**Федеральное государственное БЮДЖЕТНОЕ образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» МинистерствА здравоохранениЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Кафедра поликлинической терапии с курсом идпо**

УТВЕРЖДАЮ

зав.каф.поликлинической

терапии с курсом ИДПО

 д.м.н., профессор Волевач Л.В.

«30» ноября 2016 г.

**Методические указания для студентов**

по самостоятельной внеаудиторной работе

по дисциплине «Поликлиническая терапия»

Тема: «**Алкогольная болезнь печени**»

**Лечебный факультет**

Дисциплина поликлиническая терапия

Специальность 31.05.01. –лечебное дело

Курс 7 Семестр XΙΙI

УФА 2016

Тема: «Алкогольная болезнь печени» на основании рабочей программы дисциплины поликлиническая терапия утвержденной в 2016 году.

Рецензент:Г.Х. Мирсаева – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии БГМУ

Авторы: Крюкова А.Я., Сахаутдинова Г.М., Низамутдинова Р.С., Тувалева Л.С., Курамшина О.А., Габбасова Л.В.

Утверждено на заседании кафедры, протокол №4 от 30.11.2016 г.

#### 1.Тема. Алкогольная болезнь печени

Алкогольная **болезнь** не имеет географических границ. Во всем мире люди продолжают употреблять алкоголь, нанося непоправимый вред своему здоровью. Хотя за последнее время потребление алкоголя значительно сократилось, по крайней мере, в развитых странах, тем не менее статистика не внушает оптимизма. Так, в США диагностическим критериям алкоголизма отвечают 13,8 млн. человек. Среди них более чем у 2млн. отмечается поражение **печени** и около 14 тыс. ежегодно умирают от цирроза **печени**.   
Считается, что употребление более 80 г этанола в сутки (1 л вина, около 3,6 л пива и приблизительно 250 г крепких спиртных напитков) может привести к клинически явному заболеванию **печени** у мужчин. У женщин эта доза в 2–4 раза меньше. Однако риск развития **алкогольной** **болезни** **печени** сопряжен с гораздо меньшей дозой, а именно с употреблением 30г этанола в сутки.  
Метаболизм этанола в **печени**. В окислении этанола в печени принимают участие три ферментные системы: алкогольдегидрогеназы, цитохром P4502E1 и каталазы. Каталазная система играет минимальную роль в метаболизме этанола. Алкогольдегидрогеназы – это цитоплазматические ферменты, существующие в виде изоформ в печени человека. Они ответственны за метаболизм алкоголя, когда его концентрация в крови и тканях относительна низка. При употреблении больших количеств алкоголя и при хроническом приеме этанол активирует систему цитохрома (CYP2E1). И алкогольдегидрогеназа, и СYP2E1 превращают этанол в ацетальдегид. Затем ацетальдегид превращается альдегиддегидрогеназой в ацетат. Редко ацетальдегид метаболизируется в ацетат другими ферментами: альдегидоксидазой и ксантиноксидазой. Ацетальдегид – высокореактивный и потенциально токсичный метаболит этанола. К счастью, печень способствует быстрой и эффективной элиминации этого соединения. Если способность печени удалять ацетальдегид нарушается, то он накапливается в печени и крови. Именно ацетальдегид вызывает покраснение лица, тахикардию, а иногда и сосудистый коллапс (рис. 1).   
Метаболизм этанола в желудке. Хотя печень – основное место метаболизма этанола, но он также окисляется и в желудочно–кишечном тракте. Изоформы алкогольдегидрогеназы были обнаружены в желудке и кишечнике. Желудочная алкогольдегидрогеназа осуществляет первый этап метаболизма этанола, в результате которого количество этанола, поступающего в портальный кровоток, уменьшается. Активность желудочной алкогольдегидрогеназы меньше у женщин и может подавляться рядом лекарственных препаратов (например, ацетилсалициловой кислотой или блокаторами гистаминовых рецепторов II типа).   
Патогенез **алкогольной** **болезни** печени. Опо­средо­ванное алкогольдегидрогеназой окисление этанола связано с восстановлением окисленного никотин­амидаденин динуклеотида (НАД+) до восстановленного никотинамидаденин динуклеотида (НАДН) (рис. 1). Из­бы­точ­ное количество НАДН приводит к сдвигу окислительно–восстановительного потенциала гепатоцита и изменению других НАД+–зависимых процессов, включая метаболизм липидов и углеводов. Последствия этих процессов – стимуляция синтеза жирных кислот, подавление β–окисления в митохондриях, нарушение процессов глюконеогенеза за счет уменьшения его субстратов, в частности, оксалоацетата, пирувата и дигидроксиацетатфосфата. Все это способствует накоплению жирных кислот в цитоплазме гепатоцита, где они эстерифицируются и откладываются в виде триглицеридов, приводя, в конечном итоге, к развитию стеатоза в печени. При недостатке углеводов в рационе питания нарушение процессов глюконеогенеза обусловливает возникновение симптомов гипогликемии.   
Сдвиг окислительно–восстановительного потенциала в сторону восстановления и последующие реакции, описанные выше, характерны для острых последствий окисления этанола. Они обратимы в случае абстиненции. При хроническом употреблении алкоголя происходит повреждение митохондрий гепатоцита и нарушение повторного окисления НАДН в НАД+.  
Окисление этанола ведет к образованию нескольких свободных радикалов в печени. К ним относятся гидроксиэтиловый радикал, супероксид анион (О2–) и гидроксильный радикал (ОН–). Эти три радикала вызывают различные повреждения внутриклеточных компонентов. Классически образование радикалов связывают с окислением этанола системой цитохрома CYP2E1. Однако это не совсем так. Было проведено одно весьма интересное исследование, где мышам, у которых отсутствовал CYP2E1, вводили этанол. Однако в печени этих мышей продолжали образовываться свободные радикалы, несмотря на полное отсутствие CYP2E1. Таким образом, данное исследование позволило предположить, что в образовании свободных радикалов в печени под воздействием этанола вовлечен не один механизм и более чем один тип клеток. К таким механизмам можно отнести мобилизацию железа из ферритина под действием избытка НАДН и участие различных типов клеток (лейкоцитов, нейтрофилов, а также Купфферовских клеток).   
Свободные радикалы взаимодействуют с ненасыщенными липидами и запускают перекисное окисление липидов. Хроническое употребление этанола ведет к перекисному окислению липидов в печени, которое, в свою очередь, вызывает повреждение тканей и развитие фиброза. Свободные радикалы также повреждают и клеточную ДНК. Митохондриальная ДНК более чувствительна к окислительному повреждению, чем ядерная ДНК, так как в меньшей степени защищена гистоновыми и негистоновыми белками, а также из–за меньшей способности к репарации. Оксиданты могут вызывать мутации в митохондриальной ДНК, что приводит к дисфункциям митохондрий. Эффекты свободных радикалов на печень усиливаются из–за того, что этанол приводит также и к нарушению антиоксидантной защиты. Хрони­ческое употребление этанола приводит к уменьшению витаминов А и Е, а также глутатиона. При дефиците витамина Е усиливается перекисное окисление липидов. Нехватка витамина А способствует повреждению лизосом, а снижение содержания глутатиона ведет к нарушению функции митохондрий и делает клетку более чувствительной к апоптозу.   
Гипоксия. Хроническое употребление алкоголя вызывает гиперметаболическое состояние печени с повышенным потреблением кислорода клетками печени. Это состояние увеличивает порто–центральный кислородный градиент, оставляя перицентральные гепатоциты в состоянии относительной гипоксии. Все это приводит к истощению АТФ и повреждению печени.  
Действие ацетальдегида. Хотя ацетальдегид в норме быстро метаболизируется в печени до ацетата, у алкоголиков он значительно замедлен, что приводит к накоплению ацетальдегида. При достижении определенной, достаточно высокой концентрации он становится субстратом ксантин оксидазы и альдегид оксидазы, в результате чего образуются свободные радикалы (рис. 1). Кроме того, ацетальдегид нарушает бета–окис­ле­ние жирных кислот в митохондриях и взаимодействует со специфическими аминокислотными остатками на клеточных белках с образованием ацетальдегид–белковых побочных продуктов. Эти продукты способствуют развитию **алкогольной** **болезни** печени за счет образования неоантигенов, которые вызывают иммунный ответ и усиливают синтез коллагена в печени. Ацет­альде­гид может вступать в реакции с такими белками, как тубулин, в результате вызывая нарушение объе­динения микротрубочек, что, в свою очередь, повреждает транспортные процессы в гепатоците и нарушает синтез белка. Итог этих изменений – баллонная дилатация гепатоцитов – характерный признак **алкогольной** **болезни** печени.   
