

# Комбинированная фитотерапия при хронической алкогольной болезни печени

**В.В. Скворцов**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-2164-3537, e-mail: vskvortsov1@ya.ru

**М.В. Луньков**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-8815-2794, e-mail: lunkovmax93@mail.ru

**Б.Н. Левитан**<sup>3</sup>, e-mail: bolev@mail.ru

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

<sup>3</sup> Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 127

## Резюме

Злоупотребление алкоголем и возникающая вследствие этого алкогольная болезнь печени (АБП) являются основной причиной заболевания и смертности во всем мире. Отсутствие проявлений болезни на ранних стадиях объясняет постановку диагнозов на поздних стадиях заболевания с более высокой частотой осложнений и смертности. Требуется лучшее определение анамнеза жизни и прогностических факторов, а также поиск надежных неинвазивных методик для выявления АБП. Раннее выявление алкогольного стеатогепатита в условиях первичной медицинской помощи и последующие вмешательства позволят удовлетворить эту потребность. Несмотря на некоторые важные достижения в понимании патогенеза и клинических характеристик АБП, в последние 40 лет не было значительных достижений в терапии. Основной терапией больных АЛБ, независимо от стадии заболевания, является длительное алкогольное воздержание. Оно связано с улучшением клинических исходов по всему спектру АБП: от бессимптомных ранних до сложных тяжелых случаев. Клинические конечные результаты зависят от стадии АБП. У компенсированных пациентов конечные результаты состоят в нормализации аномальных лабораторных тестов и уменьшении фиброза печени. Эти конечные результаты могут контролироваться неинвазивно, но современные медицинские вмешательства в значительной степени ограничены и малоэффективны. Поддерживающая терапия является основой лечения, стоит уделять особое внимание комбинированным препаратам на основе трав как менее токсичным, с единичными противопоказаниями и соответствующими стремлению многих пациентов лечиться натуральными препаратами.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, этанол, метаболизм, фитотерапия, стеатоз, стеатонекроз, фиброз, цирроз

**Для цитирования:** Скворцов В.В., Луньков М.В., Левитан Б.Н. Комбинированная фитотерапия при хронической алкогольной болезни печени. *Медицинский совет*. 2020;(15):97–103. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-97-103.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Combined herbal medicine for chronic alcoholic liver disease

**Vsevolod V. Skvortsov**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0002-2164-3537, e-mail: vskvortsov1@ya.ru

**Maxim V. Lunkov**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-8815-2794, e-mail: lunkovmax93@mail.ru

**Boleslav N. Levitan**<sup>3</sup>, e-mail: bolev@mail.ru

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

<sup>3</sup> Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

## Abstract

Alcohol abuse with resultant alcoholic liver disease (ALD) are a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Due to absence of clinical symptoms of the disease in the early stages, it is diagnosed in the later stages with higher complications and mortality rates. Diagnosis of ALD requires a better determination of life history and prognostic factors, as well as the search for reliable non-invasive techniques. Early detection of alcoholic steatohepatitis in primary care settings and subsequent interventions will facilitate the satisfaction of this requirement. Despite some important advances in understanding the pathogenesis and clinical features of ALD, the past 40 years have not seen significant advances in the therapy. The long-term alcohol abstinence is the main therapy for ALB patients, regardless of the disease stage. It is associated with improved clinical outcomes across the ALD spectrum: from asymptomatic early cases to complicated severe cases. Clinical ultimate outcomes depend on the ALD stage. The ultimate outcomes are associated with normalisation of abnormal laboratory test results and reduction in liver fibrosis in compensated patients. These ultimate outcomes can be monitored using non-invasive tools, but current medical interventions are largely limited and ineffective. Supportive therapy forms the basis of the treatment, it is worth paying special attention to combined herbal medicines as less toxic ones with single contraindications and consistent with the desire of many patients to use natural preparations.

