

В. М. МИЦУРА, И. М. СКВИРА

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования Разработка алгоритма диагностики алкогольной зависимости (АЗ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Материал и методы. Обследовано 200 больных с хроническими гепатитами и циррозами печени. Скрининг АЗ проведен с использованием тестов CAGE и MAST. Были изучены анамнестические и клинические данные, результаты лабораторных общеклинических анализов.

Результаты. В ходе комплексного обследования выявлено 90 пациентов с признаками АЗ. Для диагностики АЗ прогностическая значимость теста CAGE (3 или 4 балла) — чувствительность 77,1%, специфичность 100%; теста MAST (5 и более баллов) — чувствительность 71,1%, специфичность 100%. Максимальную прогностическую значимость в выявлении АЗ имеют следующие лабораторные показатели: γ -ГТП > 3 норм, СКОЭ > 94 фл, γ -ГТП/АЛТ > 1, АСТ/АЛТ > 1. АСТ > 2 норм. При наличии 3, 4 или 5 лабораторных критериев можно с высокой долей вероятности (чувствительность 75%, специфичность 89%) утверждать о наличии у пациента АЗ

Заключение. Предложен алгоритм выявления АЗ у больных с хроническими заболеваниями печени, который может применяться в гастроэнтерологических и инфекционных стационарах Республики Беларусь, а также в амбулаторной практике терапевта, гастроэнтеролога, инфекциониста. Врач, выявивший АЗ у пациента, обязательно должен дать ему установку на полный отказ от алкоголя и необходимость лечения у специалиста

Ключевые слова хронический гепатит, цирроз печени, алкогольная зависимость.

До недавнего времени медицинскими последствиями употребления алкоголя занимались в основном наркологи и психиатры. Однако на фоне растущего потребления спиртных напитков населением врачи других специальностей (терапевты, хирурги,

неврологи, инфекционисты и др.) все чаще сталкиваются на практике с различными нарушениями здоровья, вызванными алкоголем [1]. Многие пациенты имеют алкогольную зависимость (АЗ), однако не состоят на учете у нарколога, в поле зрения психиатра-нарколога попадают на этапах развернутой стадии болезни, когда из-за алкоголизма уже возникают серьезные социальные, семейные или клинические (эпиприпадки, психозы) проблемы [2—4].

Вопрос раннего выявления зависимости от алкоголя является одним из наиболее важных и актуальных [5]. Считается, что среди стационарных больных более 30% мужчин и 4—6% женщин страдают АЗ. У пациентов с циррозом печени и кардиомиопатиями в стационаре выявляется до 80% больных с АЗ, среди пациентов с панкреатитом — до 60%, с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также с туберкулезом — до 20% [5]. В реальности же диагностика АЗ у больных соматического профиля значительно занижена, что не способствует профилактике рецидивов основного заболевания и ведет к прогрессированию полиорганной патологии и алкоголизма [2].

Для скрининга зависимости от алкоголя в мире используют такие опросники, как CAGE или MAST (Michigan Alcoholism Screening Test), впервые предложенные M. L. Selzer в 1971 г. [6, 7]. Тест CAGE широко применяется за рубежом как наркологами, так и врачами других специальностей. По сравнению с другими тестами CAGE в наибольшей мере учитывает национальные особенности отношения к алкоголю [1,8]. Еще одна широко распространенная в мире методика предварительной экспресс-диагностики алкоголизма — MAST [9]. К числу достоинств этого теста относят про-

стоту его проведения и обработки полученных данных; применение в группах больных и здоровых лиц показало его достаточную валидность [10].

Алкоголь является этиопатогенетическим фактором развития алкогольного стеатоза, гепатита и цирроза [1, 8]. Сочетание хронических вирусных гепатитов и систематического употребления алкоголя в значительной степени отягощает состояние больного и ухудшает прогноз [4]. Есть данные, что активное размножение некоторых вирусов гепатита начинается только в условиях алкоголизации [5]. Так, у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), употребляющих значительные дозы алкоголя, наблюдается более выраженное поражение печени, существует высокий риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [11].

