

Принципы лечения различных форм алкогольной болезни печени

К.Л. Райхельсон, Э.А. Кондрашина, Е.В. Пазенко[✉]

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В обзоре рассмотрены принципы лечения различных форм алкогольной болезни печени с точки зрения доказательной базы и клинических рекомендаций. Основной терапией тяжелого алкогольного гепатита являются системные глюкокортикостероиды. Их влияние на выживаемость увеличивается при добавлении антиоксидантов (N-ацетилцистеина, адemetионина). Доказано влияние адemetионина на продолжительность жизни пациентов с алкогольным циррозом классов А и В по Чайлд–Пью. Лечение легких форм алкогольной болезни печени недостаточно разработано, доказательная база у большинства используемых препаратов скромна.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, алкогольный гепатит, цирроз печени, глюкокортикостероиды, адemetионин, N-ацетилцистеин

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Принципы лечения различных форм алкогольной болезни печени. Терапевтический архив. 2023;95(2):187–192. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202071

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Principles of treatment of different forms of alcoholic liver disease: A review

Karina L. Raikhelson, Elina A. Kondrashina, Ekaterina V. Pazenko[✉]

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The review considers the principles of treatment of various forms of alcoholic liver disease from the point of view of the evidence base and clinical recommendations. The main therapy for severe alcoholic hepatitis is systemic glucocorticosteroids, their effect on survival is increased by the addition of antioxidants (N-acetylcysteine, ademetionine). The effect of ademetionine on the life expectancy of patients with alcoholic cirrhosis of Child–Pugh class A and B has been proven. The treatment of patients with mild forms of alcoholic liver disease is not well developed, and the evidence base for most of the drugs used is modest.

Keywords: alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis, liver cirrhosis, glucocorticosteroids, ademetionine, N-acetylcysteine

For citation: Raikhelson KL, Kondrashina EA, Pazenko EV. Principles of treatment of different forms of alcoholic liver disease: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(2):187–192. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202071

Введение

Под алкогольной болезнью печени (АБП) подразумевают повреждение паренхимы печени вследствие потребления этанола, которое проявляется четырьмя основными формами: стеатозом, алкогольным гепатитом (АГ), фиброзом и/или циррозом печени [1]. Данные по распространенности АБП как для России, так и для других стран мира ограничены, что частично обусловлено редкими обращениями за медицинской помощью лиц, злоупотребляющих алкоголем, на ранних стадиях АБП [2].

Как правило, эпидемиологические оценки основаны на распространенности избыточного потребления алкоголя. По статистике Всемирной организации здравоохранения, в мире смертность от причин, связанных с алкоголем, составляет около 5% в общей структуре, 14% регистрируют в возрастной группе от 20 до 39 лет [3]. В 2016 г. в мире зарегистрировано 39 случаев смерти на 100 тыс. населения по причинам, связанным с алкоголем [4], а число лет жизни,

потерянных в связи с болезнью (Disability-Adjusted Life Years), – 21,45 млн [5]. При этом пандемия новой коронавирусной инфекции могла значительно осложнить ситуацию: так, с 2019 по 2020 г. только в США смертность от причин, связанных с алкоголем, повысилась на 25,5% [6]. В России расстройствами, ассоциированными с потреблением алкоголя, страдают около 3% населения, и до 22% смертей вызвано причинами, связанными с приемом алкоголя [7]. Для России число лет жизни, потерянных в связи с болезнью, в 2016 г. превышало 421 на 100 тыс. населения, похожие показатели зарегистрированы для стран Восточной Европы, Казахстана, Монголии и отдельных государств Южной Америки и Европы [5].