**Keywords:** alcoholic liver disease, ethanol, metabolism, herbal medicine, steatosis, steatonecrosis, fibrosis, cirrhosis

**For citation:** Skvortsov V.V., Lunkov M.V., Levitan B.N. Combined herbal medicine for chronic alcoholic liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):97–103. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-97-103.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Алкоголь – это гепатотоксин, который потребляется во всем мире и связан с целым рядом повреждений печени, включая простой стеатоз или ожирение печени, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз печени. Алкогольная болезнь печени (АБП) – это общий термин, используемый для обозначения спектра связанных с алкоголем повреждений печени. Чрезмерное употребление алкоголя является фактором риска множества неблагоприятных последствий для здоровья и одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, приводя к 2,5 млн смертей и 69,4 млн инвалидностей в год. Хотя алкоголь является общепризнанным гепатотоксином, нет абсолютного порога потребления алкоголя, влекущего развитие повреждения печени, и нет прямой линейной корреляции между уровнем потребления алкоголя и тяжестью АБП. Основные механизмы, которые делают некоторых людей более восприимчивыми к тяжелым формам АБП, не совсем понятны и, вероятно, являются многофакторными. Выделяют несколько факторов риска, которые, по-видимому, коррелируют с развитием и прогрессированием АБП, включая количество и характер потребления алкоголя, пол, этническую принадлежность, возраст, ожирение, сосуществующий хронический вирусный гепатит, перегрузку железом, курение и генетические факторы [1].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинная распространенность АБП в России неизвестна, по некоторым данным, она сравнима с поражениями печени вирусной этиологии, в частности с гепатитами В и С. Алкогольный гепатит и ЦП развиваются примерно у 15–20% лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем. В настоящее время АБП является одной из доминирующих причин смерти в возрастной группе от 45 до 64 лет. Так, в Европе и в США на долю АБП и ее осложнений приходится около 50 тыс. смертей в год. В свою очередь, в мире около 3,8% всех смертей ассоциированы с состояниями, индуцированными приемом алкоголя [2].

## ФАКТОРЫ РИСКА

Избыточный вес является фактором риска возникновения алкогольного гепатоза (АГ), что может привести к сочетанию как алкогольного, так и неалкогольного стеатогепатита. Пациенты с ВГС также более склонны к развитию АГ и тяжелой формы АГ. Также АГ связан с женским полом и нерегулярным характером потребления алкоголя. Цирроз печени связан с женским полом, длительным употреблением алкоголя более 15 лет и потреблением более 200 г в день. Генетический фактор PNPLA3 является фактором риска развития алкогольного цирроза. С каждым дополнительным аллелем пациенты чаще страдают от алкогольного цирроза, и алкогольный цирроз развивается при более коротком воздействии алкоголя. У пациентов с алкогольным циррозом печени факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) включают ожирение, диабет, активное потребление алкоголя и вирусный

гепатит. PNPLA3 также является фактором риска ГЦК, особенно у пациентов с АБП (и в меньшей степени ВГС) [3].

## ЭТИОЛОГИЯ

После гепатита, связанного с вирусом С, алкоголь представляет собой наиболее распространенную причину хронического заболевания печени в большинстве промышленно развитых стран. Около 25% случаев цирроза печени признаны возникшими в результате чрезмерного употребления алкоголя. Однако хотя практически у всех людей, подверженных хроническому потреблению алкоголя, развивается стеатоз, который является самой ранней реакцией печени на потребление алкоголя, только у небольшого числа людей происходит прогрессирование до цирроза печени. Продолжительность и количество употребляемого алкоголя остаются наиболее важными факторами риска развития прогрессирующей формы алкогольно-зависимого заболевания печени, даже если существует определенное сокращение потребления алкоголя, способного предотвратить тяжелую форму АБП. Есть сообщения, что ежедневное потребление 60–80 г алкоголя в течение 10 лет или дольше у мужчин и 20 г у женщин приводит к прогрессирующей форме заболевания печени в более чем 40% случаев [4]. Женский пол, ожирение, генетические факторы и курение сигарет могут модулировать восприимчивость хозяина к развитию АБП и вносить вклад в общий риск развития тяжелой формы заболевания. Кроме того, алкоголь синергически взаимодействует с другими хорошо известными факторами повреждения печени, такими как вирус гепатита В или С и/или ВИЧ, неалкогольная жировая болезнь печени и нарушения, такие как гемохроматоз, что способствует прогрессированию связанных с алкоголем повреждений печени [5].

