

На правах рукописи

Луньков Валерий Дмитриевич

Оптимизация прогноза пациента с алкогольной болезнью печени

14.01.28 – Гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Маевская Марина Викторовна

Официальные оппоненты:

Павлов Александр Игоревич – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации, центр гастроэнтерологии, начальник центра; главный гастроэнтеролог

Гармаш Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С., доцент кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» октября 2021 г в 13.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д.19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Алкогольная болезнь печени (АБП) – клинико-морфологическое понятие, включающее в себя несколько последовательных стадий повреждения печени, развивающихся под влиянием алкоголя. У 20-40% пациентов развивается различной выраженности фиброз печени, а у 8-20% из них – цирроз печени (ЦП), что сопряжено с развитием жизнеугрожающих осложнений (асцит, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, повреждения почек и бактериальные инфекции) и гепатоцеллюлярной карциномы.

Краткосрочный прогноз пациента с АБП определяется функциональным состоянием печени, стадией заболевания и наличием осложнений. Долгосрочный жизненный прогноз зависит прежде всего от приверженности пациента абстиненции.

Краткие психологические консультации (КПК), осуществляемые врачами общей практики, средним медицинским персоналом и врачами-специалистами, зарекомендовали себя как эффективный метод снижения количества употребляемого алкоголя, достижения и поддержания абстиненции. Несмотря на большое количество исследований эффективности КПК, работ, анализирующих целесообразность применения данной методики среди пациентов с АБП крайне мало.

Возможность улучшения долгосрочного жизненного прогноза пациентов с АБП при участии врача-интерниста, увеличение доли пациентов, соблюдающих абстиненцию и длительно поддерживающих ремиссию основного заболевания, определяют актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить эффективность комбинированной соматической и психологической поддержки в улучшении долгосрочного жизненного прогноза пациентов с алкогольной болезнью печени.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ частоты декомпенсации алкогольного цирроза печени среди пациентов группы активного амбулаторного наблюдения и группы контроля;
2. Провести сравнительный анализ динамики прогноза и степени тяжести алкогольной болезни печени среди пациентов группы активного амбулаторного наблюдения и группы контроля;
3. Провести сравнительный анализ частоты достижения и срывов абстиненции среди пациентов группы активного амбулаторного наблюдения и группы контроля;
4. Определить факторы, ассоциированные с достижением и поддержанием абстиненции;
5. Определить приверженность пациентов с алкогольной болезнью печени программе активного амбулаторного наблюдения;
6. Провести сравнительный анализ долгосрочной выживаемости среди пациентов группы активного амбулаторного наблюдения и группы контроля;
7. Определить факторы, ассоциированные с долгосрочной выживаемостью пациентов с алкогольной болезнью печени

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации доказана эффективность комбинированной соматической и психологической поддержки больного алкогольной болезнью печени в улучшении долгосрочного жизненного прогноза, путем повышения приверженности пациента к абстиненции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Основные положения настоящего исследования нашли практическое применение в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им И.М. Сеченова (директор клиники – академик РАН, профессор, д.м.н. Ивашкин В.Т.).

Полученные в ходе настоящего исследования данные могут служить предпосылками для создания и реализации национальной программы по

снижению смертности, обусловленной злоупотреблением алкоголем в Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Программа активного амбулаторного наблюдения, проводимая врачом-интернистом, для пациентов с алкогольной болезнью печени, обладает высокой приверженностью;
2. Частота достижения абстиненции пациентами группы активного амбулаторного наблюдения статистически значимо выше, чем в группе контроля;
3. Частота срывов абстиненции среди пациентов группы активного амбулаторного наблюдения статистически значимо ниже, чем в группе контроля;
4. В группе активного амбулаторного наблюдения отмечается статистически значимое снижение доли пациентов с декомпенсированным циррозом печени и снижение тяжести заболевания на протяжении 24 месяцев наблюдения;
5. Комбинированная психологическая и соматическая поддержка больных алкогольной болезнью печени, оказываемая врачом-интернистом на амбулаторном этапе, является фактором, независимо ассоциированным с достижением и поддержанием устойчивой абстиненции;
6. Комбинированная психологическая и соматическая поддержка больных алкогольной болезнью печени, оказываемая врачом-интернистом на амбулаторном этапе, улучшает долгосрочный прогноз пациентов.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом исследований, длительным сроком наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с

использованием современных методов и статистической обработки полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Основные результаты работы полностью отражены в печати. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в российских журналах, входящих в Перечень рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК.

Материалы диссертации доложены на XXII Ежегодном Международном Конгрессе «Гепатология сегодня» (март 2017), XXIII Ежегодном Международном Конгрессе «Гепатология сегодня» (март 2018), IV Ежегодной конференции «Алкоголь, алкоголизм и последствия» (сентябрь 2016), VI Ежегодной конференции «Алкоголь, алкоголизм и последствия» (сентябрь 2018), Объединенной Европейской Гастроэнтерологической Неделе 2018 (г.Вена, Австрия).

Апробация диссертации была проведена на научной конференции кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 31 августа 2020 года.

Личный вклад в получении результатов

Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, собраны, обобщены и проанализированы результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов. Лично автором осуществлялась программа активного амбулаторного наблюдения (ААН), выполнялись КПК, проводилась статистическая обработка результатов, подготовлены материалы к публикациям.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.28 – гастроэнтерология. Гастроэнтерология – область медицинской науки, занимающаяся изучением заболеваний органов пищеварительной системы. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу,

диагностике, лечению и профилактике гастроэнтерологических заболеваний. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пункту 12.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 научные работы, из них 2 статьи в научных изданиях, входящих в перечень, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации изложены на 136 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 137 источников литературы (9 отечественных и 128 зарубежных авторов). Приложение состоит из 5 вложений. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами, 9 рисунками, 9 диаграммами и 2 фотографиями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Настоящая работа представляет собой проспективное сравнительное клиническое исследование, с группой исторического контроля, проведенное на базе отделения гепатологии УКБ №2 ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (директор клиники - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ивашкин В.Т.). В исследование были включены пациенты с АБП, находившиеся на обследовании и лечении в отделении гепатологии в период 01.09.2015 г по 01.05.2016 г.