Учитывая крайне высокое социальное бремя АБП и злоупотребление алкоголем, методы терапии, направленные на повышение продолжительности и качества жизни, а также сохранение трудоспособности, имеют важное значение как для пациента, так и для здравоохранения в целом.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пазенко Екатерина Владимировна – мл. науч. сотр. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. E-mail: kaboi@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7590-8932

Райхельсон Карина Леонидовна – д-р мед. наук, проф. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. E-mail: kraikhelson@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8821-6142

Кондрашина Элина Александровна – канд. мед. наук, доц. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. E-mail: elalkon@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0142-0264

[✉]Ekaterina V. Pazenko. E-mail: kaboi@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7590-8932

Karina L. Raikhelson. ORCID: 0000-0002-8821-6142

Elina A. Kondrashina. ORCID: 0000-0002-0142-0264

Таблица 1. Прогностические модели для оценки тяжести АГ и принятия решения о терапии**Table 1. Predictive models used to assess the severity of alcoholic hepatitis and make treatment decisions**

Название	Возраст	Показатели (факторы риска неблагоприятного исхода)					Высокий риск летальности (критерий тяжести АГ)
		Функция печени			Функция почек	Воспаление	
		билирубин	альбумин	протромбин/ международное нормализованное отношение	креатинин	лейкоциты	
mDF	-	+	-	+	-	-	≥32
MELD	-	+	-	+	+	-	≥18
GASH	+	+	-	+	+	+	≥8
ABIC	+	+	+	+	+	-	>9 – высокий, 6,71–9 – промежуточный
Lille	+	+(1 и 7-й день)	+	+	+	-	≥0,45 – отсутствие ответа на терапию

Примечание. Модель ABIC (age-bilirubin-international normalized ratio-creatinine – возраст-билирубин-международное нормализованное отношение-креатинин).

В статье мы рассмотрели существующие подходы к лечению АБП. При этом тактика ведения различается в зависимости от формы и тяжести заболевания. В целях дифференциации лечения следует выделить несколько состояний, требующих принципиально разных лечебных тактик: тяжелый АГ, компенсированная продвинутая хроническая болезнь печени, декомпенсированный алкогольный цирроз печени, относительно легкие формы АБП (алкогольный стеатоз и стеатогепатит).

Алкогольный гепатит

АГ (в российской литературе принято называть острым АГ) – состояние, которое характеризуется неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью [1, 8]. Его определение и критерии диагностики усовершенствованы Национальным институтом изучения злоупотребления алкоголем и алкоголизма (National institute on alcohol abuse and alcoholism) в 2016 г. [8], и именно они указаны в клинических рекомендациях большинства стран [9–12]. АГ называют клиническую форму АБП с быстро развивающейся желтухой и повышением сывороточного уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), возникающими на фоне тяжелого злоупотребления алкоголем [8].

Критерии диагностики АГ [8]:

- появление желтухи в течение 8 нед после злоупотребления алкоголем;
- суточное потребление этанола более 40 г для женщин или 60 г для мужчин в течение 6 мес и больше, воздержание от приема алкоголя менее 60 дней до появления желтухи;
- уровень АСТ > 50 МЕ/л, активность АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ) не менее 400 МЕ/л, соотношение АСТ/АЛТ > 1,5;
- уровень сывороточного общего билирубина выше 50 мкмоль/л;
- подтверждение острого стеатогепатита гистологическим исследованием ткани печени.

В принятых в настоящее время в Российской Федерации клинических рекомендациях [1] отсутствует основополагающий критерий этого состояния (желтуха), острый АГ диагностируется по повышению печеночных трансаминаз и требует верификации методом биопсии печени. К его дополнительным признакам относят возможный нейтро-

фильный лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов и уровня сывороточного иммуноглобулина А.

Интенсивные подходы к терапии АБП рекомендованы для пациентов с тяжелым АГ и высоким риском летального исхода (табл. 1). Для этого разработаны прогностические шкалы и модели, чувствительность и специфичность которых в целом сопоставима [13]. Они включают в себя в различных сочетаниях показатели функции печени (билирубин, протромбин/международное нормализованное отношение, альбумин), функции почек (креатинин), некоторые другие (лейкоциты, возраст). Особняком стоит среди них модель Лилля (Lille), которая учитывает 7-дневную динамику уровня билирубина и позволяет оценивать ответ на терапию [14]. Тяжелым АГ считают заболевание с высоким риском летальности: показатели по дискриминантной функции Мэддри (mDF) 32 и больше, модели оценки терминальных заболеваний печени (Model For End-Stage Liver Disease – MELD) 18 или больше и/или по Шкале оценки АГ Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Scale – GASH) 8 или больше [1]. В отсутствие лечения месячная выживаемость пациентов с mDF ≥ 32 составляет 50–85%, а пациентов с mDF < 32 – менее 10% [15–17].

