и более – вероятна алкогольная зависимость.

Широко применяется сокращенная версия вопросника AUDIT, которая носит название - AUDIT-C и включает только первые три вопроса. Интерпретация результатов вопросника AUDIT-C: тест считается положительным, если у мужчины насчитывается ≥ 4 баллов, а у женщины - ≥ 3 баллов. В случае положительного теста AUDIT-C необходимо заполнить полный вопросник AUDIT.

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

Таблица 1. Вопросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test)

N	Вопросы	Количество баллов				
		0	1	2	3	4
1	Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?	Никогда	1 раз в месяц и реже	2—4 раза в месяц	2—3 раза в неделю	4 и более раз в неделю
2	Сколько спиртного Вы обычно принимаете в течение одного дня (измеряется в дозах)	1—2	3—4	5—6	7—9	10 и более

	1 доза = 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, коньяк и т.п.); 250 мл 5% пива; 100 мл 12% вина					
3	Как часто Вы выпиваете 6 и более доз в течение одного дня (т.е. ~180 мл водки или др. крепких напитков или ~600 мл вина и т.п.)	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
4	Как часто за последний год Вам необходимо было выпить утром для устранения похмелья?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
5	Как часто в течение последнего года, начав прием спиртного, Вы не могли самостоятельно остановиться	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
6	Как часто в течение последнего года Вы меняли свои планы и не выполняли своих рутинных обязанностей из-за алкоголя	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
7	Как часто за последний год у Вас возникало чувство вины на следующий день после употребления алкоголя?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
8	Как часто за последний год Вы были не способны вспомнить, что было накануне, из-за того, что были пьяны?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно

9	Являлось ли когда-либо употребление Вами алкоголя причиной телесных повреждений у Вас или других людей?	Никогда	-	Да, но это было более чем год назад	-	Да, в течение этого года
10	Случалось ли, что Ваш родственник, знакомый или доктор проявлял озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя либо предлагал прекратить выпивать?	Никогда		Да, но не в этом году		Да, в течение этого года

Вопросник CAGE - один из хорошо апробированных и информативных тестов в мире. Он позволяет заподозрить у пациента алкогольную зависимость. Вопросник прост для заполнения, легко и быстро оценивается врачом.

Содержание вопросника CAGE (4 вопроса):

1. Ощущали ли вы когда-либо потребность сократить количество употребляемого алкоголя?
2. Раздражает ли Вас критика окружающих того, как и сколько Вы принимаете алкоголь?
3. Испытывали ли Вы когда-либо чувство вины на следующей день после выписки?
4. Употребляете ли Вы алкоголь на следующее утро после выпивки из-за похмелья?

Интерпретация вопросника CAGE:

- 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. В этом случае необходимо предпринять меры для коррекции сложившейся ситуации или, возможно, обратиться к специалисту. Тест считался положительным при наличии 2 и более положительных ответов [2,3,20,21].

Английская версия вопросника CAGE дает возможность понять происхождение аббревиатуры: 1. Have you ever felt you needed to Cut down on your drinking? 2. Have people Annoyed you by criticizing your drinking? 3. Have you ever felt Guilty about drinking? 4. Have you ever felt you needed a drink first thing in the morning (Eye-opener) to steady your nerves or to get rid of a hangover?

СИСТЕМАТИКА И ДИАГНОСТИКА РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

Патологические состояния, ассоциированные с алкоголем, разделяются на две основные категории: расстройства употребления алкоголя и расстройства, вызванные употреблением алкоголя.

Расстройства употребления алкоголя включают злоупотребление алкоголем (или чрезмерное употребление алкоголя или употребление алкоголя с пагубными последствиями или употребление алкоголя с вредными последствиями) и алкогольную зависимость или алкоголизм.

Диагностика алкогольной зависимости основывается на формализованных критериях МКБ-10, универсальных для любых психоактивных веществ (ПАВ).

Констатация зависимости от алкоголя требует наличия трех и более признаков из приведенного ниже перечня, встречающихся в одно и то же время в течение последнего года.

- Сильное желание или чувство непреодолимого влечения к употреблению алкоголя
- Нарушение контроля над употреблением алкоголя, а именно начала и его продолжительности, а также принимаемых доз
- Физиологическое состояние отмены при уменьшении или прекращении употребления алкоголя, проявляющееся характерными симптомами либо новым приемом алкоголя или похожего на него вещества для облегчения или предупреждения этих симптомов
- Толерантность, проявляющаяся повышением доз алкоголя, необходимых для достижения эффектов, прежде достигавшихся меньшими дозами
- Нарастающее пренебрежение альтернативными удовольствиями или интересами, увеличение количества времени на приобретение и прием алкоголя либо на то, чтобы прийти в себя после его употребления
- Продолжение употребления, несмотря на очевидные вредные последствия

Классификация DSM-5, используемая в США и некоторых других странах, впервые в истории диагностических классификаторов устраняет разграничение между чрезмерным употреблением алкоголя и алкогольной зависимостью, что облегчает возможность помощи пациентам, испытывающим трудности с алкоголем, врачами любых специальностей, в том числе гастроэнтерологами.