Для подтверждения или опровержения АЗ также используют лабораторные тесты. Наиболее информативным и доступным считается определение в сыворотке крови больных трех ферментов: гамма-глутамил-транспептидазы (γ -ГТП), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). При алкогольной болезни печени активность АСТ обычно превышает активность АЛТ, соотношение АСТ/АЛТ больше 1, увеличена γ -ГТП, часто выше трансаминаз. Оценка лабораторных показателей в динамике позволяет определить роль алкогольного фактора в повреждении печени. Так, быстрое снижение γ -ГТП и трансаминаз при воздержании от алкоголя указывает на его ведущую роль в обострении хронического заболевания печени. Повышение γ -ГТП и трансаминаз в период ремиссии как болезни печени, так и алкогольной зависимости, может указывать на употребление пациентом спиртного, то есть на рецидив алкогольной зависимости или срыв ремиссии [4, 12]. Маркером систематического употребления большого количества алкоголя является γ -ГТП, при однократном определении чувствительность и специфичность метода для выявления злоупотребления алкоголем варьирует от 40 до 80% [12]. Повышение среднего корпускулярного объема эритроцитов (СКОЭ) также характерно для хронической алкогольной интоксикации [3, 4, 12]. Чувствительность СКОЭ при злоупотреблении алкоголем составляет 40—50%, у лиц с алкоголизмом она достигает 80—90% [12]. Необходимо помнить, что при постановке диагноза АЗ параклинические данные являются только вспомогательными, главные — клинические диагностические критерии.

Цель исследования — разработать алгоритм диагностики алкогольной зависимости у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Материал и методы

Было обследовано 200 пациентов (73 женщины и 127 мужчин в возрасте от 19 до 80 лет) с хроническими гепатитами и циррозами печени в отделении хронических вирусных гепатитов Гомельской областной инфекционной клинической больницы. Средний возраст составил $44,8 \pm 1,1$ года. У 173 больных была выявлена вирусная этиология хронического заболевания печени

(хронические гепатиты С и В, в том числе 49 человек — в стадии цирроза печени), у 27 пациентов маркеры вирусных гепатитов В и С не были определены (9 из них — в стадии цирроза печени).

Скрининг АЗ проводили с использованием тестов CAGE и MAST. Средний корпускулярный объем эритроцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе; показатели биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, γ -ГТП, общий билирубин, тимоловая проба, щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин (ХС), протромбиновый индекс (ПТИ) — с помощью стандартных методик, применяемых в клинических лабораториях. Показатели ферментов (γ -ГТП, АЛТ, АСТ) выражались также в относительных величинах — кратность повышения относительно верхней границы нормы (N). Эти величины были использованы и для расчета отношений АСТ/АЛТ и γ -ГТП/АЛТ:

$$\text{АСТ/АЛТ} = (\text{АСТ/М АСТ}) / (\text{АЛТ/Н АЛТ}),$$

$$\gamma\text{-ГТП/АЛТ} = (\gamma\text{-ГТП/М } \gamma\text{-ГТП}) / (\text{АЛТ/Н АЛТ}).$$

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Для количественных показателей рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (ИКР, 25—75%). Оценку значимости различия частоты наблюдений в четырехпольных таблицах осуществляли с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Сравнение данных в двух независимых группах проводили, применяя непараметрический критерий Манна—Уитни. Прогностическую значимость различных показателей оценивали посредством модуля ROC-анализа программы MedCalc v.7.4.4.1. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($\alpha=0,05$).

Результаты и обсуждение

В приемном покое и в отделении хронических вирусных гепатитов пациентов опрашивали, употребляли ли они алкоголь. Результаты оценивали последующим грациям: «нет», «минимальное», «умеренное», «интенсивное» потребление. При возможности собирали данные алкогольного анамнеза и у родственников пациента.

Все пациенты прошли тест CAGE, который показал следующие результаты: 0 баллов — у 64 (32%) больных, 1 балл — у 35 (17,5%), 2 балла — у 31 (15,5%), 3 балла — у 45 (22,5%), 4 балла — у 25 (12,5%) человек. Таким образом, у 70 (35%) пациентов тест был положительным (3 или 4 балла).

У 144 больных применяли тест MAST. Результаты теста: от 0 до 2 баллов — у 62 (43,1%) пациентов, от 3 до 5 баллов — у 36 (25%), положительный тест: 6 баллов и более — у 46 (31,9%) больных. Результаты тестов не совпали у 17 пациентов (11,8%): у 13 положительным был только CAGE, у 4 — только MAST.

