

## ОБЗОРЫ

УДК 616-01/-099

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.28 EDN: VIDYLI

**АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: МЕДИЦИНСКАЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**© **Бондаренкова О.А., Крикова А.В., Иванишкина Е.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Оценить эффективность и перспективы современной медицинской и фармацевтической помощи лицам с алкогольиндуцированной болезнью печени на основе официальных источников информации, анализа научной литературы и результатов собственных исследований.

**Методика.** Сбор и анализ результатов современных экспериментальных и клинических научных исследований по данной проблеме.

**Результаты.** Проблема поражения внутренних органов и систем, связанных с злоупотреблением алкоголем, имеет важное медико-социальное значение. Широко известно, что одним из таких органов-мишеней становится печень, а ее поражение - алкогольная болезнь печени – самая частая причина инвалидности и смертности данной категории пациентов. Данные В.С. Моисеева и соавт. (2009) свидетельствуют о том, что прием алкоголя приводит к госпитализации 20-35% стационарных пациентов, обращению в поликлинику 10-20% амбулаторных больных, направленному на консультацию к психиатру более 40%.

При этом патогенетические механизмы развития повреждений печени многообразны и приводят к развитию цитолиза, воспалительного процесса с последующим прогрессированием фиброза. Известно, что одним из основных механизмов нарушения структурно-функциональной целостности клеточных мембран является активация свободно радикального перекисного окисления липидов и нарушение антиоксидантной защиты.

Как правило, лекарственная терапия алкогольиндуцированной болезни печени не дает желаемого эффекта и может привести к снижению эффективности лечения.

**Заключение.** Антиалкогольная политика в Российской Федерации в последние десятилетия нацелена на снижение количества лиц с алкогольной зависимостью. Однако в России число лиц, страдающих алкоголизмом, составляет 5 млн. человек. Смертность от циррозов печени составляет 68%, от панкреатитов 60%, от сердечно-сосудистых заболеваний 23%. Поскольку наиболее высокая летальность характерна для алкогольного цирроза печени, этот показатель служит своего рода индикатором потребления алкоголя в каждой конкретной стране. Высокий уровень смертности по алкогольному циррозу печени в России был и остается намного выше, чем в европейских странах. В 2009 г. в России этот показатель составил 50 на 100 тыс. населения. При традиционном отечественном лечении алкогольной болезни печени, как правило, применяется отказ от алкоголя, с назначением богатой белковой диетической пищи, прием гепатопротекторов. Безусловно, самым эффективным способом лечения алкогольной болезни печени является отказ от употребления этанола в любом виде.

*Ключевые слова:* медицинская и фармацевтическая помощь, алкогольная болезнь печени, алгоритм диагностики, лечения и реабилитации

**ALCOHOLIC LIVER DISEASE: MEDICAL AND PHARMACEUTICAL CARE IN THE RUSSIAN FEDERATION**

Bondarenkova O.A., Krikova A.V., Ivanishkina E.V.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

### *Abstract*

**Objective.** To evaluate the effectiveness and prospects of modern medical and pharmaceutical care for persons with alcohol-induced liver disease on the basis of official sources of information, analysis of scientific literature and the results of our own research.

**Methods.** Collection and analysis of the results of modern experimental and clinical scientific research on the problem.

**Results.** The problem of lesions of internal organs and systems associated with excessive alcohol consumption has an important medical and social significance. It is widely known that one of the target organs in this case is the liver, and its lesion – alcoholic liver disease is the most frequent cause of disability and mortality in this category of patients. According to V.S. Moiseev et al. (2009) the alcohol intake leads to hospitalization in 20-35% of in-patients, to referral to outpatient clinic in 10-20% of outpatients, to referral to a psychiatrist for consultation in more than 40% of patients with psychiatric diseases. Pathogenetic mechanisms of liver damage are manifold and lead to the development of cytolysis, inflammatory reaction with subsequent progression of fibrosis. It is known that one of the leading mechanisms of disturbance of structural and functional integrity of cell membranes is the activation of free radical lipid peroxidation and violation of antioxidant protection. Generally accepted drug therapy, including inflammatory-destructive diseases, in some cases does not give the desired result, or the clinical efficacy of treatment remains quite low, given the patient population.

**Conclusions.** Anti-alcohol policy in the Russian Federation in recent decades has been aimed at reducing the number of persons with alcohol addiction. Nevertheless, in Russia the number of alcoholics reaches 5 million, which accounts for 68% of deaths from liver cirrhosis, 60% from pancreatitis, and 23% from cardiovascular pathologies. Since the highest mortality rate is characteristic of alcoholic cirrhosis of the liver, this indicator serves as a kind of indicator of alcohol consumption in each specific country. The mortality rate from alcoholic cirrhosis in Russia has been and remains substantially higher than in the European countries: in 2010, it reached 50 per 100,000 people in large cities. Traditional domestic treatment of alcohol-induced liver disease is primarily reduced to abstinence from alcohol, a rich protein diet, and intake of hepatoprotectors. Undoubtedly, the most effective treatment for alcohol-induced liver disease is refusal to take ethanol in any form.

**Keywords:** medical and pharmaceutical care, alcoholic liver disease, diagnostic, treatment and rehabilitation algorithm

### **Введение**

Алкогольная болезнь печени является одним из наиболее частых заболеваний, связанных со здоровьем, что связано с увеличением хронических заболеваний печени в общей структуре заболевания и смертности [5]. Эта распространенная болезнь, выявляемая у 10-25% мужчин и несколько реже у женщин большинства развитых государств. При употреблении спиртного на каждого десятого приходится смерть, связанная с алкоголем – 10%. «Вклад» алкоголя в развитие тяжелых заболеваний, таких как цирроз печени и кардиомиопатии, составляет 38%, а кардиомиопатией – почти 75%. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), ежегодно публикует данные о потреблении алкоголя в мире. Данные ВОЗ отражают общую статистику по потреблению чистого спирта в году и с учетом гендерной принадлежности. Исследование проводится по потреблению пива, вина, крепких алкогольных напитков. Согласно этим исследованиям Россия не вошла в ТОП-10 стран по потреблению алкоголя в мире.

По данным Центра исследований федерального и регионального рынков алкоголя потребление водки на душу населения в России выглядит следующим образом: Сахалинская область (12,4 л), Магаданская область (11,6 л.), Коми (11,2 л), Карелия (9,8 л), Чукотка (9,4 л).

Анализируя, статистические показатели смертности от потребления этанола [17] установлено, что в 2019 г. (табл. 1, 2) тренды смертности от отравлений алкоголем и, как следствие, алкогольных циррозов печени имеют тенденцию к снижению, чему на наш взгляд способствовал ряд законодательных актов РФ, в том числе, запрет на рекламу алкогольных напитков в СМИ.

