

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Профессор кафедры госпитальной терапии
ПСПб ГМУ**

**Виктор Игоревич Немцов
2021**

УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

- О спиртных напитках люди знают уже более 8 тысяч лет, вино и пиво считались такими же пищевыми продуктами, как хлеб, каши, овощи, мясо и рыба
- Пиво входило в ежедневный рацион в государствах Древней Месопотамии и Древнем Египте
- В Древней Месопотамии варили ячменную брагу и крепкий алкогольный напиток из фиников (сейчас финиковую водку продолжают делать в Турции)

ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

- Общемировое потребление алкоголя растёт — от 5.9 литров на душу населения в год в 1990 до 6.5 литров в 2017
- Если эта тенденция сохранится, то к 2030 году потребление достигнет 7.6 литров в год
- Смертность от АЦП в возрастной группе 25-34 года ежегодно растёт более, чем на 10%

Manthey J , Shield KD , Rylett M et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *The Lancet* 2019;393:2493–502.doi:10.1016/S0140-6736(18)32744-2

Tapper EB , Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ* 2018;362.doi:10.1136/bmj.k2817

ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

- Алкоголь-ассоциированная смертность в мире — 2,5 млн человек ежегодно /4% общей мировой смертности в 2014 году/
- По данным ВОЗ за 2016 год — 3 млн смертей, ассоциированных со злоупотреблением алкоголя (5.3% от всех смертей в этом году)*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- По данным ВОЗ злоупотребление алкоголем приводит к ежегодной смерти 3.3 миллиона человек (6% всей смертности), и злоупотребление алкоголем является фактором риска развития 50% случаев ЦП
- В 2014 году связанные со злоупотреблением алкоголем дорожные аварии в США составили 31% от их общего количества

УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

- По американским данным, половина случаев смерти от ЦП связана со злоупотреблением алкоголем, но с другой стороны, только у 10–20% много пьющих развивается ЦП

Yoon YH, CC Liver cirrhosis mortality in the United States: National, State, and Regional trends, 2000–2013. In: Alcoholism NIOAAa, editor 2016.

Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology 2011;141:1572–1585

УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

- В UK показано, что риск развития ЦП увеличивается при дозе алкоголя 16 g/day vs 8 to 16 g/week
- Имеет значение возраст — по данным шведских наблюдений, в возрасте 18-19 лет мужчины, употреблявшие более чем 30 g/day, кумулятивный эффект тяжёлого заболевания печени был 3% в течение последующих 38 ± 5 лет

УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

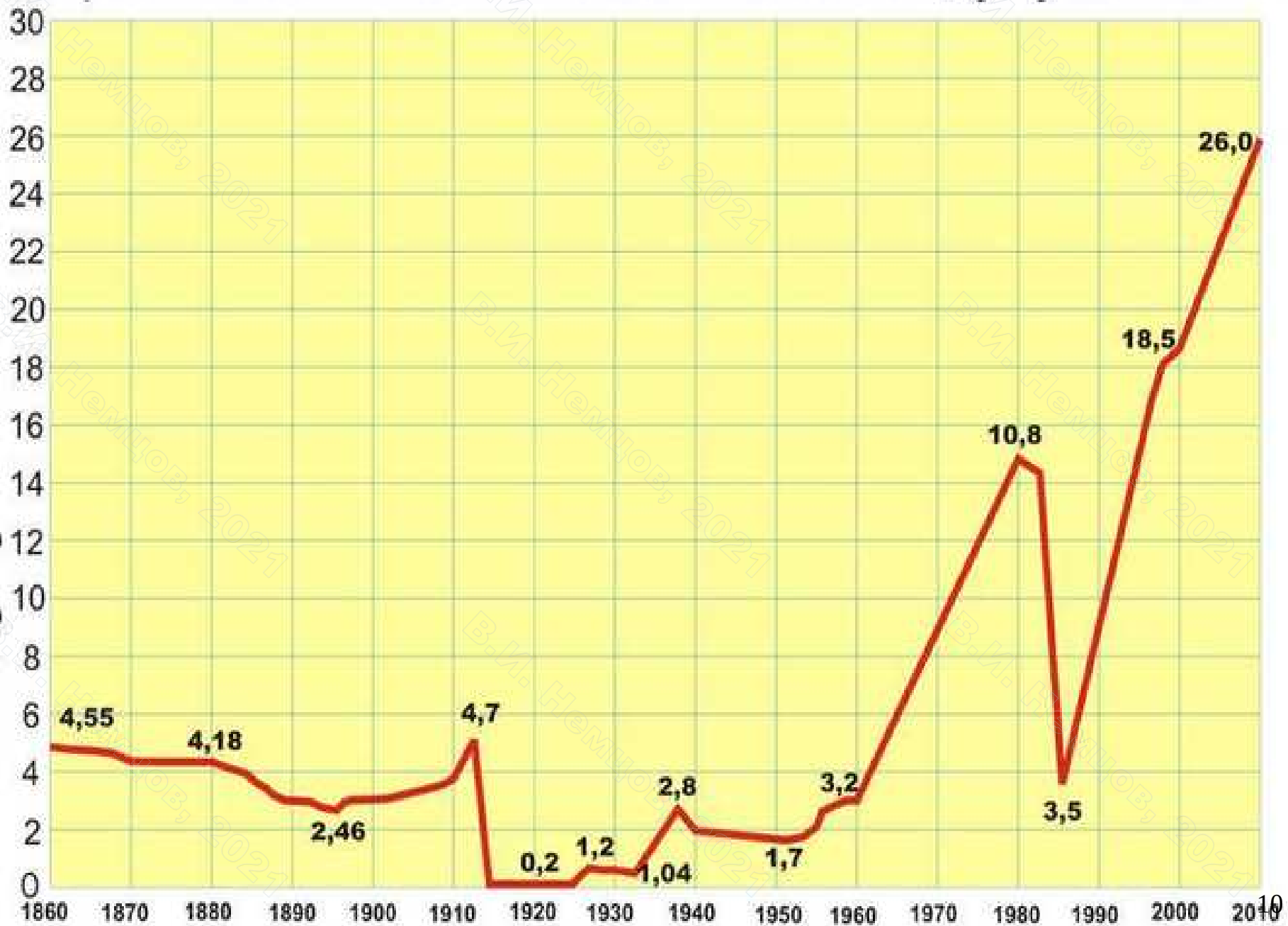
ПОДСЧЁТ КОЛИЧЕСТВА
АЛКОГОЛЯ В ГРАММАХ НА 100 МЛ
АЛКОГОЛЬНОГО НАПИТКА =
Об% x 0,8

УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

- Приблизительно 1 из 12 взрослых имеет алкогольную болезнь (больше >3 drinks per day для мужчин и >2 drinks per day для женщин)
- В США 1 дринк — 14 g алкоголя (12 унций пива (5% weight/volume) или 5 унций сухого вина (8–10% weight/volume) или 1.5 унции крепкого алкогольного напитка (40–45% weight/volume)
- Унция — это единица объема, равная примерно 28,4 мл в английской системе
- В американской системе этот показатель составляет около 29,6 мл (30)

Потребление алкоголя в России и СССР на душу населения

Литров абсолютного алкоголя
на душу населения



ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

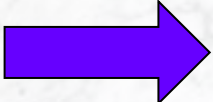
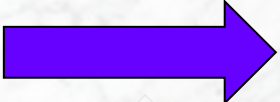
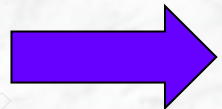
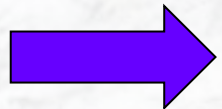
- По данным ВОЗ за 2014 год Россия относилась к странам с уровнем потребления алкоголя на душу населения более 12,5 литров год /в пересчёте на чистый спирт/
- Опасный уровень для здоровья нации по данным ВОЗ — 8 (12) литров на душу населения в год

ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

- В последние годы Россия занимает 4 место в мире по употреблению алкоголя на душу населения в год /первые три места — Беларусь, Молдова, Литва/

ОБМЕН ЭТИЛОВОГО СПИРТА

ОБМЕН ЭТИЛОВОГО СПИРТА

- 1. Алкоголь (этиловый спирт, этанол) — естественный метаболит (биотик) и содержится во всех тканях и сыворотке крови (0,1-1мг/100 мл, или 0,02-0,2 мМ)
- 2. Этанол  ацетальдегид 
уксусная кислота  ацетил КоА 
вода + углекислый газ

ОСНОВНЫЕ ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПЕРВОЙ РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА АЛКОГОЛЯ

□ 1. АЛКОГОЛЬДЕГИДРОГЕНАЗА (АДГ)

— Цитоплазматический цинк —
содержащий фермент, находящийся
во многих тканях, но основная его
активность — в печени
(метаболизировает до 90% экзогенного
этанола)

ОСНОВНЫЕ ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПЕРВОЙ РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА АЛКОГОЛЯ

- 2. МИКРОСОМАЛЬНАЯ ЭТАНОЛОКИСЛЯЮЩАЯ СИСТЕМА (МЭОС) — метаболизирует около 10% экзогенного этанола, но при длительном приеме больших доз алкоголя роль МЭОС достигает 15% и более
- 3. КАТАЛАЗА — содержится, в основном, в пероксисомах гепатоцитов и эритроцитов
- 4. КСАНТИНОКСИДАЗА

Две последние системы метаболизируют, в основном, эндогенный этанол

ОСНОВНОЙ ФЕРМЕНТ, УЧАСТВУЮЩИЙ ВО ВТОРОЙ РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА АЛКОГОЛЯ

АЦЕТАЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗА (АцДГ)

присутствует в клетках большинства
тканей (в цитозоле, микросомах
и митохондриях),

но в наибольшей концентрации
содержится в митохондриях гепатоцитов

БЕЗОПАСНЫЕ ДОЗЫ АЛКОГОЛЯ

ОДНА ПОРЦИЯ АЛКОГОЛЯ

1) 40 мл крепких алкогольных напитков (40°)