Расстройства, вызванные употреблением алкоголя, представляют собой его неблагоприятные медицинские последствия: алкогольное поражение внутренних органов (включая алкогольную болезнь печени), алкогольное поражение нервной системы (примером которого служит алкогольная

полинейропатия), а также психические расстройства (например, алкогольные психозы).

Расстройства употребления алкоголя, и в первую очередь алкогольная зависимость, входят в компетенцию психиатров и наркологов.

Расстройства, вызванные употреблением алкоголя, представляют предмет деятельности интернистов и неврологов, а также врачей других специальностей в зависимости от характера неблагоприятных последствий пьянства.

Терапевтическая помощь пациентам с алкогольными расстройствами обычно оказывается в два этапа: 1) лечение синдрома отмены алкоголя и предупреждение, либо лечение его осложнений – алкогольной эпилепсии и алкогольного делирия; 2) противорецидивная и поддерживающая терапия.

«Золотой стандарт» в лечении отмены алкоголя представляют бензодиазепины, препаратами первой линии из которых служат диазепам и хлордиазепоксид.

Альтернативой бензодиазепинам в лечении состояния отмены алкоголя служат антиконвульсанты с нормотимическими свойствами, включая карбамазепин и вальпроаты (реже используются топирамат и ламотриджин; имеются также сообщения об эффективности прегабалина и габапентина в облегчении симптомов отмены).

Доказанной клинической эффективностью в противорецидивной и поддерживающей терапии алкогольной зависимостью обладают дисульфирам (наименее предпочтительный в связи с низкой приверженностью пациентов лечению и достаточно высоким риском развития побочных эффектов и опасных осложнений терапии), акампросат (не зарегистрированный в Российской Федерации), налтрексон и налмефен.

Кроме того, существуют указания на эффективность в лечении алкогольной зависимости упомянутых выше антиконвульсантов, а также баклофена, ондансетрона, мемантина и некоторых других лекарственных средств.

Опасным осложнением систематического злоупотребления алкоголем является синдром Вернике-Корсакова, развитие которого связано с дефицитом тиамина (витамина В₁), а также с недостаточностью процессов фосфорилирования, что затрудняет превращение тиамина в тиаминпирофосфат (ТПФ), представляющий собой активную часть ТПФ-зависимых ферментов (альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы и транскетолазы), катализирующих обменные процессы в нервной ткани.

Синдром Вернике-Корсакова включает две фазы: первую, относительно обратимую и поддающуюся лечению – энцефалопатию Вернике, и вторую, нередко необратимую, при которой терапевтическое вмешательство может носить запоздалый характер – корсаковский психоз.

Важно принимать во внимание, что тетрада симптомов энцефалопатии Вернике, соответствующая классическим описаниям данного расстройства – офтальмоплегия, нистагм, помрачение сознания и атаксия – в большинстве случаев отсутствует, и распознавание этого расстройства требует специального врачебного внимания.

Энцефалопатия Вернике относится к категории опасных алкогольных психозов: частота смертельного исхода в отсутствие лечения составляет 15%, а вероятность перехода в корсаковский психоз, практически не поддающийся обратному развитию, достигает 60%.

Предупреждение и лечение синдрома Вернике-Корсакова осуществляется с помощью тиамина, во втором случае он вводится внутривенно в высоких дозах, о чем более подробно говорится ниже.

Только баклофен продемонстрировал вою эффективность и безопасность в лечении алкогольной зависимости у пациентов с циррозом печени [2,3].

Врачам гастроэнтерологам/гепатологам, терапевтам и другим специалистам, не имеющим специального сертификата для оказания наркологической/психиатрической помощи, рекомендуется использовать в