Учитывая результаты тестов CAGE и MAST, в совокупности с анамнезом (включая сведения предыдущих госпитализаций, бесед с родственниками), клиническими данными (наличие абстинентного синдрома, алкогольного делирия, признаки хронической алкогольной интоксикации и т. п.), были выявлены лица

с АЗ. Так, у 16 пациентов наличие АЗ установлено клинико-anamnestически, тогда как на тесты они отвечали отрицательно (CAGE — 0—2 балла, MAST — 1—4 балла).

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 110 человек без признаков зависимости от алкоголя, 2-я группа — 90 человек с признаками АЗ. Проведено сравнение соотношения мужчин и женщин, возраста пациентов, наличие признаков цирроза печени в двух группах (табл. 1).

Мужчины с признаками АЗ преобладали во 2-й группе (78,9% против 50,9% в 1-й группе, $P < 0,001$). Также во 2-й группе чаще, чем в 1-й, выявляли признаки цирроза печени (36,7% против 22,7%, $P = 0,031$).

Для оценки диагностической значимости тестов CAGE и MAST использовали ROC-анализ. Оценивали площадь под характеристической кривой (ППК), 95% доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находили точку разделения, определяли чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения. Показатели расположены в порядке убывания ППК (рис. 1, 2).

Прогностически более значимым следует признать тест CAGE (3 или 4 балла). Тест MAST можно считать положительным при наличии 5 и более баллов. С обсуждения ответов на вопросы тестов можно начать беседу с пациентом о его отношении к алкоголю.

Далее в двух группах проводили сравнение биохимических показателей: общего билирубина, тимоловой пробы, трансаминаз (АЛТ и АСТ), γ -ГТП, соотношений АСТ/АЛТ и γ -ГТП/АЛТ, ЩФ, ХС. Также учитывали протромбиновый индекс (ПТИ) и СКОЭ (табл. 2).

В группе больных, имеющих зависимость от алкоголя, поражение печени было более выраженным: значимо выше, чем в группе контроля, оказались показатели билирубина, тимоловой пробы, АСТ и соотношение АСТ/АЛТ, γ -ГТП, ЩФ, ХС, а ПТИ — значимо ниже. Это подтверждает возможность их использования для диагностики алкогольной болезни у больных с хроническими гепатитами (ХГ) и циррозами печени (ЦП). Уровни АЛТ, однако, значимо не различались.

Анализ прогностической значимости лабораторных показателей, для которых получены значимые различия в 1-й и 2-й группах с использованием критерия Манна—Уитни (см. табл. 2), оценивали на основе сравнения площадей под характеристической кривой. Показатели расположены в порядке убывания ППК (табл. 3).

Все исследованные лабораторные показатели имели прогностическую ценность. Как известно, для алко-

гольной болезни характерно повышение γ -ГТП, γ -ГТП/АЛТ, АСТ, АСТ/АЛТ, СКОЭ. Повышение билирубина, ЩФ, ХС может отражать чаще встречающийся во 2-й группе холестатический синдром; повышение тимоловой пробы и снижение ПТИ — указывать на распространенность цирроза печени у пациентов 2-й группы. Поэтому на практике считается приемлемым опреде-

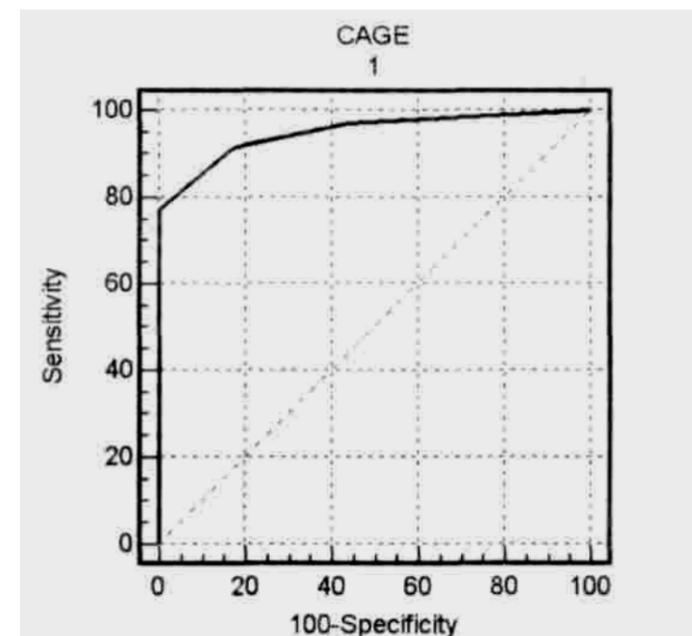


Рис. 1. ROC-кривая для теста CAGE. ППК 0,950 [0,905—0,977]; точка разделения >2; чувствительность — 77,1%; специфичность — 100%

