



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 5

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

GASTROENTEROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

Алкогольная болезнь печени. Клинический пример

Т.Е. Полунина, ORCID: 0000-0003-2182-8379, e-mail: poluntan@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Алкогольная болезнь печени (АБП) является одним из основных заболеваний печени, связанных с высоким уровнем смертности. Ежегодно в мире происходит около 3 млн смертей, причиной которых является алкоголь. АБП охватывает спектр повреждений печени начиная от бессимптомного стеатоза, алкогольного стеатогепатита, фиброза и заканчивая циррозом. Кроме того, у пациентов может развиваться острая и хроническая форма печеночной недостаточности, алкогольный гепатит (АГ), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка, асцит, коагулопатия, печеночная энцефалопатия и рак печени. У большинства пациентов АГ диагностируется на поздних стадиях заболевания с более высоким уровнем осложнений и смертности. Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, могут одновременно иметь вирусные гепатиты В или С, генетические заболевания, такие как дефицит антитрипсина альфа-1 или гемохроматоз. Клинические проявления заболевания очень разнообразны. Не существует специального лабораторного теста для выявления алкогольной причины повреждения печени. Биопсия печени в контексте злоупотребления алкоголем в анамнезе является диагностической, но не показана абсолютно для всех пациентов. Основным направлением терапии больных АБП независимо от стадии заболевания является длительное алкогольное воздержание. Воздержание также является основным ключом к профилактике алкогольных заболеваний печени. Кортикостероиды обеспечивают краткосрочное улучшение выживаемости примерно у половины пациентов с тяжелой формой АГ, а долгосрочная выживаемость связана с тяжестью основного заболевания печени и зависит от воздержания от приема алкоголя. Общие терапевтические меры у пациентов, госпитализированных с АБП, включают стационарное лечение осложнений, лечение синдрома отмены алкоголя, мониторинг сопутствующих инфекционных заболеваний и их раннюю эффективную терапию антибиотиками, добавление в схемы терапии гепатопротекторов и лечение основного расстройства, связанного с употреблением алкоголя. Трансплантация печени (ТП) является окончательным вариантом лечения у пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом печени. ТП может также рассматриваться и у отдельных пациентов с АГ, которые не отвечают на медикаментозную терапию. Существующие схемы лечения АГ имеют недостаточную эффективность, в связи с этим требуется разработка новых методов и схем таргетной терапии АБП. В этой статье мы рассмотрим патогенез и лечение АБП, уделяя больше внимания АГ, его актуальным и перспективным методам лечения.

Ключевые слова: алкоголь, биопсия, гепатит, гепатоцит, метаболизм, стеатоз, цирроз

Для цитирования: Полунина Т.Е. Алкогольная болезнь печени. Клинический пример. *Медицинский совет*. 2020;(5):50–60. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-50-60.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Alcoholic liver disease. Clinical example

Tatiana E. Polunina, ORCID: 0000-0003-2182-8379, e-mail: poluntan@mail.ru

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Alcoholic liver disease (ALD) is one of the major liver diseases associated with high mortality rates. There are about 3 million alcohol-related deaths worldwide every year. ALD covers the spectrum of liver damage ranging from asymptomatic steatosis, alcoholic steatohepatitis and fibrosis to cirrhosis. In addition, patients may suffer from acute and chronic liver failure, alcoholic hepatitis (AH), bleeding from esophageal or gastric varices, ascites, coagulopathy, hepatic encephalopathy and liver cancer. In most patients, AH is diagnosed at advanced stages of the disease with higher complication and mortality rates. Patients abusing alcohol may simultaneously have viral hepatitis B or C, genetic diseases such as alpha-1 antitrypsin deficiency or hemochromatosis. The clinical manifestations of the disease are very diverse. There is no special laboratory test to detect the alcoholic cause of liver damage. A liver biopsy in the context of alcohol abuse in the history is a diagnostic test, but is not indicated for all patients. The main focus of therapy for ALD patients regardless of the stage of the disease is prolonged alcoholic abstinence. Abstinence is also the main key to preventing alcoholic liver diseases. Corticosteroids provide short-term survival improvement in about half of the patients with severe AH, and long-term survival is related to the severity of the underlying liver disease and depends on alcohol abstinence. General therapeutic measures in patients hospitalized with ALD include inpatient treatment of complications, treatment of alcohol withdrawal syndrome, monitoring of concomitant infectious diseases and their early effective antibiotic therapy, addition of hepatoprotectors to therapy regimens, and treatment of the underlying alcohol-related disorder. Liver transplantation (LT) is the final treatment option in patients with decompensated alcoholic liver cirrhosis. LT may also be considered in individual patients with AH who do not respond to drug therapy. Existing AH treatment regimens have insufficient efficacy, therefore, development of new methods and regimens of ALD targeted therapy is required. In this article we will consider the pathogenesis and treatment of ALD, paying more attention to AH, its topical and promising methods of treatment.

Keywords: alcohol, biopsy, hepatitis, hepatocyte, metabolism, steatosis, cirrhosis

For citation: Polunina T.E. Alcoholic liver disease. Clinical example. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):50–60. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-50-60.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире чрезмерное употребление алкоголя является одной из основных причин смертности взрослого населения и развития тяжелых форм заболеваний печени. В отчете Всемирной организации здравоохранения указывается на то, что 3,3 млн смертей (6% всех случаев смертей в мире) связаны с употреблением алкоголя, а злоупотребление алкоголем является фактором риска примерно в 50% случаев цирроза печени [1].

Линейная связь между уровнем смертности от заболеваний печени и общим потреблением алкоголя подтверждается во многих странах мира [2, 3].

По данным официальной статистики РФ, алкоголь входит в число основных факторов смерти в российской популяции, составляя 11,9%. Почти у половины умерших (47,7%) причиной летального исхода служат фатальные изменения во внутренних органах, у 21,7% – несчастные случаи; 35% больных алкоголизмом умирают в молодом, наиболее активном возрасте (20–50 лет) [4].