своей клинической практике методику кратких профилактических консультирований (КПК), которая в английской версии носит название «brief interventions.» Суть КПК заключается в мотивации пациента (или просто человека) к изменению поведения, связанного с употреблением алкоголя. Например, сокращение частоты употребления, уменьшение объема спиртных напитков, более безопасное поведение, обращение за специализированным наркологическим лечением и т.д.. В мотивационном интервью используются определённые приемы: эмпатия (осознанное сопереживание текущему эмоциональному состоянию другого человека), рефлексивное слушание (заключается в ведении тематически направленного диалога между врачом (медицинским работником) и пациентом с целью получения сведений от последнего), следование за сопротивлением пациента (сопротивление в психологии и психоанализе - психические силы и процессы, мешающие свободному ассоциированию пациента, его воспоминаниям, проникновению в глубины бессознательного, осознанию бессознательных представлений и желаний, пониманию истоков возникновения патологических симптомов, принятию пациентом предоставляемых в его распоряжение аналитиком или психологом интерпретаций, проведению психоаналитического лечения и решения проблемы), учет актуальной готовности к изменениям и актуальных потребностей, постановка конкретных задач с определением конкретных действий. Методика КПК была создана не так давно, в ее основу легли большие достижения в изучении поведения человека в течение последних десятилетий. Впервые она описана W. Miller в 1993 г. и была основана на его собственном опыте лечения больных с алкогольной зависимостью. В настоящее время данная методика научно доказала свою эффективность у лиц с зависимостью от приема различных субстанций, в основе ее техники лежит исследование и разрешение амбивалентности, присущей каждому человеку. КПК включает три ключевых положения: 1) это особый вид беседы об изменениях (консультирование, лечение, способ коммуникации); 2) беседа всегда совместная и личностно-ориентированная, означающая партнерство, а

не взаимоотношения эксперта и получателя; 3) она побуждает к воспоминаниям, стремится вызвать у пациента желание изменить обстоятельства, себя, свою жизнь и т.д.

КПК помогают справиться с алкогольной проблемой на ее любой стадии, дают возможность мотивировать пациента, в том числе и к лечению алкогольной зависимости, приему лекарственных препаратов. Овладеть техникой КПК может каждый желающий работник здравоохранения, для этого не нужно какой-либо особой специализации.

Обоснование эффективности КПК.

Большой вклад в изучение эффективности различных мер по снижению вреда, наносимого населению вследствие злоупотребления алкоголем, сделали эксперты ОЭСР (Организация экономического сотрудничества и развития), результаты их работы опубликованы в 2015 г. [22,23]

Разные стратегии и инструменты, влияющие на количество потребляемого алкоголя, изучались в трех странах: Чехии, Канаде и Германии. Опыт Чехии, как страны из восточноевропейского региона, может быть полезен для РФ

В данной работе изучались следующие инструменты для уменьшения вреда, наносимого алкоголем: ценовая политика, налоги, минимальная стоимость единицы алкоголя,

регуляторные ограничения, реклама: ограничение рекламы алкогольных напитков, ограничение времени продажи алкогольных напитков, ограничения по содержанию алкоголя в крови для водителей автотранспорта

образование: просветительная работа среди населения о вреде злоупотребления алкоголем

медицинское сообщество: внедрение методик «кратких профилактических консультаций» в практику врача-интерниста, медикаментозная терапия алкогольной зависимости и психосоциальная поддержка, программы «Workplace» - меры по уменьшению ущерба работодателю от алкоголизации сотрудников.

Наибольший вклад в улучшение здоровья населения и уменьшение вредных последствий от злоупотребления алкоголем в Чехии внесла методика «кратких профилактических консультирований» или «brief interventions», на 2-м месте оказались налоги на продажу алкоголя и минимальная стоимость единицы алкоголя (Minimum unit pricing). Данная стратегия была предложена в 2012 г в Шотландии и заключалась в фиксации минимальной стоимости единицы алкоголя (10 мл чистого этанола), ниже которой она не должна опускаться законодательно. По результатам выполненных исследований, целью которых стало изучение влияния данной стратегии на лиц с разным доходом и различными типами потребления спиртных напитков. Оказалось, что эта стратегия преимущественно влияет на лиц с низкими доходами, употребляющих алкоголь в количествах с пагубными последствиями и мало влияет на умеренно пьющих лиц, а также тех, кто имеет высокие доходы.

3-е место занимают регуляторные ограничения на рекламу алкогольных напитков, время продажи алкоголя, мероприятия «на рабочем месте» и образовательные программы.

Россия относится к числу стран с наиболее строгими ограничительными мерами, тем не менее уровень алкоголизации населения и смертности от пагубных последствий алкоголизации остается высоким.