Таблица 1. Рейтинг стран мира по потреблению спирта на 1 чел./год [19]

№	Страна	Оба пола	Женский пол	Мужской пол	Пиво %	Вино %	Крепкий алк. %
1	Молдавия	15,2	6,1	25,2	30,4	5,1	64,5
2	Литва	15,0	6,9	24,9	46,5	7,8	34,1
3	Чехия	14,4	6,2	23,2	53,5	20,5	26,0
4	Германия	13,4	5,9	21,3	53,6	27,8	18,6
5	Нигерия	13,4	4,6	21,9	8,0	0,4	0,9
6	Ирландия	13,0	5,8	20,4	48,1	26,1	18,7
7	Люксембург	13,0	6,3	19,7	36,2	42,8	21,0
8	Латвия	12,9	5,7	21,7	46,9	10,7	37,0
9	Болгария	12,7	4,9	21,0	39,3	16,5	44,1
10	Румыния	12,7	5,0	21,0	50,0	28,9	21,1
11	Словения	12,6	5,1	20,4	44,5	46,9	8,6
12	Франция	12,6	5,4	20,3	18,8	56,4	23,1
13	Португалия	12,3	5,1	20,5	30,8	55,5	10,9
14	Бельгия	12,1	5,2	19,4	49,2	36,3	14,4
15	Сейшельские Острова	12,0	4,1	19,7	67,0	22,2	10,8
16	Россия	11,7	5,8	18,7	37,6	11,4	51,0
17	Австрия	11,6	5,1	18,5	50,4	35,5	14,0
18	Польша	11,6	4,7	19,2	55,1	9,3	35,5
19	Эстония	11,6	4,9	19,4	41,2	11,1	36,8
20	Великобритания	11,5	4,8	18,4	36,9	33,8	21,8



Рис. 1. Уровни острых отравлений спирто-содержащей продукцией с летальными исходами среди всего населения РФ в динамике за 2012-2019 гг. (на 1000 населения)

Рис. 2. Удельный вес случаев острых отравлений спирто-содержащей продукцией с летальным исходом среди всего населения РФ в динамике за 2012-2019 гг.

### Этиология, патогенез и факторы риска развития алкогольной болезни

В настоящее время борьба с алкоголизмом является во всем цивилизованном мире приоритетной, но по мнению ученых, излечение от алкоголизма наступает только в 3-5% случаев. Нельзя ограничивать понятие алкогольной болезни (АБ) только алкоголизмом. По данным ряда авторов [18] «...Алкогольная болезнь должна объединять общим патогенезом все формы ХАИ (хроническая алкогольная интоксикация) в динамике ее развития. С этих позиций АБ – это заболевание, при котором длительная повторяющаяся интоксикация этанолом приводит к возникновению морфологических изменений в органах и системах организма, начиная от минимальных поражений сосудов микроциркуляторного русла до полиорганной патологии, характерной для алкоголизма, с соответствующей клинической, в том числе психопатологической, симптоматикой».

Этанол является одним из основных компонентов липопротеидного и фосфолипидного обмена, регулирует обмен холестерина, но при злоупотреблении алкоголем, базальный уровень этанола повышается, провоцируя изменения тканей и органов. Именно он является определяющим в развитии и течении алкогольной болезни. Команда исследователей Паукова В.С. [18] по результатам вскрытия более 1000 трупов больных алкоголизмом в течение жизни, по результатам

экспериментов на крысах, а также данных литературы, предложила концепцию, согласно которой патогенез алкогольной болезни состоит из трех стадий (рис. 3).

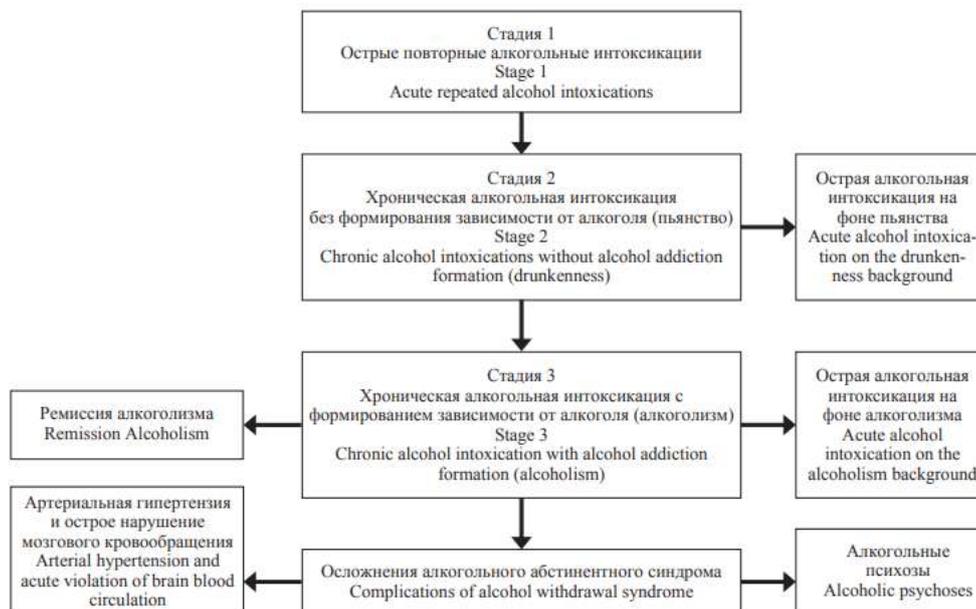


Рис. 3. Схема патогенеза алкогольной болезни

Как правило, к основным факторам риска развития алкоголь-ассоциированных болезней печени относят количество и продолжительность употребления алкоголя [28]. Прогресс АБП и увеличение смертности больных от цирроза печени напрямую связаны с большим ежедневным потреблением алкоголя [52]. Результаты анализа биопсий печени у 3473 пациентов с подозрением на опасное для жизни состояние были подтверждены в 53% случаев. [48]. Жировой гепатоз алкогольного происхождения быстро развивается при обильном употреблении алкоголя. Исследование на добровольцах (США) показало, что потребление от 68 до 130 г этанола ежедневно приводит к значительному увеличению печеночных триглицеридов в течение 6-14 дней [51]. Ежедневное употребление алкоголя, особенно вне приема пищи, представляется более вредным и активно влияет на прогрессирование поражения печени и развитие цирроза [28].

В начале двухтысячных в северной итальянской клинике исследования алкогользависимых пациентов показали увеличение риска развития жировых заболеваний печени или цирроза, связанных как с потреблением алкоголя, так и с ожирением. Среди больных с алкогольиндуцированным циррозом печени, которые употребляли более 60 г этанола в день, риск заболевания составлял около 38% (абсолютным риск 9,8%) [33]. Подобное исследование было проведено в Копенгагене, специалисты сообщили об абсолютной вероятности появления риска развития заболевания циррозом печени в 6% случаев у пациентов с употреблением 60 г алкоголя в день. Исследование, проведенное в Швеции, показало линейное увеличение риска цирроза печени от потребления алкоголя у лиц в возрасте 18 лет [39].