Результаты скрининга пациентов гастроэнтерологического профиля лечебных учреждений г. Москвы на предмет употребления алкоголя с вредными последствиями (тестирование с помощью вопросников CAGE и AUDIT) свидетельствуют о том, что каждый второй (49,8%) паци-

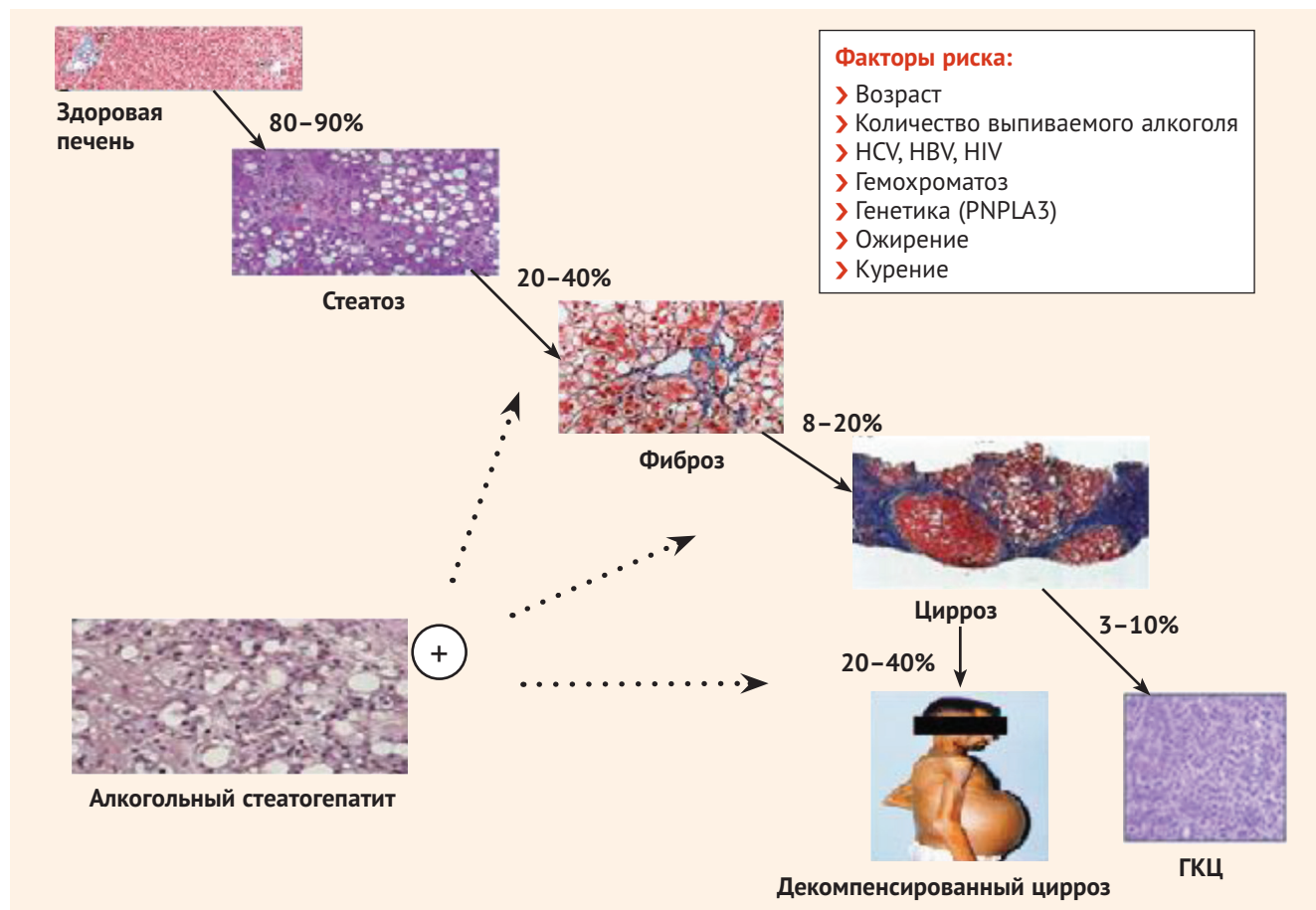
ент трудоспособного возраста ($43,18 \pm 13,04$ года) злоупотребляет алкоголем, из них мужчины и женщины составили 30,1 и 19,7% соответственно. Среди пациентов, злоупотребляющих алкоголем, алкогольный и алкогольно-вирусный ЦП выявлен у 32% пациентов, алкогольный и алкогольно-вирусный гепатит – у 18%, сочетание АБП и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – у 11% [5].

Алкоголь также является частым сопутствующим фактором у пациентов с другими заболеваниями печени, такими как вирусный гепатит С (ВГС), вирусный гепатит В (ВГВ), аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, ускоряя развитие фиброза печени.

Существуют три стадии АБП, которые могут происходить последовательно. Первая стадия включает развитие потенциально обратимой алкогольной жировой болезни печени (алкогольный стеатоз), которая обычно протекает бессимптомно. Продолжение употребления алкоголя может привести к АГ, второй стадии, которая часто становится хронической. Клинические проявления на этой стадии включают желтуху, усталость и лихорадку. На последнем этапе у больного развивается алкогольный цирроз печени (рис. 1). У более 80–90% пьющих алкоголь развивается стеатоз, но только у 20–40% пациентов этой группы развиваются более тяжелые формы АБП, включая фиброз, алкогольный стеатогепатит, цирроз и гепатоцеллюлярную

● **Рисунок 1.** Естественное течение АБП и основные факторы риска [8]

● **Figure 1.** Natural course of ALD and main risk factors [8]



карциному (ГЦК). Эти стадии классифицируются на основе гистологических исследований печени пациентов. Часто патологические процессы перекрываются, а не являются отдельными заболеваниями [6, 7]. Известны несколько факторов риска, которые могут играть важную роль в развитии тяжелых форм заболевания. К основным из них относятся вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [8].

Алкоголизм является очень частой причиной хронических заболеваний печени. Одним из главных признаков алкоголизма является значительное потребление алкоголя: мужчинами – более 210 г чистого этанола в неделю, женщинами – более 140 г чистого этанола в неделю¹ [9].

ПАТОГЕНЕЗ АБП

Этанол, полярное молекулярное вещество, растворим как в воде, так и в липидах различного вида. После употребления он всасывается в кровоток через желудочно-кишечный тракт. Как правило, более 95% абсорбированного этанола метаболизируется в печени, а небольшое количество выводится непосредственно через легкие, мочу и пот [10]. Существуют три основные метаболические системы, которые участвуют в окислительном метаболизме этанола в ацетальдегид. Первая – это система гепатоцитарной цитоплазматической алкогольдегидрогеназы (АДГ), которая окисляет этанол в ацетальдегид с использованием никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺). Изофермент АДГ1 играет основную роль в метаболизме этанола в печени. Ацетальдегид, который производится АДГ, далее окисляется до ацетата ацетальдегиддегидрогеназой (ААДГД) [11]. Второй метаболической системой этанола являются ферменты цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), которые перед экскрецией преобразуют химические молекулы в полярные метаболиты. CYP2E1 считается основным компонентом этой системы. В нормальных физиологических условиях CYP2E1 катализирует окисление примерно 10% этанола в ацетальдегид. Третья метаболическая система – это система каталазного эндоплазматического ретикулума (CAT), которая основывается на коферменте никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). Этот гемсодержащий каталазный фермент обычно катализирует удаление H₂O₂, но также способен катализировать окисление этанола в ацетальдегид [12].

Когда концентрация этанола в крови и тканевых жидкостях низкая, он в основном метаболизируется АДГ. Однако когда концентрация этанола выше 10 моль/л, две другие ферментные системы также начинают участвовать в метаболизме этанола [11].