Иммунные и воспалительные механизмы повреждения печени. Купфферовские клетки, которые, по сути, являются макрофагами печени, вырабатывают оксиданты и цитокины, в норме выполняющие защитные функции. Хроническое употребление алкоголя вызывает патологическую активацию Купфферовских клеток. При этом цитокины и оксиданты, высвобождающиеся из этих клеток, вызывают повреждение печени. Центральную роль Купфферовских клеток в патогенезе **алкогольной** болезни печени доказали исследования, проведенные на лабораторных животных. При алкоголизации крыс, лишенных функционально способных Купф­феровских клеток, повреждения печени у них не возникало. Среди множества веществ, вырабатываемых активированными Купфферовскими клетками – фактор некроза опухоли – α (ФНО–α), трансформирующий фактор роста – β (ТФР–β) и супероксид, по всей видимости, играют главную роль в алкогольном поражении печени. При хроническом употреблении этанола ФНО усиливает апоптоз гепатоцитов. ФНО также вызывает экспрессию в печени многих цитокинов и молекул клеточной адгезии, которые привлекают лейкоциты в печень. Среди этих цитокинов и молекул – ИЛ–1, ИЛ–6, ИЛ–8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин–1, макрофагальный воспалительный белок–1α, 1β и онкоген роста альфа. Эти провоспалительные цитокины приводят к синдрому алкогольного гепатита. Уровни ФНО и ИЛ–8 в крови коррелируют с тяжестью заболевания. Выраба­ты­ваемый клетками Купффера супероксид обладает свойствами сравнимыми с ФНО. Супероксид активирует ядерный транскрипционный фактор NF–κβ, который напрямую регулирует транскрипцию генов, кодирующих цитокины и молекулы клеточной адгезии.   
Если гепатоцеллюлярные белки образуют побочные продукты с альдегидом или гидроксиэтиловым радикалом, то подобные соединения могут вызвать иммунный ответ. Антитела, направленные против таких измененных белков, определяются в крови пациентов с алкогольной болезнью печени. Однако роль этих аутоантител в патогенезе заболевания пока не ясна.  
Механизмы фиброза. Фиброз печени – тяжелое потенциально необратимое последствие хронического употребления этанола. Фиброз развивается у 10–15% алкоголиков, но почти у 50% с клинически явной алкогольной болезнью печени. Центральным патофизиологическим механизмом алкогольной болезни печени является активация звездчатых клеток. Звездчатые клетки расположены в пространствах Диссе между гепатоцитом и эндотелием синусоида. В норме звездчатые клетки находятся в состоянии покоя и являются местом хранения витамина А в организме. При повреждении печени, вызванном как употреблением алкоголя, так и другими токсическими или вирусными агентами, звездчатые клетки начинают пролиферировать и превращаются в миофибробластподобные клетки. Активированные звездчатые клетки начинают вырабатывать коллаген. В результате развивается перисинусоидальный фиброз, характерный для алкогольной болезни печени.  
Точные стимулы активации звездчатых клеток не известны. При алкогольной болезни такими «стимулами» могут являться ацетальдегид и альдегид–белковые производные, а также оксиданты и продукты перекисного окисления липидов, которые активируют звездчатые клетки и стимулируют синтез коллагена. Важную роль в формировании фиброза печени играет ТФР–бета, который, как было показано, способен индуцировать синтез коллагена звездчатыми клетками в культуре клеток.  
Факторы риска алкогольной болезни печени  
Наследственность. Так как заболевание печени развивается лишь у небольшой части алкоголиков, то очевидно, что не только сам этанол, но и другие факторы играют роль в патогенезе болезни, в частности, наследственность. В настоящее время среди генетических факторов предрасположенности к алкогольному поражению печени основную роль отводят полиморфизму белков, участвующих в метаболизме алкоголя и регулирующих иммунный ответ организма. Полимор­физм генов, кодирующих алкогольдегидрогеназу 2 типа, альдегиддегидрогеназу 2 типа и цитохром 2Е1, может определять риск развития алкогольной болезни печени. Другим возможным механизмом, объясняющим генетическую предрасположенность к алкогольному поражению печени, являются данные о роли полиморфизма белков, регулирующих иммунный ответ организма, прежде всего рецепторов эндотоксинов на поверхности клеток Купффера, цитокинов и их рецепторов. Показано, что полиморфизм генов, кодирующих белки СD14, ИЛ–10, ФНО и CTLA–4, определяет повышенную чувствительность организма к алкоголю.  
Пол. Женщины в большей степени подвержены алкогольному поражению печени, чем мужчины. Также у женщин заболевание склонно к прогрессированию даже при абстиненции. Половые различия в настоящее время необъяснимы. Предполагают, что возможно это связано с более низким уровнем желудочной алкогольдегидрогеназы у женщин. Кроме того, существует теория ускоренного повреждения печени у женщин, основанная на половых различиях метаболизма жирных кислот. Если жирные кислоты накапливаются в клетках печени в результате нарушенного бета–окисления, не превращаясь в триглицериды, они могут вызывать повреждение печени. Происходит это из–за альтернативных путей метаболизма, в частности, такого как цитохром Р450А1–опосредованного омега гидроксилирования. Этот компенсаторный путь активно работает у мужских особей крыс, а у женских его эффективность значительно снижена. Связывающая способность жирных кислот также снижена у женских особей крыс после длительного воздействия алкоголя. Снижение связывающей способности может способствовать токсическому действию жирных кислот.  
Трофологический статус. Как недостаточный нутритивный статус, так и избыточный являются факторами риска развития алкогольной болезни печени. В одном из многочисленных исследований, посвященных этой тематике, было показано, что у пациентов с установленным диагнозом (алкогольная болезнь печени) низкий калораж коррелирует с более высокой смертностью в течение 6 месяцев. В других исследованиях показано, что у алкоголиков с ожирением риск алкогольной болезни печени в 2–3 раза выше в сравнении с лицами с нормальной массой тела. В настоящее время ожирение рассматривается, как независимый фактор риска развития стеатоза и стеатогепатита. В случае, когда злоупотребление алкоголя накладывается на ожирение, риск поражения печени увеличивается примерно в 6 раз.  
Помимо жиров и калорий, на развитие заболевания печени у алкоголиков влияет содержание железа в рационе питания. Хроническое потребление этанола усиливает абсорбцию железа из кишечника, и через некоторое время увеличивается запас железа в организме. Железо – катализатор продукции свободных радикалов и может способствовать повреждению печени, усиливая окислительный стресс, характерный для метаболизма этанола в печени.  
Вирусные гепатиты. Приблизительно от 18 до 25% алкоголиков инфицированы вирусом гепатита С (HCV). У алкоголиков с болезнью печени частота HCV инфекции выше – более 40%. Сочетание алкоголя с HCV значительно ускоряет прогрессирование заболевания печени, приблизительно в 8–10 раз. Как и HCV, вирус гепатита В (HBV) ускоряет темпы развития заболевания. Эпидемиологические данные отражают более высокую смертность алкоголиков в сочетании с HBV инфекцией.  
Диагностика.  
Как причину болезни печени, алкоголь следует рассматривать у лиц, употребляющих более 80 г этанола в сутки. Однако следует учитывать, что при наличии дополнительных факторов риска (например, пол и HCV) алкогольная болезнь печени может быть диагностирована и при гораздо меньшем количестве употребляемого этанола. Сложности в диагностике могут быть связаны с тем, что часть пациентов скрывает употребление алкоголя. В таком случае необходимо использование специальных опросников, беседа с родственниками и знакомыми больного для постановки диагноза.  
Наиболее частый физикальный симптом у пациентов с алкогольной болезнью печени – это гепатомегалия. Кроме того, наиболее часто встречаются симптомы, перечисленные в таблице 1.   