Критериями включения в исследование были установленный диагноз АБП, употребление алкоголя в дозе более 20 г/сут для женщин и более 30 г/сут для мужчин (в пересчете на этанол) более 3-х раз в неделю, в течение 6 месяцев и более, прием алкоголя в течение 60 дней до начала исследования, результаты

опроса по шкале AUDIT - более 8 баллов, возраст от 18 лет до 75 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Не включались в исследование пациенты после трансплантации печени и беременные.

Критериями исключения из исследования были печеночная энцефалопатия 3-4 степени по West Haven, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, резистентные к проводимой терапии инфекционные осложнения цирроза печени, новообразования печени и других органов, сочетанные заболевания печени (за исключением неалкогольной жировой болезни печени), тяжелая декомпенсация хронических заболеваний других систем и органов, тяжелые психические заболевания.

В исследование было включено 65 пациентов, соответствовавших критериям включения, из них 29 - в группу ААН и 36 – в контрольную группу.

У всех пациентов была проведена оценка соматического статуса – тяжесть, степень компенсации функции печени, прогноз, наличие проявлений и осложнений основного заболевания с использованием шкалы Child-Pugh, Maddrey и MELD; и оценка психологического статуса с применением шкалы AUDIT, а также подсчет длительности, количества и крепости употребляемого алкоголя.

С пациентами группы ААН, во время госпитализации проводилась беседа об алкоголе по правилам КПК, направленная на отказ от употребления алкоголя и последующий контроль абстиненции амбулаторно посредством очного и дистанционного общения с использованием дневников самоотчета, а также динамический контроль тяжести АБП и степени компенсации заболевания. Продолжительность ААН составляла 1 год, после чего активный контроль прекращался и пациентам было рекомендовано прийти на контрольный осмотр через 1 год (Рисунок 1).

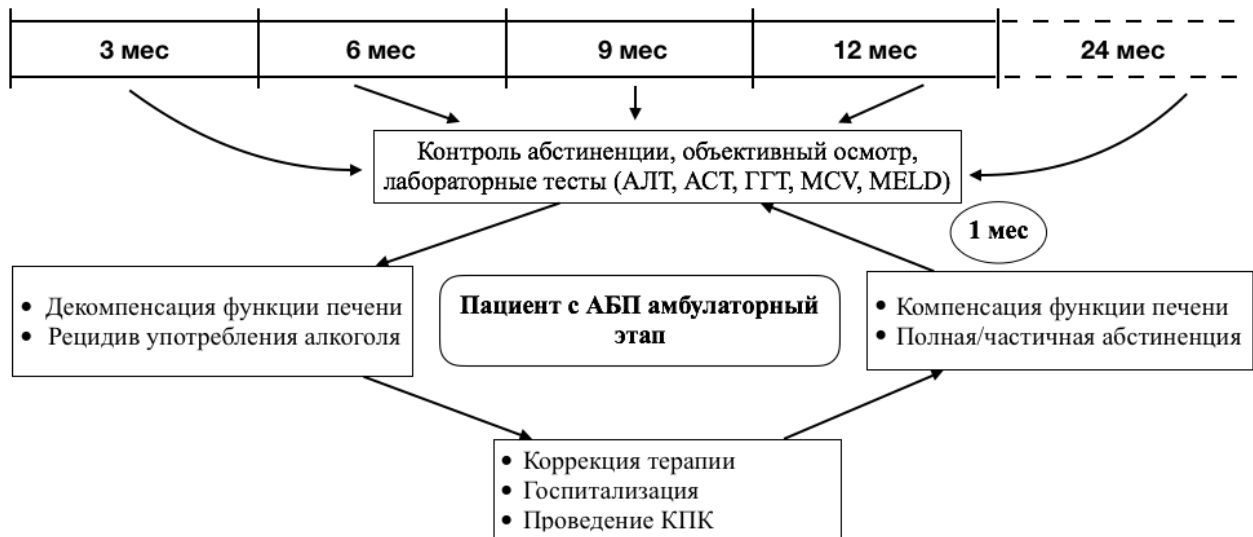


Рисунок 1 – Схема активного амбулаторного наблюдения

Группа контроля была выбрана из базы данных пациентов 2014 – 2015 гг с установленным диагнозом АБП, которые наблюдались в отделении гепатологии УКБ №2 до начала настоящего исследования, к которым ранее не применялась методика наблюдения по программе ААН. Обязательным условием было наличие информации о динамике соматического статуса и статуса абстиненции на протяжении двухлетнего периода.

Пациенты обеих группы сравнивались по исходным характеристикам, приверженности абстиненции, динамике функционального состояния печени и выживаемости. Отдельно оценивалась приверженность пациентов программе ААН.

Статистическая обработка данных была произведена с использованием пакета «SPSS», Ver. 25.0. Сравнение по номинальным признакам проводилось методом χ^2 , по порядковым данным с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для проведения внутригруппового анализа «до» и «после» использовались критерии МакНемара и Уилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для проведения многофакторного анализа использовался метод логистической регрессии с пошаговым включением или исключением переменных. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Майера с определением значимости по критерию Log Rank.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По описанной выше методике в исследование было включено 65 пациентов с АБП: 29 в группу ААН и 36 пациентов в группу контроля.

В Таблице 1 представлена исходная характеристика пациентов в обеих группах.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, на момент включения в исследование

Признак	ААН (n= 29)	Контрольная группа (n= 36)	p
Пол, м/ж, n (%)	19/10 (66/34)	28/8 (78/22)	0,272
Возраст, лет, Me (МКИ)	48 (39,5-58)	45 (39-59)	0,731
ЦП/Гепатит, n (%)	25/4 (86/14)	33/3 (92/8)	0,48
ЦП, n (%)			
• Child-Pugh A	11 (44%)	19 (58%)	0,306
• Child-Pugh B	8 (32%)	6 (18%)	0,223
• Child-Pugh C	6 (24%)	8 (24%)	0,983
• Child-Pugh B+C	14 (56%)	14 (43%)	0,306
ВРВП, n (%)			
• 1 ст	6 (21%)	7 (19%)	0,901
• 2 ст	16 (55%)	12 (34%)	0,077
• 3 ст	2 (7%)	7 (19%)	0,145
Асцит, n (%)			
• 1 ст	7 (24%)	3 (8%)	0,079
• 2 ст	8 (28%)	5 (14%)	0,170
• 3 ст	4 (14%)	6 (17%)	1,000
Желтуха, n (%)	13 (45%)	10 (28%)	0,153
Энцефалопатия (1-2 стадии по West Haven), n (%)	6 (21%)	7 (20%)	0,901
ОПП (ГРС 1), n (%)	0	1 (3%)	0,366
ГРС 2, n (%)	0	1 (3%)	0,366
Инфекц. осложнения, n (%)	4 (14%)	4 (11%)	0,744
Maddrey, баллы, Me (МКИ)	53 (27,5-69)	35 (23-55)	0,103
Maddrey >32, n (%)	21 (72%)	21 (58%)	0,238
MELD, баллы, Me (МКИ)	15 (13-18,5)	13 (11-17,5)	0,128
MELD >21, n (%)	5 (17%)	6 (17%)	0,951
MELD>21 + Maddrey>32, n (%)	5 (17%)	4 (11%)	0,477