На основании данного опыта можно сделать вывод, что самыми эффективными инструментами в борьбе с пагубными последствиями злоупотребления алкоголем, в частности – циррозом и раком печени, служат:

- 1) деятельность врачебного сообщества, в первую очередь - врачей-интернистов, которые заняты не только купированием соматических последствий алкоголизма, но и коррекцией явной или потенциальной алкогольной зависимости посредством применения методики кратких профилактических консультирований, а также - поощрением пациентов к обращению в наркологическую службу
- 2) ограничительные меры государства

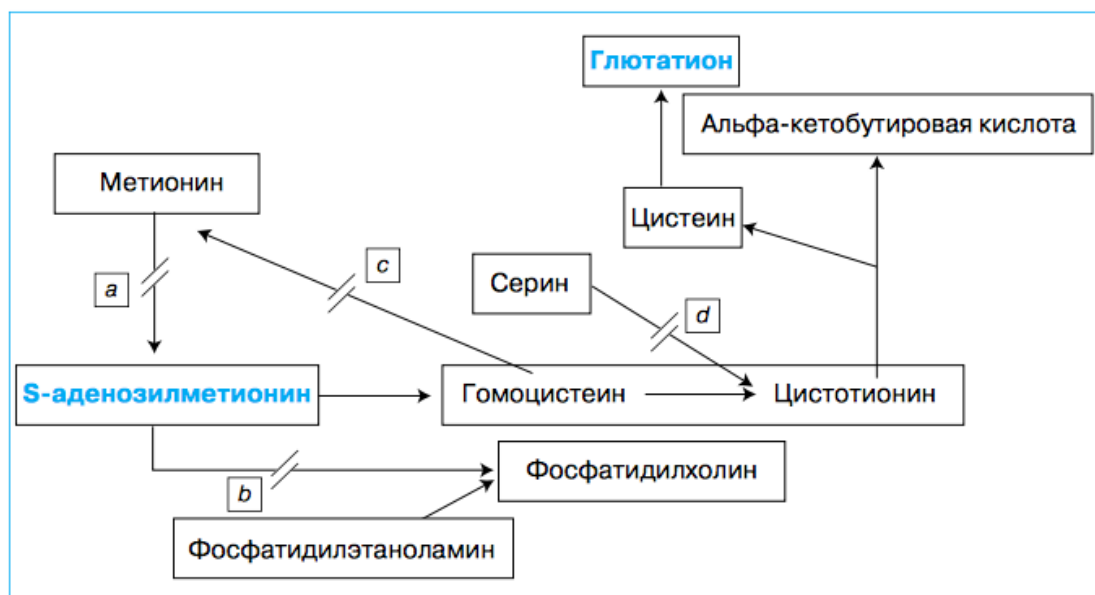
ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В организме человека этанол окисляется до ацетальдегида при участии фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ) и далее посредством ацетальдегиддегидрогеназы (АлДГ) до ацетата. В обеих реакциях в качестве кофермента выступает никотинамиддинуклеотид (НАД), который восстанавливается до НАДН. Меньшая часть этанола окисляется до ацетальдегида в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулума системой микросомального этанолового окисления (МЭОС). Ацетальдегид способствует перекисному окислению липидов, нарушению электронно-транспортной цепи в митохондриях, подавлению репарации ДНК и стимуляции синтеза коллагена. Усиленное перекисное окисление липидов приводит к прямому повреждению плазматических и внутриклеточных мембран из-за снижения содержания в них фосфатидилхолина. В результате повышается проницаемость мембран, нарушается мембранный транспорт и функции рецепторов [2,3,9].

В норме фосфатидилхолин образуется из фосфатидилэтаноламина путем метилирования при участии S-аденозилметионина (SAdMe). При алкогольной болезни печени имеет место снижение активности фосфатидилэтаноламин метилтрансферазы (рис. 2). Кроме того, у таких больных содержание SAdMe в печени снижено уже на стадии стеатоза, при этом активность SAdMe синтетазы остается нормальной [5,24,25]. Уменьшение количества SAdMe коррелирует с показателями оксидативного стресса, такими как повышение уровня 4-HNE (один из токсичных альдегидов) и снижение уровня глутатиона, что ассоциировано с повреждением митохондрий. В организме SAdMe образуется в процессе превращения метионина при участии АТФ и фермента S-аденозилметионинсинтетазы в гомоцистеин и антиоксиданты цистеин и глутатион. В результате этих эффектов повышается элиминация из гепатоцитов свободных радикалов и других токсических метаболитов [5,24,25]. Большую роль в патогенезе алкогольного повреждения печени играет транслокация липополисахаридов (ЛПС) через кишечную стенку.

Липополисахарид в комплексе с липополисахарид-связывающим белком (ЛПБ) взаимодействует с CD14 на мембране клетки Купфера. Экспериментально было доказано, что макрофаги печени играют ключевую роль в развитии алкогольного гепатита. Для их активации комплексом ЛПС–ЛПБ необходимо участие трех компонентов: CD14, Толл-подобного рецептора 4-го типа (TLR4) и белка MD2 (белок MD - миелоидный белок дифференцировки), участвующего в связывании TLR4 с комплексом ЛПС–ЛПБ. Затем запускается сложный каскад реакций, приводящий к секреции большого количества туморнекротизирующего фактора α (TNF- α), продукция которого клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развитии клинической картины воспаления. Уровень циркулирующих в крови TNF и растворимых рецепторов к TNF коррелирует с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания [4,24,25,26]

Рисунок 2. Нарушение метаболизма метионина при алкогольной болезни печени



ДИАГНОЗ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

1. Клинические и лабораторные признаки алкогольной болезни печени

Большинство пациентов с АБП не имеют симптомов заболевания печени, а

диагноз устанавливается при проведении скринингового обследования. У части пациентов обнаруживаются признаки систематического злоупотребления алкоголем, такие как увеличение околоушных слюнных желез, недостаточность питания, саркопения, контрактура Дюпюитрена, симметричная периферическая нейропатия.