Алкогольный стеатоз печени. Стеатоз печени, самая ранняя реакция печени на злоупотребление алкоголем, обычно полностью исчезает при воздержании от употребления алкоголя. На этой стадии жировые вакуоли наблюдаются под микроскопом в срезах тканей печени [13]. Чрезмерное употребление алкоголя увеличивает отношение восстановленного НАД к окисленному НАД в гепато-

цитах. Это приводит к алкогольному стеатозу, нарушая митохондриальное β-окисление жирных кислот. При этом алкогольный стеатоз может развиваться путем прямого или косвенного регулирования липидных факторов, связанных с метаболизмом. Злоупотребление алкоголем увеличивает экспрессию стерол-регуляторных связывающих белков (SREBP-1c) и уменьшает экспрессию рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом-α (PPAR-α), что приводит к увеличению синтеза жирных кислот (ЖК) и подавлению окисления ЖК. Кроме того, употребление этанола индуцирует активность ацетил-КоА карбоксилазы (ACC) и подавляет активность карнитин-пальмитоилтрансферазы I (CPT-1) посредством ингибирования АМФ-активированной протеинкиназы (AMPK), что приводит к увеличению синтеза ЖК кислот. Помимо этого, этанол модулирует индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF-1) и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), которые способствуют развитию алкогольного стеатоза (рис. 2) [13, 14].

Усиленное перекисное окисление ЖК приводит к прямому повреждению плазматических и внутриклеточных мембран из-за снижения содержания в них фосфатидилхолина, в результате чего повышается проницаемость мембран, нарушаются мембранный транспорт и функции рецепторов. В норме фосфатидилхолин образуется из фосфатидилэтаноламина путем метилирования при участии S-аденозилметионина (SAdMe). При АБП происходит снижение активности фосфатидилэтаноламинметилтрансферазы. Кроме того, у таких больных содержание SAdMe в печени снижено уже на стадии стеатоза, при этом активность SAdMe-синтетазы остается нормальной. Уменьшение количества SAdMe коррелирует с показателями оксидативного стресса, такими как повышение уровня 4-HNE (один из токсичных альдегидов) и снижение уровня глутатиона, что ассоциировано с повреждением митохондрий. В организме SAdMe образуется в процессе превращения метионина при участии АТФ и фермента S-аденозилметионинсинтетазы в гомоцистеин и антиоксиданты цистеин и глутатион. Как следствие этих эффектов, повышается элиминация из гепатоцитов свободных радикалов и других токсичных метаболитов [4].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ АБП

Стеатоз (алкогольная жировая дистрофия печени, жировая инфильтрация печени, жировой гепатоз) – начальная стадия АБП, обратимое состояние, при котором гепатоциты накапливают капли триглицеридов. Жировая инфильтрация печени развивается приблизительно у 90% лиц, употребляющих около 60 г этанола в сутки [4].

Алкогольный стеатоз печени обычно имеет бессимптомное течение, но у пациентов могут возникать неспецифические жалобы, такие как усталость, тошнота или дискомфорт в верхнем правом квадранте живота. У 70% госпитализированных пациентов со стеатозом выявляется гепатомегалия, и одна треть из них имеет изменения биохимических показателей [15]. Алкогольный стеатоз принято интерпретировать как обратимую, прогностически благоприятную стадию АБП, тем не менее это не

¹ Cirrhosis. Available at: <https://www.amboss.com/us/knowledge/Cirrhosis>.

ние опроса родственников пациента и использование специального анкетирования (например, опросники CAGE, AUDIT, AUDIT и др.) [4, 16, 17]. Диагноз АБП обычно подозревается при документированном регулярном потреблении алкоголя в пересчете на чистый этанол более 20 г/сут у женщин и более 30 г/сут у мужчин при наличии клинических и/или гистологических показателей, указывающих на повреждение печени.

В процессе диагностики АБП скрининговые исследования должны включать не только показатели функции печени, такие как гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП), сывороточные аланиновую аминотрансферазу (АЛТ) и аспарагиновую аминотрансферазу (АСТ), но также выполнение тестов для выявления фиброза печени (например, ФиброТест), поскольку прогрессирующий фиброз печени может присутствовать с нормальными показателями функции печени [18]. В случае каких-либо отклонений в тестах проводится УЗИ брюшной полости. Для исключения других причин повреждения печени проводятся дополнительные лабораторные исследования, включая определение вирусов гепатитов А, В и С (Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HCV IgM), аутоиммунные маркеры (ANA, AMA-M2, M2-3E, SP100, PML, GP210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/RO-52), насыщение трансферрина, уровень трансферрина, α 1-антитрипсин, а в некоторых случаях также сывороточный церулоплазмин [18]. В случае подозрения на прогрессирующий фиброз или цирроз печени определяется сывороточный альбумин, протромбиновое время или международное нормализо-

ванное отношение (МНО), уровни билирубина в сыворотке, а также количество тромбоцитов и лейкоцитов в крови для оценки функции печени и признаков портальной гипертензии. При наличии признаков цирроза для выявления варикозно-расширенных вен пищевода необходимо провести эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, кроме тех случаев, когда существует низкий риск возникновения варикозной болезни (критерий Бавено):

■ тромбоциты $>150 \times 10^9/\text{л}$,

■ плотность печени при эластографии <20 кПа.

Неинвазивная диагностика АБП. Биохимические исследования могут быть очень полезны в диагностике АБП, но при учете только этих показателей невозможно точно определить тяжесть процесса и его этиологию. АСТ и АЛТ редко превышает 300 Ед/мл. У больных с АБП соотношение АСТ/АЛТ часто превышает 2. Уровни аминотрансфераз, превышающие 300 Ед/мл, у пациента, злоупотребляющего алкоголем, могут быть следствием наличия повреждения ткани печени другой этиологии.

У больных с АБП уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) часто находятся в пределах нормы или незначительно повышены. Уровни γ -глутаматтрансферазы (ГГТП) обычно увеличиваются у много пьющих алкоголь независимо от наличия болезни печени. Специфичность ГГТП ограничена, так как большинство лекарственных средств вызывают повышение этого фермента. Кроме того, ГГТП повышается при большинстве заболеваний печени. В табл. представлены типичные лабораторные признаки АБП.

