

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-78-83

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

ЦУКАНОВ В.В., ВАСЮТИН А.В., ТОНКИХ Ю.Л.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

REVIEW ARTICLE

CURRENT MANAGEMENT OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

VLADISLAV V. TSUKANOV, ALEXANDER V. VASYUTIN, YULIA L. TONKIKH

Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North (3G, Partisana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022), Russian Federation

Резюме

Выполнен обзор литературы, посвященный современным принципам ведения пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП). АБП является ведущей причиной цирроза печени во всем мире. К основным факторам риска АБП принято относить употребление больше 40 г этанола в сутки для мужчин и 30 г этанола в сутки для женщин, генетическую предрасположенность, ожирение. Диагностика АБП выполняется на основании установления злоупотребления алкоголем, для чего рекомендуется применять опросник AUDIT. К основным клиническим формам АБП принято относить стеатоз, гепатит или цирроз, которые определяют на основании комплекса инструментальных и лабораторных методов исследования. Тяжесть течения алкогольного гепатита регистрируется при помощи индекса

Мэддрей больше 32 и индекса MELD больше 20. Для лечения АБП большое значение имеет достижение абстиненции и полноценное питание больных. У пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом при отсутствии противопоказаний и недостаточной эффективности стандартных методов лечения возможно применение кортикостероидных гормональных препаратов. Сохраняется актуальность применения некоторых лекарственных веществ с цитопротективной активностью на различных стадиях заболевания. В России заболевания печени занимают ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности, в связи с чем борьба с этой патологией имеет большое значение для нашей страны.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика.

English ►

Abstract

In Russia, liver diseases largely contribute to the mortality. Here we review the literature on current management of alcoholic liver disease, which remains the leading cause of cirrhosis worldwide. The main risk factors for alcoholic liver disease are intake > 40 g and > 30 g of ethanol per day respectively for men and women, genetic predisposition, and obesity. Diagnosis is conventionally made on establishing of alcohol use disorder (AUDIT questionnaire). The main clinical forms of alcoholic liver disease are steatosis, hepatitis, and cirrhosis which can be discrim-

inated by a panel of instrumental and laboratory investigations. The severity of alcoholic hepatitis is reflected by Maddrey discriminant function > 32 and MELD (Model for End-Stage Renal Disease) index > 20. Treatment of alcoholic liver disease considerably depends on abstinence and proper nutrition. In the absence of contraindications and insufficient efficiency of standard treatment, corticosteroids may be applied. Hepatoprotective drugs might also be efficient at various disease stages.

Keywords: alcoholic liver disease, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention.

Введение

Алкогольная болезнь печени (АБП) является одной из главных причин хронических заболеваний печени во всем мире. По данным ВОЗ, на планете ежегодно насчитывается около 3,3 млн смертей, ассоциированных с употреблением алкоголя. Злоупотребление этанолом является фактором риска 50% случаев цирроза печени в различных странах мира [1]. Тесная взаимосвязь алкогольной ин-

токсикации и гепатологической смертности является хорошо установленным фактом (рисунки 1) [2]. Для России чрезмерное употребление алкоголя и вызываемая этим патология представляет собой весьма актуальную проблему [3].

Количество употребляемого алкоголя на душу населения варьирует в различных странах мира, являясь наибольшим в Европе (таблица 1) [4].