Именно на основании прогноза принимается решение о назначении пациентам с АГ глюкокортикостероидов (ГКС); рис. 1.

ГКС как препараты, способные воздействовать на «цитокиновый взрыв», являются основным инструментом лечения пациентов с тяжелым АГ и входят в клинические рекомендации всех ведущих гепатологических ассоциаций, в том числе и в российские [1, 9–12]. Назначают преднизолон в дозе 40 мг/сут или метилпреднизолон в дозе 32 мг/сут внутрь на 28 дней.

Наиболее убедительные доказательства позитивного влияния ГКС на краткосрочную выживаемость при АГ получены М. Thursz и соавт. (2015 г.) [15] в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ). Назначение преднизолона ассоциировалось со снижением смертности на 28-й день, хотя и не влияло на нее в дальнейшем (на 90-й день и через 1 год). Выживаемость увеличивалась, несмотря на то что применение ГКС ассоциировано с повышением риска серьезных инфекций (13% пациентов, получавших преднизолон, по сравнению с 7% не принимавшими его; $p=0,002$).

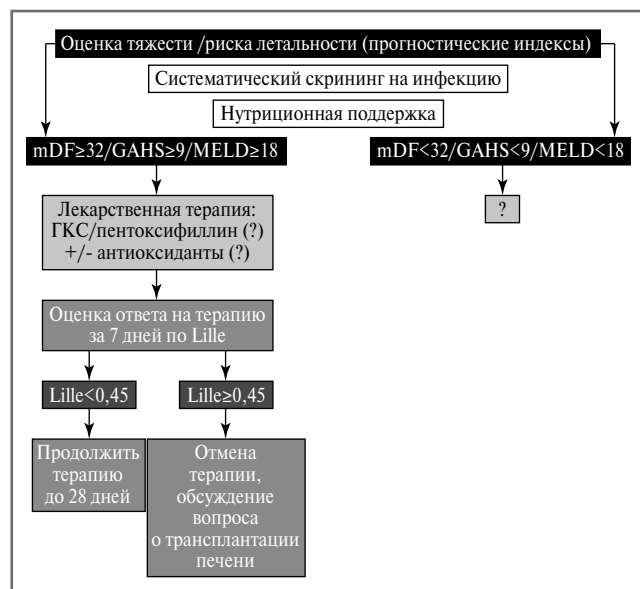


Рис. 1. Схема принятия решений для пациентов с острым АГ.
Fig. 1. Decision tree for patients with acute alcoholic hepatitis.

Р. Mathurin и соавт. (2011 г.) [16] провели метаанализ индивидуальных данных пациентов в 5 РКИ, где оценивали влияние кортикостероидов на краткосрочную выживаемость при тяжелом АГ ($mDF \geq 32$) или энцефалопатии по сравнению с плацебо (3 исследования) или терапией антиоксидантами. Выживаемость в течение 28 дней при терапии ГКС выше (80% по сравнению с 66% при использовании плацебо или антиоксидантов, $p < 0,001$). Дальнейший анализ определил, что в случае полного ответа на ГКС ($Lille \leq 0,16$) снижение риска смерти составило 82%, в случае частичного ($Lille 0,16-0,56$) – 62%, при этом ГКС не влияли на смертность среди пациентов без ответа [17].

В то же время Кокрановский метаанализ 15 РКИ [18], в которых оценивали эффективность ГКС по сравнению с плацебо/отсутствием терапии у пациентов с тяжелым или нетяжелым АГ, не выявил существенных различий в 3-месячной выживаемости или качестве жизни, а также развитии нежелательных явлений. Авторы отметили, что, поскольку доверительные интервалы были слишком большими, нельзя исключить как значительную пользу, так и вред ГКС при АГ. Давнее ретроспективное когортное исследование J. Arab и соавт. (2021 г.) [19] определило «терапевтическое окно» для использования ГКС при АГ. Их применение было наиболее эффективным при MELD в диапазоне от 25 до 39, снижая 30-дневную смертность на 41%. При этом MELD > 51 можно использовать для определения потенциальной бесполезности ГКС при тяжелом АГ. В данной работе также показано, что тип используемых кортикостероидов (преднизон, преднизолон или метилпреднизолон) не влиял на результаты лечения [19].