AUDIT, баллы, Me (МКИ)	16 (13-21)	17 (14-22)	0,596
СтД _{нед} , Me (МКИ)	33 (22-48,5)	45,5 (21-60)	0,401
Крепость алкоголя, %об, Me (мин-макс)	40 (5-40)	40 (5-40)	0,537
Продолжительность употребления алкоголя, лет, Me (МКИ)	7 (5-10)	10 (5,5-15)	0,239

Пациенты в сравниваемых группах, статистически значимо не отличались по основным характеристикам, поэтому мы можем сделать вывод о правомочности сравнения данных групп между собой.

Приверженности пациентов программе ААН

Через 1 месяц на повторный прием пришли 76% пациентов, через 3 месяца – 85%, через 6 месяцев – 88%, через 9 месяцев – 72%, через 12 месяцев – 100% (Диаграмма 1). Таким образом, приверженность пациентов программе ААН в нашем исследовании можно считать высокой. Это может быть связано с небольшой выборкой пациентов и фактом наличия соматической патологии, что является значимым психологическим стимулом обращения за помощью.

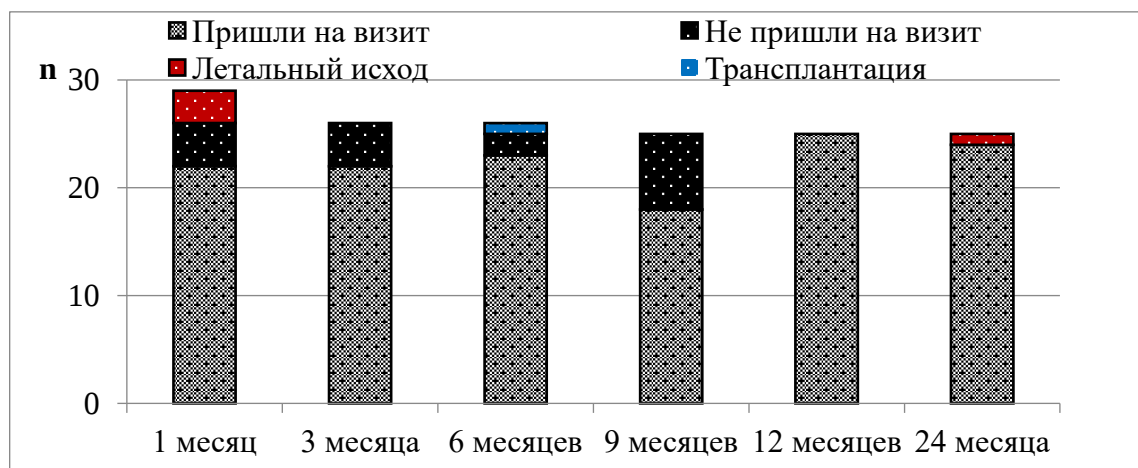


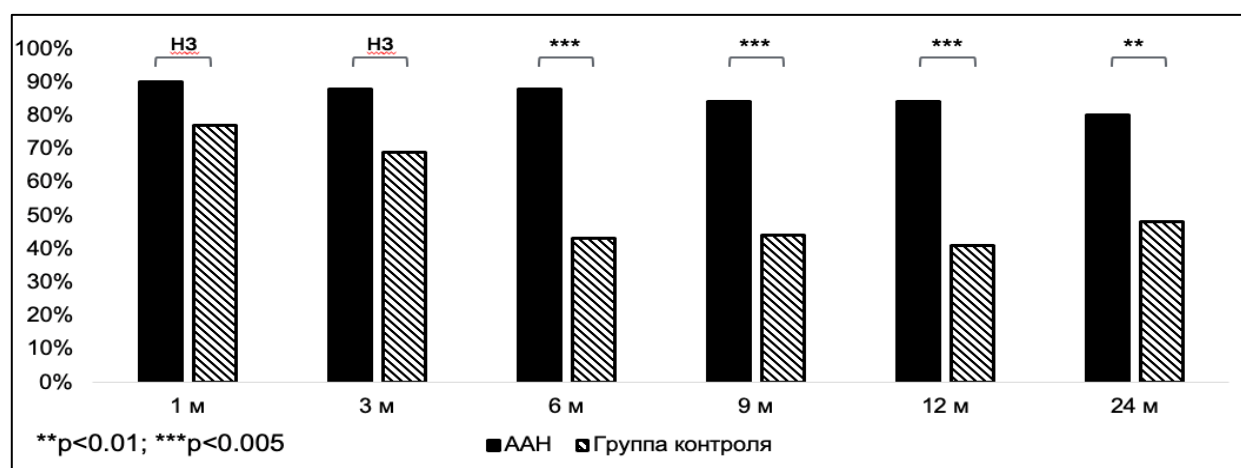
Диаграмма 1 – Повторные визиты пациентов к врачу в группе активного амбулаторного наблюдения

Приверженности пациентов абстиненции

При сравнительном анализе частоты достижения абстиненции между двумя группами, получены статистически значимые отличия по приверженности абстиненции через 6, 9, 12 и 24 месяцев с момента включения в исследования

($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,017$ соответственно; Критерий χ^2 ; Диаграмма 2). Таким образом, мы можем сделать следующие выводы: КПК повышают приверженность пациентов абстиненции; эффективность КПК необходимо оценивать не ранее чем через 6 месяцев после начала работы с пациентом и полная абстиненция в течение 6 месяцев сохраняется в течение года после окончания психологической поддержки. Последний вывод согласуется с доминирующей концепцией необходимости 6-ти месячной абстиненцией пациентов с АБП перед трансплантацией печени.