● **Таблица.** Типичные лабораторные признаки АБП [15]

● **Table.** Typical laboratory signs of ALD [15]

Признаки	Интерпретация
Сывороточные ферменты	АСТ > АЛТ (при АСТ $\uparrow$ и АЛТ $\uparrow$). Соотношение АСТ / АЛТ > 1 указывает на гепатоцеллюлярное повреждение. При неалкогольной жировой болезни соотношение является обратным, т.е. менее 1. АСТ $\uparrow$, когда АЛТ нормальное или только слегка повышенное. ГГТП $\uparrow$ (ГГТП является хорошим показателем чрезмерного употребления алкоголя, которое имело место в течение нескольких недель. Однако оно может не отклоняться от нормы у 70% пациентов, злоупотребляющих алкоголем. ГГТП также не особенно помогает различать злоупотребление алкоголем и установленный острый гепатит). ЩФ $\uparrow$ – показатель холестаза. Макроцитарная анемия, тромбоцитоз (тромбоцитоз указывает на острую воспалительную реакцию. Тромбоцитопения может присутствовать из-за миелосупрессии), может присутствовать абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз. Сывороточный ферритин $\uparrow$ – это белковый комплекс, ответственный за хранение железа. При острой фазе гепатита увеличивается в ответ на системное воспаление. Сывороточный ферритин является параметром выбора для определения дефицита железа (снижение ферритина) и перегрузки железом (увеличение ферритина). CDT $\uparrow$ – углеводдефицитный трансферрин. Наиболее специфический биомаркер употребления больших доз алкоголя независимо от наличия заболевания печени. Уровень повышен до 6 недель после злоупотребления
Метаболические нарушения	Гипергликемия. Гипертриглицеридемия. Гиперурикемия. Электролитные нарушения (низкий уровень калия, магния и фосфора)
Тесты, отражающие состояние функции печени	Сывороточный альбумин $\downarrow$ – при нарушении функции печени. Билирубин $\uparrow$ – показатель холестаза. Билирубин, как правило, представляет собой смесь конъюгированного и неконъюгированного билирубина. Протромбиновое время $\uparrow$ – обычно изменяется только при выраженном повреждении печени. Введение витамина К не устраняет эту коагулопатию
Гематологические показатели	Макроцитарная анемия, тромбоцитоз – хроническое злоупотребление алкоголем часто приводит к недоеданию, что приводит к дефициту витамина В12 и / или фолатов. Количество тромбоцитов колеблется от нормального до низкого. Количество лейкоцитов обычно повышено. При алкогольном гепатите возможны лейкомоидные реакции. Тромбоцитоз указывает на острую воспалительную реакцию. Тромбоцитопения может присутствовать из-за миелосупрессии. И может присутствовать абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз

Для АГ характерны лейкоцитоз и тромбоцитопения. Хроническое злоупотребление также часто сопровождается гипертриглицеридемией, гиперурикемией, гипокалиемией, гипомagneмией и увеличение корпускулярного объема эритроцита. Карбогидратный трансферрин может быть специфичным признаком при АБП, но это исследование недостаточно чувствительно, что ограничивает его использование для диагностики хронического алкоголизма.

Для подтверждения факта систематического злоупотребления алкоголем в клинической практике применяют два показателя: углеводно-дефицитный (десализированный) трансферрин и ГТПП. При употреблении алкоголя в количестве более 50 г в день чувствительность УДТ 69%, специфичность 92%, для ГТПП эти показатели составляют 73 и 75% соответственно [4].

В настоящее время для определения стадии заболевания (выраженности фиброза) при АБП в клинической практике доступны следующие тесты:

- по биохимическим показателям сыворотки крови: индекс APRI (отношение значения АСТ к уровню тромбоцитов), ФиброТест, Фиброметр, Hepascore, AshTest;
- по измерению плотности ткани печени: транзитная эластография (Фиброскан).

Визуализационные методы неинвазивной диагностики не являются основополагающими для установления генеза заболевания, однако играют значимую роль в определении стадии АБП, дифференциальной диагностике и выявлении осложнений данной патологии. Ультразвуковое исследование брюшной полости позволяет верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить выраженность стеатоза печени и исключить поражение печени в результате других заболеваний. Метод непрямой эластографии помогает неинвазивно определить степень выраженности фибротических изменений в печени. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография применяются для идентификации ЦП, степени развития коллатерального печеночного кровотока, а также выявления субклинической формы асцита и сопутствующей патологии [16].

Инвазивная диагностика АБП. Биопсия печени – самый чувствительный и точный тест для оценки степени повреждения ткани печени и фиброза. При биопсии печени у пациентов с признаками стеатогепатита обнаруживается фиброз печени в 20–40% случаев и цирроз печени в 8–20%. По результатам биопсии риск развития цирроза увеличивается у пациентов со стеатогепатитом по сравнению с пациентами со стеатозом [17]. Пациентам с подозрением на АГ рекомендуется трансъюгулярная биопсия печени в случаях, когда клиническая картина сочетается с другой этиологией заболевания печени или существует неопределенность в анамнезе употребления алкоголя. У пациентов с бессимптомным течением биопсия остается единственным методом, позволяющим точно определить наличие стеатогепатита. Однако в клинической практике не всем пациентам с АБП требуется проведение биопсии печени с последующим морфологическим исследованием. Обычно противопоказанием к выполнению этой манипуляции служит высокий риск развития кровотечений из-за

часто встречающихся нарушений коагуляции. При выполнении биопсии печени пациентам, у которых выявлено низкое содержание тромбоцитов или увеличение протромбинового времени, необходимо использовать трансъюгулярный, а не привычный чрескожный доступ [4].

Несмотря на то что АГ является довольно редкой формой АБП, он ассоциирован с высокой смертностью (до 50%). В связи с этим выявление лиц с высоким риском смерти имеет решающее значение в определении тактики терапии этой клинической формы АБП. В клинической практике для оценки прогноза и выбора терапевтической тактики используются несколько прогностических моделей течения АГ. Наиболее известными и актуальными являются индекс Мэддрея, шкала Глазго (GAS) и индекс MELD [16].

Дифференциальная диагностика АБП. В круг дифференциального диагноза должны быть включены следующие заболевания: неалкогольный стеатогепатит, лекарственное поражение печени, острые и хронические вирусные гепатиты, болезнь Вильсона, гемохроматоз, аутоиммунные болезни печени, недостаточность α 1-антитрипсина, лекарственные гепатиты. Для исключения указанных заболеваний необходим тщательный сбор анамнеза, рациональное использование лабораторных тестов, инструментальных методов, в ряде случаев – выполнение биопсии печени.

ТЕРАПИЯ АБП

Пациенты с АБП страдают от двух разных расстройств, а именно от нарушения употребления алкоголя и от заболеваний печени, вызванных приемом алкоголя. Следовательно, лечение пациентов с АБП должно быть направлено на купирование этих расстройств. Как правило, терапия АБП должна выполняться междисциплинарными группами врачей, в том числе специалистами по алкоголизму.

Воздержание от алкоголя является одной из основных терапевтических мер при любой форме и стадии АБП. Продолжение приема алкоголя значительно ухудшает жизненный прогноз пациента: существует риск прогрессирования заболевания печени, развития выраженного фиброза и цирроза, осложнений в виде портальной гипертензии, гепатоцеллюлярной карциномы и др.