В пилотном РКИ 2016 г. И.И. Комкова и соавт. [20] продемонстрировали отсутствие различий в краткосрочной выживаемости у пациентов с АГ, получавших преднизолон и топический стероид будесонид. При этом в группе будесонида нежелательные явления, в том числе гепаторенальный синдром, встречались реже (26,7% против 70%, $p = 0,011$). Будесонид входит в российские клинические рекомендации по АБП [1], но, по мнению авторов статьи, его включение на основании небольшого (37 пациентов) исследования несколько преждевременно у пациентов со

столь высоким риском неблагоприятного исхода, в особенности с учетом того, что будесонид противопоказан при портальной гипертензии и требует изучения в более крупных РКИ.

Возможной альтернативой терапии ГКС при наличии противопоказаний к ним является пентоксифиллин по 400 мг 2 раза/сут 4 нед [1]. Его эффекты объясняют влиянием на фактор некроза опухоли α [9].

В метаанализе 5 РКИ, проведенном К. Whitfield и соавт. в 2009 г. [21], пентоксифиллин снижал смертность на 36%, а смертность вследствие гепаторенального синдрома – на 60%. Однако в связи с низким качеством большинства проанализированных РКИ авторы не смогли дать однозначное заключение относительно эффективности пентоксифиллина [21]. Позднее М. Thursz и соавт. (2015 г.) [15] в плацебо-контролируемом РКИ сравнили эффективность преднизолона, пентоксифиллина или их комбинации у пациентов с тяжелым АГ и не выявили влияния пентоксифиллина по сравнению с плацебо на краткосрочную (в течение 4 нед) и долгосрочную (3 и 12 мес) выживаемость. По результатам этой работы пентоксифиллин исключили из схем лечения АГ в большинстве стран мира [9, 10], хотя в принятых в РФ клинических рекомендациях он продолжает рекомендоваться для пациентов с тяжелым АГ при противопоказаниях к ГКС [1]. Эффективность ГКС при АГ недостаточна, поэтому продолжается поиск агентов, которые могут усилить их действие. К ним относятся прежде всего пролекарства глутатиона (ацетилцистеин, адemetионин).

При АБП ухудшается функция редокс-систем. При этом окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, ассоциированные с нарушением работы антиоксидантных систем, считают основными причинами повреждения печени под воздействием этанола [22]. При хроническом или остром воздействии алкоголя истощаются все редокс-системы гепатоцитов, в частности за счет избыточной продукции ацетальдегида.

В РКИ комбинированная терапия преднизолоном и N-ацетилцистеином (в нагрузочной дозе 300 мг в 1-е сутки, далее по 100 мг/сут со 2-го по 5-й дни) снижала месячную смертность в сравнении с монотерапией преднизолоном (8% против 24%, $p < 0,05$), не влияя на 6-месячную выживаемость [23]. В другом РКИ применение N-ацетилцистеина в течение 1 нед с последующим приемом витаминов и микроэлементов (витамины А–Е, биотин, селен, цинк, марганец, медь, магний, фолиевая кислота и коэнзим Q) не приводило к улучшению выживаемости в течение 6 мес, независимо от использования ГКС. Более длительное применение высоких доз ацетилцистеина (1200 мг/сут) в течение 1 мес в дополнение к пентоксифиллину не ассоциировано со снижением смертности от тяжелого АГ [24].

Комбинированная терапия пентоксифиллином и N-ацетилцистеином достоверно способствовала уменьшению печеночной энцефалопатии (через 1 и 3 мес), но не улучшала краткосрочную выживаемость [25]. Таким образом, ацетилцистеин может приводить к улучшению краткосрочной выживаемости при добавлении к преднизолону при тяжелом АГ. N-ацетилцистеин в суточной дозе 300 мг/кг включен в отечественные и зарубежные клинические рекомендации в качестве дополнения к базисной терапии [1, 9, 11].