2) 160 мл сухого вина

3) 250 мл пива (до 4°)

НЕДЕЛЬНЫЕ БЕЗОПАСНЫЕ ДОЗЫ АЛКОГОЛЯ (МАКСИМАЛЬНЫЕ)

МУЖЧИНЫ — 21 (31) ПОРЦИЯ/неделя

ЖЕНЩИНЫ — 14 ПОРЦИЙ/неделя

Chalasani N , Younossi Z , Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. Hepatology
2018;67:32857.doi:10.1002/hep.29367

АЛКОГОЛИЗМ — ОПРЕДЕЛЕНИЕ

□ **Алкоголизм** — любая форма употребления алкоголя, при которой превышает традиционная, принятая в этом обществе «пищевая» норма

(определение экспертов ВОЗ, 1973 год)

АЛКОГОЛИЗМ — ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Алкоголизм (пьянство)** — употребление больших количеств спиртных напитков с последующим опьянением или же в целях опьянения, в отличие от применения алкоголя, носящего церемониальный характер, связанного с получением удовольствия и являющегося своего рода средством общения, а также удовлетворения пищевых потребностей без намерения опьянения (Keller, 1978)

КРИТЕРИИ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

- Факты асоциального поведения не реже 2-х раз в год
- Частота употребления алкоголя не менее 3-х раз в неделю
- Количество употребляемого алкоголя за одну выпивку алкоголя не менее 300 мл водки

ДИАГНОСТИКА ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

- Пациенты, как правило, при сборе анамнеза занижают количество потребляемого алкоголя по крайней мере в два раза, поэтому важно получить информацию у родственников, а также использовать опросники, например, один из лучших —
The Alcohol Use Disorders Inventory Test (AUDIT)*
- Следует учитывать объективные признаки злоупотребления алкоголем, а также такие лабораторные тесты как повышенный уровень ГГТП в крови и повышенный уровень этил-глюкуронида в моче

* Saunders JB, Aasland OG, Babor TF et al. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption—II. Addiction 1993;88:791–804

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ

- ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛИЗМ —
ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ С РАЗВИТИЕМ
ЗАВИСИМОСТИ ОТ НЕГО
- БЫТОВОЕ ПЬЯНСТВО
- СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ РАЗВИВАЕТСЯ
ПРИ ОБЕИХ ФОРМАХ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ
АЛКОГОЛЕМ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

Алкогольная болезнь —
клинико-морфологическое понятие,
включающее патологию
преимущественно пораженных
алкоголем органов или систем
Различают пять основных форм
алкогольной болезни

ФОРМЫ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

- 1. ПЕЧЕНОЧНАЯ (около 80% больных)
- 2. ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ
(около 50% больных)
- 3. СЕРДЕЧНАЯ
- 4. ПОЧЕЧНАЯ (около 30% больных)
- 5. СМЕШАННАЯ

АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

- Алкогольная болезнь печени
- Алкогольный панкреатит
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- Синдром Мэллори-Вейса
- Алкогольный гастрит
(в том числе эрозивный)
- Алкогольное поражение кишечника
с развитием синдрома мальабсорбции
(«северный» тип потребления алкоголя)

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

МКБ-10 — K70

МКБ-11 — DB94

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

K70

- K70.0 Алкогольный жировая дистрофия печени /жировой гепатоз/
- K70.1 Алкогольный стеатогепатит
- K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени
- K70.3 Алкогольный цирроз печени
- K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность
- K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Структура заболеваний печени у европеоидов: **АБП — 23,6%**; МАЖБП — 55,8%; HCV+HBV — 8,2%

/Setiavan V., Stram D., Porcel J. et al. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups. The multiethnic cohort. Hepatology. 2016; 64(6): 1969-1977/

- В России 63,4% больных с терминальными стадиями поражения печени — алкогольной природы

/Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины. М, 2017/

ЭТАПЫ АЖБП

- Первый этап (стеатоз) — избыточное поступление и синтез в печени ЖК; синтез триглицеридов, инсулинорезистентность
- Второй этап (стеатогепатит) — цитолиз, активация Р450 с повышением продукции ПОЛ, эндотоксемия из-за дисбиоза
- Третий этап (фиброз) — как следствие воспаления при стеатогепатите
- Четвертый этап (цирроз) — коллабирование печеночных долек и формирование соединительнотканых септ

ПАТОГЕНЕЗ АБП

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЕМ

- Гепатотоксическое действие алкоголя связано не только с токсическим эффектом ацетальдегида, но также с повышением образованием активных форм кислорода, которые повреждают митохондриальный энергетический транспорт и другие внутриклеточные сигнальные пути и индуцируют стрессовые изменения эндоплазматического ретикулума

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЕМ

- Нарушение синтеза мембранных фосфолипидов и снижение текучести мембран
- Нарушения мембранного транспорта и метаболизма из-за нарушения функции мембранных энзимов
- Истощение запасов глутатиона (основного печеночного антиоксиданта)
- Стимуляция клеток Ито, повышенное образование коллагена и активизация фиброгенеза

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЕМ

- У больных алкогольным гепатитом включаются иммунные механизмы, синтезируются провоспалительные БАВ, что коррелирует с тяжестью болезни и отрицательным прогнозом
- Стресс эндоплазматического ретикулума приводит к фосфорилированию Interferon Regulatory Factor 3 (IRF3), что вызывает синтез митохондриями молекул апоптоза и выделению других токсичных молекул, например, high mobility group box 1 protein (HMGB1)

Petrasek J , Iracheta-Vellve A , Csak T et al. STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:16544

Petrasek J , Iracheta-Vellve A , Saha B et al. Metabolic danger signals, uric acid and ATP, mediate inflammatory cross-talk between hepatocytes and immune cells in alcoholic liver disease. J Leukoc Biol 2015;98:249–56.

РОЛЬ ДИСБИОЗА В РАЗВИТИИ АБП

ОСЬ КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ ПРИ АБП

- У больных АБП изменяется кишечная микробиота — СИБР обнаруживается уже на ранней стадии АБП, причём состав микробиоты меняется по мере прогрессирования болезни
- Важность кишечного дисбиоза была показана в эксперименте на мышинной модели алкогольного поражения печени — трансплантация фекальной микрофлоры от пациентов с тяжёлым алкогольным гепатитом приводила к более тяжёлому течению болезни у мышей по сравнению с теми мышами, которым трансплантировали микробиоту от не тяжёлых алкоголиков

Bode JC , Bode C , Heidelberg R et al. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse. Hepatogastroenterology 1984;31:30–4. Sarin SK , Pande A , Schnabl B. Microbiome as a therapeutic target in alcohol-related liver disease. J Hepatol 2019;70:260–72.[doi:10.1016/j.jhep.2018.10.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.019)
Llopis M , Cassard AM , Wrzosek L et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. Gut 2016;65:830–9.[doi:10.1136/gutjnl-2015-310585](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310585)

ОСЬ КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ ПРИ АБП

- У больных алкогольным гепатитом отмечается избыточное присутствие различных видов грибов *Candida*
- Типична повышенная проницаемость эпителия кишечника — около 50% больных на ранней стадии поражения печени с нарастанием этого явления у больных алкогольным гепатитом и ЦП

Leclercq S , Matamoros S , Cani PD. et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111:E4485–93.doi:10.1073/pnas.1415174111

Saha B , Tornai D , Kodys K et al. Biomarkers of macrophage activation and immune danger signals predict clinical outcomes in alcoholic hepatitis. Hepatology 2019;70:1134–49.doi:10.1002/hep.30617

Lang S , Duan Y , Liu J et al. Intestinal fungal dysbiosis and systemic immune response to fungi in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology 2019;65.doi:10.1002/hep.30832

ОСЬ КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ ПРИ АБП

- При дисбиозе повышенная кишечная проницаемость приводит к возрастанию феномена транслокации как микробных продуктов, таких как бактериальный LPS и β -D-glucan грибов, так и самих бактерий
- Дисбиоз вызывает иммунную дисрегуляцию кишечника и нарушает циркадианные ритмы его деятельности

Cresci GA , Glueck B , McMullen MR et al. Prophylactic tributyrin treatment mitigates chronic-binge ethanol-induced intestinal barrier and liver injury. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:1587–97.doi:10.1111/jgh.13731

Schnabl B , Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. Gastroenterology 2014;146:1513–24.doi:10.1053/j.gastro.2014.01.020

Chen P , Stärkel P , Turner JR et al. Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor I and mediates alcoholic liver disease in mice. Hepatology 2015;61:883–94.doi:10.1002/hep.27489

ОСЬ КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ ПРИ АБП

- Микробная транслокация индуцирует воспаление печени, повреждение гепатоцитов и способствует фиброзированию
- Микробная транслокация также способствует развитию системных воспалительных реакций, прогрессированию печёночной недостаточности и смертельному исходу

Saha B , Tornai D , Kodys K et al. Biomarkers of macrophage activation and immune danger signals predict clinical outcomes in alcoholic hepatitis. Hepatology 2019;70:1134–49.[doi:10.1002/hep.30617](https://doi.org/10.1002/hep.30617)

ОСЬ КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ ПРИ АБП

Обнаружена корреляция между тяжестью поражения печени при АБП и снижением содержания генов бактерии *Roseburia* — по данным эластографии (степень выраженности фиброза печени) и активности цитолиза

На мышинной модели АБП было показано, что введение *Roseburia* уменьшает проявления стеатоза печени и её воспалительных изменений (уменьшение активности трансаминаз и уровня триглицеридов)

Roseburia также снижала проницаемость кишечного барьера, стимулируя синтез окклюдина и стимулируя синтез муцина путём восстановления экспрессии гена MUC2

Seo B, Jeon K, Moon S et al. *Roseburia* spp. abundance Associates with alcohol consumption in humans and its administration ameliorates alcoholic fatty liver in mice. *Cell Host Microbe* (2019) pii: S1931–3128 (19) 30 583–9. doi: 10.1016/j.chom.2019.11.001.