Высокая частота абстиненции в обеих группах в первые 3 месяца после алкоголь-индуцированной госпитализации может быть связана, по нашему мнению, с близостью недавнего эпизода декомпенсации.



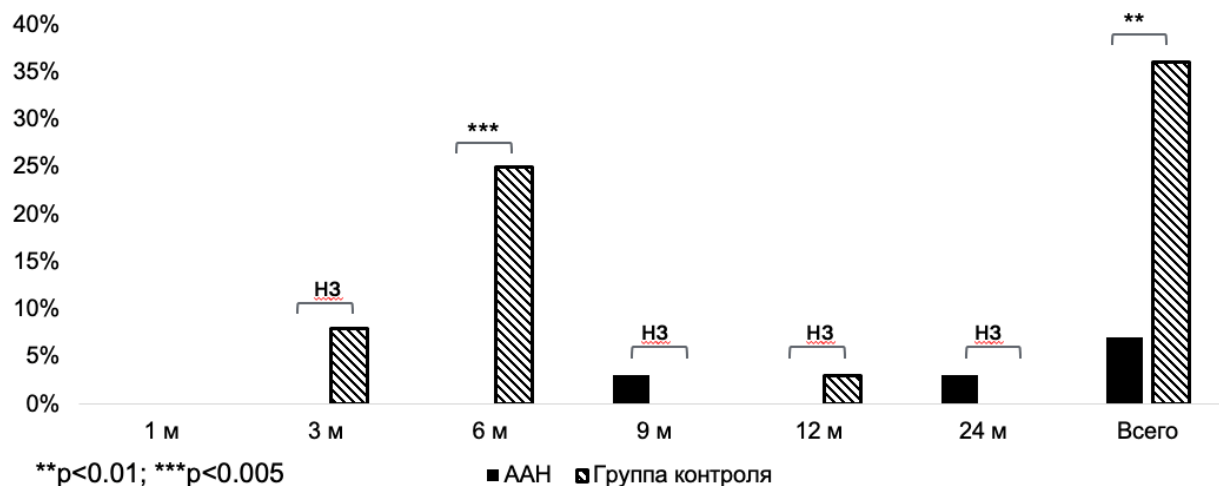
нз – статистически незначимые отличия.

Диаграмма 2 – Сравнительный анализ приверженности пациентов абстиненции

Среди пациентов группы ААН, не достигли полной абстиненции 3 (12%) пациента, у 2 (8%) произошел срыв абстиненции, который привел к декомпенсации функции печени и летальному исходу у 1 из пациентов.

В группе контроля 8 (22%) пациентов не соблюдали полную абстиненцию после выписки. У 13 (36%) пациентов произошел срыв после кратковременной абстиненции, что статистически значимо отличалось от количества срывов в

группе ААН через 6 месяцев и в целом за весь период наблюдения ($p=0,004$, $p=0,005$ соответственно; Критерий χ^2 ; Диаграмма 3).



H3 – статистически незначимые отличия.

Диаграмма 3 – Сравнительная характеристика срывов абстиненции

Таким образом, статистически значимая разница между сравниваемыми группами по приверженности абстиненции через 6 месяцев, обусловлена, прежде всего, более высокой частотой срывов абстиненции в группе контроля.

С целью выявления показателей, ассоциированных с достижением и поддержанием абстиненции на протяжении двухлетнего периода, проведен однофакторный анализ (Таблица 2).

Таблица 2 – Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с достижением абстиненции в течение всего периода наблюдения (24 месяца)

Показатель	Абстиненция		p
	Не достигнута	Достигнута	
Мужской пол, n (%)	22 (47)	25 (53)	0,07
Возраст, Me (МКИ)	48 (39-60)	44 (39-56)	0,220
Продолжительность злоупотребления алкоголем, лет, Me (МКИ)	10 (6,5-15)	8 (5-10)	0,181
СтД _{нед} , Me (МКИ)	37 (23-54)	34 (21-54)	0,678
ААН, n (%)	5 (17)	24 (83)	0,001
AUDIT, Me (МКИ)	17 (15-24)	16 (13-21)	0,340
Child-Pugh B+C, n (%)	11 (39)	17 (61)	0,837
MELD, Me (МКИ)	13 (11-17)	15 (12-20)	0,078

Таким образом, единственным фактором, статистически значимо ассоциированным с достижением и поддержанием полной абстиненции на протяжении 24 месяцев, была программа ААН ($p=0,001$, Критерий χ^2).

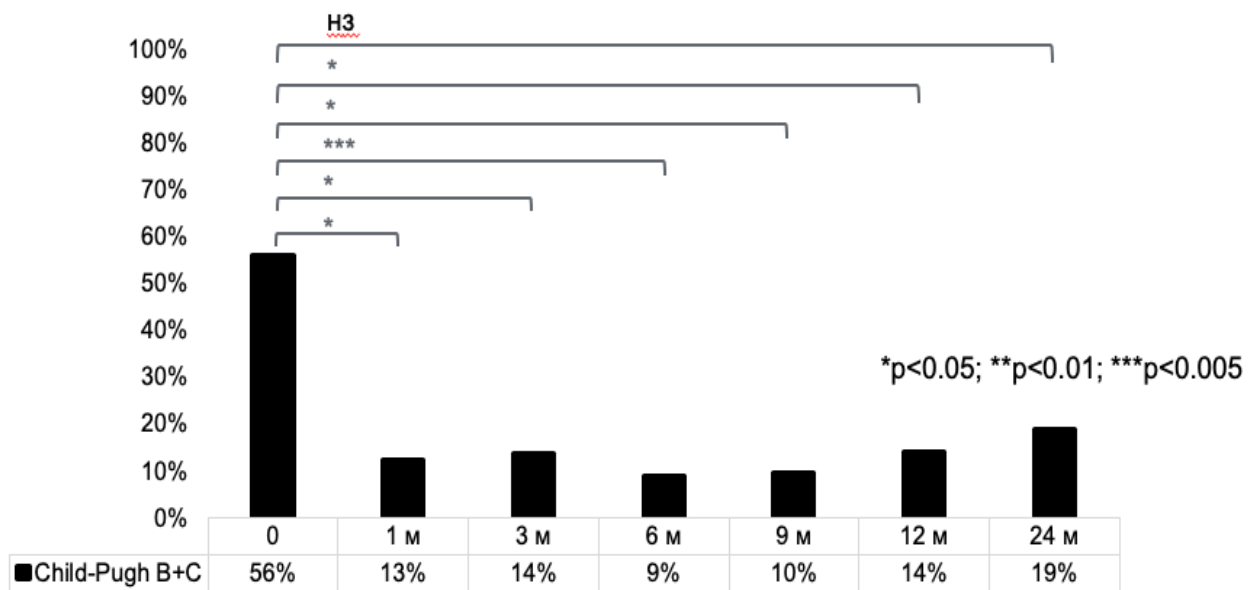
Анализа факторов, ассоциированных с высокой частотой срывов абстиненции, позволил установить наличие положительной корреляционной связи с суммой баллов по шкале AUDIT ($p=0,007$), фактом дЦП ($p=0,009$) и отсутствие программы ААН после выписки ($p=0,005$). При проведении многофакторного анализа выявлено, что только наличие дЦП и отсутствие программы ААН являются независимыми факторами риска срыва абстиненции на протяжении 24 месяцев: ОР дЦП: 10,72 [95% ДИ 2,17-52,81], $p=0,004$; ОР отсутствие ААН: 0,8 [95% ДИ 0,14-0,479], $p=0,006$. Таким образом, группой риска срыва абстиненции на протяжении 2-х лет после алкоголь-индуцированной госпитализации являются пациенты с высоким результатом по шкале AUDIT, пациенты с дЦП и пациенты без комбинированной психологической и соматической поддержки (Таблица 3).