Близким механизмом действия при АБП обладает адemetионин (S-аденозин L-метионин). На экспериментальных моделях АБП адemetионин приводил к снижению выраженности гипоксии в гепатоцитах [26], предотвращал митохондриальную дисфункцию и снижение активности

цитохром-С-оксидазы. В митохондриях крыс с экспериментальной АБП отмечали ряд изменений: повышение чувствительности к кальцийзависимому изменению проницаемости мембран, а также повышению чувствительности к угнетению митохондриального дыхания в присутствии оксида азота, но при назначении адеметионина указанные изменения были существенно менее выраженными [26]. На других доклинических моделях хронической интоксикации этанолом установлено, что, помимо предотвращения нарушений функции митохондрий, адеметионин предотвращает истощение редокс-системы глутатиона [27].

В двойном слепом РКИ дополнение к ГКС адеметионина (по 800 мг/сут внутривенно в течение 1 нед, затем – 1600 мг/сут внутрь в течение 3 нед) в сравнении с монотерапией преднизолоном повышало вероятность ответа на терапию (95% пациентов против 65% пациентов, $p < 0,01$) и достоверно снижало частоту развития гепаторенального синдрома. Кроме того, в малой группе ($n=40$) отмечена тенденция к снижению общей летальности [28].

В 2014 г. в пилотном РКИ, где к стандартной терапии ГКС добавляли гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (5 мкг/кг подкожно каждые 12 ч в течение 5 дней), получены обнадеживающие данные: увеличивалась выживаемость через 90 дней по сравнению со стандартной терапией (78,3% против 30,4%; $p=0,001$). Однако этот препарат в дальнейшем не исследовался [29].

К дополнительным, но важным мерам лечения АГ следует отнести нутриционную поддержку (в том числе достаточное потребление белка, витаминов группы В, снижающих риск энцефалопатии Вернике, ограничение соли при развитии асцита), систематический скрининг на инфекции, восполнение объема циркулирующей крови, если требуется; назначение препаратов для лечения печеночной энцефалопатии при ее развитии (лактолоза, рифаксимин, орнитин) [1, 9]. С точки зрения сохранения функции почек важно по возможности ограничивать прием диуретиков, β -блокаторов и нефротоксичных препаратов [9].

«Легкие» формы АБП

Несомненно, ведущим методом лечения является строгий отказ от приема алкоголя. Что касается медикаментозной терапии, то в отечественных клинических рекомендациях [1] предложено применять при АБП ряд гепатопротекторов: адеметионин, орнитин, препараты на основе янтарной кислоты, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, метадоксин. При этом первые 4 препарата входят в критерии качества оказания медицинской помощи. Их выбор основывается на клинико-лабораторных синдромах. Так, пациентам с синдромом цитолиза рекомендовано назначать адеметионин или фиксированную комбинацию на основе янтарной кислоты. При холестазах назначают УДХК. Орнитин показан при энцефалопатии и выраженном эндотоксикозе, сопровождающемся энцефалопатией. При этом уровень убедительности доказательств, на основе которых сформулированы эти рекомендации, – 5, и только для адеметионина – 3 [1]. Таким образом, лечение легких форм АБП недостаточно разработано, что связано прежде всего с невозможностью провести исследования с жесткими конечными точками и несовершенством суррогатных лабораторных маркеров.

Так, по данным метаанализа V. Simko и соавт. (1994 г.) [29], УДХК у пациентов с АБП в средней дозе 11 мг/кг/сут на протяжении 1–21 мес приводила к улучшению биохимических показателей функции печени: активности АСТ,

АЛТ, γ -глутамилтрансферазы и общего уровня билирубина. Вместе с тем при гистологическом исследовании в биоптатах печени на фоне терапии УДХК не отмечено существенных улучшений [29].

А.Г. Евдокимова и соавт. (2016 г.) [30] изучали эффекты орнитина у пациентов с АБП и сопутствующими ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью: терапия орнитином по 10 г/сут в первые 2 нед, затем – 5 г/сут в течение 4 мес ассоциировалась со снижением выраженности гепатоцеллюлярной недостаточности и признаков энцефалопатии. G. Vendemiale и соавт. (1989 г.) [31] в РКИ установили, что на фоне терапии адеметионином в течение 6 мес содержание восстановленного глутатиона в гепатоцитах повышалось на 43%, в то время как при использовании плацебо показатель незначительно снижался. Позднее С. Loguercio и соавт. (1994 г.) [32] показали, что при АБП внутривенное применение аденозилметионина по 2 г/сут ассоциировано с повышением активности редокс-системы глутатиона в эритроцитах.