Приблизительно у 75% пациентов с алкогольной болезнью печени выявляется макроцитарная анемия. Как правило, отмечается умеренный лейкоцитоз, повышение АЛТ и АСТ, уровни которых редко превышают 300 ед/л и не коррелируют с тяжестью заболевания, более значимым может быть повышение гамма–глутамилтранспептидазы (ГГТП). Уровень билирубина в сыворотке и протромбиновое время используются в качестве предикторов тяжести алкогольного поражения печени. Мэддрей с соавт. в 1978 г. предложили на основе этих двух показателей расчетный индекс, получивший название индекса Мэддрея (ИМ):  
ИМ = 4,6 х (ПВ в секундах – ПВ контроль в секундах) + билирубин (мг/дл),  
если ИМ > 32, то смертность составляет около 50% в течение 1 месяца.  
При диагностике следует помнить, что поражение печени под действием этанола развивается на фоне более обширного заболевания – алкогольной болезни, для которой характерно поражение многих органов и систем (алкогольный панкреатит, кардиомиопатия, поражение центральной нервной системы и т.д.). Также разработано несколько тестов для оценки маркеров употребления алкоголя. К таким тестам относятся: митохондриальная АСТ, безуглеводный трансферрин (десиалотрансферрин) и антитела против ацетальдегид–белковых продуктов.  
Гистология. Клинико–морфологическая классификация подразделяет алкогольную болезнь печени на три основные формы: стеатоз, гепатит и цирроз. Наиболее характерные гистологические проявления алкогольной болезни печени: жировая дистрофия гепатоцитов, наличие телец Мэллори, нейтрофильная инфильтрация и перивенулярный фиброз. Стеатоз встречается у 60–95% пациентов с алкогольной болезнью. Жир, как правило, локализуется перицентрально, хотя в тяжелых случаях имеет панлобулярное распределение. Более характерным является макровезикулярный стеатоз, при котором жировые включения в гепатоцитах смещают ядро к периферии клетки. Микровезикулярный стеатоз также встречается у алкоголиков. Баллонная дегенерация гепатоцитов характеризуется явным отеком клетки с бледной цитоплазмой. Баллонная дегенерация – неспецифический маркер повреждения гепатоцитов, который часто сочетается с наличием ацидофильных (апоптотических) телец. Эти гистологические проявления встречаются у 60–90% пациентов. Также достаточно часто (70–75%) у них обнаруживаются тельца Мэллори: полукруглой формы эозинофильные структуры, представляющие собой промежуточные филаменты, подвергшиеся конденсации. Несмотря на их наличие у значительного числа больных, тельца Мэллори не пато­гномоничны для алкогогльной болезни печени. Они встречаются у больных неалкогольным стеатогепатитом, первичным билиарным циррозом, болезни Виль­сона, а также на фоне приема гризеофульвина и амиодарона. Воспалительные изменения печени наблюдаются у 50–85% пациентов с алкогольной болезнью печени. Полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы) преобладают в воспалительном инфильтрате, что позволяет отличить алкоголь–индуцированное поражение от других причин, вызывающих гепатит. Также встречаются мононуклеарные клетки. Фиброз при алкогольном поражении печени выявляется у 50–75% пациентов. Он начинается с отложений соединительной ткани вокруг терминальной печеночной венулы и распространяется в печеночную паренхиму. По мере прогрессирования образуются центро–центральные и центро–портальные септы. Цирроз печени, как правило, микронодулярный.  
Дифференциальный диагноз. Определенные сложности возникают при дифференциальной диагностике алкогольной болезни печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Оба заболевания имеют сходную клиническую картину и гистологические характеристики. Помощь может оказать оценка соотношения АСТ/АЛТ. У алкоголиков это соотношение, как правило, превышает 2, а при НАСГ среднее значение этого показателя составляет 1,0. По мере прогрессирования фиброза при НАСГ это соотношение увеличивается, однако даже на поздних стадиях редко превышает 1,5.  
Осложнения. Осложнения алкогольной болезни печени типичны для любого типа хронического поражения печени. Это и асцит, и желудочно–кишечное кровотечение, и гипопротромбинемия и т.д. При развитии алкогольного цирроза может развиваться гепатоцеллюлярная карцинома. Но и сам алкоголь является независимым фактором риска развития первичного рака печени, однако в меньшей степени, чем вирусы гепатита. Потребление алкоголя на фоне HBV инфекции значительно повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Среди алкоголиков наиболее уязвимой группой в отношении развития рака печени являются мужчины старше 50 лет.   
Лечение.  
Абстиненция. Основа лечения алкогольной болезни печени – прекращение приема алкоголя. Абстинен­ция улучшает показатели выживаемости даже при циррозе печени и портальной гипертензии.  
Коррекция трофологического статуса. Важным компонентом лечения является адекватное поступление питательных веществ. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 калорий в сутки с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела и достаточным количеством витаминов.   
Глюкокортикостероиды. Вопрос о назначении кортикостероидной терапии остается неоднозначным. Результаты 13 рандомизированных контролированных исследований указывают на достоверное повышение непосредственной выживаемости таких больных. Пока­занием к назначению стероидов является индекс Мэддрея > 32, что, как правило, ассоциировано с тяжелым алкогольным гепатитом. Обычно эффективная доза это 40 мг преднизолона в сутки (или 32 мг метилпреднизолона). Продолжительность лечения в среднем составляет 28–30 дней. Желудочно–кишечные кровотечения и почечная недостаточность ограничивают возможности применения глюкокортикостероидов, однако их назначение не сопряжено с повышением показателей смертности. Относительными противопоказаниями к назначению стероидов являются активные инфекции, панкреатит, инсулинозависимый сахарный диабет.   
Пентоксифиллин. Пентоксифиллин уменьшает выраженность воспаления за счет подавления синтеза ФНО–α. Кроме того, было показано, что он обладает профилактическим действием в отношении развития гепаторенального синдрома. Возможный механизм – это улучшение микроциркуляции (в частности, в почках).  
Эссенциальные фосфолипиды. Повреждения мембранных фосфолипидов впервые были обнаружены у животных, у которых воспроизводили модель алкогольной болезни печени человека. В связи с этим эссенциальные фосфолипиды нашли свое применение при алкогольной болезни печени. Примером такого препарата является Эссливер® форте, в состав которого, помимо фосфолипидов, входят витамины группы В и Е. Препарат нормализует биосинтез фосфолипидов при алкогольной болезни печени. Восстанавливает мембраны гепатоцитов путем структурной репарации и за счет конкурентного ингибирования окислительных процессов; способствует регенерации клеток печени и стабилизирует физико–химические свойства желчи. Эссли­вер® форте назначают по 2 капсулы 2–3 раза в сутки. В ряде исследований было показано, что эссенциальные фосфолипиды могут уменьшать темпы развития фиброза в печени. Так, в культуре клеток они способны подавлять активацию звездчатых клеток. Кроме этого, они уменьшают индукцию цитохрома 2Е1 и вызванный этанолом апоптоз клеток in vivo, уменьшают перекисное окисление липидов и восстанавливают глутатион в печени.  
S–аденозил–L–метионин (адеметионин). Аде­ме­тио­нин – это природное вещество, которое образуется в организме из метионина с использованием АТФ при участии фермента S–аденозилметионинсинтетазы. Адеметионин входит в состав различных тканей организма и играет важную роль в метаболизме нуклеиновых кислот, улучшает функцию гепатоцитов за счет увеличения текучести мембран через реакцию трансметилирования и повышает продукцию антиоксидантов. Клинические исследования свидетельствуют о том, что использование этого препарата в лечении алкогольной болезни печени повышает уровень глутатиона в печени, а также положительно влияет на выживаемость этих пациентов.  
В настоящее время в литературе обсуждается применение химерных антител к ФНО–α (инфликсимаб), этанерсепт (блокирует растворимый ФНО–α). Однако применение их ограничено рамками клинических исследований и побочными эффектами такой терапии.  
Трансплантация печени. Трансплантация печени показана пациентам с циррозом печени класса С по Чайлд–Пью. Условием пересадки является абстиненция, как минимум, в течение полугода до операции.