Таблица 3 – Однофакторный анализ показателей, ассоциированных со срывом абстиненции в течение всего периода наблюдения (24 месяца)

Показатель	Срыв абстиненции (n=15)		p
	Не произошел	Произошел	
Мужской пол, n (%)	34 (72,4)	13 (27,6)	0,156
Возраст, Ме (МКИ)	45 (40-57)	46 (39-60)	0,876
Продолжительность злоупотребления алкоголем, лет, Ме (МКИ)	10 (5-10)	10 (7-15)	0,317
СтД _{нед} , Ме (МКИ)	31 (21-52)	54 (34-62)	0,057
ААН, n (%)	27 (93,2)	2 (6,8)	0,005
AUDIT, Ме (МКИ)	16 (13-20)	20 (17-24)	0,007
Child-Pugh B+C, n (%)	17 (61)	11 (39)	0,009
MELD, Ме (МКИ)	14 (12-17)	14 (11-18)	0,950

Характеристика пациентов по функциональному состоянию печени

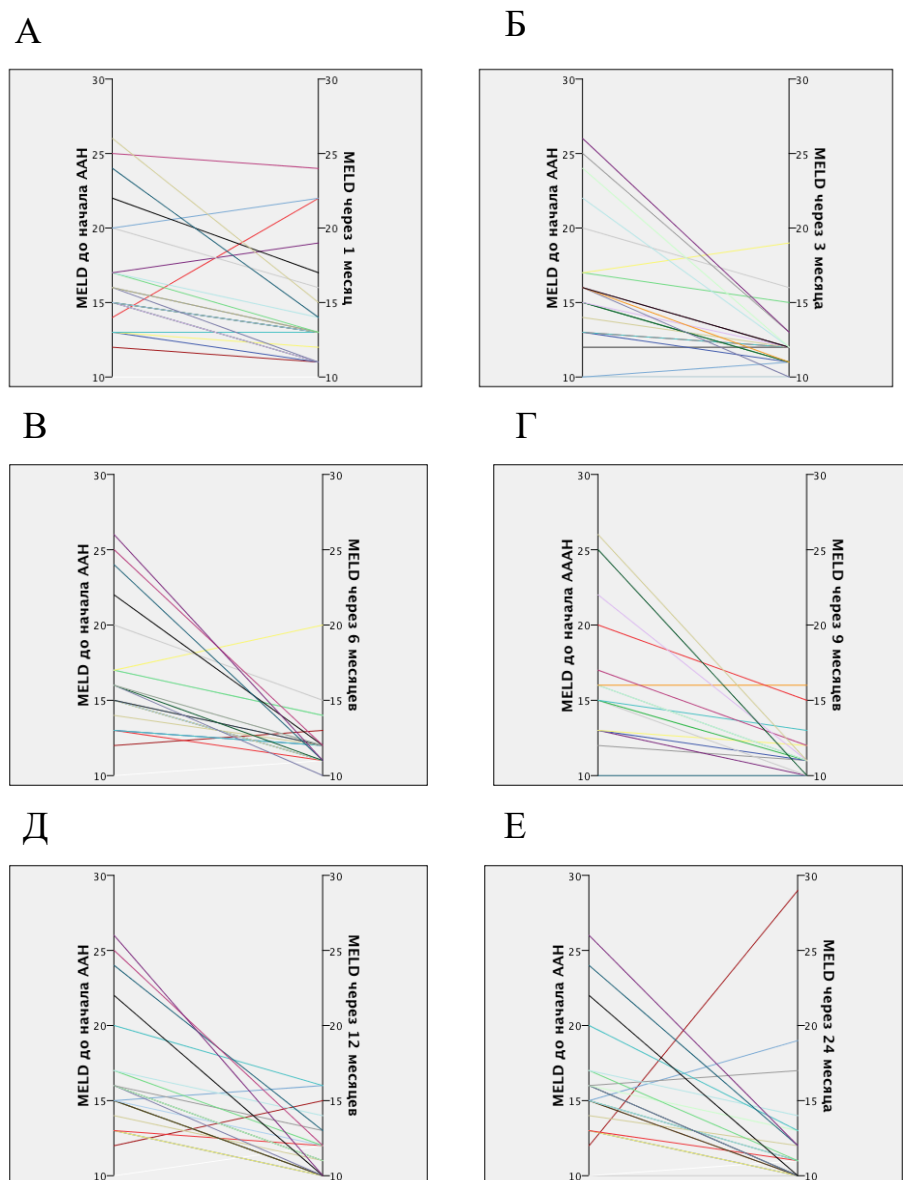
При сравнении доли пациентов с дЦП до и после включения в программу ААН, получена статистически значимая разница между этими показателями через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после алкоголь-индуцированной госпитализации ($p=0,002$, $p=0,021$, $p=0,004$, $p=0,021$, $p=0,016$, $p=0,07$ соответственно; критерий МакНемара). Однако не получено статистически значимого различия через 24 месяца по сравнению с исходным показателем (19% против 56%, Диаграмма 4).