Прием внутрь адеметионина по 1,2 г/сут может быть ассоциирован со снижением окрашивания актина гладких мышц, отражающим снижение активации звездчатых клеток в биоптатах печени пациентов с АБП, но подобные процессы отмечены и при приеме плацебо на фоне абстиненции [33]. В небольшом РКИ V. Medici и соавт. (2011 г.) [34] прием адеметионина в дозе 400 мг 3 раза/сут внутрь в течение 24 нед приводил к снижению трансаминаз при АБП, но эти результаты сопоставимы с таковыми при использовании плацебо.

В.Т. Ивашкин и соавт. (2018 г.) [35] в открытом исследовании пациентов с АБП и внутрипеченочным холестазом назначали адеметионин по двум схемам: внутривенно в суточной дозе 500–800 мг в течение 2 нед с последующим приемом внутрь по 1500 мг/сут на 6 нед или только внутрь на протяжении 8 нед (для пациентов с уровнем связанного билирубина в пределах нормы на момент начала терапии). Авторы отметили снижение выраженности симптомов АБП наряду с увеличением доли пациентов, не испытывающих симптомов, и достоверным снижением активности щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы ($p < 0,0001$ по сравнению с исходными показателями). Похожие результаты (позитивное влияние адеметионина на активность показателей цитолиза и холестаза) получены и другими авторами [36–38]. В работе В.В. Горбакова и соавт. (1998 г.) [37] также отмечено, что на фоне адеметионина у пациентов с АБП уменьшалась выраженность симптомов депрессии.

Компенсированная продвинутая АБП

В последние годы в научно-клиническом сообществе формируется концепция компенсированного продвинутого хронического заболевания печени. Термин предложен экспертными группами для описания континуума «тяжелый фиброз–цирроз печени» у пациентов с хроническим заболеванием печени, которые часто невозможно разграничить клинически [39, 40]. При АБП к этой группе относят пациентов с показателем эластичности печени, измеренной транзиентной эластографией, больше 8 кПа для исключения выраженного фиброза либо с высоким риском выраженного фиброза по результатам расчетных индексов FIB-4 $> 1,3$, ELF TM $> 9,8$, FibroMeter TM $> 0,45$, FibroTest $> 0,48$ [40].

В исследовании G. Choudhuri и соавт. (2014 г.) [36] пациенты с АБП, в том числе больные циррозом печени, получали адеметионин внутрь в дозе 1600 мг/сут в условиях рутинной клинической практики. После 6 нед приема

отмечено статистически значимое снижение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы в плазме крови. При этом лечении снизилась длительность госпитализации на 1,4 дня и нетрудоспособности на 4,3 дня ($p < 0,05$) [36].

J. Mato и соавт. (1999 г.) [41] в плацебо-контролируемом РКИ изучили эффективность применения внутрь адеметионина в дозе 1200 мг/сут или плацебо в течение 2 лет у пациентов с алкогольным циррозом. Смертность на протяжении 2 лет в исследуемых группах была сопоставима ($p > 0,05$). Но при анализе выживаемости после исключения декомпенсированного цирроза (класс С по Чайлд–Пью) у пациентов с циррозом классов А или В обнаружено снижение смертности в течение 2 лет наблюдения при приеме адеметионина: в группе плацебо – 29%, в исследуемой – 12% ($p < 0,05$) [41]. Таким образом, адеметионин способен улучшать прогноз при нетерминальном алкогольном циррозе печени.

Показано, что у пациентов с портальным фиброзом или циррозом печени вследствие АБП снижался уровень адеметионина на 50%, а уровень метионина – на 70–80% по сравнению со значениями, наблюдаемыми у людей без заболеваний печени, что объясняет потенциальную эффективность восполнения уровня адеметионина таким больным [42].

Декомпенсированный цирроз печени

Методы терапии, оказывающие влияние на прогноз у пациентов с декомпенсированным циррозом, ограничены. Несомненно, продолжительность их жизни зависит от соблюдения абстиненции [43].