Терапия нарушений употребления алкоголя. Использовалось несколько фармакологических препаратов, включая дисульфирам, акампрокат, габапентин, налтрексон, топирамат, сертралин и баклофен [19]. Было обнаружено, что из них только баклофен, агонист рецептора γ -аминомасляной кислоты-В, безопасен для пациентов с АБП и циррозом печени. Его эффективность показана с увеличением продолжительности воздержания от алкоголя [20].

Нефармакологические методы лечения. Другим основным подходом к стимулированию или поддержанию воздержания от алкоголя у пациентов с АБП являются поведенческие вмешательства, такие как терапия с мотивационным усилением, когнитивно-поведенческая терапия, мотивационное интервьюирование, поддерживающая терапия и психообразование [21].

Синдром отмены алкоголя (абстинентный синдром) является распространенным заболеванием, затрагиваю-

щим пациентов с алкогольной зависимостью, которые резко прекращают или заметно снижают потребление алкоголя. Легкий или умеренный абстинентный синдром обычно развивается в течение 6–24 ч после последнего употребления алкоголя, и симптомы могут включать тошноту/рвоту, гипертонию, тахикардию, тремор, гиперрефлексию, раздражительность, беспокойство и головную боль. Эти симптомы могут прогрессировать до более тяжелых форм AWS, характеризующихся белой горячкой, генерализованными припадками, комой и даже остановкой сердца и смертью. Пожилые пациенты подвержены большему риску белой горячки [17]. «Золотым стандартом» в лечении синдрома отмены алкоголя являются бензодиазепины, из которых препаратами первой линии служат диазепам и хлордиазепоксид. Альтернативой бензодиазепинам в лечении синдрома отмены алкоголя являются антиконвульсанты с нормотимическими свойствами, включая карбамазепин и вальпроаты, реже используют топирамат и ламотриджин; имеются также сообщения об эффективности прегабалина и габапентина в плане уменьшения выраженности проявлений синдрома отмены [4].

Терапия повреждений печени, связанных с употреблением алкоголя. Расстройства, вызванные употреблением алкоголя, – это его неблагоприятные медицинские последствия: алкогольное поражение внутренних органов (включая АБП) и алкогольное поражение нервной системы (в том числе алкогольная полинейропатия), а также психические расстройства (например, алкогольные психозы).

Питание. У подавляющего большинства лиц, злоупотребляющих алкоголем, выявляют алиментарные нарушения. Наиболее часто наблюдаются выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D.

При АБП целесообразно назначение диеты, богатой белками (не менее 1,0–1,5 г/кг массы тела), с высокой энергетической ценностью (не менее 2000 ккал/сут, 35–40 ккал/кг/сут), с достаточным содержанием витаминов (особенно группы В, фолиевой и липоевой кислот), восполняющей дефицит жирорастворимых витаминов (А, Е) и микроэлементов – магния, селена, цинка. Для восстановления нутритивного статуса предпочтителен энтеральный путь введения лекарственных средств и питательных смесей, поскольку он более экономичен, позволяет стабилизировать целостность слизистой оболочки ЖКТ, снизить риски бактериальной транслокации и инфекционных осложнений [22].

Концепции фармакотерапии АБП основаны на купировании патогенетических компонентов данной патологии в зависимости от степени тяжести заболевания.

Для пациентов с АГ тяжелого течения (индекс Мэддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 , GASH ≥ 8) терапией первой линии является преднизолон, который назначают для приема внутрь в дозе 40 мг/сут на период 28 дней. Оценка эффективности терапии проводят на 7-й день от ее начала с помощью шкалы Lille [15, 23]. Если по шкале Lille результат $< 0,45$, то лечение преднизолоном в указанной дозе продолжают в течение 28 дней с последующей полной отменой препарата в течение 28 дней. При результате по

шкале Lille $\geq 0,45$ лечение преднизолоном прекращают ввиду его неэффективности [4]. Доказательная база применения ГКС основывается на результатах рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных за последние 40 лет. Во многих из этих исследований констатировано снижение летальности при лечении ГКС. Противопоказаниями к применению ГКС служат желудочно-кишечное кровотечение, активная инфекция, почечная недостаточность и сахарный диабет (СД) 2-го типа [16]. Пентоксифиллин – препарат терапии второй линии для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения. Его назначают в дозе 400 мг 3 раза в сутки внутрь пациентам, у которых установлены противопоказания к терапии преднизолоном. N-ацетилцистеин в комбинации с ГКС способен улучшать краткосрочную выживаемость (28 дней болезни) пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией ГКС [4].

Трансплантация печени – единственный метод лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения, не ответивших на терапию преднизолоном.

Пациенты с АГ средней тяжести (индекс Мэддрей < 32) не нуждаются в лечении ГКС. Им необходимы воздержание от приема алкоголя и полноценное питание [4]. Из лекарственных препаратов могут применяться: адеметионин (S-аденозилметионин, SAMe), эссенциальные фосфолипиды, комбинированные препараты, УДХК, L-орнитин, L-аспартат [4, 15, 16, 24–26].

Адеметионин занимает особое место в комплексном лечении пациентов с АБП. Это обусловлено тем, что механизм токсического действия ацетальдегида как продукта метаболизма этанола тесно связан с метаболизмом адеметионина. Препарат восполняет дефицит эндогенного адеметионина, стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени (месте образования) и мозге (основном месте потребления) – главных органах-мишенях, которые поражаются при АБП. На экспериментальных моделях показано, что адеметионин способствует защите печени от гепатотоксических воздействий (алкоголь, ацетоминифен, тетрахлорид углерода) [16]. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании J. Mato и соавт. [25] прием адеметионина в дозе 1200 мг/сут в течение 2 лет у больных алкогольным ЦП класса А и В (по классификации Чайлд – Пью) привел к снижению летальности с 29 до 12%.

В России с 2005 г. в клинической практике лечения пациентов с различными формами АБП применяется отечественный препарат адеметионина Гептор. Препарат представляет собой природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Результаты проводимого исследования показали наличие выраженных гепатопротективного и антидепрессивного механизмов у отечественного препарата Гептор, сопоставимых по эффективности с аналогичными механизмами оригинального препарата адеметионина [22].

По результатам исследований эффективности и безопасности применения препарата Гептор у пациентов с алкогольной болезнью печени на стадии цирроза (класс А по Чайлд – Пью), проведенных в России, было установлено, что применение препарата Гептор в течение

28 дней приводит к уменьшению выраженности симптомов астеновегетативного и диспепсического синдромов, улучшению показателей белковосинтетической функции печени, уменьшению выраженности нарушений липидного обмена, положительной динамике биохимических показателей (ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ и билирубина), субъективному улучшению самочувствия пациентов [27].

Для получения быстрого «гепатотропного» эффекта первоначально рекомендуется парентеральное введение Гептора в насыщающей дозе (не менее 800 мг/сут в течение 10–14 дней), в последующем – длительный прием препарата в таблетированной форме (1200–1600 мг/сут) [4, 22].