По результатам анализов крови можно выявить: макроцитоз (увеличение среднего объема эритроцитов), повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), преимущественное повышение аспарагиновой трансаминазы (АСТ). Следует отметить, что чувствительность АСТ для АБП составляет 50%, специфичность - приблизительно 80%. Значение АСТ редко превышает 300 ед/л. Полезно использовать значение коэффициента Де Ритиса ($\text{АСТ/АЛТ} > 1$), однако чувствительность и специфичность этого показателя не уточнялись [2,3].

При тяжелом поражении печени, включая стадию цирроза, обнаруживаются признаки нарушения ее функции (снижение концентрации сывороточного альбумина, удлинение протромбинового времени), повышение уровня билирубина, тромбоцитопения.

Для подтверждения факта систематического злоупотребления алкоголем в клинической практике применяются два показателя: углеводнодефицитный (десилизированный) трансферрин и ГГТП.

Углеводнодефицитный трансферрин (УДТ). В норме молекула трансферрина содержит 4—6 молекул сиаловых кислот. Тяжелое потребление алкоголя, определяемое как прием более 60 г этанола ежедневно в течение 7—10 дней подряд, приводит к уменьшению степени сиалирования трансферрина в печени, поэтому количество молекул сиаловых кислот в трансферрине уменьшается до двух и менее. Этот трансферрин и называют УДТ (не все исследователи включают в состав УДТ трансферрин с 3 молекулами сиаловых кислот). При систематическом потреблении алкоголя УДТ составляет выше 5% от общего количества молекул трансферрина сыворотки крови. Чувствительность и специфичность маркера в отношении выявления лиц,

злоупотребляющих алкоголем, выше, чем всех других тестов. Прекращение приема алкоголя улучшает способность печени синтезировать нормальный трансферрин, поэтому через 2—3 нед. этот показатель нормализуется [2,3,27,28,29].

Алкоголь стимулирует экспрессию гена ГГТП. Активность сывороточной ГГТП повышена примерно у 75% лиц, злоупотребляющих алкоголем (чувствительность 60—90%, специфичность — 50—72%). При скрининговом исследовании активность ГГТП бывает повышенной у 20% мужчин и 15% женщин, принимающих около 40 г алкоголя в день, и 40—50% мужчин и 30% женщин, выпивающих более 60 г алкоголя в день. Период полураспада ГГТП составляет 14—26 дней, поэтому активность фермента в крови нормализуется в течение 4—5 нед. после прекращения приема алкоголя [2,3,27]

При употреблении алкоголя в количестве > 50 г в день чувствительность УДТ составляет 69%, специфичность - 92%; для ГГТП эти показатели составляют - 73% и 75% соответственно [2,3,27,28,29].

В тоже время ГГТП служит, как и ЩФ, классическим маркером холестаза. Дополнительную клиническую информацию дает оценка коэффициентов ГГТП/ЩФ и ГГТП/ (ЩФ x АЛТ), т.к. синтез ЩФ (щелочной фосфатазы) и АЛТ (аланиновой трансаминазы) не стимулируется этанолом. Это позволит проводить дифференциальную диагностику между АБП и холестатическими заболеваниями печени другой этиологии, при которых более пропорционально повышается активность и ЩФ, и ГГТП. Однако данные коэффициенты еще не были валидизированы и не применяются широко в клинической практике. На уровень ГГТП также влияет индекс массы тела и пол [2,3].

2. Неинвазивная диагностика алкогольной болезни печени

Сывороточные маркеры

В целях определения стадии заболевания (выраженности фиброза) при

АБП доступны сывороточные тесты. Изначально их разрабатывали для пациентов с гепатитом С, а потом стали использовать при АБП. Необходимо учитывать, что пороговые значения для разграничения стадий фиброза отличаются в зависимости от этиологии поражения печени. Индекс APRI (отношение значения АСТ к уровню тромбоцитов) изучался у 1308 пациентов с АБП, чувствительность составила 13,2%, специфичность - 77,6%. Диагностическая точность индекса в диагностике фиброза при АБП не изучалась [2,3].