ОСЬ КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ ПРИ АБП

- Сочетание кишечного дисбиоза и воспалительных изменений кишечной стенки нарушает состояние плотных контактов эпителиальной выстилки, что приводит к повышению её проницаемости и способствует проникновению протеин-ассоциированных бактериальных паттернов (PAMPs) — бактериального LPS и бактериальной DNA в порталную вену и системную циркуляцию

Seo W , Gao Y , He Y et al. Aldh2 deficiency promotes alcohol-associated liver cancer by activating oncogenic pathways via oxidized DNA-enriched extracellular vesicles. J Hepatol 2019;71:1000–11.doi:10.1016/j.jhep.2019.06.01

ОСЬ КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ ПРИ АБП

- Различные Toll-like рецепторы (TLR) вовлечены в распознавание PAMPs, что в итоге ведёт к активации фактора каппа-бета, В-лимфоцитов и выделению различных провоспалительных цитокинов (tumour necrosis factor alpha, IL-6, pro-IL-1 β)
- Активированный внутриклеточный инфламмасомный комплекс приводит к активации каспаз и синтезу IL-1 β

Petrasek J , Bala S , Csak T et al. Il-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. J Clin Invest 2012;122:3476–89.doi:10.1172/JCI60777 Szabo G , Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12:387–400.doi:10.1038/nrgastro.2015.94

ОСЬ КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ ПРИ АБП

- Это приводит к повреждению гепатоцитов, фиброзным изменениям печени и ингибирует регенерацию гепатоцитов
- У больных АСТГ происходит активация Купферовских клеток печени и повышение количества нейтрофилов, но при этом их защитная функция бывает нарушенной

ОСЬ КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ ПРИ АБП

В результате изменённых функций микробиоты при АБП снижается антибактериальная активность мукозо-ассоциированных Т-лимфоцитов (MAIT), и в условиях 'leaky' gut это увеличивает вероятность возникновения инфекционных осложнений у этих больных

ОСЬ КИШЕЧНИК-ПЕЧЕНЬ ПРИ АБП

Изменённый микробный метаболизм
нарушает энтерогепатическую
циркуляцию жёлчных кислот, синтез
короткоцепочечных жирных кислот
и производных индола

- Brandl K , Hartmann P , Jih LJ et al. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis. J Hepatol 2018;69:396–405.[doi:10.1016/j.jhep.2018.03.031](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.031)
- Couch RD , Dailey A , Zaidi F et al. Alcohol induced alterations to the human fecal VOC metabolome. PLoS One 2015;10:e0119362.[doi:10.1371/journal.pone.0119362](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119362)
- Chen P , Torralba M , Tan J et al. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. Gastroenterology 2015;148:203–14.[doi:10.1053/j.gastro.2014.09.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.014)

ОБМЕН ЖК И АБП

- Экспрессия mRNA фактора роста фибробластов (FGF19) повышена в терминальном отделе илеум у больных АЦП по сравнению с больными ЦП другой этиологии
- В крови у больных АЦП повышен уровень FGF19, который регулирует синтез жёлчных кислот, и их содержание меняется у больных АБП

Bajaj JS , Kakiyama G , Zhao D. et al. Continued alcohol misuse in human cirrhosis is associated with an impaired Gut-Liver axis. Alcohol Clin Exp Res 2017;41:1857–65.[doi:10.1111/acer.13498](https://doi.org/10.1111/acer.13498)

Brandl K , Hartmann P , Jih LJ et al. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis. J Hepatol 2018;69:396–405.[doi:10.1016/j.jhep.2018.03.031](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.031)

ОБМЕН ЖК И АБП

- У больных АБП суммарный уровень жёлчных кислот повышен при прецирротической стадии болезни в 40%, а у больных с АЦП — в 81% случаев
- У больных АСТГ повышен уровень конъюгированных жёлчных кислот

Alm R , Carlson J , Eriksson S. Fasting serum bile acids in liver disease. A comparison with histological features. Scand J Gastroenterol 1982;17:213–8.[doi:10.3109/00365528209182042](https://doi.org/10.3109/00365528209182042)

Brandl K , Hartmann P , Jih LJ et al. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis. J Hepatol 2018;69:396–405.[doi:10.1016/j.jhep.2018.03.031](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.031)

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К АБП

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

- Генетическая предрасположенность:
- Монозиготные близнецы имеют достоверно более высокую конкордантность по развитию алкогольного ЦП по сравнению с дизиготными близнецами*
- 1. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие этанол и ацетальдегид**

*Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:207–215.

**Whitfield JB. Meta-analysis of the effects of alcohol dehydrogenase genotype on alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Alcohol* 1997;32:613–619.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

- 2. Полиморфизм генов белков-регуляторов иммунного ответа
- 3. Полиморфизм CD14 — рецепторов липополисахаридов на мембране макрофагов и нейтрофилов
- 4. Полиморфизм цитохрома 2E1
- 5. Полиморфизм рецепторов клеток ЦНС — допамин D и серотонин 1B рецепторов

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

- 6. Полиморфизм генов, кодирующих синтез провоспалительных медиаторов, ответ на воздействие эндотоксина и оксидативный стресс*
- 7. Полиморфизм генов, определяющие индивидуальную реакцию на алкоголь — располагаются на 1, 2, 4, 8, 9, 11, 15 хромосомах и имеется связь с антигенами системы HLA B8, B14 и DR3

- *Singal A. et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. The American Journal of Gastroenterology 2018;113:175–194 doi:10.1038/ajg.2017.469

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

- 8. Обнаружено, что при алкогольной болезни печени, как и при метаболически ассоциированной жировой болезни печени (ранее — неалкогольная жировая болезнь печени) важную роль играет полиморфизм гена PNPLA3 (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3) — ген **адипонутрина**

Salameh H, Raff E, Erwin A et al. pnpla3 gene polymorphism is associated with predisposition to and severity of alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol 2015;110:846–856.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

- Ген PNPLA3, расположенный на длинном плече хромосомы 22q13.31, экспрессируется в мембранах гепатоцитов и stellate клетках печени и отвечает за внутрипеченочный липидный обмен путем кодирования синтеза адипонутрина — белка, регулирующего активность триацилглицерол-липазы в адипоцитах

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

- 9. Гетерозиготное носительство дефектного гена альфа-1-антитрипсина ассоциируется у злоупотребляющих алкоголем людей с развитием фиброзных изменений в печени и формированием ЦП

Strnad P , Buch S , Hamesch K et al. Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin Pi*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut* 2019;68:1099–107.[doi:10.1136/gutjnl-2018-316228](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316228)

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АБП

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

- Доза алкоголя и продолжительность злоупотребления им
- Ожирение — по многим данным, у злоупотребляющих алкоголем и имеющим избыточную массу тела 10 и более лет, в 2 раза чаще развивается ЦП при одинаковых дозах алкоголя

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

□ Женский пол

1. Ниже экспрессия АДГ в слизистой оболочке желудка и кишечника
2. Большие, по сравнению с мужчинами, жировые отложения при меньшей массе тела и количества воды
3. Роль эстрогенов, повышающих проницаемость кишечного барьера и всасываемость кишечных ЭНДОТОКСИНОВ

Frezza M, di Padova C, Pozzato G et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. N Engl J Med 1990;322:95–99.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

- Курение — усиливает неблагоприятное действие алкоголя, способствуя не только более частому развитию ЦП, но также и первичного рака печени (гепатоцеллюлярной карциномы)

- Yuan JM, Ross RK, Wang XL et al. Morbidity and mortality in relation to cigarette smoking in Shanghai, China. A prospective male cohort study. JAMA 1996;275:1646–1650.
- Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:S87–S96

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

- Вид алкогольного напитка:

При одинаковой суммарной дозе этанола частота поражений печени ниже при употреблении сухого вина (особенно красного, содержащего флавоноиды — антиоксиданты)

- Характер приема алкоголя:

наиболее опасен прием алкоголя натошак и однократно больших доз, нежели такой же суммарной дозы, но в течение нескольких дней (мнение не является общепринятым)

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Возраст начала злоупотребления алкоголем

- По данным одного большого шведского исследования при начале злоупотребления в молодом возрасте (18-19 лет) достоверно увеличивается риск более тяжёлого поражения печени в течение последующей ЖИЗНИ

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Сопутствующая патология печени:

- Инфекция гепатотропными вирусами
- Перегрузка организма железом
(алкоголь стимулирует всасывание
железа; наследственный
гемохроматоз) — длительный прием
гепатотоксичных препаратов

ОЦЕНКА УПОТРЕБЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ АЛКОГОЛЯ

Потребление алкоголя	Мужчины (гр/сутки)	Женщины (гр/сутки)	Характер поражения печени
Безопасный уровень для лиц с ранее не поврежденной печенью	< 30	< 20	—
Рискованный уровень	30-60	20-40	Стеатоз
Опасный уровень	60-80	40-60	Стеатогепатит

ОЦЕНКА УПОТРЕБЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ АЛКОГОЛЯ (продолжение)

Потребление алкоголя	Мужчины (гр/сутки)	Женщины (гр/сутки)	Характер поражения
Циррогенный уровень (Пенквино I) (G. Penquignot)	80-160	60-110	Цирроз (6-8% больных)
Циррогенный уровень (Пенквино II)	> 160	> 110	Цирроз (9-15% больных)

Печень алкоголика



● Cut surface, micronodular portal cirrhosis, small yellow nodules are regenerating nodules containing fat, green color in background is bile indicating possible alcoholic hepatitis as well



● GrossCut surface, alcoholic hepatitis, green color from bile pigment

СТИГМЫ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

1. «Лицо алкоголика» — одутловатое, с мешками под глазами, опухшими веками, может быть гиперемировано или синюшно (алкогольная плетора), покраснение носа, телеангиэктазии на носу и щеках, тусклый взгляд, arcus senilis на роговице
2. Ранняя седина и облысение, человек выглядит старше своих лет
3. Кожа имеет мраморный оттенок (из-за нарушения микроциркуляции), возможны гнойничковая сыпь, отрубевидный лишай, экзема, участки депигментации, типично наличие татуировки