Ежедневный порог потребления алкоголя для риска развития цирроза у женщин ниже по сравнению с мужчинами (11-20 против 21-40 г ежедневно) [50]. Однако, у мужчин чаще, чем у женщин, развивается связанный с алкоголем цирроз печени. Риск для женщин возрастает при более низком ежедневном потреблении алкоголя, чем для мужчин, и причина этого факта пока остается неясной. Ожирение является фактором риска как для АБП, так и для НАЖБП, прогрессирующих до цирроза [24, 26, 31]. Однонуклеотидный полиморфизм (rs738409G) в пататин-подобной фосфолипазе-3 (PNPLA3) ассоциирован с повышенным риском развития жировой дистрофии печени и цирроза, связанных с АБП и НАЖБП [43]. Кроме того, риск развития повреждения печени у пациентов с вариантным полиморфизмом увеличивается при более высоком индексе массы тела или более высоком уровне потребления алкоголя [44].

Таким образом, алкоголизм и следуемая за ним алкогольная болезнь печени – проблема не одной отдельно взятой страны, а мирового сообщества в целом. Смертность от цирроза печени в мире составляет более 1 млн. человек, а от рака печени – 788 000 человек [27].

## Современные сведения о характере распространенности, факторах риска и смертности от заболеваний печени в различных странах мира

Группой российских ученых, представляющих различные ВУЗы и крупнейшие российские медицинские учреждения, был проведен анализ современных сведений о характере распространения, факторах риска и смертности при заболеваниях печени в различных странах мира (рис. 4, 5) [4].

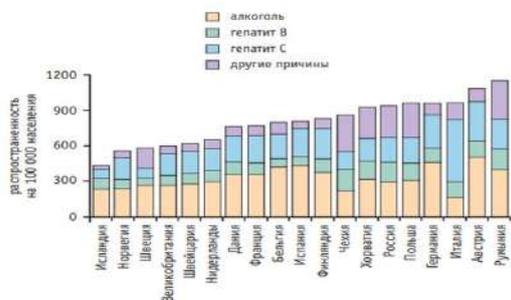


Рис. 4. Распространенность заболеваний печени в Европе в зависимости от этиологии

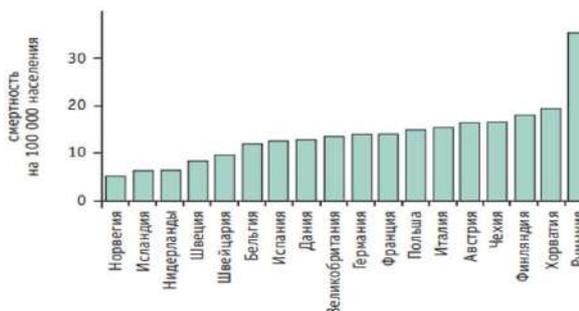


Рис. 5. Смертность от заболеваний печени в Европе

По данным Американской коллегии гастроэнтерологов и Российского общества по изучению сердца отмечены региональные различия распространенности заболеваний печени и смертности в них [49].

В исследовании, проведенном в больнице Анри-Мондор (французская провинция), было показано, что больные с алкогольным раком печени живут не так долго, как пациенты, которые не имели алкогольных проблем. Исследование, опубликованное на сайте журнала «CCRS» показало, что необходимо приложить усилия для улучшения диагностики и мониторинга ранних признаков заболевания раком печени, а также лечения злоупотребления алкоголем. Второе место в структуре причин онкологической смертности во всем мире занимает рак печени, основными причинами являются гепатотропные вирусы (гепатита В и С). С учетом улучшения лечения вирусных гепатитов и увеличения потребления алкоголя в некоторых регионах, вполне возможно, что алкоголь станет ведущей причиной рака печени в ближайшем будущем. Действительно, алкоголь уже является первой причиной рака печени во Франции и в 25-30% диагнозов рака в Соединенных Штатах. Реальная цифра в США, вероятно, выше, поскольку потребление алкоголя часто занижается, особенно в присутствии хотя бы еще одного фактор риска.

Во Франции для сравнения аспектов, связанных с алкоголем, так и безалкогольных, связанных с раком печени обследовали 894 больных с впервые выявленным раком печени, которые курировались группой исследователей течение 5 лет; имели в анамнезе хронический алкоголизм - 582 пациента (65%), 312 пациентов (35%) не имели такового. Исследователи также фиксировали, употребляли алкоголь или нет пациенты на момент постановки диагноза рака печени [44].

В ходе анализа также изучалось, участвовали ли пациенты в программах наблюдения за циррозом печени до того, как у них был диагностирован рак. Большинство людей, у которых развивается рак печени, имели признаки фиброза или цирроза печени, и международные рекомендации рекомендуют проводить ультразвуковое исследование каждые шесть месяцев для выявления раннего рака печени у пациентов с циррозом. Пациенты, у которых рак печени был обнаружен во время программы наблюдения за циррозом, имели улучшенную выживаемость по сравнению с пациентами, у которых рак был диагностирован случайно. Это было особенно выражено у пациентов с неалкогольными заболеваниями печени или у пациентов с алкогольными заболеваниями печени, которые больше не употребляли алкоголь, по сравнению с употребляющими в настоящий момент пациентами. Кроме того, употребляющие алкоголь в настоящий момент пациенты имели самую низкую выживаемость в исследовании, даже если ограничивать анализ пациентами, участвующими в программах наблюдения за циррозом печени.

Чтобы улучшить прогноз рака печени среди зависимых от алкоголя пациентов, необходимо предпринять усилия по внедрению эффективных программ диагностики как цирроза, так рака

печени, а также улучшить доступ к помощи по лечению алкогольной зависимости. Меньшая опухолевая нагрузка и сохранение функций печени при постановке диагноза должны привести к более высоким показателям у пациентов с алкогольным раком печени, поддающимся лечению, такому как резекция опухоли или абляция, а также трансплантация печени.

В России основной причиной цирроза печени и смертности от него является именно алкоголь. Учитывая тот факт, что алкогольное поражение печени – процесс небыстрый, и от начальных нарушений метаболизма до смерти пациента от цирроза проходит около трех десятков лет, печень неоднократно пытается запустить механизм регенерации, попытки преодолеть это заболевание остаются тщетными во всем мире.

### **Гепатотоксическое действие этанола**

В 2018 г. опубликованы новые рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии по ведению пациентов с АБП. В 2017 г. аналогичные рекомендации были выпущены Российским обществом по изучению печени. С учетом всех рекомендаций Министерством здравоохранения РФ приняты Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной болезни печени, которые пересматриваются и редактируются каждые три года [1].

В клинических рекомендациях указывается, что этанол воздействует на печень по прямому и косвенному типу. Прямое гепатотоксическое действие заключается в том, что этанол, являясь слабо полярным растворителем, действует на фосфолипиды мембран митохондрий и гепатоцитов, тем самым разрушая их. Этот процесс и лежит в основе жировой дистрофии печени. Гепатоциты теряют способность к метаболизму, повышается проницаемость мембран, что в итоге ведет к гибели печеночных клеток.

Этанол вызывает дисбиотические изменения кишечной микрофлоры, уреазопродуцирующая флора увеличивает производство аммиака. Гиперактивность звездчатых клеток значительно увеличивается, а за этим ускоряется развитие фиброза. Косвенное гепатотоксическое действие этанола заключается в крайней токсичности образующегося под воздействием алкогольдегидрогеназы (АДГ) ацетальдегида, ацетальдегид накапливается в печени и приводит к увеличению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), следствием которого является нарушение работы электронно-транспортной цепи митохондрий, развитие гипоксии, активация фибробластов и, как следствие, увеличение синтеза коллагена, что влечет прогрессирование фиброза печени [11].