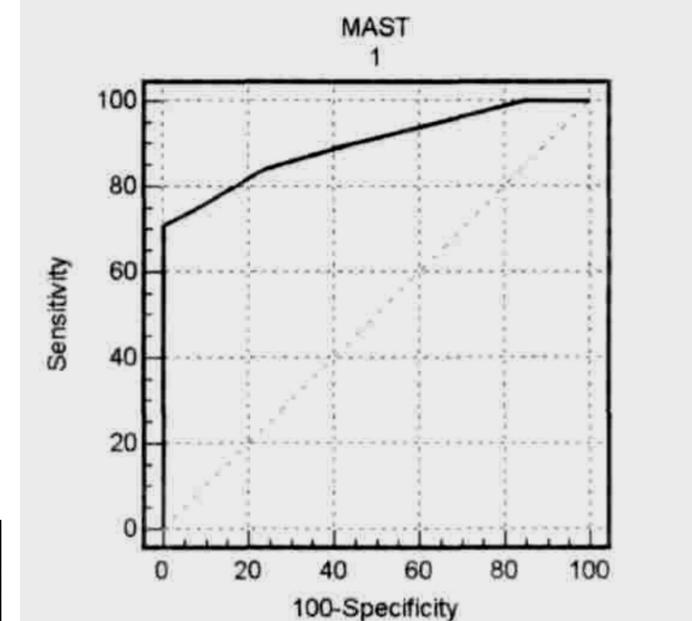


Рис. 2. ROC-кривая для теста MAST. ППК 0,899 [0,804—0,958]; точка разделения >4; чувствительность — 71,1%; специфичность — 100%

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=110)	2-я группа (n=90)	P
Пол, м/ж	56/54	71/19	<0,001
Возраст, лет, Ме (ИКР)	43 [34—55]	45 [36—53]	0,86
Признаки цирроза печени, есть/нет	25/85	33/57	0,031

Таблица 2

Значения лабораторных показателей у пациентов в 1-й и 2-й группах

Показатель	1-я группа (n=110)	2-я группа (n=90)	P
Общий билирубин, мкмоль/л	12,80 (9,20—18,70)	22,20 (12,10—84,30)	<0,0001
Тимоловая проба, ед. S—H	5,10 (2,40—8,20)	6,10 (3,40—11,30)	0,047
АЛТ, мккат/л	1,07 (0,81—1,60)	1,31 (0,87—1,95)	0,088
АЛТ/Н	1,81 (1,38—2,70)	1,95 (1,37—2,91)	0,431
АСТ, мккат/л	1,02 (0,76—1,46)	1,77 (1,11—2,72)	<0,0001
АСТ/Н	1,52 (1,13—2,18)	2,63 (1,66—4,06)	<0,0001
АСТ/АЛТ	0,85 (0,69—1,04)	1,21 (0,88—1,68)	<0,0001
ЩФ, ЕД/л	198,2 (142,8—253,50)	258,60 (167,80—369,60)	<0,0001
γ-ГТП, ЕД/л	49,80 (32,40—86,90)	249,00 (62,50—492,20)	<0,0001
γ-ГТП/Н	1,18 (0,76—2,13)	5,30 (1,47—10,84)	<0,0001
γ-ГТП/АЛТ	0,66 (0,39—1,14)	2,06 (0,86—5,06)	<0,0001
ХС, ммоль/л	4,00 (3,20—4,50)	4,20 (3,70—5,40)	0,003
ПТИ	0,73 (0,67—0,79)	0,70 (0,60—0,78)	0,025
СКОЭ, фл	88,10 (83,7—93,70)	95,90 (91,20—105,50)	<0,0001

Таблица 3

Прогностическое значение основных лабораторных показателей для определения зависимости от алкоголя у больных с ХГ и ЦП