**2.Цель:** овладение врачебными навыками диагностики и лечения алкогольной болезни печени, умения оказать неотложную помощь при необходимости, провести профилактические мероприятия при данном состоянии.

Для формирования профессиональных компетенций обучающийся должен **знать** (исходные базисные знания и умения):

- факторы риска, этиопатогенез, клинику (клинические проявленияи лабораторные маркеры) раннюю диагностику алкогольной болезни печени;

- первичную, вторичную, третичную профилактику данной патологии

- методы комплексного лечения алкогольной болезни печени;

Для формирования профессиональных компетенций обучающийся должен **уметь**:

- проводить диагностику и дифференциальную диагностику заболеваний печени с учётом факторов риска;

- уметь интерпретировать данные объективного и лабораторно – инструментального обследования при алкогольной болезни печени;

- проводить комплексное лечение и профилактику алкогольной болезни печени;

**3. Материалы для самоподготовки к освоению данной темы:**

Вопросы для самоподготовки:

1. Анатомо- физиологические особенности печени;
2. Этиопатогенез, клиника, ранняя диагностика алкогольной болезни печени;
3. Лечение и профилактика данной патологии.

**4. Вид занятия:** внеаудиторная самостоятельная работа

**5. Продолжительность занятия:** 3 (в академических часах)

**6. Оснащение:**

6.1. Дидактический материал (кино- и видеофильмы, тренинговые и контролирующие компьютерные программы, мультимедийные атласы и ситуационные задачи, деловые игры, фантомы, тренажеры и др.);

6.2. ТСО (компьютеры, видеодвойка, мультимедийные проекторы и др.)

**7.** **Содержание занятия:**

7.4. Самостоятельная работа собучающихся (курация больных, оформление медицинской документации, ознакомление с теоретическим материалом по теме занятия с использованием рекомендуемой учебной литературой).

7.5. Контроль уровня усвоения темы: тесты.