Кроме того, этанол имеет прямое воздействие на мембраны гепатоцитов, цитокиногенез (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), подавляет репарацию ДНК, запуская программу апоптоза, вызывает нарушение продукции НАДФН, снижая уровень глутатиона и редокс-потенциала клетки, усиливая окислительное повреждение ткани. Ацетальдегид образует комплексы с белками клеточных мембран гепатоцитов и цитохромами. Эти комплексы выступают в качестве неоантигенов, индуцируя аутоиммунные реакции [11].

### **Клинические формы алкогольной болезни печени, частота встречаемости заболеваний и алгоритм диагностики алкогольной болезни печени**

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра, алкогольная болезнь печени относится к болезням органов пищеварения (K00-K93), болезни печени (K70-K77) [15]:

K00-K93 Класс XI. Болезни органов пищеварения

K70-K77 Болезни печени

K70 Алкогольная болезнь печени

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз];

K70.1 Алкогольный гепатит;

K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени;

K70.3 Алкогольный цирроз печени;

K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность;

K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

Классификация клинических форм АБП отражена в табл. 2.

Таблица 2. Клинические формы алкогольной болезни печени и частота встречаемости заболеваний

Название клинической формы	Частота встречаемости
Алкогольный стеатоз печени синдром Циве	60-90%
Алкогольный гепатит острый гепатит - латентный - желтушный - холестатический - фульминантный хронический гепатит	20-30%
Алкогольный цирроз печени класс «А» класс «В» класс «С»	<10%

Алгоритм диагностики алкогольной болезни печени (рис. 6) представлен в клинических рекомендациях Минздрава России.

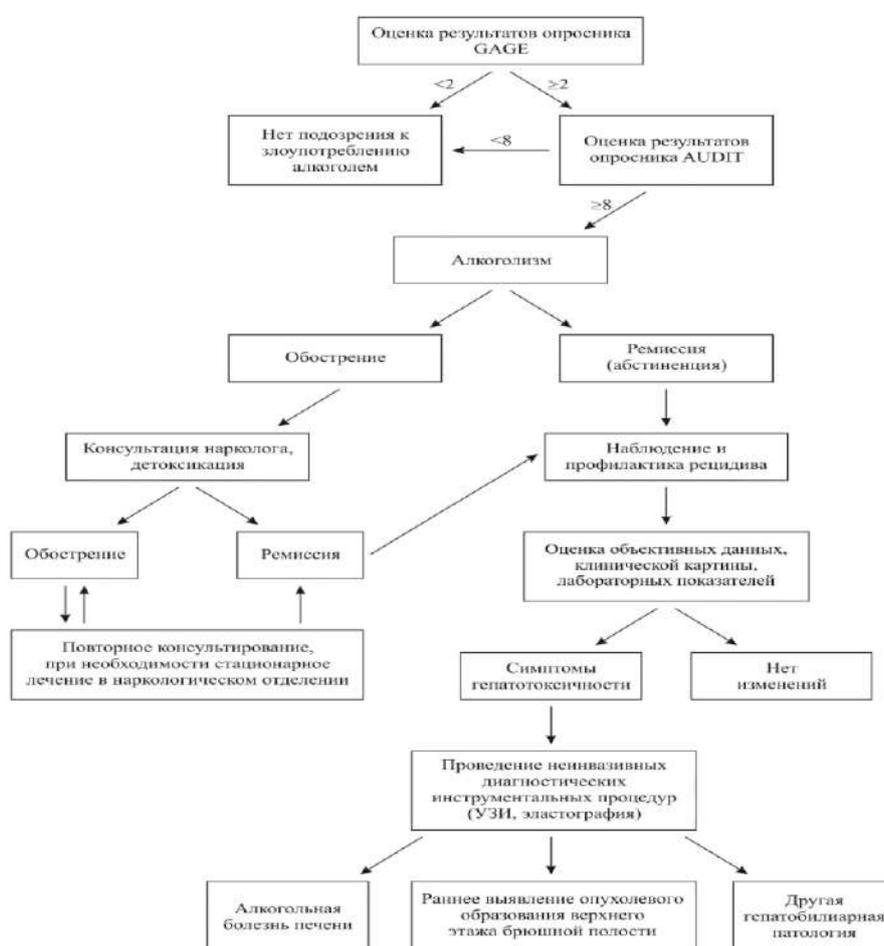


Рис. 6. Алгоритм диагностики АБП

Диагностика пациентов с подозрением на алкогольную болезнь печени начинается с расспроса и общего осмотра, обращая внимания на присутствие астенического, неврологического и диспепсического синдромов, боль и дискомфорт в правом подреберье, зуд кожных покровов. Необходимо учитывать, что пациенты с алкогольной болезнью склонны неадекватно оценивать собственное состояние и часто скрывают свое пагубное пристрастие. Для уточнения анамнеза

используют опросники «GAGE» и «AUDIT». Оба теста являются международными и рекомендованы к применению мировым медицинским сообществом в качестве первого этапа диагностики. Опросники построены на бальной системе и по их результатам назначается последующая физикальная, инструментальная или лабораторная диагностика. При необходимости возможна и дифференциальная диагностика.

Инструментальная диагностика включает ультразвуковое исследование (УЗИ), транзиентную эластографию (ТЭ), эластографию печени сдвиговой волной с эластометрией (ЭСВ), компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ), магнитно-резонансную эластометрию [16]. Названные инструментальные методы исследования обладает высоким уровнем убедительности и достоверности. Наиболее чувствительным методом исследования печени является эластография печени сдвиговой волной с эластометрией. Подтверждает алкогольный генезис заболевания и устанавливает его стадию гистологическое исследование. Биопсия назначается после получения результатов общего анализа крови и коагулограммы (во избежание риска развития осложнений): либо традиционный чрескожный доступ, либо трансъюгулярный.

Далее следуют прямые методы диагностики и непрямые лабораторные маркёры. Прямые методы используют для выявления качественного и количественного содержания этанола: жидкостная хроматография с масс-спектрометрией высокого разрешения (определение PEth, EtG в сыворотке крови, EtG в моче), твёрдофазная экстракция (EtG в волосах, FAEE в волосах).

Прямые методы широко используются в криминологии, гораздо шире, чем в клинической практике, т.к. имеют короткий период детекции и не отличают разовый прием алкоголя от хронического. Действительно, маркёры не устанавливают алкогольную болезнь печени, а лишь указывают на наличие этанола в организме.

### **Биохимические маркеры алкогольной болезни печени**

Гораздо более обширную информацию дает изучение биохимического анализа крови. Так, уровень печеночных ферментов при АБП умеренно возрастает, примерно до шести норм, а коэффициент де Ритиса превышает 1,5 [53]. Также увеличивается уровень билирубина за счет прямой фракции, особенно при холестатической форме [54].

Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) в несколько раз повышается при холестатической форме алкогольного гепатита и снижается после окончания приема алкоголя [22, 34]. Концентрация ГГТ является диагностически важным показателем. Тромбоцитопения, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, гипераммониемия, повышенный уровень креатинина, электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия) в сыворотке крови, коагулопатия ( $MHO \geq 1,5$ ), иногда – гипопротеинемия вследствие снижения белковосинтетической функции печени наблюдаются при циррозе и тяжелом течении алкогольного гепатита [50].

При выраженном воспалительном процессе в печени нередко лейкомоидные реакции, нейтрофильный лейкоцитоз до  $15-20 \times 10^9/\text{л}$ , повышение СОЭ до 40-50 мм/ч [22]. В иммунограмме повышена концентрация сывороточного IgA. Новый маркёр безуглеводистый трансферрин (CDT) начали применять в последние годы для определения количества ежедневного приема этанола 50-80 г и более в сутки на протяжении одной-двух недель [38]. На этом этапе диагностики обращают внимание на показатели синтетической функции печени (международное нормализованное отношение (MHO), холестерин, аполипопротеин A1 (ApoA1), гаптоглобин), признаки гиперспленизма, обусловленного развитием портальной гипертензии (количество тромбоцитов) [30].

### **Алгоритм лечения и реабилитации больных с алкогольной болезнью печени**

Для определения тяжести АБП и прогноза смертности используют следующие шкалы: Коэффициент Мэддрей, Система MELD. В 1 или 7 день госпитализации оцениваются показатели шкалы Глазго, которая дает достаточно достоверный прогноз выживаемости.

Таблица 3. Шкала Глазго

№	Показатель/баллы	1	2	3
1	Возраст	< 50	≥ 50	-

2	Лейкоциты	< 15	≥ 15	-
3	Мочевина, ммоль/л	< 5	≥ 5	-
4	Протромбиновое время, сек	< 1,5	1,5-2,0	≥ 2
5	Билирубин, ммоль/л	< 7,3	7,3-14,6	>14

Примечание: если пациент набирает более 8 баллов, то это говорит о летальном исходе в ближайшее время, 9 и более баллов – выживаемость составит 46 % к 28 дню и 40 % – к 84 дню.

Алгоритм лечения алкогольной болезни печени (рис. 7) прописан в клинических рекомендациях Минздрава.

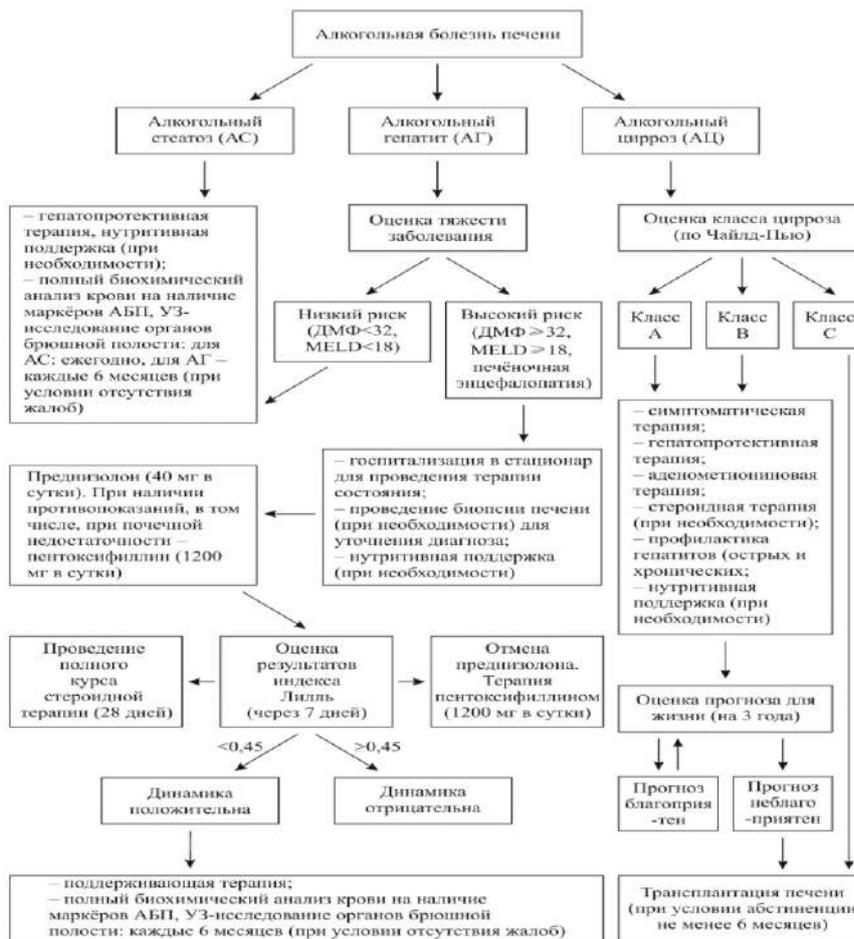


Рис. 7. Алгоритм лечения алкогольной болезни печени

В Российской Федерации действует нормативно-правовая документация, регламентирующая медицинскую и фармацевтическую помощь больным, страдающим алкоголизмом: Указ Президента РФ от 31.12.2015 №683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации»; Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 № 63-ФЗ (ред. от 17.06.2019.); Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации от 18.12.2001 №174-ФЗ (ред. от 01.04.2019, с изм. от 13.06.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 12.04.2019); Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 №195-ФЗ (ред. от 17.06.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 28.06.2019); Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 №197-ФЗ (ред. от 01.04.2019); Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 №195-ФЗ (ред. от 17.06.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 28.06.2019); Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 02.07.2021); Федеральный закон от 29.12.2006 №255-ФЗ (ред. от 27.12.2018) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством»; Постановление Правительства РФ от 15.06.2007 №375 (ред. от 19.01.2019) «Об утверждении Правил освидетельствования лица, которое управляет транспортным

средством, на состояние алкогольного опьянения и оформления его результатов, направления указанного лица на медицинское освидетельствование на состояние опьянения, медицинского освидетельствования этого лица на состояние опьянения и оформления его результатов и правил определения наличия наркотических средств или психотропных веществ в организме человека при проведении медицинского освидетельствования на состояние опьянения лица, которое управляет транспортным средством»; Постановление Правительства РФ от 23.01.2015 №37 «Об утверждении Правил направления на медицинское освидетельствование на состояние опьянения лиц, совершивших административные правонарушения»; Приказ Минздрава России от 30.12.2015 №1034н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и Порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и (или) расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ». Клинико-психотерапевтические основы алкогольной зависимости. Методические рекомендации №98/257 (утв. Минздравом РФ 27.01.1999.; Приказ МВД России от 23.08.2017 №664 (ред. от 21.12.2017) «Об утверждении Административного регламента исполнения Министерством внутренних дел Российской Федерации государственной функции по осуществлению федерального государственного надзора за соблюдением участниками дорожного движения требований законодательства Российской Федерации в области безопасности дорожного движения»; Приказ Минздрава России от 18.12.2015 №933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)»; Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 772н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени»; Клинические рекомендации Министерства здравоохранения. Алкогольная болезнь печени. 2019 г.