ФиброТест® - сывороточный биомаркер фиброза, который включает в себя следующие параметры: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, АроА1 и билирубин, а также пол пациента и возраст. В исследовании 221 пациента с гистологически доказанной АБП среднее значение ФиброТеста® составило 0,29 для тех, у кого не было фиброза и 0,88 у пациентов с циррозом, AUROC для пациентов с циррозом - 0,95.

Фиброметр® - сывороточный маркер фиброза, который включает в себя протромбиновое время (ПВ), альфа -2 -макроглобулин, гиалуроновую кислоту и возраст пациента, имеет подобную ФиброТесту® диагностическую точность при АБП, AUROC - 0,962 .

Нерасcore® - сывороточный маркер фиброза, который включает в себя билирубин, ГГТП, гиалуроновую кислоту, альфа-2-макроглобулин, возраст пациента и его пол.

Диагностическая точность ФиброТеста®, Фиброметра® и Нерасcore® исследовалась при АБП. Диагностические показатели Фиброметра® и Нерасcore® не отличались от таковых ФиброТеста® при выраженном фиброзе (AUROC - около 0,80) и циррозе (AUROC - около 0,90), но были достоверно выше, чем результаты исследования фиброза посредством непатентованных методов (APRI, Forns -включает тромбоциты, ГГТП, холестерин, возраст пациента; FIB4 - включает тромбоциты, АЛТ, АСТ, возраст пациента). Комбинация каких-либо из этих тестов не повышает диагностическую точность и не рекомендуется к использованию в клинической практике [2].

AshTest® - представляет собой комбинацию шести параметров, которые входят в состав ФиброТеста/АктиТеста (FibroTest–ActiTest), а именно, ГГТП, АЛТ, общий билирубин, альфа2-макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин с уровнем АСТ; все эти показатели подвергаются обработке посредством специального алгоритма с поправкой на возраст и пол пациента. Первоначально данный тест был валидизирован для диагностики алкогольного гепатита (алкогольного стеатогепатита) у злоупотребляющих алкоголем лиц, а далее был предложен в качестве альтернативы трансъюгулярной биопсии печени у лиц с предполагаемым алкогольным гепатитом тяжелого течения, что помогает принять решение о назначении кортикостероидов. Значение AshTest варьирует от 0 до 1,00. Большее значение предполагает большую вероятность тяжелого повреждения ткани печени. Риск того, что диагноз алкогольного гепатита посредством данного теста будет установлен не корректно, составляет 2 - 7%. Данный тест может использоваться как альтернатива трансъюгулярной биопсии печени у пациентов с алкогольным циррозом и клиническими признаками алкогольного гепатита тяжелого течения для обоснованного решения о назначении кортикостероидов [30].

Транзиентная эластография (Фиброскан®). Измерение плотности ткани печени - надежный инструмент для определения степени выраженности фиброза (стадии заболевания печени) у пациентов с АБП. При этом пограничное значение данного показателя для выраженного фиброза (стадии 3 и 4) выше, чем таковое для вирусного гепатита. Соответственно, пациенты с алкогольным циррозом имеют более высокие показатели плотности печени в сравнении с таковыми при вирусном циррозе. Следует учитывать, что воспалительный процесс при АБП, т.е. наличие у пациента алкогольного гепатита, значительно повышает показатель плотности ткани печени независимо от стадии фиброза. При интерпретации данных эластографии необходимо учитывать, что воспаление, холестаз, застойные явления, часто встречающиеся при АБП, влияют на значение плотности ткани печени вне

зависимости от стадии фиброза. Соответственно, в процессе ведения пациента, построении диагноза, прогноза, выборе лечебной тактики должны учитываться все данные его обследования: клинические, лабораторные, данные визуальной диагностики. Более того, само по себе употребление алкоголя также влияет на показатель плотности ткани печени, увеличивая его в период приема алкоголя, уменьшая - в период абстиненции и вновь повышая у лиц с рецидивом. Согласно выполненному систематическому обзору с включением пяти ретроспективных и семи проспективных исследований (834 пациента) рекомендовано использовать транзиентную эластографию для уточнения стадии АБП со следующими пограничными значениями: фиброз 4 ст - 12,5 кПа, фиброз 3 ст - 9,5 кПа [2,3,31]

Методы визуальной диагностики.