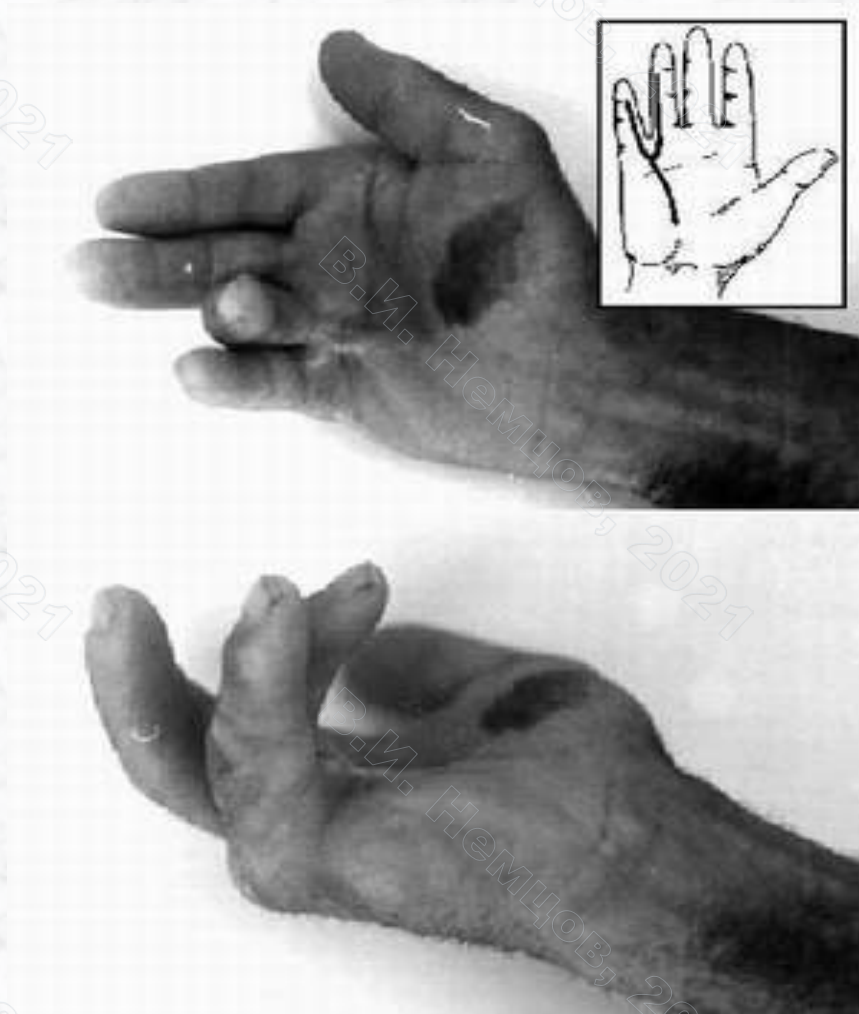


- **An acute or chronic degenerative and inflammatory lesion of the liver in the alcoholic which is potentially progressive though sometimes reversible. It does not necessarily include steatosis, fibrosis, or cirrhosis of alcoholics, although it is frequently associated with these conditions. It is characterized by liver cell necrosis, infiltration by polymorphonuclear leukocytes and lymphocytes, and Mallory bodies. The morphologic changes of chronic alcoholic hepatitis are not likely to be confuse**

СТИГМЫ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

4. Вначале — избыточный вес из-за высокой калорической ценности спирта (7ккал/г), потом — похудание из-за нарушения переваривания и всасывания пищи
5. Ранний парадонтоз, тяжелый кариес, двухсторонний гигантский паротит
6. Двухсторонняя контрактура Дюпюитрена на ладонных поверхностях

КОНРАКТУРА ДЮПЮИТРЕНА



СТИГМЫ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

7. Тремор пальцев рук, языка, губ
8. Алкогольные изменения психики
9. Поражение других органов, помимо печени, связанное со злоупотреблением алкоголем (прежде всего — патология поджелудочной железы, пищевода, желудка, кишечника (дисбактериоз), сердечно-сосудистой системы)

АЛКОГОЛЬНЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

АЛКОГОЛЬНЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

(механизмы развития)

- Повышение эстерификации жирных кислот — приводит к повышению синтеза триглицеридов
- Снижение бета-окисления жирных кислот
- Усиление липолиза — приводит к повышению захвата жирных кислот печенью
- Нарушение включения триглицеридов в ЛПОНП и ЛПНП

АЛКОГОЛЬНЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

- Возникает у 90% злоупотребляющих алкоголем, чаще всего бывает макровезикулярным и может возникнуть уже через 2 недели регулярного пьянства
- Обычно быстрое обратное развитие при условии полной абстиненции

АЛКОГОЛЬНЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

- Варианты течения:
- Клинически бессимптомное течение (наиболее часто)
- Болевая форма
- Форма с преобладанием симптомов желудочной и/или билиарной диспепсии (тошнота, снижение аппетита, рвота)

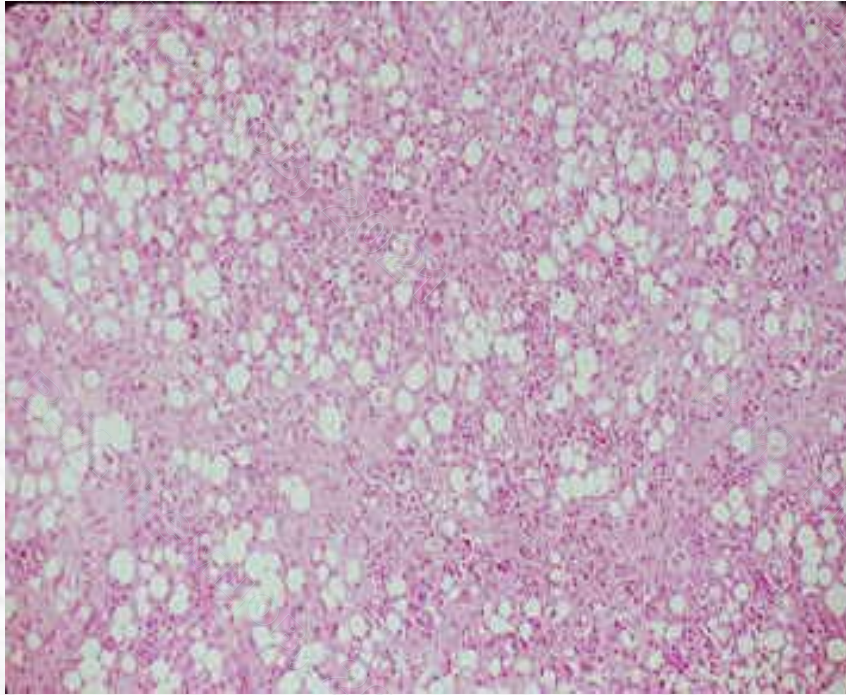
Rubin E, Lieber CS. Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers. N Engl J Med 1968;278:869–876.

АЛКОГОЛЬНЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

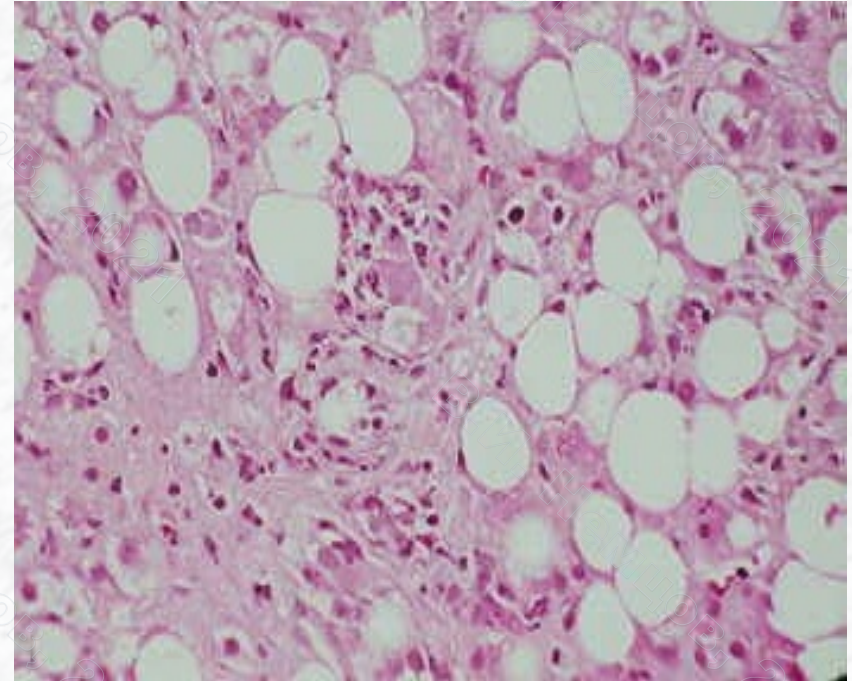
- Увеличенная печень с закругленным краем
- Биохимические показатели, как правило, без отклонений от нормы (возможно умеренное повышение уровня трансаминаз, причем типично превышение АСТ над АЛТ, а также повышение уровня ГГТП без повышения уровня билирубина, показатель МНО, как правило, нормальный)

АЛКОГОЛЬНЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

- УЗИ — гиперэхогенная структура паренхимы печени, её незначительное увеличение
- В биоптате (стеатоз печени не является обязательным показанием для биопсии) — крупные или мелкие жировые включения преимущественно во 2-й и 3-й зонах печеночной дольки (макроезидикулярный стеатоз /чаще — клинически гепатоз малосимптомный/ или микроезидикулярный стеатоз — может быть тяжелое течение АБП)



**Macrovesicular fatty
metamorphosis**



**Macrovesicular fatty
metamorphosis, neutrophils,
Mallory's hyalin**

АЛКОГОЛЬНЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

- При продолжении приёма алкоголя у 1/3 больных с жировым гепатозом в разные сроки возникают признаки воспаления печени, которые обнаруживаются гистологически, и иногда называются алкогольным стеатогепатитом