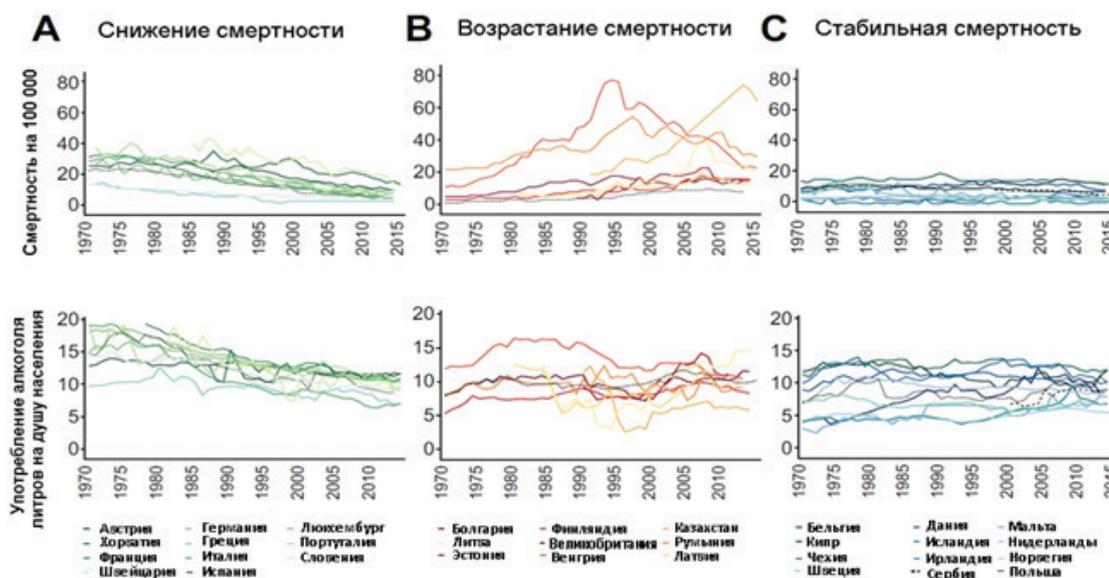


Рисунок 1. Динамика смертности от цирроза печени и потребление алкоголя в Европе [5]

Figure 1. Dynamic changes in mortality from cirrhosis and alcohol consumption in Europe [5]

Регион <i>Geographic region</i>	Употребление на душу населения (л) <i>Alcohol consumption per capita (L)</i>	Распространенность алкогольной зависимости (%) <i>Prevalence of alcohol addiction (%)</i>
Африка <i>Africa</i>	6,0	1,4
Америка <i>America</i>	8,4	3,4
Юго-Восточная Азия <i>Southeast Asia</i>	3,5	1,7
Европа <i>Europe</i>	10,9	4,0
Восточное Средиземноморье <i>Eastern Mediterranean</i>	0,7	0,2
Западная часть Тихоокеанского региона <i>Western Pacific</i>	6,8	2,3
Глобально (ВОЗ) <i>Total (World Health Organization)</i>	6,2	2,9

Таблица 1. Характеристика употребления алкоголя в мире (2010 г.) [4].

Table 2. Alcohol consumption worldwide (2010, according to [4])

Современное американское клиническое руководство (ACG Clinical Guideline) утверждает, что реальная опасность алкогольной болезни печени возникает у мужчин, потребляющих больше 40 г этанола в сутки и у женщин – больше 30 г этанола в сутки в течение 5 лет и более [1]. Вместе с тем выраженное заболевание пе-

чени развивается только у 10%-20% алкоголиков. К числу факторов риска, увеличивающих вероятность развития заболевания печени, принято относить генетическую предрасположенность, проявляющуюся в виде полиморфизма генов, определяющих функцию алкогольдегидрогеназы, полиморфизм в системе цитохрома

и PNPLA3, а также ожирение и курение табака [5]. Женщины в 2 раза более чувствительны к токсическому действию алкоголя, чем мужчины. Употребление этанола вне приема пищи увеличивает риск развития АБП в 2,7 раза в сравнении с лицами, которые употребляют алкоголь во время приема пищи [6].

Для понимания патогенеза АБП необходимо рассмотреть пути метаболизма этанола, среди которых принято выделять окислительный и неокислительный процессы. Окислительный путь проходит при помощи микросомальной этанол окисляющей системы в цитохроме P4502E1 (CYP2E1). Окислительный путь может генерировать свободные радикалы, которые вызывают повреждение тканей. Неокислительный путь метаболизма этанола связан с деградацией ацетальдегида до ацетата, который является одним из субстратов синтеза жирных кислот через преобразование в цикле трикарбоновых кислот и пентозофосфатном цикле (рисунок 1). В конечном итоге неокислительный путь метаболизма этанола приводит к избыточ-

ному накоплению триглицеридов в ткани печени. В этой связи сейчас принято считать, что нарушение липидного метаболизма и окислительный стресс являются клинко-биохимическим и морфологическим субстратом АБП [7].