Показатель	ППК	95%ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %
γ-ГТП/Н	0,796	0,730—0,853	>3	64,0	85,4
СКОЭ	0,776	0,682—0,852	>94,2 фл	59,6	80,0
γ-ГТП/АЛТ	0,759	0,689—0,820	>1	73,0	71,8
АСТ/АЛТ	0,731	0,662—0,792	>1	62,1	76,6
АСТ/Н	0,726	0,658—0,787	>2	65,9	71,0
Общий билирубин, мкмоль/л	0,700	0,632—0,763	>41,5	36,7	97,3
ЩФ, ЕД/л	0,673	0,603—0,738	>225	62,5	66,4
ХС, ммоль/л	0,625	0,552—0,694	>4,6	41,5	81,8
ПТИ	0,600	0,523—0,674	≤0,66	44,3	77,5
Тимоловая проба, ед. S—H	0,582	0,510—0,652	>10	28,4	84,5

лять 5 критериев с максимальной прогностической значимостью: γ -ГТП>3 норм, СКОЭ>94 фл, γ -ГТП/АЛТ>1, АСТ/АЛТ>1, АСТ>2 норм.

С помощью ROC-анализа определяли количество лабораторных критериев, достаточных для диагностики АЗ у пациентов с хроническими заболеваниями печени (табл. 4).

При наличии 3, 4 или 5 лабораторных критериев можно с высокой долей вероятности (чувствительность — 75%, специфичность — 89%) утверждать о наличии у пациента АЗ. Следует учесть, что повышение АСТ и соотношения АСТ/АЛТ может отражать выраженный фиброз или цирроз печени, изолированное повышение СКОЭ — дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты.

Со всеми пациентами, независимо от наличия у них признаков АЗ, проводилась беседа о необходимости соблюдения абсолютной трезвости для предотвра-

щения прогрессирования хронического заболевания печени. Были логически аргументированы (методика рациональной психотерапии) неизбежность прогрессирования заболевания печени, усугубление иной имеющейся сопутствующей соматической и психической патологии при злоупотреблении алкоголем.

Дополнительно формировалась установка на участие алкогользависимых пациентов в программах лечения АЗ, включающих консультирование психиатром-наркологом, психотерапевтом, специальную комплексную терапию и реабилитацию. Принять участие в беседах были приглашены члены семьи и (или) другие значимые для пациентов люди.

Таким образом, предложен алгоритм выявления АЗ у пациентов с хроническими заболеваниями печени, состоящий из 4 этапов.

Этап 1. Скрининг АЗ (тесты CAGE и/или MAST).

Этап 2. Врачебный осмотр и интервью, направленное на уточнение клинических признаков АЗ. Оценка диагностических критериев АЗ: 1) синдром отмены алкоголя; 2) сильное желание или чувство навязчивого влечения к приему алкоголя; 3) ослабленный (утраченный) контроль над количеством выпитого; 4) повышение толерантности; 5) приоритет употребления алкоголя в сравнении с альтернативными удовольствиями; 6) продолжение употребления, несмотря на негативные последствия. Для АЗ характерно наличие трех и более из перечисленных критериев.

Таблица 4

Чувствительность и специфичность лабораторных критериев АЗ

Количество критерии	Чв, 95%ДИ, %	Сп, 95%ДИ, %
1	95,0 (83,0—99,2)	42,2 (27,7—57,8)
2	85,0 (70,2—94,3)	73,3 (58,1—85,4)
3	75,0 (58,8—87,3)	88,9 (75,9—96,3)
4	60,0 (43,3—75,1)	95,6 (84,8—99,3)
5	30,0 (16,6—46,5)	97,8 (88,2—99,6)

Этап 3. Оценка лабораторных показателей: СКОЭ, γ -ГТП, АСТ/АЛТ, γ -ГТП/АЛТ, АСТ.

Этап 4. Заключение о наличии или отсутствии АЗ. Беседа о необходимости соблюдения абсолютной трезвости. При наличии зависимости допустимо выставить сопутствующий диагноз «синдром зависимости от алкоголя» и рекомендовать лечение у специалиста-нарколога, психиатра или психотерапевта, занимающегося оказанием помощи алкоголь-зависимым пациентам.