СИНДРОМ ЦИВЕ

- Сочетание признаков
 - - Жирового гепатоза
 - - Желтухи
 - - Гиперлипидемии
 - - Гемолитической анемии
- Возникает после алкогольного эксцесса и регрессирует после прекращения приема алкоголя
- В редких случаях возможно быстрое прогрессирование фиброзных изменений и формирование цирроза печени

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

**(в том числе — тяжелый АСГ /EASL, 2012/ —
форма, которая раньше называлась острым
алкогольным гепатитом — ОАГ)**

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

- Возникает у 20-30% людей, злоупотребляющих алкоголем
- **Факторы риска:** пол (женский); характер питания; генетические факторы; ритм приёма алкоголя (наиболее опасен ежедневный прием); сочетание с приёмом гепатотоксических лекарств

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

□ Варианты течения

(часто развивается после тяжелого алкогольного эксцесса на фоне уже имеющегося алкогольного поражения печени):

- - латентный /«алкогольный стеатогепатит мягкого течения»/
- - желтушный
- - холестатический
- - фульминантный

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Латентный вариант:

- не дает самостоятельной клинической симптоматики
- диагностируется по повышению активности различных печеночных ферментов
- иногда для подтверждения диагноза требуется биопсия печени

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Желтушная форма — самая частая
(более 50%)

- тупые боли в правом подреберье
- тошнота, рвота
- диарея
- анорексия, похудание
- желтуха (обычно без кожного зуда)

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Желтушная форма (продолжение):

- лихорадка
- возможна спленомегалия, появление сосудистых звездочек и пальмарной эритемы, асцита
- различные бактериальные инфекции, септицемия
- гепаторенальный синдром

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Холестатический вариант (5-13%) —
симптомы напоминают клинику острого
холангита:

- желтуха с выраженным кожным зудом
- обесцвеченный кал и темная моча
- боли в правом подреберье
- лихорадка

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ /или ОАГ/

Фульминантный гепатит — отличается быстрым прогрессированием следующих синдромов:

- желтуха
- геморрагический синдром
- печеночная энцефалопатия
- гепаторенальный синдром
- инфекционные осложнения

ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

- Активность АсАТ преобладает над активностью АлАТ (более, чем в 2 раза)
- Высокая активность ГГТП
- Макроцитоз эритроцитов
- Повышение уровня IgA (более, чем в 3 раза)
- Повышение уровня безуглеводного трансферрина
- Повышение уровня этил-глюкуронида в моче
- Уровень этанола утром натощак более 100 мг/%

ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Клинически заподозрить развитие АСГ у больных с алкогольным стеатозом печени можно по появлению желтухи, повышению уровня общего билирубина $>3 \text{ mg/dL}$; ALT и AST >1.5 раз от верхней границы нормы, при этом AST/ALT >1.5 и наличию в анамнезе данных о постоянном употреблении алкоголя не менее 8 недель до появления симптомов

В случае неясного диагноза или возможности другого заболевания печени может быть рекомендована биопсия печени

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ /или ОАГ/

- Даже при отсутствии инфекционных осложнений у больных часто имеет место “системная воспалительная реакция” (systemic inflammatory response syndrome — SIRS) — из-за повышенного образования провоспалительных цитокинов
- Критерии SIRS (должно быть ≥ 2): ЧСС >100 ударов в минуту, температура тела >38 С или <36 °С, ЧД >12 в минуту, лейкоциты >12.000 или <4.000

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ /или ОАГ/

- Наличие SIRS предрасполагает к развитию гепато-ренального синдрома и ОПН, а также мультиорганной недостаточности и является плохим прогностическим признаком
- Поэтому следует избегать назначения нефротоксичных препаратов, аккуратно применять диуретики и восполнять содержимое сосудистого русла (альбумин, солевые растворы)

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ /или ОАГ/

Лабораторные показатели:

- нейтрофильный лейкоцитоз
(до $20-40 \times 10^9/\text{л}$)
- повышение СОЭ (до 40-50 мм/ч)
- макроцитоз (возможна анемия)
- значительное повышение активности АсАТ,
АлАТ, ГГТП, ЩФ (холестатическая форма)
- повышение уровня билирубина (прямая
фракция)

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ /или ОАГ/

Лабораторные показатели (продолжение):

- повышение Ig A
- биохимические признаки печеночной недостаточности
- повышение уровня безуглеводного трансферрина
- уровень этанола утром натощак более 100 мг/%
- результаты биопсии печени

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ /или ОАГ/

Результаты биопсии:

- признаки баллонной и жировой дистрофии (стеатогепатит)
- лобулярная инфильтрация с преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов
- участки фокального некроза
- признаки внутрипеченочного холестаза
- тельца Мэллори

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ /или ОАГ/

- Коэффициент Мэддрей (КМ) —
 $4,6 \times (\text{разность между протромбиновым
временем у больного и в контроле}) +$
сывороточный билирубин в мг/дл
- При $\text{КМ} > 32$ — летальный исход
у 20-50% больных в течение 30 дней

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ /или ОАГ/

□ Индекс MELD

(Model of End-stage Liver Disease):

$3,8 \times \text{билирубин в мг/дл} + 1,2 \times \text{МНО} + 9,6 \times \text{креатинин в мг/дл}$

- Индекс MELD больше 18 (или 20)
ассоциируется с плохим прогнозом

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ /или ОАГ/

- Имеются новые показатели, которые являются предикторами тяжёлого течения – фрагменты цитокератина-18, SCD 14 (soluble cluster of differentiation 14), липополисахарид-связывающий протеин (LBP), остеопонтин (мультифункциональный фосфопротеин — активатор нейтрофилов) и циркулирующие активаторы макрофагов sCD163 and sCD206t

Saha B , Tornai D , Kodys K et al. Biomarkers of macrophage activation and immune danger signals predict clinical outcomes in alcoholic hepatitis. Hepatology 2019;70:1134–49.doi:10.1002/hep.30617

Bissonnette J , Altamirano J , Devue C et al. A prospective study of the utility of plasma biomarkers to diagnose alcoholic hepatitis. Hepatology 2017;66:555–63.doi:10.1002/hep.29080

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО АСТ

- У таких больных обычно выраженная трофологическая недостаточность и саркопения, поэтому они должны получать обогащённую белком диету (1.2-1.5 г/кг и общий калораж — 35 килокал/кг)
- Необходимо восполнение микроэлементов, в том числе цинка, и различных витаминов
- Периодически — введение альбумина (предпочтительнее, чем использование кристаллоидов)

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО АСГ

- С учётом возможного развития сепсиса (в том числе как результата нозокомиальной инфекции) и частого отсутствия его типичных симптомов у этой группы больных и почти 50% негативных результатов посева крови — антибиотики широкого спектра действия (при непереносимости пенициллиновой группы — лучше всего ванкомицин или меропенем)

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО АСТ

- Глюкокортикоиды (преднизолон 40-60 мг/сутки до 30 дней) — при коэффициенте Мэддрея больше 32 (эффект ожидается 7 дней — при его отсутствии — отмена)
- ИПП — для профилактики язвообразования
- Пентоксифиллин — ингибитор фосфодиэстеразы (блокирует активность ФНО-альфа) - 400 мг 3 раза в день (в последнее время считается неэффективным у этих больных)

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО АСТГ

- Группа так называемых «гепатопротекторов» (препараты адеметионина, УДХК, эссенциальные фосфолипиды)
- Препараты глицирризиновой кислоты
- Антиоксиданты (хофитол — 10 мл в/в капельно до 30 дней)

ЛЕЧЕНИЕ АБП (перспективы)

1. Восстановление кишечного эубиоза — пребиотики, пробиотики, метабиотики, при необходимости кишечные антисептики, использование био-инженерных бактерий и применение различных БАВ, синтез которых был нарушен из-за дисбиоза

ЛЕЧЕНИЕ АБП (перспективы)

2. Стратегия прерывания воспалительного каскада – ингибирование пути ИЛ-1, например, введением антагониста ИЛ-1 или антагониста рецептора ИЛ-1, что в эксперименте на мышах показало уменьшение проявлений алкогольного стеатоза, предотвращало повреждение гепатоцитов и развитие фиброза. Сейчас эти препараты (Canakinumab и Anakinra) проходят клиническую апробацию в UK и USA*
3. Показана эффективность альфа-1-антитрипсина как протектора алкогольного повреждения печени**

*Petrasek J , Bala S , Csak T et al. Il-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. J Clin Invest 2012;122:3476–89.doi:10.1172/JCI60777
Iracheta-Vellve A , Petrasek J , Gyogyosi B et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice. Liver Int 2017;37:968–73.doi:10.1111/liv.13430
Grander C. et al. Alpha-1 antitrypsin governs alcohol-related liver disease in mice and humans. Gut 2021;70(3):585-594

ЛЕЧЕНИЕ АБП (перспективы)

4. Другой потенциальный агент — селезёночная тирозинкиназа, ингибирование которой изменяет TLR-опосредованные реакции, что в мышинной модели вызывало уменьшение стеатоза печени, повреждение гепатоцитов, воспалительную реакцию и формирование фиброза

Bukong TN , Iracheta-Vellve A , Saha B et al. Inhibition of spleen tyrosine kinase activation ameliorates inflammation, cell death, and steatosis in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2016;64:1057–71.doi:10.1002/hep.28680

Rolas L , Boussif A , Weiss E et al. NADPH oxidase depletion in neutrophils from patients with cirrhosis and restoration via Toll-like receptor 7/8 activation. *Gut* 2018;67:1505–16.doi:10.1136/gutjnl-2016-313443

Albano E , Stickel F. Targeting Toll-like receptor 7/8 improves host anti-infective response in alcoholic cirrhosis. *Gut* 2018;67:1749–50.doi:10.1136/gutjnl-2017-314437

ЛЕЧЕНИЕ АБП (перспективы)