нз – статистически незначимое отличие.

Диаграмма 4 – Внутригрупповой анализ функционального состояния печени пациентов группы активного амбулаторного наблюдения

По результатам внутригруппового анализа динамики баллов по шкале MELD, в группе ААН выявлено статистически значимое снижение медианы баллов по шкале MELD через 1, 3, 6, 9, 12 и 24 месяца по сравнению с исходным значением ($p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$ соответственно; Критерий Уилкоксона, Диаграмма 5).



А – 1 месяц; Б – 3 месяца; В – 6 месяцев; Г – 9 месяцев; Д – 12 месяцев; Е – 24 месяца.

Диаграмма 5 – Динамика баллов по шкале MELD у пациентов группы активного амбулаторного наблюдения

В группе контроля статистически значимых различий доли пациентов с дЦП на момент включения и через 12 и 24 месяца не обнаружено (42% против 56%, $p=0,18$ – через 12 месяцев и 42% против 52%, $p=0,109$ – через 24 месяца, Диаграмма 6).

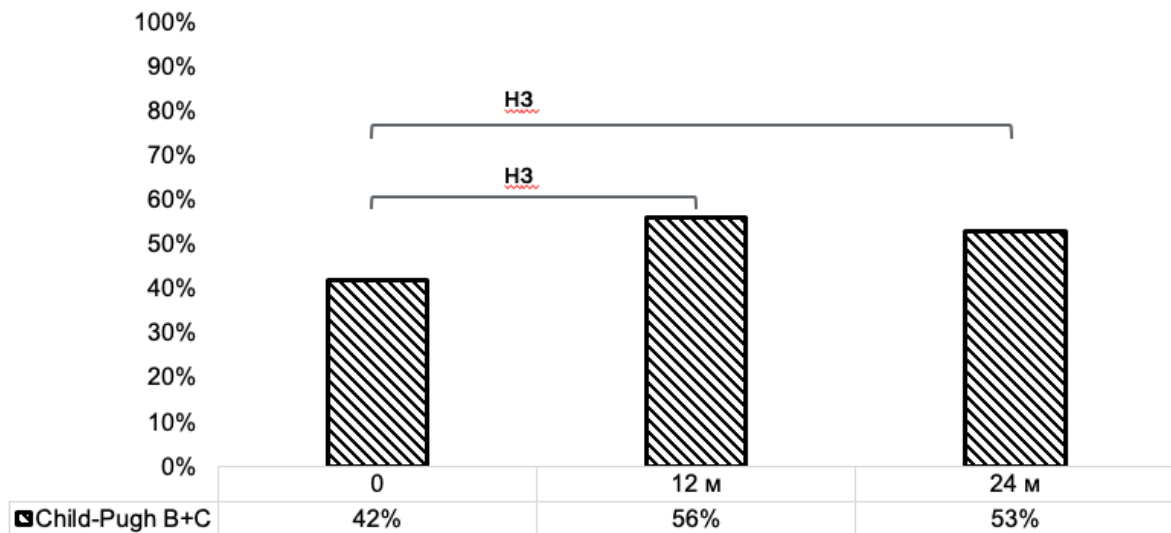
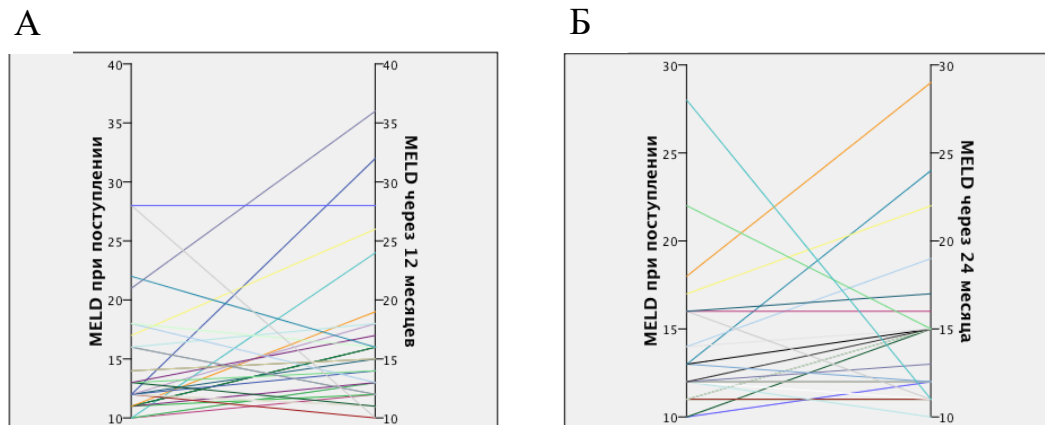


Диаграмма 6 – Внутригрупповой анализ функционального состояния печени пациентов группы контроля

Динамика медиан баллов по шкале MELD также статистически значимо не отличались: 13 (11,75-17,25) против 14 (11,75-17,25) - через 12 месяцев ($p = 0,316$) и против 13 (11-15) - через 24 месяца ($p = 0,474$), Критерий Уилкоксона (Диаграмма 7).

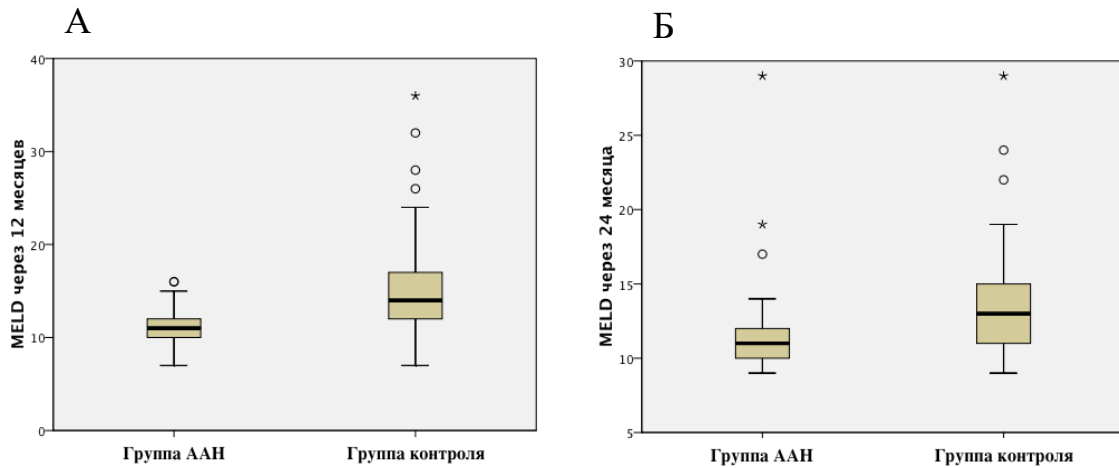


А – 12 месяцев; Б - 24 месяца.