Парентеральные и оральные применения адеметионина увеличивают концентрацию глутатиона в печеночной ткани. Препарат восстанавливает нарушенный транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальную мембрану. В экспериментальных моделях повреждения ткани печени больных с алкогольным циррозом показано, что адеметионин снижает продукцию провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (TNF- α), приводит к восстановлению функции печени и нормализации клинико-лабораторных признаков алкогольных повреждений [28, 29, 30].

Ниже представлен клинический пример формулировки диагноза и лечения пациента с АБП.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент С., 47 лет, поступил в стационар с жалобами на ноющую боль в правом подреберье, вздутие живота, метеоризм, жидкий стул 4–5 раз в сутки, нарушение ритма сна, слабость, недомогание и снижение концентрации внимания. Проводилась терапия гепатопротекторами. После трех дней нахождения в стационаре выписан по собственному желанию под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства.

Установлен предварительный диагноз: гепатоспленомегалия неуточненного генеза. Неуточненный гепатит. Печеночная энцефалопатия?

Повторное обращение через 3 месяца с жалобами на: боль и дискомфорт в правом подреберье, слабость, потемнение мочи, иктеричность склер, метеоризм, нарушение ритма сна, тремор рук, раздражительность, плаксивость.

Анамнез. Со слов пациента, употребляет крепкий алкоголь в течении последних 7 лет практически ежедневно с короткими перерывами. Средняя суточная доза – 500 мл крепкого алкоголя. ИМТ – 32. Перенесенные заболевания: неуточненный гепатит. Вредные привычки: злоупотребление алкоголем, по вопроснику AUDIT – 17 баллов (употребление алкоголя наносит вред, целесообразно немедленно изменить кратность приема и количество выпиваемого спиртного).

Данные объективного осмотра: пациент апатичный, на вопросы отвечает неохотно, односложно, кожные покровы и видимые слизистые иктеричны. На коже плечевого пояса, груди – телеангиоэктазии. Склеры иктеричны. Кожные покровы землистого цвета – меланодермия. Контрактура Дюпюитрена на фалангах 4-го и 5-го паль-

цев кистей рук обеих конечностей. Тоны сердца ритмичные, обычной звучности. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык: обложен густым серым налетом. Живот: увеличен в объеме. Печень при пальпации: край печени острый, контур неровный, консистенция плотная, поверхность гладкая, умеренная болезненность, из-под края реберной дуги +4,5 см по среднеключичной линии. Селезенка: пальпируется, эластичная, гладкая, +3 см из-под края реберной дуги, размеры 8×15 см.

Стул: кашицеобразный БК – 6, 7 тип, ежедневный 1–2 раза.

Желчный пузырь и поджелудочная железа: при пальпации в точке желчного пузыря определяется умеренная болезненность, при глубокой пальпации поджелудочной железы в зоне Шоффера головка не определяется, в точке Дежардена, Мейо – Робсона умеренно болезненна.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований (при поступлении пациента; рис. 3). Общий анализ крови: эритроциты – $4,52 \times 10^6$ /мкл (норма $3,90 - 5,30 \times 10^6$ /мкл), гемоглобин – 15,20 г/дл (норма 12,20–16,80 г/дл), гематокрит – 43,80% (норма 37,50–49,50%), ср. объем эритроцитов – 94,00 фл (норма 81,00–100,00 фл), ср. содержание Hb в эритроците – 33,20 пг (норма 27,00–34,50 пг), ср. конц. Hb в эритроците – 34,80 г/дл (норма 32,20–36,90 г/дл), RDW – 15,4% (норма 10,0–16,0%), лейкоциты – $4,40 \times 10^3$ /мкл (норма $4,00 - 10,00 \times 10^3$ /мкл), тромбоциты 140×10^3 /мкл (норма $150 - 400 \times 10^3$ /мкл).

Результаты теста ФиброМакс: F-4 A-2 S-3 N-2.

Маркеры гепатитов: HBsAg, Anti-HCV, Anti-HAV на IgM – отриц.

Аутоиммунные маркеры: ANA, AMA-M2, M2-3E, SP100, PML, GP210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/RO-52 – антитела не обнаружены.

Сывороточный церулоплазмин в пределах нормы.

Генетические тесты наследственного гемохроматоза: C282Y и H63D патологии не выявлено.

Инструментальные исследования

Компьютерная томография (КТ): гепатоспленомегалия.

ЭГДС и дуоденография: хронический гастрит антрального отдела. Варикозно-расширенные вены пищевода ВРВП I–II по K.-J. Raquet. Просвет кишки свободен. Фатеров сосок 5–6 мм. Слизистая желудка в антральном отделе бледно-розового цвета. Устье свободно.

Морфология: умеренная лимфогиоцитарная инфильтрация. Нр – отрицательный.

Колоноскопия: толстая кишка без патологии.

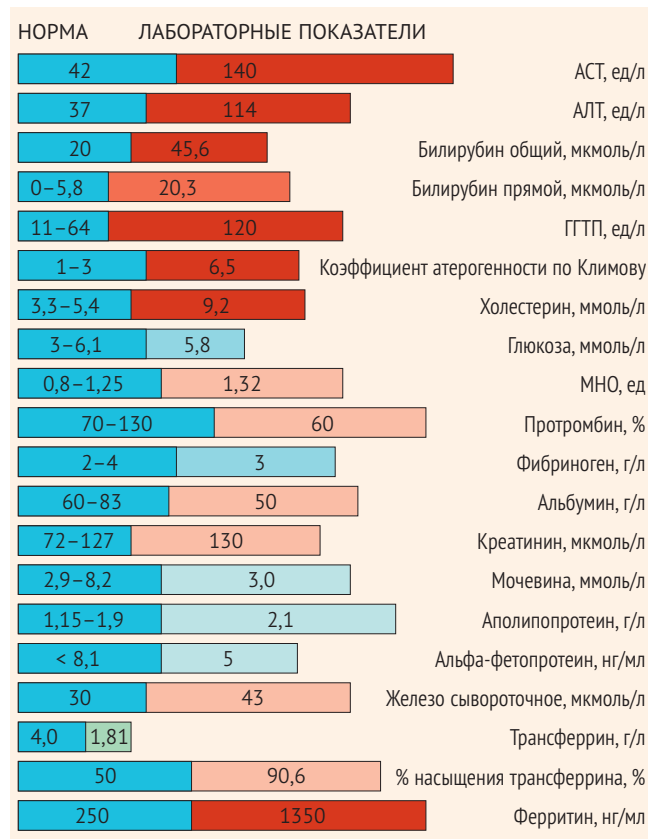
ЭКГ, эхокардиография: без патологии.