В упомянутом исследовании J. Mato и соавт. (1999) [41] показано влияние адеметионина на выживаемость пациентов с циррозом класса В, но не С. Таким образом, если начальная декомпенсация при циррозе печени позволяет с успехом использовать гепатопротективную терапию, то при терминальной стадии заболевания она не оказывается эффективной. Основные акценты при ведении таких пациентов должны быть сделаны на лечение осложнений

цирроза – проявлений портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

Заключение

АБП представляет собой сложную клиническую проблему и различается при отдельных клинических формах. Рекомендации по лечению АБП включают как фармакологические, так и нефармакологические методы. Для пациентов с тяжелым АГ приоритетным является использование ГКС, эффект которых может потенцироваться антиоксидантами. Лечение других форм АБП разработано недостаточно. Применение адеметионина представляет собой эффективную терапевтическую опцию, которая может снижать активность заболевания, улучшать прогноз для пациентов, а также снижать нагрузку на здравоохранение, связанную с ведением больных АБП.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АБП – алкогольная болезнь печени
АГ – алкогольный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГКС – глюкокортикостероиды
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
УДХК – урсодезоксихолевая кислота

GAHS (Glasgow Alcoholic Hepatitis Scale) – шкала оценки алкогольного гепатита Глазго
Lille – модель Лилля
mDF – дискриминантная функция Мэддри
MELD (Model For End-Stage Liver Disease) – модель оценки терминальных заболеваний печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/711_1. Ссылка активна на 10.01.2023 [Ministry of Health of the Russian Federation. Alcoholic liver disease (ALD) in adults. Clinical guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/711_1. Accessed: 10.01.2023 (in Russian)].
2. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108–16 [Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2014;86(4):108–16 (in Russian)].
3. WHO. Alcohol. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>. Accessed: 12.12.2022.
4. Mellinger JL. Epidemiology of Alcohol Use and Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* (Hoboken). 2019;13(5):136–9. DOI:10.1002/cld.806
5. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Alcohol Use Disorders and Alcohol Liver Disease. *Biomedicine*. 2019;7(4):99. DOI:10.3390/biomedicine7040099
6. White AM, Castle IJP, Powell PA, et al. Alcohol-Related Deaths During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2022;327(17):1704–6. DOI:10.1001/jama.2022.4308
7. Ritchie H, Roser M. Alcohol Consumption. Our World in Data. Published online at OurWorldInData.org. 2018. Available at: <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption>. Accessed: 10.01.2023.
8. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortium. *Gastroenterology*. 2016;150(4):785–90. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.042