Таким образом, предложенный алгоритм обследования больных с хроническими заболеваниями печени может применяться в гастроэнтерологических и инфекционных стационарах Республики Беларусь, а также в амбулаторной практике терапевта, гастроэнтеролога, инфекциониста. Использование комплексного клинического, патопсихологического и лабораторного исследования больных позволяет выявить проблемы, связанные с употреблением алкоголя, и выработать дифференцированные рекомендации по комплексному лечению больных в соответствии со стандартами медицинской помощи и Законом Республики Беларусь «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Согласно Закону диагностика психического (наркологического) заболевания основывается не на субъективном мнении врача, а на основе общепринятых международных стандартов, и предварительный диагноз может поставить не только психиатр (или нарколог), но и врач другой специальности. При этом сведения об установленном диагнозе являются врачебной тайной и не подлежат разглашению (в случае оказания помощи, сохраняя интересы пациента, могут быть сообщены его родственникам или лицам, осуществляющим за ним уход).

Важно подчеркнуть, что работа всех участников лечебно-диагностического процесса (врачей, пациентов и их близких) по достижению пациентами абсолютной трезвости проводится не формально, не с целью дискриминировать человека, а направлена на улучшение соматического и психического здоровья и уровня социальной адаптации пациентов и их близких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Огурцов П. П., Жиров И. В. Неотложная алкогольная патология— СПб, 2002.
2. Ванчакова Н. П., Соколова С. В., Лапина Н. А., Федоров Б. Б. // Человек и алкоголь: Материалы 3-го междисциплинарного Российского конгресса.— СПб., 2009— С. 6—12.
3. Евсеев Р. А. Психиатрия для врачей общей практики— Минск, 2001.
4. Сосин И. К., Чуев Ю. Ф. Наркология— Харьков, 2005.
5. Мысько Г. Н., Долгий В. В. Наркологические проблемы в семье.— Харьков, 2006.
6. Buchsbaum D. G., Buchanan R. G., Centor R. M., et al. //Ann

Intern Med— 1991— Vol 115, № 10— P. 774—777.

7. Sober M. L. //Am. J. Psychiat— 1971. —Vol. 127— P. 1653—1658.

8. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы.— СПб., 2005.

9. Минко А. И. и др. // Укр мед. альманах— 2000— Т. 3, № 2 (додаток).— С 96—100.

10. Бобров А. Е., Шурыгин А. Н. // Психологическая диагностика при нервно-психических и психосоматических заболеваниях—Л.. 1985— С. 33—36

11. SchiffE. R, Ozden N. //AlcoholRes Health — 2003— Vol. 27, Ns 3.— P. 232—239.

12. Тарасова О. И., Огурцов П. П., МазурчикН. В., Мусеев В. С. // Клинич. фармакол. и терапия— 2007.— 7! 16, №1.— С 1—5

Поступила 05.05.10.

ALGORITHM FOR DIAGNOSING ALCOHOL ABUSE IN PATIENTS HAVING CHRONIC DISEASES OF UVER

V. M. Mitsura, I. HI. Skvlra

Objective. To develop an algorithm for diagnosing alcohol abuse (AA) in patients having chronic diseases of liver

Material and methods. Two hundred patients with chronic hepatitis and cirrhosis of the liver were examined Screening for AA was performed applying tests CAGE and MAST. The anamnesis and clinical data, the results of the common clinical assays were studied

Results. While performing complex examinations 90 patients having signs of AA wen separated The prognostic value of CAGE (3 or 4 points) for AA diagnosis was the following: sensitivity — 77.1%, specificity — 100%, that of MAST (5 points and more): sensitivity — 71.1%, specificity — 100% The maximal prognostic value in the AA determination were determined to have the following indices: γ -GTP > 3 normis, mean erythrocyte corpuscular volume (MECV) > 94 П, rGTP/ALT > 1 norm, AST/ALT > 1norm, AST > 2 norms When 3, 4, or 5 laboratory criteria are present the AA probability in the patient was very high (sensitivity — 75%, specificity — 89%)

Conclusion. An algorithm for diagnosing alcohol abuse (AA) in patients having chronic diseases of liver that can be applied in gastroenterological and infection clinics of the Republic of Belarus as well as in the ambulatory practice of therapists, gastroenterologists, infectionists was offered The physician having revealed AA in a patient should recommend him to give up alcohol consumption completely and to undergo special treatment. **Key words:** chronic hepatitis, cirtiosis of the liver, alcohol abuse.