Проведена биопсия печени. В доставленном материале пунктат печени в виде 2-х столбиков ткани с 6 портальными трактами. Дольковое строение нарушено. Мостовидный некроз. Пограничная пластинка гепатоцита взломана. Перисинусоидальный и перичеселлюлярный фиброз. Гепатоциты в состоянии выраженной гидропической дистрофии. Выявлены тельца Mallory. Большинство гепатоцитов с гранулами гемосидерина в цитоплазме, что особенно выражено в периферических отделах долек. Портальные тракты незначительно расширены, склерозированы. Амилоид не выявлен.

Заключение по биопсии: цирроз печени. Алкогольное поражение печени. Синдром перегрузки железа.

● **Рисунок 3.** Результаты лабораторно-инструментальных исследований (при поступлении пациента)

● **Figure 3.** Results of laboratory and instrumental studies (at admission of the patient)



Консультация психиатра-нарколога: психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя: синдром зависимости (окончательный).

Диагноз: цирроз печени, класс А (5 баллов по Child-Pugh). Гепатоспленомегалия. Портальная гипертензия. Варикозно-расширенные вены пищевода ВРВП I–II по К.-J. Raquet. Эрозивный гастрит антрального отдела Нр. Печеночная энцефалопатия 0–1 ст. Синдром перегрузки железа. Индекс MELD – 16. Индекс Мэддрей (Maddrey score) – 16,47.

Рекомендации по лечению

Диета: стол 5а.

Адеметионин (Гептор) в/в 1200 мг/сут в течение 14 дней. В дальнейшем прием адеметионина (Гептора) в таблетированной форме 1200 мг/сут в течение 14 дней.

Пантопразол 40 мг 1 раз в сутки 4 недели.

При тревоге и бессоннице гидроксизин 12,5 мг в сутки.

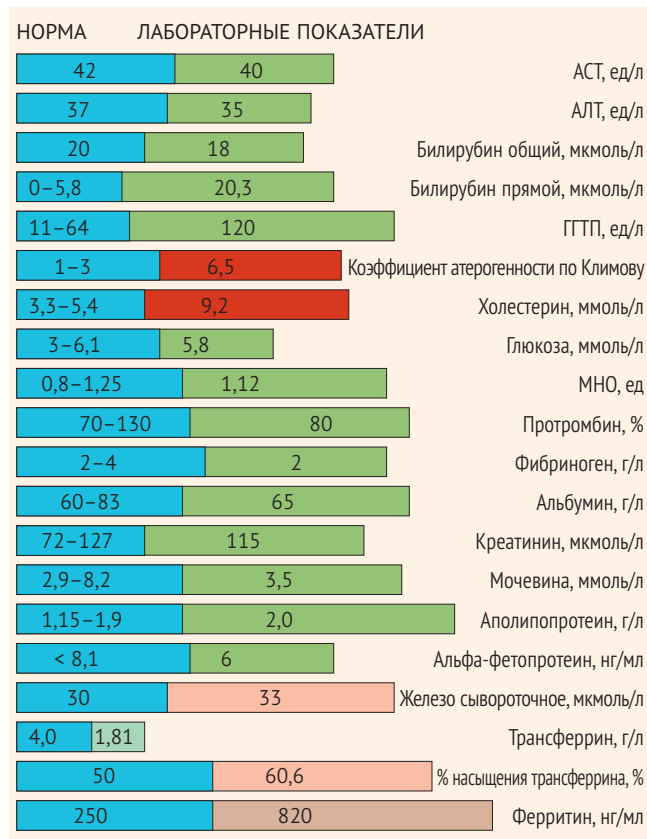
Флеботомия 400 мл 1 раз в 7 дней до нормализации обмена железа (железо сывороточное, уровень ферритина, % насыщения трансферрина, железосвязывающая способность).

Исключить алкоголь и продукты питания, содержащие железо.

План мониторинга: через 2 недели контроль показателей печеночного спектра, общий анализ крови; через месяц контроль обмена железа (ферритин).

● **Рисунок 4.** Результаты лабораторных исследований (после лечения)

● **Figure 4.** Results of laboratory studies (after treatment)



Наблюдение гастроэнтеролога-гепатолога и психиатра-нарколога 1 раз в 2 недели.

Результаты лабораторных исследований (после лечения; рис. 4)

На фоне проводимой терапии у пациента отмечено: коррекция психического статуса. Улучшение самочувствия. Уменьшение размеров печени и селезенки. Снижение: уровня общего билирубина и его фракций с 45 до 18 мкмоль/л, прямого билирубина – с 20,3 до 5,4 мкмоль/л, активности АЛТ, АСТ и ГГТП до нормы, уровня ферритина – до 820 нг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение адеметионина у пациентов с АБП уменьшает повреждение печени за счет предотвращения снижения уровня эндогенного SAMe и глутатиона. Целесообразно назначение адеметионина пациентам с компенсированным и субкомпенсированным циррозом и более легкими формами АБП. Лечение должно проводиться под контролем показателей печеночного профиля – от нескольких недель до нескольких месяцев. При длительном применении адеметионин улучшает жизненный прогноз больных с АБП.

Поступила / Received: 05.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 20.03.2020
Принята в печать / Accepted: 25.03.2020