Американские и российские рекомендации обращают внимание на эффективность использования опросника AUDIT для определения количества употребляемого алкоголя [1, 8]. Клинический диагноз алкогольного гепатита, как правило, устанавливается на основании быстрого развития желтухи и других печеночных симптомов, сопровождающихся повышением содержания билирубина и трансаминаз в сыворотке крови и документированным хроническим злоупотреблением алкоголем в течение 8 недель перед возникновением симптомов заболевания [9]. Алгоритм диагностики АБП, рекомендованный американским клиническим руководством (ACG Clinical Guideline), приведен на рисунке 2 [1].

С учетом современной тенденции в гастроэнтерологии [10, 11], направленной на выявление

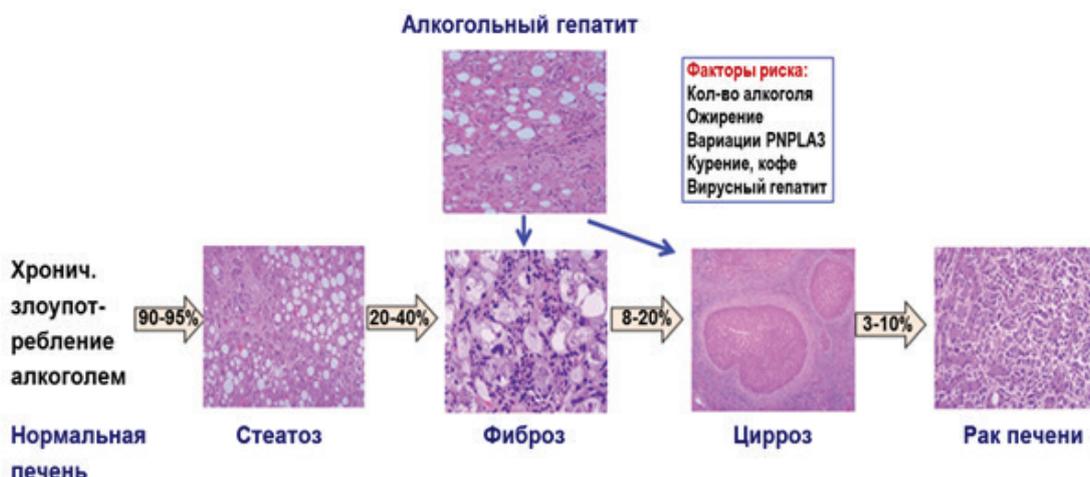
Рисунок 2. Алгоритм диагностики алкогольной болезни печени [1]

Figure 2. Algorithm for the diagnosis of alcoholic liver disease (according to [1])



Рисунок 3. Спектр заболеваний алкогольной болезни печени [1]

Figure 3. Types of alcoholic liver disease (according to [1])



и профилактику рака пищеварительного тракта, большое значение имеет применение современных лучевых методов диагностики для раннего обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы.

В понятие АБП сейчас принято включать стеатоз, алкогольный гепатит и цирроз печени (рисунок 3) [1].

Главной задачей ведения пациентов с АБП является достижение абстиненции. Абстиненция сопровождается значительным и быстрым улучшением клинического состояния пациентов на всех стадиях заболевания. Реально абстиненция весьма трудно достижима. В Соединенных Штатах Америки возобновляют употребление алкоголя в течение первого года лечения от 67% до 81% пациентов [12].

Отчетливая мальнутриция, сопровождающаяся нарушениями белково-минерального обмена и гиповитаминозами, наблюдается у боль-

шинства больных с алкогольной болезнью печени. При этом выраженность мальнутриции коррелирует с тяжестью алкогольной болезни печени. В этой связи нормализация энергетического и белкового обмена является приоритетной задачей лечения. Влияние пищевого режима, содержащего 2000 ккал в день, сопоставимо по своему лечебному действию с применением 40 мг преднизолона в сутки [13].

Диагностика тяжелого течения алкогольного гепатита проводится у пациентов с индексом Maddrey's выше 32 или индексом MELD выше 20 [14]. В случае неответа на стандартную терапию при отсутствии противопоказаний у таких больных возможно назначение кортикостероидов [15, 16], ответ на которые оценивается при помощи шкалы Lille на 7-й день. Схема применения кортикостероидов у пациентов с АБП показана на рисунке 4 [12].