Место проведения самоподготовки: читальный зал.

Работа с основной и дополнительной литературой, анализ амбулаторных карт, анализ статистических показателей работы ЛПУ.

Алкогольная болезнь печени (АБП), наряду с вирусными гепатитами, по праву относится к числу наиболее актуальных проблем современной гепатологии в первую очередь в силу своей широчайшей распространенности.

В понятие алкогольной болезни печени входят различные нарушения структуры и функциональной способности органа, вызванные длительным систематическим употреблением алкогольных напитков.

Отличительной особенностью алкогольной болезни печени, как и других экзогенных токсических поражений, является четкая зависимость патологических изменений в органе от дозы алкоголя и продолжительности его употребления. Важно подчеркнуть обратимость алкогольных повреждений печени на начальных, а у ряда больных даже на развернутых этапах болезни при полном воздержании от употребления алкогольных напитков. В соответствии с этим отмечается неэффективность любого метода лечения на фоне продолжающегося употребления алкоголя.

***Факторы риска алкогольной болезни печени:***

* употребление алкоголя в дозах, превышающих 40-60 г этанола ежедневно для мужчин и 20 г для женщин;
* генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих алкоголь;
* пол — у женщин склонность к прогрессированию выше;
* применение препаратов, метаболизирующихся в печени;
* инфекция гепатотропными вирусами;
* иммунные факторы;
* дефицит пищевых веществ.

### Патогенез алкогольных поражений печени

Выделяют следующие прямые и непрямые эффекты воздействия этанола на печень, лежащие в основе алкогольных поражений печени:

* дезорганизация липидов клеточных мембран, ведущая к адаптивным изменениям их структуры;
* повреждающий эффект ацетальдегида;
* нарушение обезвреживающей функции печени по отношению к экзогенным токсинам;
* нарушение иммунных реакций;
* повышение коллагеногенеза,
* стимуляция канцерогенеза.

### *Дезорганизация липидов клеточных мембран, ведущая к адаптивным изменениям их структуры*

Два важнейших свойства обеспечивают нормальное функционирование мембран. Во-первых, из-за наличия углеводородной внутренней области фосфолипидные мембраны практически непроницаемы для большинства биологических молекул и ионов, и именно эта особенность позволяет мембране осуществлять барьерную функцию. Во-вторых, двойной слой природных фосфолипидов представляет жидкую фазу, и это придает мембране достаточную гибкость и вязкость.

Нарушение синтеза важнейшего структурного элемента мембраны — фосфолипидов и адаптивные изменения в составе липидов, ведущие к повышенному их окислению, вызывают снижение текучести мембран.

Поврежденные мембраны не способны обеспечить связывание и включение крупных лигандов, а также мелких лигандов. Присутствие фосфолипидов необходимо также для нормального функционирования других встроенных в мембрану компонентов, в том числе протеинов, ответственных за образование и активность клеточных рецепторов. Фосфолипиды играют активную роль в метаболических процессах, ими активируются связанные с мембраной ферменты — аденилатциклаза, фосфатидилэтаноламиновая метилтрансфераза и цитохромоксидаза.

Основным механизмом формирования алкогольной болезни печени является прямое цитопатическое действие ацетальдегида.

Ацетальдегид представляет собой токсичный и реактивный метаболит. Он приводит к запуску перекисного окисления липидов, что вызывает разрушение клеточных мембран, связывается с тубулином, повреждает микротрубочки цитоскелета.

Ацетальдегид оказывает выраженное влияние на синтез белков в печени: резко тормозит окислительное дезаминирование аминокислот и ингибирует синтез альбумина, а также нарушает метаболизм кофакторов ферментов — пиридоксина, фосфата холина, цинка, витамина Е.

Синтез проколлагена I типа и фибронектина под действием ацетальдегида активизирует фиброгенез.

В патогенезе алкогольной болезни печени участвуют также иммунные механизмы. Аутоиммунные реакции на печеночные антигены могут запускаться ацетальдегидбелковыми комплексами; они рассматриваются как основа прогрессирования заболеваний печени после прекращения приема алкоголя.

На несомненное патогенетическое значение нарушений системы клеточного иммунитета указывают сенсибилизация Т-клеток ацетальдегидом или алкогольным гиалином, повышенная продукция цитотоксических лимфоцитов.

Наибольший интерес представляют экспериментальные и клинические данные о роли цитокинов в развитии алкогольной болезни печени, в том числе провоспалительных, вызывающих повреждение печени.

***Современная классификация*** алкогольной болезни печени основана на клинико-морфологических критериях. Выделяют четыре формы алкогольной болезни печени:

* алкогольная жировая дистрофия печени,
* алкогольный гепатит,
* алкогольный фиброз и склероз печени,
* алкогольный цирроз печени.

Большинство исследователей сходится во мнении, что ***риск поражения печени значительно увеличивается при употреблении более 80 г чистого этанола в день на протяжении не менее 5 лет***. Вместе с тем данная доза может рассматриваться, как критическая, вероятно, преимущественно по отношению к мужчинам. Для женщин, несмотря на очевидно большую чувствительность к алкоголю, подобный показатель обычно не указывается, хотя некоторые авторы называют безопасной дозу 20 г этанола в день.

**Морфологическая характеристика АБП**

***Жировая дистрофия (стеатоз печени)***. Жировые включения локализуются преимущественно во 2 и 3 зонах печеночной дольки; в более тяжелых случаях жир распределяется диффузно. В большинстве случаев включения имеют крупные размеры (макровезикулярный стеатоз). Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с повреждением митохондрий, поэтому при нем наблюдается уменьшение количества митохондриальной ДНК в гепатоцитах.

***Алкогольный гепатит***. При развернутой картине острого алкогольного гепатита гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии; практически обязательное присутствие последней послужило поводом для введения термина алкогольный стеатогепатит. Тельца Мэллори представляют собой при окраске гематоксилинэозином пурпурно-красные цитоплазматические включения, состоящие из конденсированных промежуточных микрофиламентов цитоскелета. Тельца Мэллори характерны для алкогольного поражения печени, однако могут встречаться и при гепатитах другой этиологии. Имеется в той или иной степени выраженный фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон. Типичным признаком является лобулярная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами с участками фокального некроза. В различной степени выражен внутрипеченочный холестаз.