Пациентам с алкогольной болезнью печени назначается комплексное лечение, которое зависит от фазы и активности заболевания. Если лечение своевременное, адекватное, оно может привести к полному выздоровлению, даже со стадии жирового гепатоза и алкогольного гепатита [3, 24].

Традиционное отечественное лечение алкоголь-индуцированной болезни печени сводится, в первую очередь, к отказу от алкоголя, богатой белковой диете, приему гепатопротекторов. Бесспорно, наиболее эффективным в лечении алкогольной болезни печени является отказ от приема этанола в любом виде. При этом наблюдается отрицательная динамика стеатоза печени уже в течение первых четырех недель, которая возможна практически на любом этапе заболевания. Обязательным условием лечения АБП в корреляции с отказом от этанола является правильно скорректированная диета. Снижение запасов гликогена в печени, сопровождающееся истощением больных, влечет нутритивную недостаточность. Последняя «восполняется» так называемыми алкогольными калориями, которые при отсутствии поступления питательных веществ, микроэлементов и витаминов, оказываются абсолютно «пустыми» [8]. Соблюдаемая диета должна иметь высокое содержание белка из расчета 1 г на 1 кг веса больного, достаточное количество витаминов группы В, фолиевой кислоты, ее общая энергетическую ценность должна составлять 2000 ккал/сут.

Совершенно очевидно, что лечение пациентов с алкогольиндуцированным поражением печени невозможно без применения медицинских препаратов, из которых наиболее часто используются: эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), S-аденозилметионин, урсодезоксихолевая кислота, препараты с антиоксидантным действием.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) имеют свойство восстанавливать структуру и функцию клеточной мембраны, за счет чего метаболизм клетки возвращается к нормальному функционированию. Ведущими препаратами в лечении АБП являются Эссенциале и Эсливер форте. Они отличаются не только содержанием действующего вещества, но и витаминной группой. Так, в Эссенциале Форте Н витаминный комплекс отсутствует, что позволяет применять его в длительной терапии до 6 месяцев не рискуя вызвать гипervитаминоз [9]. Однако Эсливер в своем составе фосфолипидов содержит суммарно в несколько раз больше. Клиническая эффективность Эссенциале Форте Н и Эсливер форте считается очень высокой, вплоть до полного выздоровления пациентов и возвращения их общественно-социального статуса [20].

Учитывая вышесказанное, часть исследователей относит Эсливер к генерикам, хотя такой подход не имеет под собой оснований. Эсливер имеет иной фосфолипидный и витаминный состав, чем Эссенциале, хотя схожее клиническое воздействие.

В лечении алкогольной болезни печени отлично зарекомендовал себя S-аденозилметионин – натуральное природное вещество играет основную роль в метаболизме печени, является

природным, содержится в живом организме. В человеческом организме при участии фермента 5-аденозилметионинсинтетазы из метионина с использованием аденозинтрифосфорной кислоты образуется S-аденозилметионин. Полученное соединение увеличивает текучесть мембран, в результате чего улучшается функция гепатоцитов и повышается продукция антиоксидантов [42]. Кроме того, S-аденозилметионин обладает антихолестатическим эффектом и применим к пациентам с алкогольной болезнью печени, которая сопровождается нарушениями функции желчного пузыря, такими как, например, холестаза.

Известно, что пациенты с АБП подвержены депрессии, астении, которые часто приводят к длительным запоям и еще большему злоупотреблению алкоголем, тем самым замыкая порочный круг. S-аденозилметионин обладает антинейротоксическим эффектом и антидепрессивными свойствами, что имеет огромное значение при лечении алкоголизма и АБП. На это указывают в своих работах как отечественные, так и зарубежные исследователи [12, 42].

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) также используют в лечении алкогольной болезни печени, отягощенной холестазом, т.к. она не обладает цитотоксическим действием. УДХК, будучи третичной желчной кислотой (ЖК), в повышенных концентрациях преобразуется в основную желчную кислоту и блокирует токсичное действие холевой, хенодесоксихолевой, литохолевой желчных кислот. Bettini R, Gorini M. в своей работе «Применение урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с Силимарином при лечении хронической этилтоксической гепатопатии» пишут: «Важный эффект УДХК – защита холангиоцитов от токсического действия гидрофобных ЖК. УДХК ингибирует пролиферативную активность фибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитов» [31].

Препараты тиоктовой ( $\alpha$ -липоевой) кислоты, такие как Тиогама, также нашли широкое применение в лечении алкогольной болезни печени. Тиоктовая кислота образуется в организме и служит коферментом для энергетического метаболизма  $\alpha$ -кетокислот путем окислительного декарбоксилирования. Антиоксидантное действие Тиогаммы оказывает положительное воздействие на мембрану гепатоцита. В организме тиоктовая кислота присутствует в восстановленной и окисленной формах, обе формы обладают гепатопротекторным эффектом. Эффективная терапия Тиогаммой возможна, благодаря тому, что она выпускается в трех лекарственных формах. Начинают терапию с внутривенного капельного введения препарата (флаконы, не требуют разведения), 10-14 внутривенных инфузий, заканчивают пероральным приемом по 1-2 таб./сут. Если стадия АБП умеренная, то Тиогамму принимают по 1 таблетке 1 раз в сутки. Терапия Тиогаммой обычно длится до четырех месяцев [8].

Экспериментальные исследования и клинические испытания за рубежом в течение последних 5 лет с использованием высоких доз альфа-липоевой кислоты (600 мг у человека) предоставили новые и последовательные доказательства терапевтической роли антиоксидантной альфа-липоевой кислоты в лечении инсулинорезистентности и диабетической полиневропатии. Это новое понимание должно побудить клиническую медицину использовать альфа-липоевую кислоту при заболеваниях печени, в которых участвует окислительный стресс [33].

Глюкокортикоиды (преднизолон и метилпреднизолон) при лечении алкогольной болезни печени (острого алкогольного гепатита) назначают в случае тяжелого течения болезни при индексе Мэддрей более 32 или индексе MELD более 18, при наличии печеночной энцефалопатии. Основная цель лечения – уменьшение билирубина на первой неделе лечения. Если этого не происходит, лечение глюкокортикоидами считается нецелесообразным.

Но в доступной нам литературе нет единого мнения об эффективности применения преднизолона и его дозировании в лечении алкогольного цирроза печени, впрочем, как и цирроза неалкогольного происхождения. Поэтому многие исследователи предлагают выбирать выжидательную тактику в лечении алкогольных циррозов глюкокортикоидами. Более эффективным считается комбинирование преднизолона с далагиллом или азатиоприном. Конечно, при лечении глюкокортикоидами огромное значение имеет отказ пациентов от алкоголя [24].