5. У злоупотребляющих алкоголем в гепатоцитах снижена экспрессия miRNA-122 — наиболее важная для нормального функционирования печени microRNA, и замещение недостающей miRNA-122 может уменьшить проявления стеатоза и затормозить развитие печёночного фиброза

У алкоголиков повышено образование связанной с развитием воспаления miRNA-155, и показано, что искусственно вызванный её дефицит в мышинной модели оказывал протективное действие

Satishchandran A , Ambade A , Rao S et al. MicroRNA 122, Regulated by GRLH2, Protects Livers of Mice and Patients From Ethanol-Induced Liver Disease. Gastroenterology 2018;154:e237:238–52.doi:10.1053/j.gastro.2017.09.022

Bala S , Csak T , Saha B et al. The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol-induced steatohepatitis. J Hepatol 2016;64:1378–87.doi:10.1016/j.jhep.2016.01.035

ЛЕЧЕНИЕ АБП (перспективы)

6. Разработка препаратов, ингибирующих CYP2E1, чтобы уменьшить оксидативный стресс, связанный с образованием активных форм кислорода (ROS)
7. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) увеличивает количество циркулирующих CD34+ лимфоцитов, что может уменьшить проявление воспаления у больных АСТГ

Mueller S , Peccerella T , Qin H et al. Carcinogenic etheno DNA adducts in alcoholic liver disease: correlation with cytochrome P-4502E1 and fibrosis. Alcohol Clin Exp Res 2018;42:252–9.doi:10.1111/acer.13546

Morgan TR. Is granulocyte colony stimulating factor a new treatment for alcoholic hepatitis? Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1564–5.doi:10.1016/j.cgh.2018.06.013

ЛЕЧЕНИЕ АБП (перспективы)

8. Вероятно, есть основания рассматривать IL-22 как противовоспалительный фактор для лечения больных АСТГ*

9. Ещё один путь лечения — воздействие на микробиоту кишечника, и показана определённая эффективность трансплантации фекальной микробиоты больным с тяжёлым АСТГ и больным с декомпенсированным АЦП, что уменьшало проявления печёночной энцефалопатии**

*Kong X , Feng D , Mathews S et al. Hepatoprotective and anti-fibrotic functions of interleukin-22: therapeutic potential for the treatment of alcoholic liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:56–60.doi:10.1111/jgh.12032 Philips CA , **Pande A , Shasthry SM et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in Steroid-Ineligible severe alcoholic

**Bajaj JS , Kassam Z , Fagan A et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. Hepatology 2017;66:1727–38.doi:10.1002/hep.29306

ЛЕЧЕНИЕ АБП (перспективы)

10. Возможно использование бактериофагов — в мышинной модели показано, что применение специфического бактериофага против *Enterococcus faecalis* (эта бактерия в повышенном количестве определяется при употреблении алкоголя и выделяет гепатотоксичный экзотоксин — цитолизин) уменьшает индуцированное этанолом повреждение печени

Duan Y , Llorente C , Lang S et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. Nature 2019;575:505–11.

ЛЕЧЕНИЕ АБП (перспективы)

11. Ещё одна многообещающая цель воздействия — фарнезоидный X-рецептор (FXR), играющий важную роль в метаболизме жёлчных кислот

Одна из основных функций активации FXR — подавление холестерина-7-альфа-гидроксилазы (CYP7A1), фермента, ограничивающего скорость синтеза жёлчных кислот из холестерина, и это действие осуществляется по механизму отрицательной обратной связи — синтез жёлчных кислот ингибируется при высоком их уровне

Активация FXR также подавляет липогенез и способствует окислению свободных жирных кислот

ЛЕЧЕНИЕ АБП (перспективы)

В мышинной модели жировой болезни печени было показано, что агонисты FXR повышали интеграцию эпителиальных клеток кишечника и тем самым уменьшали микробную транслокацию, а также тормозили активацию stellate клеток печени и снижали давление в портальной вене

Carr RM , Reid AE Fxr agonists as therapeutic agents for non-alcoholic fatty liver disease. Curr Atheroscler Rep 2015;17:500.doi:10.1007/s11883-015-0500-2

Hartmann P , Hochrath K , Horvath A et al. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice. Hepatology 2018;67:2150–66.doi:10.1002/hep.29676

ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

- Выделяется далеко не всеми авторами и не входит в современную классификацию алкогольной болезни печени
- Иногда формируется после повторных острых алкогольных эксцессов
- Клинически характерны умеренно выраженные болевой, астено-вегетативный, холестатический синдромы
- Лабораторно выявляются умеренно выраженные признаки цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ И ЦП

- Фибротические изменения печени возникают у 20-40% больных алкогольным стеатогепатитом, а среди них у 8-20% формируется ЦП
- Риск формирования ЦП у больных с алкогольным стеатогепатитом достоверно выше, чем у пациентов с алкогольным стеатозом
- Важно подчеркнуть, что у многих больных алкогольный стеатогепатит может быть установлен только при исследовании печёночных биоптатов, поскольку протекает бессимптомно и может не давать каких-либо специфичных лабораторных изменений

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ И ЦП

- Приблизительно 1/3 пациентов с бессимптомным течением алкогольного стеатогепатита к моменту первого гистологического исследования имеют выраженные фиброзные изменения, что может определять неблагоприятный прогноз
- Поэтому важна ранняя диагностика фиброзных изменений в печени, в частности, с использованием неинвазивных методов

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

- Можно исследовать отдельные сывороточные маркеры (коллагеназы и их ингибиторы, матриксная металлопротеиназа-9, продукты синтеза коллагена, гиалуроновая кислота, тканевой ингибитор матриксных протеаз 2 типа, альфа₂-макроглобулин, антиген М-30 — фрагменты цитокератина 18 — ФЦК-18)

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

- Уровень ФЦК-18 (сывороточный маркёр апоптоза эпителиальных клеток и гепатоцитов) коррелирует со степенью фиброза печени, уровнем ФНО-альфа и трансформирующего фактора роста (ТФР-бета), а также с уровнем ИЛ-6 и ИЛ-8

ТЕСТ ФИБРОМАКС

- 10 показателей крови
Альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин –А, ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза), общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови (натощак), триглицериды, общий холестерин) и антропометрические данные

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

- Ультразвуковая непрямая эластометрия печени /транзиентная эластография/ (FibroScan - фиброскан) — быстрое получение результатов
- Акустическая импульсно-волновая /ARFI/ эластография печени /может быть интегрирована в УЗ-аппараты экспертного класса/
- Оба метода у пациентов с ожирением — высокий риск неудачи

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

- МР-эластография печени — высокая точность у больных с ожирением, но очень высокая стоимость оборудования, и исследование требует длительного времени

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИЙ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

□ Шкала Knodell

0 – фиброза нет

1 – фиброз и расширение портальных
трактов

2 – появление порто-портальных септ

3 – появляется порто-центральные септы

4 – цирроз печени

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИЙ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

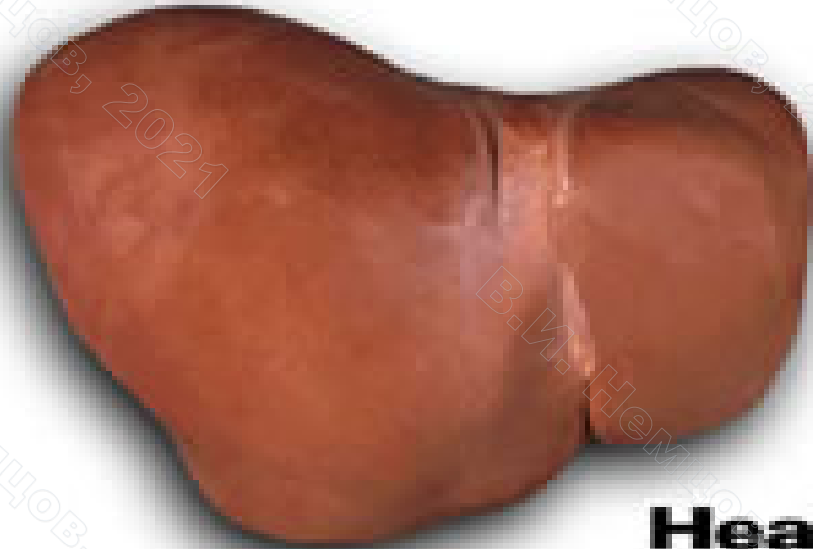
□ Шкала METAVIR

- 0 — фиброз отсутствует
- 1 — фиброз портальных трактов
- 2 — фиброз портальных трактов + единичные
септы
- 3 — фиброз портальных трактов + множественные
септы без цирроза
- 4 — цирроз печени

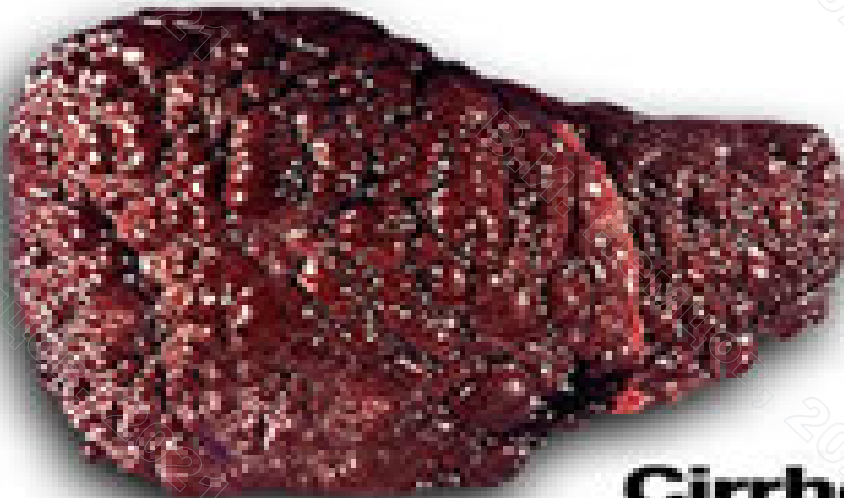
ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Определение — конечная и необратимая стадия хронического гепатита в результате развития фиброза и узлов-регенератов после очаговых некрозов, что в итоге приводит к нарушению архитектоники печеночной доли с развитием синдрома портальной гипертензии и постепенным формированием большой печеночной недостаточности