***Цирроз*** в начальной стадии обычно микронодулярный. Формирование узлов происходит относительно медленно вследствие ингибирующего действия алкоголя на регенерацию печени. В ряде случаев признаков выраженного сопутствующего воспаления не наблюдается, что позволяет предположить возможность развития цирроза через стадию перивенулярного фиброза. Характерно усиленное отложение железа в печени, обусловленное многими причинами: повышенным всасыванием в кишечнике, высоким содержанием железа в некоторых спиртных напитках, гемолизом, порто-кавальным шунтированием. На поздних стадиях цирроз нередко приобретает черты макронодулярного, что ассоциировано с повышением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

**Основные клинические формы**

***Стеатоз печени*** у многих больных протекает бессимптомно и случайно обнаруживается при обследовании. В других случаях пациенты указывают на анорексию, дискомфорт и тупую боль в правом подреберье или эпигастрии, тошноту. При пальпации печень увеличенная, гладкая, с закругленным краем. Биохимические показатели без существенных отклонений от нормы, при УЗИ выявляется характерная гиперэхогенная структура паренхимы печени. В сложных случаях диагноз подтверждается гистологически.

***Острый алкогольный гепатит***. Выделяют латентную, желтушную, холестатическую и фульминантную формы. Необходимо помнить, что острый алкогольный гепатит нередко развивается после тяжелого запоя у больных с уже существующим циррозом печени, что обусловливает суммирование симптоматики и значительно ухудшает прогноз.

Латентная форма, как следует из ее названия, не дает самостоятельной клинической картины и диагностируется по повышению трансаминаз у больного, злоупотребляющего алкоголем. Для подтверждения диагноза требуется биопсия печени.

Желтушная форма встречается наиболее часто. У пациентов отмечаются выраженная слабость, анорексия, тупая боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея, похудание, желтуха; последняя не сопровождается кожным зудом. Приблизительно у половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, часто достигающая фебрильных цифр. Печень увеличена почти во всех случаях, уплотнена, с гладкой поверхностью (при циррозе бугристая), болезненна. Выявление выраженной спленомегалии, асцита, телеангиэктазий, пальмарной эритемы, астериксиса свидетельствует о наличии фонового цирроза. Часто развиваются сопутствующие бактериальные инфекции: пневмония, мочевая инфекция, спонтанный бактериальный перитонит, септицемия.

Холестатическая форма наблюдается в 513% случаев и сопровождается выраженным зудом, желтухой, обесцвечиванием кала, потемнением мочи. При наличии лихорадки и боли в правом подреберье клиническая картина схожа с отстрым холангитом.

Фульминантный гепатит отличается быстрым прогрессированием симптоматики: желтухи, геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности. Смерть наступает обычно в состоянии печеночной комы.

Мелкокапельная жировая дистрофия мало отличается по клинической картине от тяжелого алкогольного гепатита. Кроме печеночной недостаточности, причинами смерти могут явиться жировая эмболия легких и гипогликемия.

Лабораторные показатели. Характерен нейтрофильный лейкоцитоз, достигающий 1520x109/л, повышение СОЭ до 4050 мм/ч. Изменения красной крови обычно проявляются макроцитозом. Билирубин повышается преимущественно за счет прямой фракции, достигая особенно высоких показателей при холестатической форме (до 18 мг%). Активность трансаминаз возрастает умеренно (обычно не более 6 норм), при этом соотношение АСТ:АЛТ превышает 2. Многократно повышается активность глутамилтранспептидазы, при холестатической форме вместе с щелочной фосфатазой. Обычно значительно повышена концентрация IgA. При наличии цирроза и тяжелом течении алкогольного гепатита нарастают биохимические признаки печеночной недостаточности.

***Хронический алкогольный гепатит*** выделяется не всеми авторами, однако, на наш взгляд, диагностика этой клинической формы АБП целесообразна у больных с нерезко выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом, а также гистологическими признаками гепатита при отсутствии признаков цирротической трансформации.

***Цирроз***. Как отмечалось выше, формирование цирроза у больных АБП может происходить без стадии выраженного воспаления, и нередко диагноз устанавливается только при появлении симптомов декомпенсации. Диспепсический синдром, появившийся на ранних стадиях, сохраняется и усиливается. При объективном исследовании обращают внимание выраженная гепатомегалия при умеренном увеличении селезенки, яркие телеангиэктазии, гинекомастия. Асцит появляется в среднем раньше, чем при вирусном циррозе. Энцефалопатия может носить смешанный характер. Постановке правильного диагноза помогает мультиорганное поражение, свойственное хронической интоксикации этанолом.

**Диагностика АБП**

Для распознавания АБП очень важно знать, как долго и в каких количествах принимается алкоголь. Практические врачи даже после тщательной беседы с пациентом могут выявить приблизительно 25% алкоголиков, остальные стараются скрыть свою зависимость. Помочь в данной ситуации могут специальные тесты, самым распространенным из которых является CAGE-вопросник (см. приложение № 1). Ответ "да" на два или более вопроса считается позитивным тестом и свидетельствует о скрытой алкогольной зависимости у данного пациента. Специалистами ВОЗ разработан тест "идентификация расстройств, связанных с употреблением алкоголя" (см. приложение № 2). Позитивным данный тест считается при положительном ответе на 8 и более вопросов из 10.

Физикальные признаки, патогномоничные для АБП, отсутствуют. Наиболее часто при осмотре пациента можно выявить комплекс следующих симптомов и признаков: гинекомастия, гипогонадизм, контрактура Дюпюитрена, периферическая полинейропатия, сосудистые звездочки, пальмарная эритема, асцит, спленомегалия, расширение подкожных вен брюшной стенки.

Среди лабораторных признаков в первую очередь обращают внимание на превышение активности АсАТ над АлАТ. Соотношение активности АсАТ/АлАТ составляет 1,5:2. Характерным лабораторным тестом может быть и повышение концентрации гаммаглютамилтранспептидазы (g-ГТ). У лиц, употребляющих алкоголь в дозе более 50 г в день, может увеличиваться средний объем эритроцитов. При тяжелой алкогольной зависимости в печени формируется бедный углеводами трансферрин, который также является маркером алкогольного повреждения и может определяться иммунологическим или электрофоретическим методами. При употреблении алкоголя в дозе более 60 г в день чувствительность данного показателя для мужчин составляет 81 %, у женщин он менее информативен.

Показания к биопсии печени: необходимость дифференциальной диагностики между алкогольным и другими поражениями печени; определение стадии поражения (стеатоз, гепатит или цирроз), выявление перивенулярного фиброза как прогностически неблагоприятного фактора перехода заболевания в цирроз у лиц, продолжающих злоупотреблять алкоголем.

Повторные биопсии печени выполняются при подозрении на усугубляющееся течение болезни. Режим повторных биопсий выбирается индивидуально для конкретного клинического случая (в среднем 1 раз в год при подозрении на переход стеатоза в гепатит или гепатита в цирроз). Пациентам с циррозом печени биопсия выполняется только при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному и отсутствии противопоказаний.