В последние годы накопилось немало информации о цитокинах и их роли в патогенезе острого алкогольного гепатита, что послужило основанием к применению в клинической практике препаратов с антицитокиновыми свойствами, особенно, когда традиционная терапия оказывается недейственной. Если говорить об Инфликсимабе, представляющим собой «химерное мышино-человеческое моноклональное антитело, которое с высоким сродством связывается с растворимой и трансмембранной формами ФНО- $\alpha$ , но не связывается с лимфотоксином альфа (ЛТ $\alpha$ )», то отмечено значительное снижение индекса Мэддрей у пациентов с АБП, улучшение лабораторных

показателей и повышение выживаемости, с другой стороны – из-за риска серьезных осложнений, прежде всего инфекционных, препарат не рекомендован к применению вне рамок клинических исследований [56].

Немецкий препарат Пентоксифиллин (производное пурина) снижает показатель смертности больных тяжелым алкогольным гепатитом. E. Aktiviadis и соавт. (2000) сообщили о снижении летальности у более 250 больных тяжелым алкогольным гепатитом с 46% в группе плацебо до 25% на фоне перорального приема пентоксифиллина в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель [26].

Заслуживает внимания Ремаксол – гепатотропный препарат на основе янтарной кислоты, увеличивающий скорость анаэробного гликолиза, обеспечивая поставку готового НАД<sup>+</sup>, что уменьшает проявления жировой дистрофии гепатоцитов. Помимо янтарной кислоты в состав Ремаксола входит метионин – незаменимая аминокислота, которая обеспечивает гепатотропные эффекты, синтезирует структурные, сократительные и функциональные белки. В гепатоцитах происходит увеличение эндогенного S-аденозилметионина. Метионин в его составе, обладающий антиоксидантным действием, подавляет липополисахарид-зависимые воспалительные процессы.

В состав Ремаксола также входит N-метилглюкамин (меглюмин), подавляющий аутоиммунные реакции, оказывающий противовоспалительное, обезболивающее, иммуномодулирующее действие, повышает содержание интерферона в тканях, активирует стволовые клетки. Инозин (рибоксин) является предшественником аденозинтрифосфата (АТФ) и стимулирует окислительно-восстановительные процессы. Инозин увеличивает содержание пуриновых нуклеотидов, необходимых для синтеза макроэргов (АТФ, ГТФ) и нуклеиновых кислот. Инозин активирует аденозиновые А2А-рецепторы и повышает устойчивость клеток печени к гипоксии. Никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы, благодаря чему запускается репаративная регенерация гепатоцитов. Таким образом, Ремаксол оказывает ярко выраженное действие на проявления токсемии, цитолиза и холестаза, что позволяет использовать его в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени.

Все исследователи отмечают, что положительный исход при алкогольном повреждении печени (гепатиты и циррозы) более вероятен, чем при другой этиологии болезней печени. И связывают этот факт в том числе и с психологическими характеристиками личности пациента, поддержкой семьи и ее социальным и материальным положением.

Конечно, неэффективность лечения алкогольной болезни печени также имеет место и чаще всего зависит не только от длительного употребления алкоголя или неправильного подбора медикаментов или схемы лечения, но и от тяжести поражения печени (наличия терминальной стадии цирроза) или от малоизученных факторов иммунного ответа организма на повреждение печени.

Опираясь на международные исследования можно отметить, что зарубежные авторы в своей практике борьбы с АБП используют глюкокортикостероиды. Первоначальная оценка состояния пациентов с алкогольным гепатитом включает тщательный анамнез потребления алкоголя, наличие недавнего употребления, количество и частоту приема [58]. Краеугольным камнем терапии всех стадий АБП является воздержание от употребления алкогольных напитков. Зарубежные исследователи отмечают, что официальные программы лечения обычно недоступны для пациентов с алкогольным гепатитом. При выявлении инфекционных заболеваний в организме пациента приступают к их лечению до начала терапии алкогольного гепатита, а это может ухудшить иммунный ответ [43] и оказывать токсическое воздействие на печень.

Недавнее исследование особенностей врачебной практики в Соединенных Штатах показало, что имеющиеся в настоящее время методы лечения алкогольной болезни печени используются нечасто и не последовательно [44].

Подавляющее большинство пациентов не получают рекомендованного лечения, что свидетельствует либо об отсутствии признания, либо об отсутствии уверенности в доступном лечении этого состояния [46]. Хотя краткосрочная смертность снизилась, общая смертность все еще может достигать 30-50% в течение 90 дней после постановки диагноза АГ тяжелой степени [37]. Следует отметить, что отечественный и зарубежный алгоритм лечения алкогольной болезни печени мало отличаются друг от друга за исключением, пожалуй, нескольких препаратов для профилактики рецидивов. В США, например, одобрением фармпрепаратов занимается FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов), которое в настоящее

время одобрило три медикамента: дисульфирам, налтрексон и акампросат. Дисульфирам и налтрексон подвергаются печеночному метаболизму и могут вызывать повреждение печени, в то время как акампрозат не имеет печеночного метаболизма. Следует отметить, что ни один из этих препаратов не был изучен у пациентов с АГ и АЦ. Кроме того, есть еще несколько препаратов, которые не были одобрены FDA для лечения АБП. К таким препаратам относятся габапентин, баклофен, топирамат, ондансетрон и варениклин. В исследовании, включающем пациентов как с компенсированным, так и с декомпенсированным АЦ, 12 недельный курс баклофена (10 мг три раза в день) привел к улучшению показателей общей алкогольной абстиненции и снижению рецидивов, препарат был признан безопасным и нетоксичным [36].

В настоящее время исследователи всего мира ищут новые, эффективные методы борьбы с алкогольной болезнью печени. Существует три взаимосвязанных механизма повреждения, которые указывают на потенциальные «мишени» будущей терапии: 1. развитие стеатоза; 2. воспаление, опосредованное в том числе и нарушением иммунной системы, стимулируемой, дисбактериозом кишечника и транслокацией бактериальных продуктов; 3. перепрограммирование взрослых гепатоцитов в более эмбриональное, регенеративное состояние, приводящее к потере важнейших функций, таких как детоксикация аммиака, транспорт билирубина и выработка факторов свертывания.

Исследователи считают, что профилактика развития стеатоза могла бы стать краеугольным камнем в лечении гепатитов и циррозов. Так, например, обетихоловая кислота (Ocaliva, Interccept) - полусинтетический аналог желчной кислоты (хенодезоксихолевой), которая является производным желчных кислот с антихолестатическими и гепатопротекторными свойствами, действует по пути фарнезоидного рецептора (FXR). FXR контролирует синтез и транспорт желчных кислот, липидный обмен и гомеостаз глюкозы и, таким образом, является многообещающей терапевтической мишенью для лечения АБП и НАЖБП [45]. Учитывая некоторое сходство между АБП и НАЖБП, обетихоловая кислота может снизить тяжесть алкогольного стеатоза и предотвратить последующие эффекты. В настоящее время ведутся исследования по оценке роли обетихоловой кислоты при АГ.

Метадоксин - это ионная парная соль пиридоксина и пирролидонкарбоксилата. Есть некоторые доказательства того, что метадоксин повышает уровень глутатиона и уменьшает стеатоз у животных, получавших алкоголь, и может действовать как антиоксидант [35]. Исследование показало статистически значимое улучшение 90-дневной выживаемости у пациентов, получавших комбинацию метадоксина и пентоксифиллина или преднизолона, по сравнению с пентоксифиллином или только преднизолоном [40].