Список литературы

1. Yoon Y-H., Chen C.M. *Surveillance Report #105. Liver cirrhosis mortality in the United States: national, state, and regional trends, 2000–2013*. 2016. Available at: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance105/Cirr13.pdf>.
2. Stein E., Cruz-Lemini M., Altamirano J., Ndugga N., Couper D., Abalde J.G., Bataller R. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol*. 2016;65(5):998–1005. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.018.
3. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe – simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol*. 2016;64(4):957–967. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.006.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп 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;27(6):20–40. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
5. 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;26(4):24–35. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35.
6. Chacko K.R., Reinus J. Spectrum of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):419–427. doi: 10.1016/j.cld.2016.02.002.
7. Torruellas C., French S.W., Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11684–11699. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11684.
8. Farooq M.O., Bataller R. Pathogenesis and Management of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis*. 2016;34(4):347–355. doi: 10.1159/000444545.
9. Flegel K., MacDonald N., Hebert P.C. Binge drinking: all too prevalent and hazardous. *Can Med Assoc J*. 2011;183(4):411. doi: 10.1503/cmaj.110029.
10. Shipman K.E. Clinical biochemistry: Metabolic and clinical aspects (3rd edg.) *Ann Clin Biochem*. 2015;52(2). doi: 10.1177/0004563214545705.
11. Kong L.Z., Chandimali N., Han Y.H., Lee D.H., Kim J.S., Kim S.U. et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2712. doi: 10.3390/ijms20112712.
12. Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17756–17772. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17756.
13. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1572–1585. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.002.
14. Keshavarzian A., Farhadi A., Forsyth C.B., Rangan J., Jakate S., Shaikh M. et al. Evidence that chronic alcohol exposure promotes intestinal oxidative stress, intestinal hyperpermeability and endotoxemia prior to development of alcoholic steatohepatitis in rats. *J Hepatol*. 2009;50(3):538–547. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.028.
15. Полунина Т.Е. Алкогольные поражения печени. *Фарматека*. 2019;26(2):106–114. doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.106-114.
16. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108–111. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
17. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175–194. doi: 10.1038/ajg.2017.469.
18. Thursz M., Gual A., Lackner C., Mathurin P., Moreno C., Sahr L. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):154–181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
19. Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., Bobashev G., Thomas K., Wines R. et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2014;311(18):1889–900. doi: 10.1001/jama.2014.3628.
20. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Vonghia L., Mirijello A. et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370(9603):1915–1922. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61814-5.
21. Leggio L., Lee M.R. Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am J Med*. 2017;130(2):124–134. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.004.
22. Ильченко Л.Ю. Отечественный препарат адеметионина: десять лет применения при алкогольной болезни печени. *Доктор.Ру*. 2015;12(113):14–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24373834>.
23. Louvet A., Naveau S., Abdelnour M., Ramond M.J., Diaz E., Fartoux L. et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007;45(6):1348–1354. doi: 10.1002/hep.21607.
24. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122124. doi: 10.1371/journal.pone.0122124.
25. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J., Caballeria L., Coll S., Caballero A. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30(6):1081–1089. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80263-3.
26. Gundermann K., Gundermann S., Drozdik M., Prasad M.V. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;2016(9):105–117. doi: 10.2147/CEG.S96362.
27. Мордасова В.И. Гефтор в лечении алкогольной болезни печени. *ПМЖ*. 2010;13(8):824–830. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_organov_pishchevarenija/Geftor_v_lechenii_alkogolnoy_bolezni_pecheni/.
28. Collet A., Garcia-Ruiz C., Miranda M., Ardit E., Mari M., Morales A. et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1541–1551. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70034-4.
29. Garcia-Ruiz C., Morales A., Colell A., Ballesta A., Rodes J., Kaplowitz N. et al. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Hepatology*. 1995;21(2):207–214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7806156>. doi: 10.1002/hep.1840210133.
30. Подымова С.Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. *ПМЖ*. 2010;13(8):800–806. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_organov_pishchevarenija/Ademetionin_farmakologicheskie_effekty_i_klinicheskoe_primenenie_preparata/.

References

1. Yoon Y-H., Chen C.M. *Surveillance Report #105. Liver cirrhosis mortality in the United States: national, state, and regional trends, 2000–2013*. 2016. Available at: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance105/Cirr13.pdf>.
2. Stein E., Cruz-Lemini M., Altamirano J., Ndugga N., Couper D., Abalde J.G., Bataller R. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol*. 2016;65(5):998–1005. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.018.
3. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe – simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol*. 2016;64(4):957–967. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.006.
4. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Y.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
5. Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lyusina Y.O., Lun'kov V.D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):24–35. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35.
6. Chacko K.R., Reinus J. Spectrum of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):419–427. doi: 10.1016/j.cld.2016.02.002.
7. Torruellas C., French S.W., Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11684–11699. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11684.
8. Farooq M.O., Bataller R. Pathogenesis and Management of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis*. 2016;34(4):347–355. doi: 10.1159/000444545.
9. Flegel K., MacDonald N., Hebert P.C. Binge drinking: all too prevalent and hazardous. *Can Med Assoc J*. 2011;183(4):411. doi: 10.1503/cmaj.110029.
10. Shipman K.E. Clinical biochemistry: Metabolic and clinical aspects (3rd edg.) *Ann Clin Biochem*. 2015;52(2). doi: 10.1177/0004563214545705.
11. Kong L.Z., Chandimali N., Han Y.H., Lee D.H., Kim J.S., Kim S.U. et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2712. doi: 10.3390/ijms20112712.
12. Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17756–17772. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17756.

13. Keshavarzian A., Farhadi A., Forsyth C.B., Rangan J., Jakate S., Shaikh M. et al. Evidence that chronic alcohol exposure promotes intestinal oxidative stress, intestinal hyperpermeability and endotoxemia prior to development of alcoholic steatohepatitis in rats. *J Hepatol.* 2009;50(3):538–547. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.028.
14. Keshavarzian A., Farhadi A., Forsyth C.B., Rangan J., Jakate S., Shaikh M. et al. Evidence that chronic alcohol exposure promotes intestinal oxidative stress, intestinal hyperpermeability and endotoxemia prior to development of alcoholic steatohepatitis in rats. *J Hepatol.* 2009;50(3):538–547. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.028.
15. Polunina T.E. Alcoholic liver disease. *Farmateka = Pharmateka.* 2019;26(2):106–114. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2019.2.106-114.
16. Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014;86(4):108–111. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskiy-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
17. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175–194. doi: 10.1038/ajg.2017.469.
18. Thurs M., Gual A., Lackner C., Mathurin P., Moreno C., Sahr L. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology.* 2018;69(1):154–181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
19. Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C., Bobashev G., Thomas K., Wines R. et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2014;311(18):1889–900. doi: 10.1001/jama.2014.3628.
20. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Vonghia L., Mirijello A. et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370(9603):1915–1922. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61814-5.
21. Leggio L., Lee M.R. Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am J Med.* 2017;130(2):124–134. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.004.
22. Ilchenko L.Yu. Russian Ademetionine Preparation: Ten-Year Experience of Using It in Alcoholic Liver Disease. *Doktor.Ru = Doctor.Ru.* 2015;12(113):14–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24373834>.
23. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0122124. doi: 10.1371/journal.pone.0122124.
24. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0122124. doi: 10.1371/journal.pone.0122124.
25. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J., Caballeria L., Coll S., Caballero A. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30(6):1081–1089. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80263-3.
26. Gundermann K., Gundermann S., Drozdik M., Prasad M.V. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016. 2016(9):105–117. doi: 10.2147/CEG.S96362.
27. Mordasova V.I. Heptor in the treatment of alcoholic liver disease. *RMZH = RMJ.* 2010;(13):824–830. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Geptor_v_lechenii_alkogolnoy_bolezni_pecheni/.
28. Collell A., Garcia-Ruiz C., Miranda M., Ardite E., Mari M., Morales A. et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1541–1551. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70034-4.
29. Garcia-Ruiz C., Morales A., Collell A., Ballesta A., Rodes J., Kaplowitz N. et al. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Hepatology.* 1995;21(2):207–214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7806156>. 10.1002/hep.1840210133.
30. Podymova S.D. Ademetionine: pharmacological effects and clinical application of the drug. *RMZH = RMJ.* 2010;(13):800–806. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Ademetionin_farmakologicheskie_effekty_i_klinicheskoe_primenenie_preparata/.

Информация об авторе:

Полунина Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: poluntan@mail.ru

Information about the author:

Tatiana E. Polunina, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: poluntan@mail.ru