БОЛЬНАЯ И ЗДОРОВАЯ ПЕЧЕНЬ

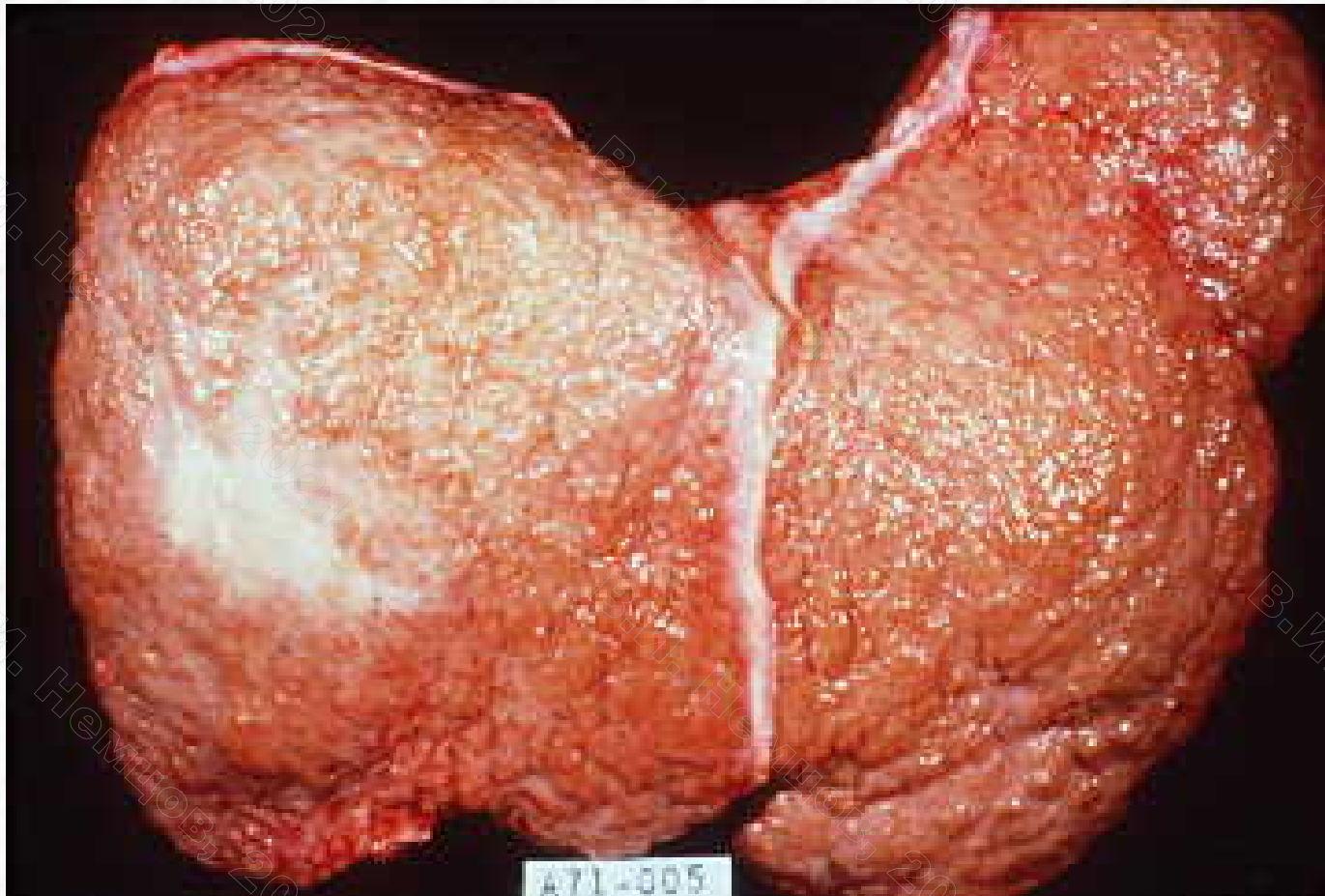


Healthy



Cirrhosis

МИКРОНОДУЛЯРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ (часто — алкогольный)



Gross External surface, micronodular portal cirrhosis

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Начальная стадия цирроза печени

Сочетание различных синдромов, характерных для хронического гепатита (болевой, астеновегетативный, диспепсический, синдром холестаза, синдром «малой печеночной недостаточности» и лабораторно выявляемые синдромы — цитолитический и мезенхимально-воспалительный)

Начальная стадия цирроза печени (продолжение)

- Признаки цирротической перестройки печени, выявляемые инструментальными методами
- Признаки портальной гипертензии, выявляемые **только** инструментальными методами
- Методы исследования – сцинтиграфия, УЗИ, КТ, МРТ

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

(продолжение)

Стадия сформировавшегося цирроза печени

Имеются явные клинические признаки
портальной гипертензии

Стадия декомпенсированного цирроза печени

Признаки нарастающей портальной
гипертензии

Признаки большой печеночной
недостаточности

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ФОРМА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

МКБ-10 – К85 — Острый панкреатит

К86.1 — Хронический панкреатит
алкогольной этиологии

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

- ХП — фиброзно-воспалительный синдром у лиц с генетическими, внешними и/или другими факторами риска, которые приводят к развитию персистирующего патологического ответа на повреждение паренхимы или стресс (Whitcomb D.S. et al., 2016)

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Это — группа хронических воспалительно-дистрофических заболеваний ПЖ, которые характеризуются болью в животе, прогрессирующим течением с постепенным замещением ее экзокринной и эндокринной ткани фиброзной тканью и формированием внешнесекреторной и инкреторной недостаточности

1) Хронический панкреатит —
самостоятельное заболевание, при котором,
в отличие от острого панкреатита, нет
значительной деструкции железы,
а преобладают склеротические
и атрофические процессы (но при этом
не исключается единство патологических
процессов при ОП и ХП)

2) ОП и ХП — фазы одной болезни

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Эпидемиология

***Распространенность:**

27,4-50/100.000 населения

***Заболеваемость:**

8,2-10/100.000 населения

***За последние годы заболеваемость увеличилась в 3 раза, средний возраст снизился с 50 до 39 лет, увеличивается доля больных женщин, растет смертность**

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (TIGAR-O, 2001 год)

- Токсико-метаболический ХП (алкоголь, табакокурение, гиперкальциемия, гиперпаратиреозидизм, гиперлипидемия /МАЗБП и липоматоз ПЖ/, хроническая почечная недостаточность, медикаменты, токсины)
- Идиопатический ХП (в том числе — тропический, обычно кальцифицирующий)

Генетический ХП с различными вариантами наследования: аутосомно-доминантный; аутосомно-рецессивный; связанный с мутациями в кодонах 29 и 122 или 16, 22 и 23 катионического трипсиногена; с мутациями генов CFTR; SPINK1; с дефицитом α_1 -антитрипсина

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (TIGAR-O, 2001 год) (продолжение)

- Аутоиммунный ХП (изолированный и как синдром при других аутоиммунных заболеваниях)
- Рецидивирующий ХП: как следствие острого панкреатита, как результат сосудистых заболеваний — ишемический ХП и лучевой ХП
- Обструктивный ХП (при любой патологии жёлчевыводящих путей и зоны сфинктера Одди)

АЛКОГОЛЬНЫЙ ПАНКРЕАТИТ

- * Острое воздействие алкоголя проявляется развитием острого некротизирующего панкреатита, как правило, вскоре после приема алкоголя
- * Рецидивы острого панкреатита у больных, страдающих алкоголизмом, встречаются значительно чаще, чем при панкреатите другой этиологии, но хронизация заболевания наступает не всегда
- * Заболеваемость ХП после первой атаки острого АП составляет 16% за 20 лет
- У больных, уже имеющих одно обострение, риск развития второго обострения в течение ближайших 2 лет составляет 40%

Lankisch P.G. Естественное течение острого панкреатита. Что мы знаем сегодня и что нам нужно знать завтра (лекция). Вестник клуба панкреатологов 2009;2:7–12

Johnson C.D. Pancreatic Disease. Basic Science and Clinical Management / Johnson C.D., Imrie C.W. Springer: Verlag, London, 2004. 490 p.

АЛКОГОЛЬНЫЙ ПАНКРЕАТИТ

- * При злоупотреблении алкоголем обычно первая атака панкреатита развивается во 2-м или 3-м десятилетии жизни, далее в среднем через 8 лет развивается кальциноз, еще через 5–10 лет — стеаторея и СД (при АХП возможно раньше)
- * Считается, что такое классическое течение АП с типичными проявлениями встречается у 75% больных, у остальных больных ВОЗМОЖНЫ атипичные и осложненные формы

ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ ПАНКРЕАТИТ

- Тяжесть алкогольного поражения прямо коррелирует с длительностью алкоголизации
- Алкогольные изменения органов ЖКТ имеют многоорганный системный характер
- Последовательность вовлечения в процесс различных органов зависит от анатомической и функциональной взаимосвязи органов и индивидуальных особенностей организма

ХРОНИЧЕСКИЙ АП

- В прогрессировании органной патологии играют роль острая алкогольная интоксикация и абстинентный синдром
- Нет прямой корреляции между стадией алкоголизма и выраженностью висцеропатии

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

1. Опасная доза этилового спирта для поджелудочной железы — 40-80 мл этилового спирта в сутки (10 лет и более) (или ≥ 50 мл/сутки) > 80 мл/сутки — очень опасная доза
2. Дозы алкоголя для женщин: в 2-4 раза меньше
3. ПЖ менее чувствительна к алкоголю, чем печень

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ У БОЛЬНЫХ АП

- АП возникает далеко не у всех злоупотребляющих алкоголем — большую роль в этом играют генетические факторы
- Выявлены связи развития АП с полиморфизмами определённых генов, ответственных за синтез ферментов, участвующих в метаболизме этилового спирта, таких как Glutathione S-transferase M1 (GSTM1), glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1), NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) и N-acetyl transferase (NAT2)

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ГЕНЕЗЕ АП

- Помимо этих генов, определённую роль играют гены липопротеиновой липазы (LPL), трипсиногена (PRSS1), панкреатического ингибитора трипсина (PSTI и трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR)

Maruyama K, Harada S, Yokoyama A, Mizukami S, Naruse S, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M.