## ПАТОГЕНЕЗ

Печень является основным органом, ответственным за метаболизм этанола, поэтому вполне возможно, что этанол и его метаболиты (ацетальдегид-ацетат, сложные эфиры жирных кислот, этанол-белковые комплексы) могут оказывать прямое цитотоксическое действие, действуя как гепатотоксины. Печеночный метаболизм этанола протекает с помощью окислительных и неокислительных путей. Основные этапы окислительного пути опосредованы алкогольдегидрогеназой (АДГ) и ацетальдегиддегидрогеназой (ААДГ), которые превращают этанол в ацетальдегид и ацетальдегид в ацетат соответственно. Конечными продуктами этой реакции являются ацетальдегид, ацетат и высокие уровни NADH. Ацетальдегид повреждает печень, вызывая воспаление, ремоделирование внеклеточного матрикса и фиброгенез. Кроме того, он ковалентно связывается с белками и ДНК, что приводит к выработке иммуногенных веществ (в частности, малонового диальдегида) в гепатоцитах. Наконец, ацетальдегид стимулирует передачу сигналов бета-трансформирующего фактора роста (TGF) в звездчатые клетки печени, которые приобретают профиброгенный и провоспалительный профиль. Электроны от алкоголя передаются в НАДФ+. Изменение в соотношении

NADH/NAD<sup>+</sup> может влиять на биохимические реакции в митохондриях и экспрессию генов в ядре. Сжигание NADH требует дополнительного количества кислорода в митохондриях; гепатоциты поглощают больше, чем необходимо, кислорода из артериальной крови, но недостаточно для адекватного снабжения всех областей печени. Таким образом, употребление алкоголя приводит к значительной гипоксии перивенозных гепатоцитов, которые первыми демонстрируют повреждения от хронического употребления алкоголя. Цитохром P450s, и особенно цитохром P450 2E1 (CYP2E1), активируются в условиях хронического злоупотребления алкоголем и помогают АДГ в превращении алкоголя в ацетальдегид. Реактивные формы кислорода (АФК), такие как перекись водорода и супероксид-ионы, генерируемые CYP2E1, ответственны за провоспалительный профиль алкогольного повреждения печени путем активации редокс-чувствительных факторов транскрипции, рекрутирования нейтрофилов и других иммунных клеток. Повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов способствует перекисному окислению липидов и повреждению печени [6].

Каталаза является основным регулятором неокислительного метаболизма алкоголя, конечным продуктом которого являются эфиры жирных кислот, – FAEE (этилглюкуроид, фосфанидилэтанол, кокаэтилен, ацетилальдегид), ответственные за алкогольный стеатоз и полезные в качестве биомаркера хронического употребления алкоголя.

Поступающий из кишечника липополисахарид (ЛПС) является еще одним критическим триггером стеатоза, воспаления и фиброза печени. В кишечнике содержатся миллиарды микроорганизмов, но в физиологических условиях ЛПС, полученные из грамотрицательных бактерий, попадают в портальную циркуляцию только в следовых количествах, которые должны быть очищены клетками Купфера (резидентными макрофагами) и гепатоцитами, которые обладают различными системами распознавания ЛПС. Алкоголь нарушает кишечный барьер, приводя к повышению уровня циркулирующего эндотоксина, который связывается с поверхностным рецептором CD14 на клетках Купфера печени с помощью ЛПС-связывающего белка (ЛПССБ). Комплекс CD14-ЛПСБ, через NADPH-оксидазу, продуцирует АФК и стимулирует сигнальный каскад toll-like рецептора 4 (TLR4) с конечным результатом активации NF-κB и высвобождением воспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли-α (TNF-α). TNF-α поддерживает повреждение печени, ухудшая проницаемость кишечника, с одной стороны, и поддерживая некровоспалительное повреждение печени – с другой [7].

## КЛИНИКА

**Стеатоз печени.** У многих больных протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. В других случаях пациенты указывают на анорексию, дискомфорт и тупую боль в правом подреберье или эпигастрии, тошноту. При пальпации печень увеличенная, гладкая, с закругленным краем. Биохимические показатели без существенных отклонений от нормы. При УЗИ выявля-

ется характерная картина «опалесцирующей» печени. В сложных случаях диагноз подтверждается гистологически.

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

**Латентная форма.** Не имеет самостоятельной клинической картины и диагностируется по повышению трансаминаз у больного, злоупотребляющего алкоголем. Для подтверждения диагноза требуется биопсия печени [8].