Диаграмма 7 - Динамика баллов по шкале MELD у пациентов группы контроля

Сравнительный анализ медиан баллов по шкале MELD между группой ААН и группой контроля, выявил статистически значимые отличия данного показателя через 12 и 24 месяца ($p=0,01$ и $p=0,009$, соответственно, Критерий Манн-Уитни). Через 12 месяцев медиана MELD в группе ААН была 11 (10-12,5) баллов, а в

группе ААН и 14 (11,75-17,25) баллов. Через 24 месяца медиана MELD в группе ААН была 11 (10-12,5) баллов, в контрольной группе - 13 (11-15) баллов (Диаграмма 8).



А – сравнение Ме по шкале MELD через 12 месяцев; Б – сравнение Ме по шкале MELD через 24 месяца.

Диаграмма 8 – Сравнительная характеристика медианы по шкале MELD между группой ААН и группой контроля

Доля пациентов с дЦП через 12 и 24 месяцев была статистически значимое ниже в группе ААН чем в группе контроля. В связи с декомпенсацией функции печени через 12 месяцев было госпитализировано 3 (14,2%) пациента из группы ААН и 18 (56%) пациентов группы контроля ($p=0,002$, Критерий Критерий χ^2). Через 24 месяца после включения декомпенсации функции печени произошла у 4 (19%) пациентов группы ААН и у 13 (52%) из группы контроля ($p=0,021$, Критерий Критерий χ^2).

Поскольку в исследуемой группе больных наблюдалась более высокая частота достижения и поддержания абстиненции и единственным фактором, отличающим эту группу больных от группы контроля, была программа ААН, мы можем сделать вывод о решающем вкладе данной программы в снижение частоты декомпенсации ЦП и тяжести заболевания.

Среди всех пациентов, включенных в исследование, за двухлетний период наблюдения умерло 14 больных. В группе ААН - четыре летальных исхода, три из которых произошли в течение первого месяца после выписки и один на 12 месяц программы ААН. В контрольной группе - десять летальных исходов, один из которых произошел в течение первого месяца после алкоголь-индуцированной госпитализации, один – через 6 месяцев, пять пациентов умерло через год и три – в течение второго года наблюдения (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ числа летальных исходов пациентов группы ААН и группы контроля

Месяц исследования	1	3	6	9	12	24	Всего
ААН, n	3	0	0	0	1	0	4
Контроль, n	1	0	1	0	5	3	10
p	0,207	-	0,385	-	0,045	0,317	0,173

При сравнении двух групп по показателям выживаемости, статистически значимое различие между группами наблюдалось только между 6 и 12 месяцем наблюдения ($p=0,045$, критерий χ^2). Показатели выживаемости между другими контрольными точками и в целом за 24 месяца статистически значимо не отличались.

Анализ истории болезней пациентов, которые умерли в течение первых 3-х месяцев после включения в исследование, показал, что все они относились к группе больных с алкогольным гепатитом тяжелого течения (MELD >21).

В соответствии с задачами настоящего исследования, отдельно был проведен анализ выживаемости в долгосрочном периоде наблюдения (Диаграмма 9).

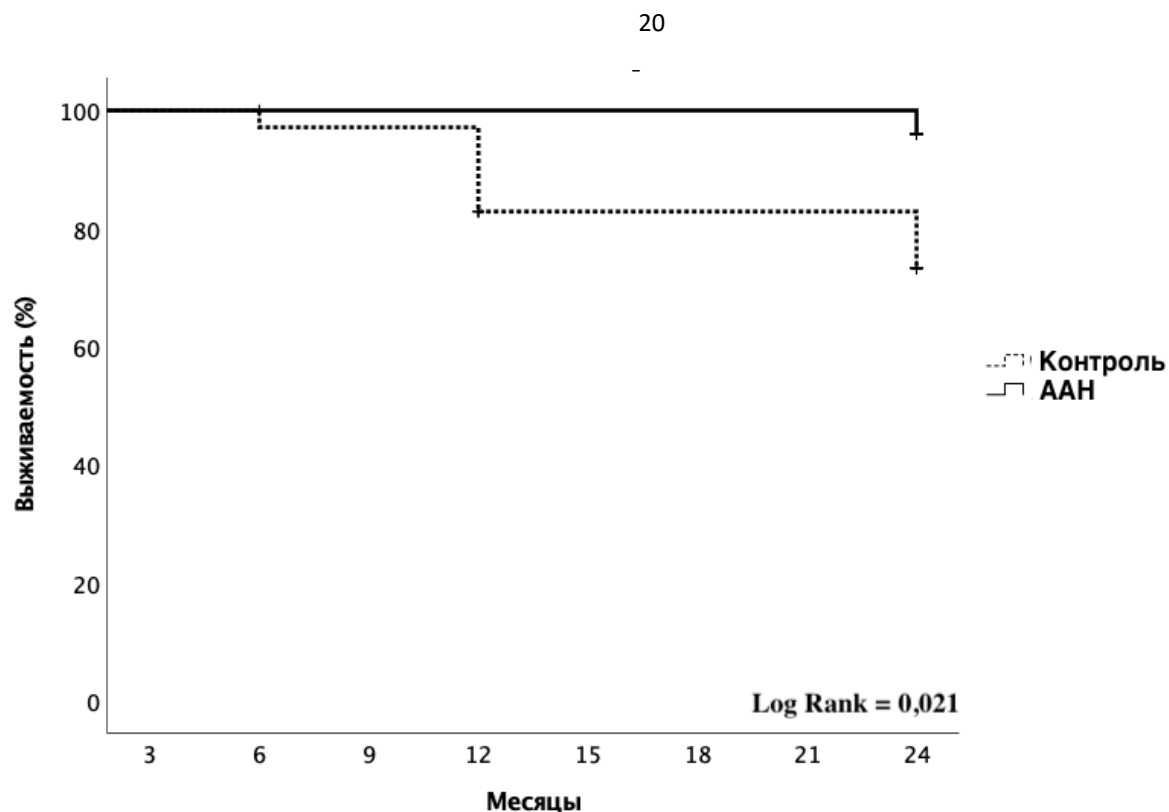


Диаграмма 9 – Выживаемость пациентов с алкогольной болезнью печени в долгосрочном периоде

