

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич
05.12.2013
Регистрационный № 203-1213

**АЛГОРИТМ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, доц. Ю.В. Горгун, д-р мед. наук, проф.
Ю.Х. Мараховский, д-р мед. наук, проф. С.И. Пиманов, д-р мед. наук, проф.
Н.Н. Силивончик, канд. мед. наук, доц. О.Р. Айзберг, канд. мед. наук, доц.
А.А. Александров

Минск 2013

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUDIT	— Alcohol Use Disorders Identification Test — тест по выявлению расстройств, связанных с употреблением алкоголя
MCV	— Mean Corpuscular Volume — средний корпускулярный объем эритроцита
MELD	— Model For End-Stage Liver Disease — модель для прогнозирования течения заболеваний печени
АЛТ	— аланиновая трансаминаза
АСТ	— аспарагиновая трансаминаза
ГГТП	— гамма-глутамилтранспептидаза
ИМТ	— индекс массы тела
КТ	— компьютерная томография
МНО	— международное нормализованное отношение
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ПТВ	— протромбиновое время
ПТИ	— протромбиновый индекс
ЩФ	— щелочная фосфатаза

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) разработана с целью стандартизации подходов к диагностике алкогольной болезни печени. Изложенные в инструкции рекомендации основаны на использовании диагностических методик, доступных на этапе оказания первичной медицинской помощи, и описывают основные клинические подходы к установлению алкогольной этиологии поражения печени.

Инструкция предназначена для врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-гастроэнтерологов. Области применения: гастроэнтерология, терапия, общая врачебная практика. Уровень внедрения: организации здравоохранения терапевтического профиля, специализированные отделения гастроэнтерологического профиля.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Определяется представленной ниже программой диагностики:

1. Оценка статуса питания (рост, вес, индекс массы тела).
2. Общий анализ крови, включая определение MCV.
3. Биохимический анализ крови.
4. ПТВ, ПТИ или МНО.
5. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.
6. Опросник AUDIT.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Диффузные заболевания печени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. Оценка наличия признаков диффузного поражения печени

- желтушность кожных покровов и/или склер;
- увеличенная и уплотненная печень при пальпации;
- повышение билирубина, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП;
- снижение общего белка, альбумина сыворотки крови;
- ультразвуковые признаки диффузного изменения паренхимы печени (увеличение размеров печени, повышение эхогенности, снижение звукопроводимости, изменение сосудистого рисунка и структуры паренхимы); соответствующие КТ/ МРТ-признаки диффузного поражения печени;
- признаки портальной гипертензии (дилатация воротной и селезеночной или мезентериальной вен, наличие интраабдоминальных коллатералей, спленомегалия, асцит, варикозное расширение вен пищевода и/или дна желудка, портальная гипертензивная гастропатия).

2. Оценка формы поражения печени

2.1. Стеатоз:

- наличие факторов риска стеатоза (употребление алкоголя, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, прием стеатогенных лекарств, метаболические и генетические нарушения, парентеральное питание, быстрое снижение массы тела);

- наличие признаков аккумуляции жира в печени по данным методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) и/или наличие жира более чем в >5% гепатоцитов по данным морфологического исследования печени;

- нормальные значения «печеночных проб» (билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, ГГТП) или изолированное повышение ГГТП;

2.2. Гепатит:

- повышение АЛТ, АСТ; возможно также повышение активности ЩФ, ГГТП, билирубина и/или

- морфологические признаки: перипортальные некрозы с мостовидными некрозами или без них, внутридольковая дегенерация и фокальные некрозы, портальное воспаление с фиброзом или без такового;

2.3. Стеатогепатит:

- наличие лабораторных и/или гистологических признаков гепатита в сочетании с визуализационными и/или морфологическими признаками стеатоза;

2.4. Фиброз:

- наличие гистологических или эластографических признаков фиброза печени;

2.5. Цирроз:

- наличие признаков диффузного поражения печени (включая увеличение хвостатой доли и левой доли печени, относительное уменьшение правой доли печени);

- отклонения лабораторных тестов (снижение уровня альбумина, снижение ПТИ или увеличение МНО, повышение билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТП);

- наличие признаков портальной гипертензии (дилатация воротной и селезеночной или мезентериальной вен, наличие интраабдоминальных коллатералей, спленомегалия, асцит, варикозное расширение вен пищевода и/или дна желудка, портальная гипертензивная гастропатия);

и/или

- морфологические признаки цирроза печени (узлы регенерации).