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

**Хolestатическая форма.** Наблюдается в 5–13% случаев и сопровождается выраженным зудом, желтухой, обесцвечиванием кала, потемнением мочи. При наличии лихорадки и боли в правом подреберье клиническая картина трудноотличима от острого холангита.

**Фульминантный гепатит.** Отличается быстрым прогрессированием симптоматики: желтухи, геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности и частым летальным исходом.

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

Наибольшим прогностическим значением обладают такие биохимические показатели, как протромбиновое время (ПВ) и сывороточный билирубин. В 1978 г. W.C. Maddrey et al. предложили для определения прогноза так называемую дискриминантную функцию (DF):

$$DF = 4,6 \times (\text{ПВ пациента} - \text{ПВ контроль}) + \text{сывороточный билирубин (мг \%)}.$$

У больных со значением DF более 32 вероятность летального исхода в текущую госпитализацию составляет приблизительно 50% [9].

**Цирроз печени.** Формирование цирроза у больных АБП может происходить без стадии выраженного воспаления, и нередко диагноз устанавливается только при появлении симптомов декомпенсации. Диспепсический синдром, появившийся на ранних стадиях, сохраняется и усиливается. При объективном исследовании выявляется выраженная гепатомегалия при умеренном увеличении селезенки, яркие телеангиоэктазии, гинекомастия. Асцит появляется раньше, чем при вирусном циррозе. Харак-

терно значительное снижение аппетита. Энцефалопатия может носить смешанный характер. Установке правильного диагноза помогает мультиорганное поражение, свойственное хронической интоксикации этанолом.

Выделение рядом авторов как отдельной клинической формы АБП фиброза печени не представляется целесообразным ввиду отсутствия патогномоничных клинических и биохимических признаков. Возможно, при длительном наличии биохимических и гистологических показателей воспалительной активности на доцирротической стадии у больного АБП имеются основания для постановки диагноза «хронический алкогольный гепатит» [10].

Существует несколько проверенных инструментов скрининга, которые можно легко применять во время клинического визита для выявления пациентов с риском злоупотребления алкоголем. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) предпочитает использовать тест идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT). Из доступных инструментов скрининга AUDIT является наиболее широко изученным для выявления нарушений употребления алкоголя в условиях первичной медицинской помощи. AUDIT включает в себя десять вопросов с системой конкретных баллов и требует приблизительно от 2 до 5 мин проведения. Оптимальным показателем для выявления нездорового употребления алкоголя является 5 баллов для мужчин (чувствительность 77%, специфичность 76%) и 3 балла для женщин (чувствительность 86%, специфичность 74%). Оценка 6 баллов или более для мужчин (чувствительность 84%, специфичность 76%) и 4 балла или более для женщин (чувствительность 88%, специфичность 76%) должна натолкнуть на мысль об алкогольной зависимости [11].

Анкета AUDIT-C, сокращенная версия AUDIT, работает так же хорошо, как и полный AUDIT из 10 пунктов. AUDIT-C состоит из трех вопросов с системой конкретных баллов в диапазоне от 0 до 12 и занимает примерно от 1 до 2 мин. Положительный результат скрининга – 3 балла для женщин и 4 балла для мужчин. Оценка от 7 до 10 была связана с повышенным риском алкогольной зависимости. AUDIT-C чувствителен на 73% и на 91% специфичен для расстройства, связанного с употреблением алкоголя, и на 85% специфичен для алкоголизма. Оценка AUDIT-C также служит отличным маркером тяжести злоупотребления алкоголем [12].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 48 лет. Жалобы на тяжесть в правом подреберье, небольшую желтушность кожи и склер. При активном расспросе выяснилось, что периодически беспокоит тяжесть в правом подреберье и горечь во рту по утрам, что связывает с употреблением жирной и жареной пищи, повышенная утомляемость, слабость. При прохождении диспансеризации были выявлены изменения при проведении УЗИ органов брюшной полости в виде повышения эхогенности и обеднения сосудистого рисунка печени, билиарный сладж (в виде мелкодисперсной взвеси и хлопьев). В биохимических анализах крови уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) пре-

вышал нормальные значения на 2 ЕД/л, аспартатамино-трансферазы (АСТ) на 4 ЕД/л, остальные показатели функции печени не изменены. При объективном осмотре отмечено: наличие избыточной массы тела (при росте 172 см масса тела составляла 94 кг, ИМТ = 31,2 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует I степени ожирения), абдоминального ожирения. При пальпации отмечалась чувствительность в проекции желчного пузыря, печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Так называемый синдром малых печеночных признаков выявлен не был. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст.