**Лечение**

Основной принцип лечения АБП - воздержание от употребления алкоголя. При выполнении этого требования на стадии стеатоза и гепатита возможно обратное развитие патологического процесса. Поскольку верифицировать абстиненцию довольно сложно, в данной ситуации поможет исследование концентрации бедного углеводами трансферрина. Питание больных АБП должно быть полноценным, его калорийность - 25-35 ккал и 1-1,25 г белка на 1 кг идеальной массы тела в день. Для пациентов с острой энцефалопатией количество белка ограничивается до 20 г в день до улучшения состояния с постепенным увеличением его содержания в пищевом рационе как минимум до 0,5 г/кг в день. Для больных, находящихся в коме или продолжающих употреблять алкоголь до развития комы, белки на некоторое время полностью исключаются.

*Кортикостероиды* используются только в случаях тяжелого алкогольного гепатита либо у пациентов с энцефалопатией для снижения летальности.

*S-аденозилметионин* (гептрал, фирма "Knoll", Германия) представляет собой природное вещество, которое входит в состав различных тканей организма и играет ключевую роль в метаболизме печени. В организме S-аденозилметионин образуется из метионина с использованием АТФ при участии фермента S-аденозилметионинсинтетазы. Данное соединение улучшает функцию гепатоцитов за счет увеличения текучести мембран через реакцию трансметилирования и повышает продукцию антиоксидантов (например, цистеина и глютатиона). В результате этих эффектов повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. Клинические исследования свидетельствуют о том, что использование гептрала в лечении АБП повышает уровень глютатиона в ткани печени, а также положительно влияет на выживаемость этих пациентов (особенно при тяжелых формах болезни). У больных алкогольным циррозом печени классов А и В (по классификации Чайлд-Пью) применение гептрала приводит к снижению летальности с 29 до 12%.

Гептрал обладает антинейротоксическим эффектом, что очень важно в лечении АБП, так как ацетальдегид проходит через гематоэнцефалический барьер. Другой актуальный аспект применения гептрала связан с тем, что злоупотребление алкоголем сочетается с эмоциональными проблемами, которые могут проявляться симптомами общей депрессии и аффективными расстройствами. Депрессия может приводить к усилению злоупотребления алкоголем, образуя порочный круг. Благоприятное воздействие гептрала у таких больных обусловлено его антитоксическими свойствами и антидепрессивной активностью.

Гептрал вначале назначают парентерально по 5-10 мл (400-800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10-14 дней, а затем по 400-800 мг (1 -2 таблетки) 2 раза в день. Продолжительность курса лечения - в среднем 2 мес. Препарат не следует назначать при азотемии и в первые 6 мес беременности.

*Эссенциальные фосфолипиды (эссенциале Н)* - очищенная смесь полиненасыщенных фосфолипидов (преимущественно фосфатидилхолина), полученных из соевых бобов. Перспективное направление использования препарата основано на его способности предупреждать трансформацию стеллатных клеток в коллаген-продуцирующие клетки и повышать активность коллагеназы. Кроме того, он уменьшает степень окислительного стресса и способствует разрушению коллагена. В эксперименте на бабуинах показана способность полиненасыщенных фосфолипидов предотвращать развитие фиброза и цирроза печени. Исследования в этом направлении продолжаются.

*Трансплантация печени* - единственный эффективный метод лечения терминальных стадий ее поражения, в том числе АБП. В США среди пациентов, подвергающихся трансплантации печени, больные с терминальной стадией АБП составляют приблизительно 27%. Инфицирование их вирусом гепатита С не оказывает принципиального влияния на выживаемость после указанной операции. Необходимым условием трансплантации является 6-месячный срок абстиненции перед ее проведением. По разным донным, от 10 до 80% больных после трансплантации печени возвращаются к употреблению алкоголя.

**Другие направления в лечении АБП**

*Анаболические стероиды* - изменяют синтез нуклеиновых кислот и белков. У истощенных пациентов указанные средства в качестве дополнения к диетотерапии могут продлить сроки выживаемости. Однако они отличаются потенциальной гепатотоксичностью и должны применяться с большой осторожностью.

*Колхицин* - имеет свойство уменьшать вызванные алкоголем воспалительный ответ и отложение коллагена в печени. В одном из клинических исследований показано достоверное увеличение продолжительности жизни с 3,5 года у пациентов контрольной группы до 11 лет у леченных колхицином больных с обратным развитием фиброзной ткани, что было подтверждено повторными биопсиями.

*Силимарин* - активный ингредиент расторопши пятнистой (остропестрой) - обладает способностью к нейтрализации свободных радикалов и иммуномодуляции. Улучшает функциональные печеночные тесты и гистологическую картину ткани печени у больных АБП. Кроме того, препятствует перекисному окислению липидов и пролиферации лимфоцитов.

*Инсулин и глюкагон* - в эксперименте на животных способствуют нормализации печеночных ферментов. Вместе с тем существующая опасность гипогликемии резко ограничивает активность в ходе дальнейших исследовании в этом направлении.

*Д-пеницилламин* - уменьшает фиброгенез и предупреждает прогрессирование АБП. У пациентов с алкогольным гепатитом использование препарата способствует уменьшению гепатоцеллюлярного некроза и отложения коллагена. Необходимы дальнейшие исследования эффективности данного лекарственного средства.

*Пропилтиоурацил* - способен уменьшать потребность гепатоцитов в кислороде и снижать степень гипоксии в перивенулярной зоне больных АБП. Также требуются дальнейшие исследования.

*Налтрексон* - антагонист опиоидных рецепторов - изучается в аспекте воздействия на ментальный статус больных с алкогольной зависимостью.

**Заключение**

Алкогольная болезнь печени - проблема не только здравоохранения, но и всего общества. Для ее решения необходимы фундаментальные медико-социальные программы. Залогом успеха является лечение алкогольной зависимости, так как на любой стадии болезни абстиненция приводит к улучшению ее течения. К сожалению, на поздних стадиях АБП может прогрессировать даже при воздержании от приема алкоголя. Материальные затраты на лечение таких пациентов очень велики.

**Приложение №1**

**Вопросник: CAGE**

1. Ощущали ли Вы когда-либо потребность сократить употребление алкоголя?
2. Раздражает ли Вас упоминание окружающими о злоупотреблении Вами спиртными напитками?
3. Испытываете ли Вы чувство вины на следующий день после приема алкоголя?
4. Трудно ли Вам проснуться на следующий день после приема алкоголя?

Ответ "да" на два или более вопроса считается позитивным тестом, что свидетельствует о скрытой алкогольной зависимости данного пациента.