3. Оценка режима употребления алкоголя

Выявление любых признаков поражения печени требует сбора информации об употреблении алкоголя. При подозрении на злоупотребление алкоголем проводится тестирование по опроснику AUDIT (приложение 1). Режим употребления алкоголя оценивается как:

3.1 режим низкого риска: <8 баллов;

3.2 опасное употребление алкоголя: 8–15 баллов;

3.3 вредное употребление алкоголя: 16–19 баллов;

3.4 предположительно алкогольная зависимость: 20 и более баллов.

Определяется среднесуточная доза алкоголя на основе использования первых трех вопросов опросника AUDIT и с учетом содержания этанола в различных видах алкогольных напитков (приложение 2). Среднесуточная доза оценивается как:

3.5 доза низкого риска: не более 2 стандартных доз (20 г этанола) для мужчин и 1 стандартной дозы (10 г этанола) для женщин не более 5 дней в неделю (имеется как минимум 2 дня в неделю без алкоголя);

3.6 опасная доза: более 4 стандартных доз (40 г этанола) для мужчин и 2 стандартных доз (20 г этанола) для женщин.

4. Оценка наличия признаков алкогольного поражения печени

- отношение АСТ/АЛТ > 2 (чувствительность — 57–78%, специфичность — 72–88%), персистирование повышенных значений трансаминаз более 2–3 недель абстиненции;

- повышение активности ГГТП в 8–10 раз, персистирование повышенных значений более 2–3 недель абстиненции (чувствительность — 67%, специфичность — 80%);

- повышение среднего объема эритроцитов (MCV) в сочетании с анемией (макроцитарная анемия);

- индекс ANI > 0 (чувствительность — 85–96%, специфичность — 67–100%).

Индекс ANI рассчитывается по формуле:

Жен.: $-58,50 + 0,637(\text{MCV}) + 3,91(\text{АСТ/АЛТ}) - 0,406(\text{ИМТ})$;

Муж.: $-58,50 + 0,637(\text{MCV}) + 3,91(\text{АСТ/АЛТ}) - 0,406(\text{ИМТ}) + 6,35$,

где ИМТ — индекс массы тела.

5. Диагностирование алкогольной болезни печени

5.1. Диагноз алкогольной болезни печени не зависит от наличия диагноза алкогольной зависимости и устанавливается:

5.1.1 при наличии признаков диффузного поражения печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз) (пп. 1–2) в сочетании с признаками алкогольного поражения печени (п. 4) и употреблением алкоголя в дозах, превышающих «режим низкого риска» (п. 3.1) или дозу низкого риска (п. 3.5);

5.1.2 при наличии признаков диффузного поражения печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз) (пп. 1–2) в сочетании с употреблением алкоголя в дозах, опасных для здоровья (п. 3.6) или в режиме опасного употребления алкоголя (п. 3.2), вредного употребления алкоголя (п. 3.3) или алкогольной зависимости (п. 3.4) при отсутствии других причин поражения печени.

5.2 установление диагноза алкогольной болезни печени также подразумевает:

- во всех случаях — исключение вирусного поражения (определение HBsAg и Anti-HCV в сыворотке крови) или диагностику сочетанного вирусного и алкогольного поражения (при наличии критериев АБП и вирусных маркеров);

- при необходимости (отягощенный по болезням печени наследственный анамнез, неполное соответствие данных пациента картине АБП, наличие данных, указывающих на возможное другое заболевание печени) — исследования, направленные на диагностику сочетанного или альтернативного диффузного заболевания печени (болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, лекарственные и токсические поражения печени).