Из анамнеза выяснено, что всегда имел избыточный вес, а в течение последних 10 лет стала нарастать масса тела и общая прибавка составила 18 кг. В течение последних 8 лет отмечает систематическое употребление некрепкого алкоголя. В процессе проведения дифференциальной диагностики были исключены вирусные и аутоиммунные поражения печени.

Из дополнительных лабораторных и инструментальных исследований следует отметить признаки нарушения липидного обмена (повышение липопротеидов низкой плотности до 4,2 ммоль/л и снижение липопротеидов высокой плотности – 0,9 ммоль/л). По данным амбулаторной карты в течение последних 1,5 лет отмечалась склонность к повышению глюкозы крови натощак (5,9–6,0 ммоль/л), но уровень гликированного гемоглобина был в пределах референсных значений. Расчетные показатели распространенности фиброза (NAFLD fibrosis score, BARD) и результаты эластометрии печени (степень фиброза F2) свидетельствовали о невысокой степени распространенности фиброзных изменений печеночной ткани.

С учетом проведенной дифференциальной диагностики, наличия компонентов метаболического синдрома у пациента диагностирована АБП на стадии стеатоза. Пациенту разъяснена суть заболевания, даны рекомендации по изменению образа жизни. Поскольку у больного имелись билиарный сладж и дислипидемия, то, помимо немедикаментозных методов, был назначен ЛИВ-52 по 2 таблетки 3 раза в сутки. Пациент начал посещать занятия в школе по борьбе с зависимостью от алкоголя, расширил физическую нагрузку, что в сочетании с рекомендованной медикаментозной терапией привело к хорошим результатам. За год масса тела снизилась на 15 кг. При проведении УЗИ в динамике через 6 и 12 мес. исчез билиарный сладж, эхогенность печени стала нормальной, сосудистый рисунок прослеживается до периферии. Нормализовался липидный профиль: уровень липопротеидов низкой плотности составил 2,0 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,0 ммоль/л [13].

Таким образом, представленный случай демонстрирует благоприятное течение АБП на ранних, потенциально полностью обратимых стадиях, когда высокая мотивация пациента, сочетание немедикаментозных и лекарственных методов позволяют добиться хороших результатов.

## Диагностика

Анамнез. Используются различные подходы, в частности получение сведений из нескольких источников, включая членов семьи пациента, вопросник AUDIT.



Лабораторные маркеры могут быть полезны в прогнозировании избыточного потребления алкоголя. На этом этапе диагностики используются: средний корпускулярный объем (MCV), соотношение аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT), индекс массы тела (ИМТ). В последнее время медицина совершила ряд достижений в области биомаркеров, и один из них был предложен для диагностики алкогольного гепатита. Этот биомаркер относится к обнаружению двух продуктов дыхания, одним из которых является триметиламин (ТМА), который метаболизируется в печени до триметиламин-N-оксида (ТМАО), и, таким образом, измерение ТМА может помочь в прогнозировании алкогольного гепатита. Недавние исследования показывают, что липополисахариды (ЛПС), образующиеся в результате обмена веществ, могут быть измерены и могут быть предикторами заболеваемости и смертности, связанных с патологией печени, так как наблюдается их участие во всех этапах процесса синдрома системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточности, приводящие к смерти. Дополнительные факторы, которые могут быть прогностическими, включают прокальцитонин и С-реактивный белок; всю часть острой фазы ответа. Предполагается, что эти факторы могут быть легко обнаружены в крови и могут быть эффективными для прогнозирования того, какие пациенты с алкогольным гепатитом умрут [14].

Одно из главных противоречий в области диагностики алкогольного гепатита связано с ролью биопсии печени. Основными потенциальными преимуществами биопсии печени в диагностике алкогольного гепатита является то, что альтернативные диагнозы имеют различную терапию и, следовательно, особенно с учетом потенциальной токсичности терапии, такой как кортикостероиды, требуют постановки более точного диагноза. Исследования показали, что, возможно, приблизительно в 15% случаев диагноз считается неверным. Недостатки биопсии печени: стоимость биопсии, которая часто требует трансъюлярного подхода и интервенционной радиологии; она может задержать начало лечения и тем самым вызвать возможные осложнения, особенно с учетом частой коагулопатии и сопутствующих заболеваний у этих людей [15].