При сравнении числа летальных исходов в группе ААН и группе контроля получены статистически значимые отличия через 12 месяцев после включения в исследования и в целом за двухлетний период наблюдения ($p=0,04$ и $p=0,02$, соответственно; Критерий χ^2 ; Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительный анализ числа летальных исходов пациентов группы ААН и группы контроля в долгосрочном периоде

Месяц исследования	6	9	12	24	Всего
ААН, n	0	0	0	1	1
Контроль, n	1	0	5	3	9
p, Критерий χ^2	0,385	-	0,045	0,317	0,023

Таким образом, по результатам проведенного анализа, получено статистически значимое отличие между группой ААН и группой контроля по показателям долгосрочной выживаемости.

Таблица 6 – Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с выживаемостью пациентов с АБП в долгосрочном периоде

Показатель	Летальный исход		p
	нет	да	
Мужской пол, n (%)	33 (57)	10 (43)	0,026
Возраст, Me (МКИ)	44 (39-58)	48 (41-59)	0,558
Продолжительность злоупотребления алкоголем, лет, Me (МКИ)	10 (5-10)	9 (6-13)	0,827
СтДнед, Me (МКИ)	29 (20-47)	54 (47-78)	0,001
Отсутствие абстиненции, n (%)	10 (91)	1 (9)	0,673
Срыв абстиненции, n (%)	8 (53)	7 (47)	0,001
Активное амбулаторное наблюдение, n (%)	25 (96)	1 (4)	0,034
AUDIT, Me (МКИ)	16 (13-20)	20 (17-24)	0,023
Child-Pugh B+C, n (%)	15 (63)	9 (37)	0,001
MELD, Me (МКИ)	14 (12-17)	13 (12-20)	0,860

По результатам однофакторного анализа выживаемости, факторами, статистически значимо ассоциированными с летальным исходом в долгосрочном периоде, были: мужской пол ($p=0,026$ точный критерий Фишера), количество СтД в неделю ($p=0,001$, Критерий Манна-Уитни), срыв абстиненции ($p=0,001$, точный критерий Фишера), отсутствие ААН ($p=0,034$ точный критерий Фишера), декомпенсация функции печени ($p=0,001$, точный критерий Фишера).

По результатам многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением переменных, ассоциированных с летальным исходом, единственным параметром, независимо ассоциированным с летальным исходом в долгосрочном периоде, было отсутствие программы ААН (ОР ААН: 0,026 [95% ДИ 0,001-0,618]; $p=0,024$).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с алкогольной болезнью печени наблюдается высокая приверженность программе активного амбулаторного наблюдения: 76% (n=22) через 1 месяц, 85% (n=22) через 3 месяца, 92% (n=24) через 6 месяцев, 72% (n=18) через 9 месяцев, 100% (n=25) через 12 месяцев.

2. У пациентов группы активного амбулаторного наблюдения частота достижения абстиненции статистически значимо выше через 6, 9, 12 и 24 месяцев после декомпенсации функции печени, вызванной употреблением алкоголя в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,017$ соответственно; Критерий χ^2).

3. Частота срывов абстиненции у пациентов группы активного амбулаторного наблюдения статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p = 0,005$ Критерий χ^2).

4. Пациенты группы активного амбулаторного наблюдения статистически значимо дольше сохраняют компенсацию функции печени в сравнении с пациентами группы контроля (период – 12 месяцев, $p = 0,002$). Медиана баллов по шкале MELD в группе активного амбулаторного наблюдения через 12 месяцев составила 11 (10-12,5) баллов, а в контрольной группе - 14 (11,75-17,25) баллов ($p = 0,001$). Медиана баллов по шкале MELD в группе активного амбулаторного наблюдения через 24 месяца составила 11 (10-12,5) баллов, а в контрольной группе - 13 (11-15) баллов ($p = 0,009$).

5. Долгосрочная выживаемость пациентов с алкогольной болезнью печени статистически значимо выше в группе активного амбулаторного наблюдения, чем в группе контроля через 12 месяцев ($p = 0,045$) и в течение всего периода наблюдения ($p = 0,023$).

6. Метод активного амбулаторно наблюдения служит независимым фактором лучшей выживаемости пациентов с алкогольной болезнью печени в долгосрочном периоде (ОР: 0,026 [95% ДИ 0,001-0,618]; $p = 0,024$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендовано применение программы ААН в лечении пациентов с АБП, так как это приводит к повышению приверженности пациентов абстиненции, снижению частоты срывов, улучшению функции печени и повышению долгосрочной выживаемости.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О., **Луньков В.Д.** Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2016. – Том 26. – №4. – С. 24-35.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., **Луньков В.Д.**, Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2017. – Том 27. – №6. – С. 20-40.
3. **Луньков В.Д.**, Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Роль кратких психологических консультаций в достижении и поддержании абстиненции у пациентов с алкогольной болезнью печени. // Медицинский Совет. – 2019. – №21. – С. 182-188.
4. **Луньков В.Д.**, Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Оптимизация долгосрочного прогноза пациентов с алкогольной болезнью печени. // Медицинский Совет. – 2019. – №21. – С. 176-181.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААН – активное амбулаторное наблюдение

АБП – алкогольная болезнь печени

ДИ – доверительный интервал

КПК – краткая психологическая консультация

Me – медиана

МКИ – межквартильный интервал

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

СтД – стандартная доза

ЦП – цирроз печени

AUDIT - alcohol use disorders identification test, тест на выявление расстройства употребления алкоголя

AUDIT-C - alcohol use disorders identification test – consumption, тест на выявление расстройства употребления алкоголя укороченный вариант

CAGE - Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener, скрининговый тест на диагностику алкогольной и/или наркотической зависимости

DF – дискриминантная функция (индекс Maddrey)

p – статистическая значимость