Методы визуальной диагностики заболеваний печени включают ультразвуковое исследование (УЗИ), магниторезонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ). При АБП данными методами можно определить стеатоз, исключить другие причины повреждения гепатобилиарной зоны, выявить признаки выраженного фиброза/цирроза печени и их осложнений. Необходимо понимать, что ни один из методов визуальной диагностики не позволяет выявить этиологическую причину повреждения печени [2,3,32]

Стеатоз печени можно обнаружить при УЗИ, МРТ и КТ. Среди этих методов наименьшую чувствительность и специфичность имеет УЗИ, особенно если стеатоз составляет приблизительно 20% - 30%. Самым надежным методом количественного определения жира в печени служит протонная магнитно-резонансная спектроскопия (чувствительность 95-98%, специфичность - 94-96%), но методы стандартизации этого исследования еще в разработке, стоимость выполнения - высока, а доступность - ограничена. В клинической практике среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, для скрининга стеатоза и более тяжелых форм повреждения печени с развитием

портальной гипертензии, выявления очаговых образований может использоваться УЗИ [2,3]

3. Морфологические признаки АБП.

Морфологический спектр проявлений АБП состоит из четырех групп изменений:

- 1) стеатоз, преимущественно макровезикулярный, реже - микро-, макровезикулярный
- 2) повреждение гепатоцитов, часто описываемое как баллонная дистрофия
- 3) воспалительный инфильтрат, с преимущественно лобулярной локализацией
- 4) фиброз различной степени, вплоть до выраженного, с нарушением долькового строения печеночной ткани и формирования стадии цирроза

У одного пациента возможно сочетание различных видов морфологических изменений, либо присутствие какого-либо одного из них, например, стеатоза. Частота выявления отдельных морфологических изменений печени среди злоупотребляющих алкоголем лиц неизвестна. По данным отдельных исследований с проведением биопсии печени стеатоз составляет 28%, фиброз (в сочетании и без стеатоза) - 20%, алкогольный гепатит - 8,5%, цирроз - 29% [2,3]

Наиболее частое и раннее гистологическое отклонение при АБП - макровезикулярный стеатоз, который традиционно считался доброкачественным и обратимым состоянием в случае абстиненции. Получены данные об ассоциации стеатоза с риском быстрой прогрессии в фиброз, развитию в 10% случаев цирроза печени в течение 10,5 лет [2,3].

При алкогольном гепатите (стеатогепатите) наблюдается сочетание стеатоза, баллонной дистрофии и воспаления, которое представлено полиморфноклеточным нейтрофильным инфильтратом. Наличие телец Мэллори и гигантских митохондрий не специфично для АБП, тем не менее, встречается достаточно часто и ассоциируется с активным употреблением алкоголя [2,3].

Развитие фиброза лежит в основе формирования цирроза печени при АБП, что наблюдается в 40% случаев алкогольного гепатита. Цирроз, как правило, бывает микронодулярным, иногда - макро-, микронодулярным. [2,3].

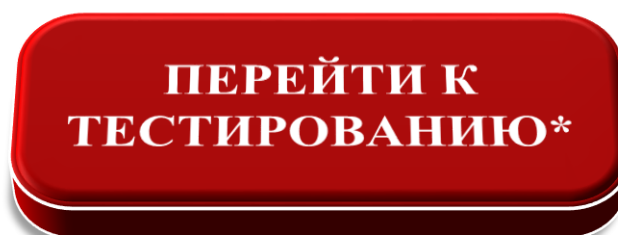
Биопсия печени при АБП.

В клинической практике не всем пациентам АБП требуется проведение биопсии печени с последующим морфологическим исследованием. Обычно противопоказанием к выполнению этой манипуляции служит высокий риск развития кровотечений из-за часто встречающихся нарушений коагуляции. Пациентам с низким содержанием тромбоцитов или удлинением протромбинового времени требуется трансъюгулярный, а не привычный чрескожный доступ.

Основными показаниями к выполнению биопсии печени при АБП служат:

- 1) алкогольный гепатит тяжелого течения, когда существует необходимость в специфической терапии (кортикостероиды)
- 2) предположение о каких-либо дополнительных этиологических факторах (помимо алкоголя), вносящих вклад в повреждение печени,
- 3) проведение клинических исследований

Данные гистологического исследования позволяют четко определить прогноз заболевания у конкретного пациента. Например, морфологически подтвержденный диагноз алкогольного гепатита сочетается с худшим долгосрочным прогнозом (смертность на 50% выше) в сравнении со стадией стеатоза [2,3]



*нажимая на кнопку, я принимаю соглашение на [обработку персональных данных](#)

Литература.