## Лечение

**Образ жизни.** Прекращение употребления алкоголя считается наиболее эффективной терапией у пациентов с АБП. Воздержание от алкоголя не только устраняет алкогольный стеатоз, но также улучшает выживаемость у пациентов с циррозом. Эффективность повышается, когда есть сочетание с изменениями двигательного режима, диетой, которые контролируются медсестрой, врачом первичной медицинской помощи или гастроэнтерологом (гепатологом) [16].

**Питание.** Почти все пациенты с тяжелым алкогольным гепатитом и циррозом печени страдают от недоедания, а степень недостаточности питания коррелирует с серьезностью заболевания и такими осложнениями, как кровотечение из варикозно расширенных вен, асцит, инфекции, энцефалопатия и гепаторенальный синдром. Дефицит микроэлементов (например, фолиевой кислоты, витамина В6, витамина А и тиамина) и минералов (например, селена, цинка, меди и маг-

ния) часто встречается при АБП и, как полагают, в некоторых случаях участвует в его патогенезе. В соответствии с действующими рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, все пациенты с алкогольным гепатитом или прогрессирующим АБП должны проходить оценку на дефицит питательных веществ и подвергаться агрессивному лечению энтеральным питанием [17].

**Кортикостероиды.** Лечение кортикостероидами, включая применение преднизолона, является наиболее широко используемой формой терапии, особенно для лечения алкогольного гепатита средней и тяжелой степени. Лечение основано на способности кортикостероидов подавлять иммунный ответ и ответ провоспалительных цитокинов. Тем не менее результаты от лечения стероидами противоречивые. В современных руководствах предлагается прекратить терапию, если нет признаков снижения уровня билирубина к 7-му дню лечения [18].

**Трансплантация печени.** Эта процедура остается стандартом лечения пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Некоторые пациенты с АБП не подходят для замены собственной печени донорским органом (т. е. ортотопической трансплантации печени) по таким причинам, как продолжающееся употребление алкоголя, улучшение функции печени после абстиненции и более высокая частота случаев рака верхних дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта. В результате кандидаты на трансплантацию с АБП часто проверяются на наличие распространенных злокачественных новообразований и должны проходить официальную медицинскую и психиатрическую экспертизу. Они также должны воздерживаться от алкоголя в течение 6 мес., прежде чем будут рассмотрены для трансплантации печени. Данные показывают, что менее 20% пациентов с историей употребления алкоголя в качестве основной причины терминальной стадии заболевания печени получают трансплантаты печени [19].

**Травяные препараты (фитотерапия).** Пациенты часто обращаются к фитотерапии, что объясняется ее потенциальной возможностью гепатопротекции. Исследование, проведенное в США, показало, что 41% пациентов с заболеваниями печени использовали какую-то дополнительную и альтернативную медицину. Экстракт семян расторопши (силитарин) и чеснок были признаны наиболее часто используемыми при заболеваниях печени, за которыми следовали женьшень, зеленый чай, гинкго, эхинацея и зверобой [20]. Употребление большого количества трав по отдельности часто бывает неудобно, и по этой причине наблюдается низкий комплаенс пациента. С этой точки зрения стоит рассмотреть такой препарат, как ЛИВ-52, и рекомендовать его при проведении фитотерапии. ЛИВ-52 включает в себя такие травы, как порошок корней каперсов колючих, порошок семян цикория обыкновенного, железа оксид (мандур басма), порошок паслена черного, порошок коры терминалии аржуна, порошок семян кассии западной, порошок травы тысячелистника обыкновенного, порошок тамарикса галльского. Таким образом, это комбинированный растительный препарат, что уже указывает на удобство его приема. ЛИВ-52 оказывает гепатопротекторное, антиоксидантное, противовоспалительное, желчегонное, антиоксидантное, антианорекси-