Association analyses of genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, NQO1, NAT2, LPL, PRSS1, PSTI, and CFTR with chronic alcoholic pancreatitis in Japan. Alcohol Clin Exp Res 2010; 34 suppl 1: S34-8.

Патогенез АП

Непосредственное токсическое действие
этилового спирта и ацетальдегида на ткань
железы

а) Изменение химического состава
панкреатического сока

- повышение уровня кальция и снижение бикарбонатов
- избыточное количество белка

ПАТОГЕНЕЗ АП

- образование кальцификатов и белковых преципитатов
 - повреждение липопротеинов мембран протокового эпителия и лизосом с повышением их проницаемости
 - стимуляция аутолиза
- б) повышение базальной секреции панкреатических ферментов (первичный гиперферментемический панкреатит)
- в) спазм сфинктера Одди и развитие внутрипротоковой гипертензии
- г) нарушение обмена литостатина

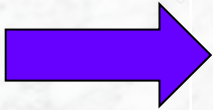
Патогенез АП

- Панкреатический литостатин («белок панкреатических камней») —белковая субстанция, которая составляет 5–10% панкреатического секрета — фосфогликопротеина
- Литостатин обладает свойствами, способствующими формированию «пробок»:
- 1) ингибирует отложение кальция из панкреатического сока, а снижение уровня литостатина в панкреатическом соке усиливает кальцификацию «пробок»
- 2) литостатин способен превращаться в литостатин SI, который спонтанно откладывается на стенках протоков, что является начальной фазой формирования белковых «пробок»
- Показано, что длительное употребление алкоголя значительно повышает синтез литостатина

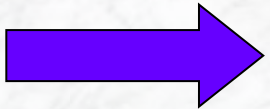
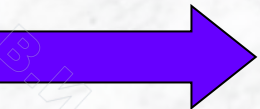
Bernard J.P. et al. Inhibition of nucleation and crystal growth of calcium carbonate by human lithostathine. Gastroenterology 1992;103:1277–1284

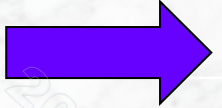
Freedman S.D. et al. GP2, the homologue to the renal cast protein uromoduline is a major component of intraductal plugs in chronic pancreatitis. J.Clin. Invest. 1993;92 (1):83–90

ПАТОГЕНЕЗ АП

В итоге патологических воздействий возникают участки жирового перерождения 

 **клеточная дегенерация** 

 **фиброз и воспаление** 

 **атрофия органа**

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХП

1. Болевой синдром разной степени интенсивности и иррадиации, чаще — в подложечной области (40-80%), в правом подреберье (30%), в левом подреберье с иррадиацией в спину (25%)
2. Боль часто связана с приемом пищи (иногда может провоцироваться жирной, острой пищей, большим количеством сырых овощей и фруктов, алкоголем)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХП

Два типа болей при ХП:

- Тип А — непродолжительные боли не более 10 дней с длительными безболевыми периодами (чаще при идиопатическом сенильном ХП и ХП с поздним началом)
- Тип В — продолжительные или постоянные боли с более короткими (1-2 месяца) безболевыми периодами (чаще — при алкогольном ХП, ХП с ранним началом и идиопатическом ювенильном ХП)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХП

2. Диспепсический синдром — возникает позже болевого и постепенно прогрессирует
- а) желудочная диспепсия (снижение аппетита, чувство раннего насыщения, отрыжка, слюнотечение)
 - б) билиарная диспепсия
 - в) кишечная диспепсия (неустойчивый стул с преобладанием поносов, полифекалия, жирный кал — как проявление экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН))

ХП С СРК-ПОДОБНЫМ СИНДРОМОМ

- Некоторые авторы считают, что у более, чем половины больных ХП с затяжным течением проявления кишечной диспепсии связаны с СРК-подобным синдромом
- Его развитие объясняют наличием кишечного дисбиоза, в частности – СИБР’а
- При этом часто обнаруживаются слабо выраженные воспалительные изменения в толстой кишке (эндоскопически и гистологически)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХП

3. Астеноневротический синдром (общая слабость, утомляемость, адинамия, нарушения сна)
4. Синдром мальабсорбции
5. Пальпаторно определяемые болевые точки (зона Шоффара, симптом Мейо-Робсона, левосторонний симптом Мюсси)
6. Локальная атрофия подкожно-жировой клетчатки в области проекции железы

Периоды развития ХП

1. Предклиническая стадия (обнаружение с помощью лучевой диагностики — УЗИ, эндосонографии, КТ, МРТ)
2. Начальный период (обычно боли типа А)
3. Период постоянной клинической симптоматики (часто боли типа В)
4. Стадия экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы

(Lankisch P., 1993 с дополнениями)

ОСЛОЖНЕНИЯ ХП

ДИАГНОСТИКА ХП

ОСЛОЖНЕНИЯ ХП

1. Синдром мальдигестии и мальабсорбции
2. Трофологическая недостаточность; остеопения и остеопороз
3. Холестатический синдром
4. Гнойные осложнения (холангит, нагноение псевдокисты, формирование панкреатикоплеврального свища с нагноением)
5. Формирование псевдокист ПЖ
6. Реактивный плеврит (реже — выпот в полость перикарда и брюшную полость)
7. Рак ПЖ (чаще — при АХП)

ОСЛОЖНЕНИЯ ХП

8. ГЭРБ, эзофагогастродуоденальные изъязвления с кровотечениями
9. Жировые некрозы подкожной клетчатки и в суставах конечностей
10. Подпеченочная форма портальной гипертензии

Панкреатический сахарный диабет (вариант СДЗс типа)*

*Cui Y., Andersen D. K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. Pancreatology 2011;11(3):279-94

ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- Риск развития СД значительно выше у больных алкогольным ХП
- У больных алкогольным ХП также чаще более тяжелое течение СД
- Риск развития СД возрастает при наличии кальцификатов в поджелудочной железе (независимый фактор риска)
- У многих больных после развития СД уменьшается выраженность болевого синдрома, особенно при алкогольном ХП

ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Для больных ХП характерно:

- более редкое возникновение кетоацидоза и гиперосмолярного состояния
- хорошая переносимость гипергликемии до 11,5 ммоль/л
- частое развитие гипогликемических состояний (из-за истощения продукции глюкагона и при синдроме мальабсорбции)

ДИАГНОСТИКА ХП

- * Повышение уровня эластазы-1 в крови
(является «поздним» чувствительным тестом, поскольку высокий уровень фермента сохраняется в крови до 10 дней после начала обострения)
- * Повышение уровня IL-6 и IL-8
(для определения степени тяжести обострения)

ДИАГНОСТИКА ХП

- УЗИ — не выявляет изменений ПЖ на ранней стадии
- КТ ВР (МСКТ)
- Контрастная МРТ с введением хелатов гадолиния
- МРХПГ, динамическая МРХПГ с введением секретина (секретин мало доступен)
- Инвазивные методы (обычно применяются только при подозрении на рак ПЖ или аутоиммунный ХП) — ЭРХПГ (эндоскопическая ретроградная холецисто-холангио-панкреатография)

ДИАГНОСТИКА ХП

Изменения поджелудочной железы при КТ ВР:

- неравномерность контуров и изменение размеров
- повышение эхогенности (за исключением аутоиммунного ХП)
- кисты, кальцификация паренхимы, конкременты в протоковой системе
- дилатация и стриктуры панкреатических протоков

ЭНДОСОНОГРАФИЯ ПЖ

- Важный метод диагностики ХП и дифференциальной диагностики различных заболеваний ПЖ
- Во время эндосографии может быть выполнена тонкоигольная пункция ПЖ
- Еще более информативный метод — эндосонография с контрастным усилением (СН-EUS) с помощью заполненных газом микросфер, покрытых саморазрушающимся полимером

(Коваленко Д.Д., Быстровская Е.В., Пронина Г.М. и др. Доказательная гастроэнтерология. 2018;7(4):35-42)

ЭНДОСОНОГРАФИЯ ПЖ

1. Дольчатость без ячеистости паренхимы ПЖ
2. Гиперэхогенные фокусы, не дающие тени
3. Тонкие фиброзные тяжи
4. Гиперэхогенность стенки главного протока

ДИАГНОСТИКА ХП

- Исследование углеводного обмена (в том числе определение гликозилированного гемоглобина) для своевременного выявления нарушения эндокринной функции ПЖ
- Биопсия ПЖ — обязательна при подозрении на опухоль ПЖ или аутоиммунный ХП

Диагностика экзокринной панкреатической недостаточности /ЭНПЖ/

- * Определение ферментов ПЖ в кале — снижение уровня эластазы-1 (специфичность теста 90% - при отсутствии диареи!)
- * Копрограмма — стеаторея за счет нейтрального жира (поздний признак)
- * Количественное определение жира в 3-х дневном кале после приема 3-5 дней пищи, содержащей 100 г жира (в норме липидная фаза кала — менее 10% объема кала; в норме за сутки выделяется менее 7 г жира)

ДИАГНОСТИКА ЭНПЖ

- Зондовые методы (секретиновый тест) — мало доступен
- Дыхательный тест с использованием смеси ^{13}C -триглицеридов ($^{13}\text{СТ-ДТ}$) — мало доступен и сложен
- Триолеиновый дыхательный тест (менее чувствительный, чем определение количества жира в кале)

Дыхательные тесты основаны на определении углекислоты в выдыхаемом воздухе как конечного продукта окислительного катаболизма в печени

**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ!**