9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154-81. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.018
10. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175-94. DOI:10.1038/ajg.2017.469
11. Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann Hepatol.* 2019;18(3):518-35. DOI:10.1016/j.aohep.2019.04.005
12. Louvet A, Trabut JB, Moreno C, et al. Management of alcohol-related liver disease: the French Association for the Study of the Liver and the French Alcohol Society clinical guidelines. *Liver Int.* 2022;42(6):1330-43. DOI:10.1111/liv.15221
13. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75:193-9.
14. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007;45(6):1348-54. DOI:10.1002/hep.21607
15. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1619-28. DOI:10.1056/NEJMoa1412278
16. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr., et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol.* 2002;36(4):480-7. DOI:10.1016/s0168-8278(01)00289-6
17. Phillips M, Curtis H, Portmann B, et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. *J Hepatol.* 2006;44(4):784-90. DOI:10.1016/j.jhep.2005.11.039
18. Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, et al. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD001511. DOI:10.1002/14651858.CD001511.pub4
19. Arab JP, Díaz LA, Baeza N, et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study. *J Hepatol.* 2021;75(5):1026-33. DOI:10.1016/j.jhep.2021.06.019
20. Komkova II, Tkachenko PE, Maevskaya MV, Ivashkin VT. Budesonide in Severe Alcoholic Hepatitis: Results of the Original Research. *Am J Clin Med Res.* 2016;4(1):7-10. DOI:10.12691/ajcmr-4-1-2
21. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Glud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;7(4):CD007339. DOI:10.1002/14651858.CD007339.pub2
22. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs.* 2005;65(17):2445-61. DOI:10.2165/00003495-200565170-00003
23. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011;365(19):1781-9. DOI:10.1056/NEJMoa1101214
24. Lavekar A, Deepak S, Aradya V, et al. A Randomised Double-Blind Trial of Pentoxifylline Alone versus Pentoxifylline Plus N Acetyl Cysteine in the Treatment of Severe Alcoholic Hepatitis in a Tertiary Care Hospital in Mysore, Karnataka. *J Evid Based Med Healthc.* 2021;8(8):399-404. DOI:10.18410/jebmh/2021/78
25. King AL, Mantena SK, Andringa KK, et al. The methyl donor S-adenosylmethionine prevents liver hypoxia and dysregulation of mitochondrial bioenergetic function in a rat model of alcohol-induced fatty liver disease. *Redox Biol.* 2016;9:188-97. DOI:10.1016/j.redox.2016.08.005
26. Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: implications for early intervention in human beings. *Alcohol.* 2002;27(3):173-7. DOI:10.1016/s0741-8329(02)00230-6
27. Tkachenko P, Maevskaya M, Pavlov A, et al. Prednisolone plus S-adenosyl-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int.* 2016;10(6):983-7. DOI:10.1007/s12072-016-9751-4
28. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study/Virendra Singh et al. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1417-23. DOI:10.1038/ajg.2014.154
29. Simko V, Michael S, Prego V. Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: a meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(3):392-8.
30. Евдокимова А.Г., Томова А.В., Терещенко О.И., и др. Клиническая эффективность блокатора бета- и альфа-рецепторов карведилола и орнитина-аспартата у больных ИБС с ХСН в сочетании с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;6:42-7 [Evdokimova AG, Tomova AV, Tereshchenko OI, et al. Clinical efficacy of the receptor beta and alpha blockers – carvedilol and ornithine-aspartate in patients with CHD and CHF combined with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;6:42-7 (in Russian)].
31. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24(4):407-15. DOI:10.3109/00365528909093067
32. Loguerzio C, Nardi G, Argenzio F, et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on red blood cell cysteine and glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease. *Alcohol Alcohol.* 1994;29(5):597-604.
33. Le MD, Enbom E, Traum PK, et al. Alcoholic liver disease patients treated with S-adenosyl-L-methionine: an in-depth look at liver morphologic data comparing pre and post treatment liver biopsies. *Exp Mol Pathol.* 2013;95(2):187-91. DOI:10.1016/j.yexmp.2013.07.003
34. Medici V, Virata MC, Peerson JM, et al. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(11):1960-5. DOI:10.1111/j.1530-0277.2011.01547.x
35. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Kobalava ZD, et al. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64(3):208-19. DOI:10.23736/S1121-421X.18.02461-3
36. Choudhuri G, Singh T. Heptral® (Ademetionine) in patients with chronic alcoholic liver disease: Results of a multicentre observational study in Indian patients. *Int J Res Health Sci.* 2014;2(3):831-41.
37. Горбаков В.В., Галик В.П., Кириллов С.М. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. *Терапевтический архив.* 1998;70(10):82-6 [Gorbakov VV, Galik VP, Kirillov SM. Experience in heptral treatment of diffuse liver diseases. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.).* 1998;70(10):82-6 (in Russian)].
38. Голованова Е.В. Опыт применения отечественного гепатопротектора Гептор (адеметионин) у больных алкогольной болезнью печени. *Фарматека.* 2010;12:94-9 [Golovanova EV. Experience in the use of domestic hepatoprotector Heptor (ademetionine) in patients with alcoholic liver disease. *Pharmateka.* 2010;12:94-9 (in Russian)].
39. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2021;76(4):959-74. DOI:10.1016/j.jhep.2021.12.022
40. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatology.* 2021;75(3):659-89. DOI:10.1016/j.jhep.2021.05.025
41. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30(6):1081-9. DOI:10.1016/s0168-8278(99)80263-3
42. Lee TD, Sadda MR, Mendler MH, et al. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(1):173-81. DOI:10.1097/01.ALC.0000108654.77178.03
43. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatol.* 2017;66(3): 610-8. DOI:10.1016/j.jhep.2016.11.011

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.01.2022