ческое действие. Способствует улучшению процесса пищеварения и усвоения пищи. Гепатопротекторное действие обусловлено антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами входящих в его состав компонентов. Препарат повышает уровень эндогенных токоферолов в гепатоцитах и уровень цитохрома P450, стимулирует биосинтез белков и фосфолипидов. Способствует восстановлению гепатоцитов, уменьшает дегенеративные, жировые и фиброзные изменения, усиливает внутриклеточный обмен. Препарат регулирует уровень плазменных белков крови, нормализуя соотношение альбумин/глобулин. Обеспечивает нормализацию уровня плазменных трансаминаз, холестерина, триглицеридов, уменьшая проявления дислипидемии. Снижает показатели билирубина и щелочной фосфатазы. Повышает способность печени к депонированию гликогена. Улучшает коллоидные свойства желчи, предупреждает образование желчных камней. Улучшает сократительную функцию желчного пузыря. Стимулирует гемопоэз. При алкогольном поражении печени препарат снижает уровень этанола в крови и моче; повышает активность ацетальдегиддегидрогеназы, что способствует снижению уровня ацетальдегида; предотвращает связывание ацетальдегида с белками клетки, ускоряет его выведение. Предотвращая повреждающее действие ацетальдегида на гепатоциты, препарат снижает риск развития похмельного синдрома.

Терапевтический эффект Лив-52 обусловлен совокупным действием его компонентов, поэтому проведение кинетических наблюдений не представляется возможным. Имеются данные, что он защищает паренхиму печени от токсичных веществ (за счет индукции цитохрома P-450 и ацетальдегиддегидрогеназы), оказывает некоторое антиоксидантное действие (вследствие увеличения уровня клеточных токоферолов), нормализует активность Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы и уменьшает количество гепатотоксичного лизолейцина. При алкогольной ЖБП в гепатоцитах под влиянием препарата повышается экспрессия рецепторов PPAR-γ и подавляется вызванное этанолом увеличение уровня α-ФНО [21]. Анализ применения ЛИВ-52 у пациентов с различной патологией печени и желчевыводящих путей свидетельствует об эффек-

тивности препарата (по влиянию на суррогатные критерии оценки эффективности терапии) при моторной дискинезии желчевыводящих путей, острых и хронических гепатитах, включая ЦП (в этом случае длительность курса не менее 6 мес.). Данных о влиянии препарата на выживаемость пациентов с различными поражениями органа или другие клинические исходы пока не получено [22]. Показанием к его назначению выступают следующие нозологические единицы: острые и хронические инфекционные, токсические и лекарственные гепатиты; цирроз печени у взрослых; жировой гепатоз; анорексия; профилактика токсических поражений печени (вызываемых антибиотиками, противотуберкулезными препаратами, жаропонижающими средствами). То есть данный препарат можно применять не только как один из компонентов терапии, но и в качестве профилактики. С лечебной целью детям старше 6 лет назначают по 1–2 таблетки 2–3 р/сут, взрослым – 2–3 таблетки 2–3 р/сут. С профилактической целью препарат назначают по 2 таблетки 2 р/сут. Среди противопоказаний: выступает индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и лактация [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злоупотребление алкоголем представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения во многих странах. Согласно «гепатоцентрическому» видению проблемы, печень долгое время считалась главной жертвой вредного употребления алкоголя. Тем не менее все больше данных свидетельствуют о том, что АБП следует рассматривать как настоящее системное заболевание. «Мульти-системный сценарий» связанных с алкоголем заболеваний лежит в основе насущной необходимости содействовать исследованиям, ориентированным на патофизиологическую терапию, а также стратегиям превентивной политики, направленным на уменьшение клинического и экономического бремени злоупотребления алкоголем.



Поступила / Received 06.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2020