- 1 WHO. Global status report: Alcohol and health, 2014.
http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
- 2 EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcohol-related liver disease.
Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 154–181
- 3 В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская, Ч.С. Павлов, Ю.П. Сиволап, В.Д. Луньков, М.С. Жаркова, Р.В. Масленников. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых больных с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017;27(6):20-40
- 4 В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, И.Н. Тихонов, Е.А. Федосына, Ч.С. Павлов: Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Справочные материалы. Москва. «МЕДпресс-информ», 2016 г., СС 43-54
- 5 М.В. Маевская, М.А. Морозова, В.Т. Ивашкин Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2011,1,стр 4-10
- 6 Lucey M., Mathurin Ph., Morgan T. Alcoholic Hepatitis // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2758- 2769.
- 7 Trabut J.B., Plat A., Thepot V. et al. Influence of liver biopsy on abstinence in alcohol-dependent patients // Alcohol Alcohol. – 2008. – Vol. 43. – P. 559–563.
- 8 Loomba R et al, Bettencourt R, Barrett-Connor E Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study // Alimen Pharmacol Ther, 2009, 30, 1137-1149
- 9 Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтера, 2007. – С. 85–118.
- 10 Salameh H, Raff E, Ervin A, Seth D, Nischalke HD, Falleti E, Burza MA, Leathert J, Romeo S, Molinaro A, Corradini SG, Toniutto P, Spengler U, Daly A, Day CP, Kuo YF, Singal AK. PNPLA3 Gene polymorfism is assosiated with predisposition to and severity of alcoholic liver disease. Am J of Gastroenterol, 2015, Jun, 110 (6):846-56,
- 11 Louvert A., Peck-Radosavljevic M., Journal of Hepatology, V.67, Issue 1, P 2-14
- 12 Zaridze D, Lewington S, Boroda A, Scélo G, Karpov R, Lazarev A Konobeevskaya I, Igitov V, Terechova T, Boffetta P, Sherliker P, Kong X, Whitlock G, Boreham J, Brennan P, Peto R Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults. Lancet. 2014 Apr 26;383(9927):1465-1473

- 13 Komova A., Maevskaya M., Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study, American Journal of Clinical Medical Research, 2014, Vol.2, No. 5, 99-102.
- 14 Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О, Луньков В.Д.
Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля.
Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):24-35
- 15 Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Гусева О.И., Григорова Н.И., Муганцева Л.А.
Оказание наркологической помощи населению Российской Федерации в 2012 г. // Вопросы наркологии. – 2013. – № 4. – С. 3–18
- 16 Егоров А.Ю., Крупицкий Е.М., Софронов А.Г. и др. Злоупотребление алкоголем у больных, экстренно госпитализированных в больницу скорой помощи // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – № 1. – С. 36–43.
- 17 Концепция государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года // Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 г. No 2128- р. – <http://www.fsrar.ru>
- 18 Кошкина Е.А., Вышинский К.В., Гусева О.И., Павловская Н.И., Волков А. В.,
Изучение особенностей употребления алкоголя населением г. Ярославля Вопросы наркологии, 2014, 3, 106-118
- 19 Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis Aliment Pharmacol Ther. 2016 Mar;43(5):562-74.
- 20 http://www.talkingalcohol.com/files/pdfs/WHO_audit.pdf
- 21 <https://www.oup.com.au/books/higher-education/medicine/9780198714750-addiction-medicine>
- 22 Маевская М.В. Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(6):43-8.
- 23 http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/tackling-harmful-alcohol-use/summary/english_acc5aeb2-en#page2
- 24 Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. Дом «М-Вести», 2002. – С. 84–85.
- 25 McClain C, Hill D, Song Z, et al. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. Alcohol 2002; 27:185-92.
- 26 Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы.

- Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):11-19DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19].
- 27 Кишкун, А. А. Лабораторные маркеры алкоголизма (обзор литературы)
Клиническая лабораторная диагностика — 2008 — №11 — С. 3-8.
- 28 Хазанов, А.И. Углеводно-дефицитный трансферрин в диагностике хронической алкогольной интоксикации Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии — 2012— №1 — С. 16-22.
- 29 Огурцов П.П. и совт. Диагностика, мониторинг хронического злоупотребления алкоголем и скрининг наиболее распространенных патологических состояний, обусловленных злоупотреблением. <http://www.lib.knigi-x.ru/23metodichka/34828-1-diagnostika-monitoring-hronicheskogo-zloupotrebleniya-alkogolem-skrining-naibolee-raspros.php>
- 30 Rudler M, Mouri S, Charlotte F, Cluzel Ph, Ngo Y, Munteanu M, Lebray P, Ratziau V, Thabut D, Poynard Th, Validation of AshTest as a Non-Invasive Alternative to Transjugular Liver Biopsy in Patients with Suspected Severe Acute Alcoholic Hepatitis PLoS One.2015; 10(8): e0134302, doi: [10.1371/journal.pone.0134302](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134302)
- 31 Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, Gluud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD010542. DOI: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
- 32 Pavlov CS, Casazza G, Semenistaia M, Nikolova D, Tsochatzis E, Liusina E, Ivashkin VT, Gluud C. Ultrasonography for diagnosis of alcoholic cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011602. DOI: 10.1002/14651858.CD011602.pub2.