Рисунок 4. Схема применения кортикостероидов у пациентов с алкогольной болезнью печени [10]

Figure 4. Algorithm for the use of corticosteroids in patients with alcoholic liver disease [10]

В последнее время большое внимание уделяется лечению пациентов с острым повреждением печени, которое может сопровождать АБП. При этом существенное значение придается диагностике, лечению и профилактике спонтанного бактериального перитонита, который, как правило, может являться триггером развития полиорганной недостаточности [17]. На различных стадиях лечения пациентов с АБП возможно использование препаратов с цитопротективной активностью – адеметионина и эссенциальных фосфолипидов [8].

В заключение необходимо подчеркнуть, что главной причиной гастроэнтерологической смертности в России являются заболевания печени, которые детерминируются преимуще-

ственно злоупотреблением алкоголем. В этой связи борьба с АБП требует значительных усилий общественности и врачей для повышения эффективности её профилактики и лечения [18].

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Литература / References:

1. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113 (2): 175-194. doi: 10.1038/ajg.2017.469.
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018; 69 (3): 718-735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011.
3. Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL, Onuchina EV, Petrunko IL, Rzhavicheva OS, et al. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. *Doctor.Ru*. 2019; 3 (158): 6-10. Russian (Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Онучина Е.В., Петрунько И.Л., Ржавичева О.С. и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 6-10. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10).
4. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019; 70 (1): 151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
5. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010; 51 (1): 307-328. doi: 10.1002/hep.23258.
6. Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Järveläinen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001; 25 (5 Suppl ISBRA): 40S-45S.
7. You M, Arteel GE. Effect of ethanol on lipid metabolism. *J Hepatol*. 2019; 70 (2): 237-248. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.037.
8. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Sivolap YuP, Lunkov VD, Zharkova MS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2017; 27 (6): 20-40. Russian (Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и др. 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.)
9. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009; 360 (26): 2758-2769. doi: 10.1056/NEJMra0805786.
10. Rugge M, Genta RM, Graham DY, Di Mario F, Vaz Coelho LG, Kim N, et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016; 65 (5): 721-725. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310846.
11. Tsukanov VV, Amelchugova OS, Kasparov EV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL, Tretyakova OV, et al. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of gastric cancer. *Therapeutic Archive*. 2014; 86 (8): 124-127. Russian (Цуканов В.В., Амелчугова О.С., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Третьякова О.В. и др. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка // Терапевтический архив. 2014. Т. 86, № 8. С. 124-127).
12. Mathurin P, Hadengue A, Bataller R, Addolorato G, Burra P, Burt A, et al. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012; 57 (2): 399-420. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.004.
13. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology*. 2000; 32 (1): 36-42. doi: 10.1053/jhep.2000.8627.
14. Gholam PM. Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2016; 20 (3): 491-497. doi: 10.1016/j.cld.2016.02.007.
15. Thursz MR, Forrest EH, Ryder S; STOPAH investigators. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015; 373 (3): 282-283. doi: 10.1056/NEJMc1506342.
16. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011; 60 (2): 255-260. doi: 10.1136/gut.2010.224097.
17. Gustot T, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019; 70 (2): 319-327. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.008.
18. Bataller R, Arteel GE, Moreno C, Shah V. Alcohol-related liver disease: Time for action. *J Hepatol*. 2019; 70 (2): 221-222. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.007.

Сведения об авторе

Цуканов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: общий замысел, координация работы, редакция и коррекция текста.
ORCID: 0000-0002-9980-2294

Тонких Юлия Леонгардовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и

Authors

Prof. Vladislav V. Tsukanov, MD, DSc, Professor, Head of Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9980-2294

Dr. Juliya L. Tonkikh, MD, PhD, Leading Researcher, Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7518-1895

детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: написание чернового варианта статьи.
ORCID: 0000-0001-7518-1895

Васютин Александр Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия.

Вклад в статью: литературный поиск, оформление статьи.

ORCID: 0000-0002-6481-3196

Корреспонденцию адресовать:

Цуканов Владислав Владимирович,
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г
E-mail: gastro@imprn.ru

Для цитирования:

Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 2. С. 78-83. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-78-83>.

Статья поступила: 07.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Dr. Alexander V. Vasyutin, MD, PhD, Senior Researcher, Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Contribution: performed a literature search; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6481-3196

Corresponding author:

Prof. Vladislav V. Tsukanov,
3G, Partisana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
E-mail: gastro@imprn.ru

For citation:

Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh. Current management of alcoholic liver disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (2): 78-83. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-78-83>.

Received: 07.05.2019

Accepted: 31.05.2019