Принята в печать / Accepted 29.06.2020

## Список литературы / References

- Salameh H., Raff E., Erwin A., Seth D., Nischalke H.D., Falletti E. et al. PNPLA3 Gene Polymorphism Is Associated With Predisposition to and Severity of Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):846–856. doi: 10.1038/ajg.2015.137.
- Anstee Q.M., Daly A.K., Day C.P. Genetics of Alcoholic Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35(04):361–374. doi: 10.1055/s-0035-1567832.
- Friedrich K., Wannhoff A., Kattner S., Brune M., Roksund Hov J., Weiss K.H. et al. PNPLA3 in end-stage liver disease: alcohol consumption, hepatocellular carcinoma development, and transplantation-free survival. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(7):1477–1484. doi: 10.1111/jgh.12540.
- Mathurin P., Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2015;62(1):S38–S46. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.006.
- Ronis M.J., Korourian S., Blackburn M.L., Badaux J., Badger T.M. The role of ethanol metabolism in development of alcoholic steatohepatitis in the rat. *Alcohol.* 2010;44(2):157–169. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.11.002.
- Orntoft N.W., Sandahl T.D., Jepsen P., Vilstrup H. Short-term and long-term causes of death in patients with alcoholic hepatitis in Denmark. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(10):1739–1744.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.020.
- Setshedi M., Wands J.R., de la Monte S.M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(3):178–185. doi: 10.4161/oxim.3.3.12288.
- Deleuran T., Grønbaek H., Vilstrup H., Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(11):1336–1342. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05091.x.
- Xie Y.-D., Feng B., Gao Y., Wei L. Effect of abstinence from alcohol on survival of patients with alcoholic cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res.* 2014;44(4):436–449. doi: 10.1111/hepr.12131.
- Bertola A., Park O., Gao B. Chronic plus binge ethanol feeding synergistically induces neutrophil infiltration and liver injury in mice: a critical role for E-selectin. *Hepatology.* 2013;58(5):1814–1823. doi: 10.1002/hep.26419.
- Anstee Q.M., Daly A.K., Day C.P. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2011;31(2):128–146. doi: 10.1055/s-0031-1276643.
- Altamirano J., Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut.* 2010;59(9):1159–1162. doi: 10.1136/gut.2008.162453.
- Bataller R., North K.E., Brenner D.A. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology.* 2003;37(3):493–503. doi: 10.1053/jhep.2003.50127.
- Naveau S., Giraud V., Borotto E., Aubert A., Capron F., Chaput J.C. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1997;25(1):108–111. doi: 10.1002/hep.510250120.
- Kadian M., Kakkar R., Dhar M., Kaushik R.M. Model for end-stage liver disease score versus Maddrey discriminant function score in assessing short-term outcome in alcoholic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(3):581–588. doi: 10.1111/jgh.12400.
- Monsanto P., Almeida N., Lrias C., Pina J.E., Sofia C. Evaluation of MELD score and Maddrey discriminant function for mortality prediction in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(125):1089–1094. doi: 10.5754/hge11969.

17. Del Castillo-Vaquero A, Salido G.M., González A. Increased calcium influx in the presence of ethanol in mouse pancreatic acinar cells. *Int J Exp Pathol.* 2010;91(2):114–124. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00691.x
18. Singal A.K., Anand B.S. Recent trends in the epidemiology of alcoholic liver disease. *Clin Liv Dis.* 2013;2(2):53–56. doi: 10.1002/clid.168.
19. 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.
20. Seth D, Haber P.S., Syn W.K., Diehl A.M., Day C.P. Pathogenesis of alcohol-induced liver disease: classical concepts and recent advances. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(7):1089–1105. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06756.x.
21. Beier J.I., McClain C.J. Mechanisms and cell signaling in alcoholic liver disease. *Biol Chem.* 2010;391(11):1249–1264. doi: 10.1515/BC.2010.137.
22. Lackner C., Spindelboeck W, Haybaeck J., Douschan P, Rainer F., Terracciano L. et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2017;66(3):610–618. doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.011.
23. Bagyánszki M., Torfs P, Krecsmarik M., Fekete E., Adriaensen D., Van Nassauw L. et al. Chronic alcohol consumption induces an overproduction of NO by nNOS- and iNOS-expressing myenteric neurons in the murine small intestine. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(6):e237–e248. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01707.x.

### Информация об авторах:

**Скворцов Всеволод Владимирович**, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: vskvortsov1@ya.ru

**Луньков Максим Владимирович**, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: lunkovmax93@mail.ru

**Левитан Болеслав Наумович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 127; e-mail.ru: bolev@mail.ru

### Information about the authors:

**Vsevolod V. Skvortsov**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: vskvortsov1@ya.ru

**Maxim V. Lunkov**, Clinical Resident, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; e-mail: lunkovmax93@mail.ru

**Boleslav N. Levitan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases with Postgraduate Module, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; e-mail.ru: bolev@mail.ru