5.3. Форма алкогольной болезни печени определяется как:

5.3.1 стеатоз печени;

5.3.2 стеатогепатит (включая острый алкогольный гепатит);

5.3.3 фиброз печени;

5.3.4 цирроз печени;

5.4 Клиническая диагностика алкогольной болезни печени также включает:

5.4.1 оценку статуса питания (во всех случаях);

5.4.2 оценку биохимической активности:

- легкая (<3 норм);

- умеренная (3–10 норм);

- высокая (>10 норм);

5.4.3 определение тяжести гепатита по прогностическому критерию Меддрей (приложение 3):

- нетяжелый: индекс Меддрей <32;

- тяжелый: индекс Меддрей = 32 и более (вероятность летального исхода в течение месяца составляет 50%, показано назначение кортикостероидов);

5.4.4 использование других прогностических моделей (приложение 4);

5.4.5 оценку класса тяжести цирроза печени по Child-Pugh (приложение 5):

- класс А: 5–6 баллов;

- класс В: 7–9 баллов;

- класс С: 10–15 баллов;

5.4.6 оценку поражения алкоголем других органов-мишеней.

6. Формулировка диагноза:

При формулировке диагноза указываются:

6.1 форма алкогольной болезни печени;

6.2 степень активности/тяжести поражения печени;

6.3 степень тяжести проявлений и осложнений портальной гипертензии (при циррозе печени)

Примеры:

Стеатоз печени алкогольной этиологии.

Стеатогепатит алкогольной этиологии с легкой активностью по клинико-лабораторным данным.

Алкогольный гепатит с умеренной активностью по клинико-лабораторным данным, тяжелый.

Цирроз печени алкогольной этиологии с легкой биохимической активностью, класс С. Портальная гипертензия: дилатация воротной вены, спленоренальные анастомозы, портальная гипертензивная гастропатия легкой степ. Декомпенсация: варикозное расширение вен пищевода 3 ст., осложненное кровотечением (от 02.04.2013), острая спровоцированная печеночная энцефалопатия 3 ст., асцит 2 ст.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. Гиподиагностика алкогольной болезни печени, связанная с умышленным утаиванием пациентом истинной информации о количестве и частоте употребления алкогольных напитков. Для уменьшения вероятности этой ошибки следует сформировать доверительные отношения с пациентом, указать на наличие у него признаков поражения печени и акцентировать внимание на важности правильного установления этиологического фактора, от которого может зависеть подбор лечения.

2. Гипердиагностика алкогольной болезни печени, обусловленная отсутствием абсолютно специфичных признаков алкогольного поражения печени. Для снижения вероятности данной ошибки необходимо использовать комплекс всех доступных критериев алкогольного поражения печени, а также интерпретировать результаты исследований с учетом данных алкогольного анамнеза и результатов обследований на предмет наличия других этиологических факторов поражения печени. Необходимо осуществлять диагностику диффузной патологии печени неалкогольной этиологии.

ОПРОСНИК AUDIT
(Alcohol Use Disorders Identification Test — Тест по выявлению расстройств, связанных с употреблением алкоголя)

1. Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?				
(0) Никогда	(1) 1 раз в мес. или реже	(2) 2–4 раза в мес.	(3) 2–3 раза в неделю	(4) 4 или более раз в неделю

2. Сколько порций алкогольного напитка Вы выпиваете в тот день, когда употребляете алкоголь?				
Количество порций	Водка (мл), 40 об%	Крепленое вино (мл), 17–20 об%	Сухое вино (мл), 11–13 об%	Пиво (бутылок), 5 об%
(0) 1–2	30–60	75–150	75–150	0,5–1
(1) 3–4	90–120	225–300	300–400	1,5–2
(2) 5–6	150–180	375–450	500–600	2,5–3
(3) 7–8	210–240	525–600	700–800	3,5–4
(4) 10 и более	300 и более	750 и более	1000 и более	5 и более

3. Как часто Вы выпиваете 6 или более порций?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в мес.	(2) 1 раз в мес.	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день

4. Как часто за последний год Вы замечали, что, начав пить алкогольные напитки, не можете остановиться?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в мес.	(2) 1 раз в мес.	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день

5. Как часто за последний год из-за чрезмерного употребления алкоголя Вы не смогли сделать то, что делаете обычно?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в мес.	(2) 1 раз в мес.	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день

6. Как часто за последний год Вам необходимо было опохмелиться утром, чтобы прийти в себя после того, как Вы много выпили накануне?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в мес.	(2) 1 раз в мес.	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день