**Приложение №2**

**Идентификация расстройств, связанных с употреблением алкоголя  
Анкета**

1. Часто ли Вы употребляете алкоголь?  
   (0) - никогда, (1) - раз в месяц или реже, (2) - 2-4 раза в месяц, (3) - 2-3 раза в неделю, (4) - 4 раза в неделю или чаще.
2. Сколько рюмок алкогольных напитков Вы выпиваете в обычный день?  
   (0) - 1 или 2, (1) - 3 или 4, (2) - 5 или 6, (3) - 7-9, (4) - 10 и более.
3. Часто ли Вы выпиваете 6 или более рюмок за один раз?  
   (0) - никогда, (1) - реже чем раз в месяц, (2) - каждый месяц, (3) - еженедельно, (4) - ежедневно или практически ежедневно.
4. Осознавали ли Вы в течение последнего года, что Вам трудно удержаться от дальнейшего приема спиртных напитков?  
   (0) - никогда, (1) - реже чем раз в месяц, (2) - каждый месяц, (3) - еженедельно, (4) - ежедневно или практически ежедневно.
5. Сколько раз за прошедший год Вы не вышли на работу на следующий день после приема алкоголя?  
   (0) - никогда, (1) - реже чем раз в месяц, (2) - каждый месяц, (?) - еженедельно, (4) - ежедневно или практически ежедневно.
6. Сколько раз за году Вас возникает потребность похмеляться?  
   (0) - никогда, (1) - реже чем раз в месяц, (2) - каждый месяц, (3) - еженедельно, (4) - ежедневно или практически ежедневно.
7. Испытываете ли Вы чувство вины на следующий день после приема алкоголя?  
   (0) - никогда, (1) - реже чем раз в месяц, (2) - каждый месяц, (3) - еженедельно, (4) - ежедневно или практически ежедневно.
8. Сколько раз за прошедший год Вы не могли вспомнить события прошедшего вечера, когда Вы употребляли алкоголь?  
   (0) - никогда, (1) - реже чем раз в месяц, (2) - каждый месяц, (3) - еженедельно, (4) - ежедневно или практически ежедневно.
9. Были ли в Вашей жизни случаи получения травм или нанесения травм другим лицам в состоянии алкогольного опьянения?  
   (0) - нет, (1) - да, но не за прошедший год, (2) - да, в течение прошедшего года.
10. Предлагали ли Вам родственники, друзья или медицинские работники сократить объем и частоту употребления алкоголя?  
    (0) - нет, (1) - да, но не за прошедший год, (2) - да, в течение прошедшего года.

**ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ**

**Выберите один или несколько правильных ответов:**

1. К факторам риска АБП относятся

1) употребление алкоголя в дозах, превышающих 40-60 г этанола в день

2) иммунные факторы

3) генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих алкоголь

4) всё выше перечисленное

1. Современная классификация алкогольной болезни печени основана на

1) клинико-морфологических критерия

2) клинических критериях

3) морфологических критериях

4) этиопатогенетических критериях

1. В современную классификацию АБП не входят

1) алкогольная жировая дистрофия печени

2) алкогольный гепатит

3) алкогольный фиброз и склероз печени

4) алкогольный цирроз печени

5) вирусный гепатит

1. К алкоголю чувствителен организм

1) женский

2) мужской

1. Критическая доза эталона в день для мужчин

1) 20-30 г

2) 30-40 г

3) 40-60 г

4) более 80 г

6.Критическая доза этанола для женщин в день

1) 10 г

2) 20 г

3) 30 г

4) 40 г

7) К основным клиническим формам АБП относятся

1) стеатоз печени

2) острый алкогольный гепатит

3) хронический алкогольный гепатит

4) цирроз

5) всё выше перечисленное

8) Лабораторные признаки АБП

1) повышение активности АсАТ, АЛАТ

2) гамма глютацилтранспептидазы

3) повышение количества белка

9) К лекарственным препаратам, используемым при лечении АБП относят

1) эссенциальные фосфолипиды

2) кортикостероиды

3) гептрал

4) всё

10) Эффективный метод лечение терминальной стадии АБП

1) трансплантация печени

2) гормональная терапия

3) гепатопротекторы

11) АБП – это проблема

1) медицинская

2) социальная

3) медико-социальная

ОТВЕТЫ К ТЕСТАМ

1. 4
2. 1
3. 5
4. 1
5. 3
6. 2
7. 5
8. 1, 2
9. 5
10. 1
11. 3

**ЛИТЕРАТУРА**

**Основная литература:**

1) Поликлиническая терапия: учебник для студентов медицинских вузов, рек. УМО мед. и фармац. вузов РФ / А. Я. Крюкова [и др.] ; под ред. А. Я. Крюковой ; МЗ и соц. развития РФ, Башк. гос. мед. ун-т. - Уфа: Гилем, 2009. - 325 с.

2) Поликлиническая терапия: учебник/ Г. И. Сторожаков, И. И. Чукаева, А. А. Александров. - 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2013-640 с.

3) Поликлиническая терапия: учебное пособие/М.В. Зюзенков (и др.); под редакцией М.В. Зюзенкова. –Минск: Высшая школа, 2012. – 608 с.

4) Поликлиническая терапия: учебник /под ред И.Л. Давыдкина, Ю.В. Щукина. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 688 с.

**Дополнительная литература:**

1. Экспертиза временной нетрудоспособности в медицинских организациях: учебное пособие : рек. УМО по мед. и фармац. образов. вузов России для обучающихся по основам образов. программ высш. образования - подготовки кадров высш. квалиф. по программам ординатуры по спец. "Организация здравоохранения и общественное здоровье"/ Л. Н. Коптева, А. Г. Барабанов. - Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2015. – 91
2. Медицинская реабилитация: учебник : Мин. образования и науки РФ, рек. ГБОУ ВПО "Первый Московский гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова" для студ. учреждений ВПО, обуч. по спец. "Лечебное дело" и "Педиатрия" по дисц. "Медицинская реабилитация"/ под ред.: А. В. Епифанова, проф. Е. Е. Ачкасова, В. А. Епифанова. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2015. - 668 с.
3. Цирроз печени и портальная гипертензия [Электронный ресурс]/ А. Е. Борисов, В. А. Кащенко. - Электрон. текстовые дан.. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
4. Диетотерапия при заболеваниях внутренних органов: учебное пособие для студентов, обучающихся по спец. «Лечебное дело»/ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России; сост. А. Я. Крюкова [и др.]. - Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015 - 2015Ч. 1: учебное пособие/ сост. А. Я. Крюкова [и др.]. - 2015. - 82 с.
5. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание. Под. ред В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М: ГЭОТАР-Медиа 2014-480с.