7. Как часто за последний год Вы испытывали чувство вины или угрызения совести после выпивки?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в мес.	(2) 1 раз в мес.	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день

8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить, что было накануне вечером, потому что вы были пьяны?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в мес.	(2) 1 раз в мес.	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день

9. Получали ли Вы или кто-то другой травму по причине чрезмерного употребления вами алкогольных напитков?		
(0) Нет	(2) Да, но не в прошлом году	(4) Да, в прошлом году

10. Кто-нибудь из родственников, друг, врач или другой медицинский работник выражали озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя или предлагали Вам уменьшить количество употребляемого алкоголя?		
(0) Нет	(2) Да, но не в прошлом году	(4) Да, в прошлом году

Содержание этанола в алкогольных напитках

Напиток	1 порция	Количество стандартных доз
Пиво	500 мл (1 бутылка), 5% об.	2
Сухое вино	150 мл (1 бокал), 12% об.	1,4
Крепленое вино	150 мл (1 бокал), 18% об.	2,1
Водка	40 мл (1 рюмка), 40% об.	1,3

стандартная доза (порция) = 10 г этанола = 12,7 мл этанола

РАСЧЕТ ИНДЕКСА МЕДДРЕЙ

$$\text{Индекс Меддрей} = 4,6 \times (\text{ПТВ пациента, с} - \text{ПТВ контроля, с}) + (\text{билирубин, мкмоль/л}) / 17,1,$$

где ПТВ — протромбиновое время.

Пример:

Билирубин = 125 мкмоль/л.

ПТИ = 0,64; ПТВ = 20 с.

ПТВ контроля = $20 \times 0,64 = 12,8$ с

Индекс Меддрей = $4,6 \times (20 - 12,8) + 125/17,1 = 39,5$.

Оценка по шкале алкогольного гепатита Glasgow

	1 балл	2 балла	3 балла
Возраст, годы	<50	≥50	–
Лейкоциты (*10 ⁹)	<15	≥15	–
Мочевина (ммоль/л)	<5	≥5	–
МНО	<1,5	1,5–2,0	>2,0
Билирубин, мкмоль/л	<125	125–250	>250

Оценка в день 1: ≥9 баллов — смертность в течение 28 дней 54%, в течение 84 дней — 60%.

Оценка в день 6: ≥9 баллов — смертность в течение 28 дней 53%, в течение 84 дней — 63%.

МОДЕЛЬ LILLE

Модель Lille = 3,19 – 0,101 × (возраст) + 0,147 × (альбумин в день 0, г/л) + 0,0165 × (изменение билирубина к дню 7, мкмоль/л) – 0,206 × (наличие почечной недостаточности) – 0,0065 × (билирубин в день 1, мкмоль/л) – 0.0096 × (ПТВ, с).

Оценка после 7 дней лечения кортикостероидами:

Lille model >0,45 — 6-месячная выживаемость 25%.

Lille model <0,45 — 6-месячная выживаемость 85%.

MELD (MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE)

$$\text{MELD} = 10 \{0,957 \text{Ln(креатинин сыворотки)} + 0,378 \text{Ln(общий билирубин)} + 1,12 \text{Ln(МНО)} + 0.643 \},$$

где МНО — международное нормализованное отношение;

Ln — натуральный логарифм, креатинин сыворотки, мг/дл;

билирубин, мг/дл.

Интерпретация:

MELD	3-месячная смертность	MELD	3-месячная смертность
≥40	71,3%	10–19	6,0%
30–39	52,6%	<9	1,9%
20–29	19,6%		

Шкала тяжести цирроза по чайлд-пью (child-pugh)

Признаки	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	Нет	Легкий	выраженный
Энцефалопатия	Нет	I и II ст.	III и IV ст.
Сывороточный альбумин, г/л	>35	28–35	<28
Сывороточный билирубин, мкмоль/л	<34	34–51	>51
Протромбиновый индекс, % или МНО	>70	40–70	<40
	<1,7	1,7–2,2	>2,2
	Класс А	5–6 баллов	
	Класс В	7–9 баллов	
	Класс С	10–15 баллов	