У пациентов с тяжелым течением АГ может быть обоснована комбинированная терапия. Недавно были представлены результаты рандомизированного контролируемого исследования комбинированной терапии (ингибитор рецепторов IL-1 анакинра для уменьшения воспаления с добавлением цинка для улучшения барьерной функции кишечника и пентоксифиллина) по сравнению со стандартом лечения метилпреднизолоном у пациентов с тяжелым АГ [55]. Комбинация препаратов была выбрана на основе валидных фундаментальных научных исследований, успешных экспериментов на животных и наблюдений за пациентами. У пациентов с тяжелой формой АГ, определяемой баллом MELD более 20 и МДФ более 32, комбинация анакинры в течение 14 дней плюс цинк в течение 180 дней плюс пентоксифиллин в течение 28 дней привела к аналогичной выживаемости в 28 дней и на 22% лучшей выживаемости в 90 и 180 дней по сравнению с пациентами, получавшими метилпреднизолон; однако разница не была статистически значимой.

Роль пробиотиков в терапии алкогольной болезни печени исследуется не только за рубежом, но и в России. Пробиотики использовались в исследовании пациентов с легкой и умеренной АГ, кратковременное добавление бифидобактерий восстанавливало микрофлору кишечника и улучшало лабораторные маркеры поражения печени (АСТ, АЛТ, ГГТ, лактатдегидрогеназа, сывороточный билирубин) [10]. Добавки *Lactobacillus rhamnosus* GG могут улучшать целостность слизистой оболочки, ингибировать активацию эндотоксином TLR4, снижать выработку ФНО- $\alpha$  и, таким образом, снижать опосредованное алкоголем воспаление.

Для пациентов с болезнью печени, в частности алкогольной, предусматривается санаторное лечение и диетотерапия [7, 21, 25, 32, 41, 47, 56].

### Динамика продаж лекарственных препаратов в 2020 г.

Потребление и обеспеченность потенциального рынка лекарственными препаратами наглядно отражает аналитический отчет компании Vi-ORTIS за 2020 г. Российский и зарубежный рынок гепатопротекторов существовал в условиях пандемии COVID-19, что само по себе увеличило потребление лекарственных средств, в частности, увеличилось потребление: антибиотиков на 15%, анальгетиков на 28,9%, противовоспалительных препаратов на 14%, антикоагулянтов на 35,9%, противовирусных препаратов на 74,6%. При этом, многие из представленных препаратов имеют гепатотоксические действие на организм [23]. Исходя из этого, можно предположить, что увеличилось количество повреждений печени, вызванного, в том числе, лекарственными препаратами. Это не может не отражаться на лицах, с алкогольиндуцированным поражением печени. Тем более, пациенты с такими заболеваниями находятся в группе риска по COVID-19. Происходящие процессы также отразились на рынке гепатопротекторов. В исследовании компании DSM Group говорится, что продажа гепатопротекторных препаратов выросла в течение пяти лет и пики продаж приходится как раз на 2017 г. и на начало пандемии 2020 г. [6].



Рис. 9. Динамика продаж гепатопротекторов в стоимостном и натуральном выражении

На февраль 2020 г. было продано 12,9 млн. единиц продукции, в денежном эквиваленте это составляет 17,9 млн. рублей. Показатели роста продаж за исследуемый период 2020 г. в целом положительные. При этом заметим, что гепатопротекторы находятся в сегменте дорогих лекарственных препаратов и средний чек за упаковку составляет 700-750 р.

Компания провела анализ структуры продаж гепатопротекторов и пришла к выводу, что львиная часть продаж приходится на безрецептурные лекарства, хотя рынок рецептурных препаратов имеет стабильный рост.

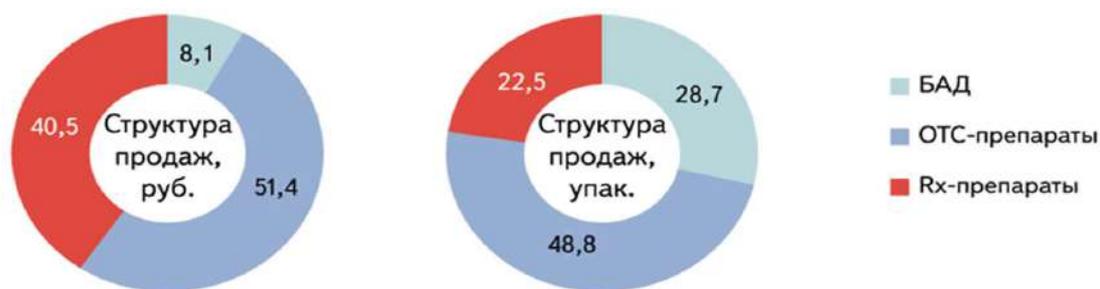


Рис. 10. Структура продаж гепатопротекторов

Вызывает интерес выбор, который делают потенциальные потребители, пациенты и врачи в пользу того или иного препарата. Пациенты отдают предпочтение Овесолу, доля которого среди БАДов более 24%, и Фосфогливу, его доля – 23%. Врачи предпочитают назначать Урсосан (38% среди рецептурных препаратов). Ассортимент препаратов также существенно расширился с 35 до 45 соответственно с 2016 по 2019 гг., касательно рейтинга отметим, что тройка лидеров по-прежнему – это Эссенциале (Sanofi), Гептрал (Abbott) и Урсосан (Pro. Med. Cs Praha). Эссенциале по-прежнему занимает лидирующие позиции, но постепенно сдает их в пользу Урсосана.

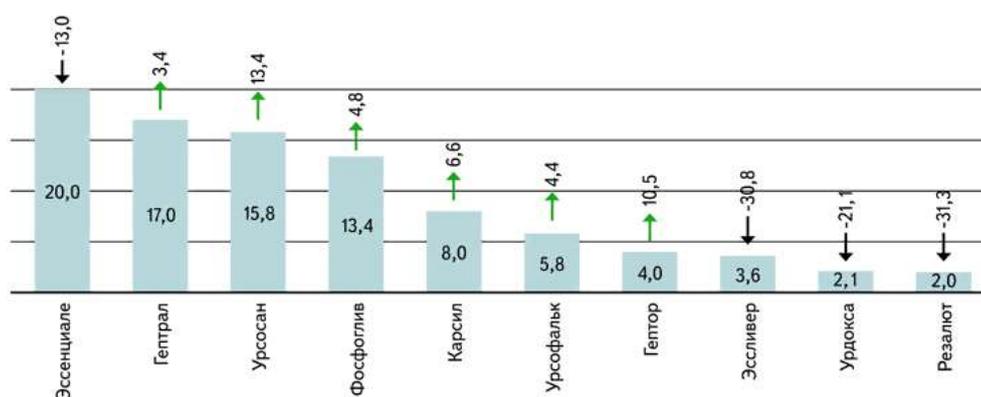


Рис. 11. Рейтинг гепатопротекторов по стоимостному на 2019 г.

На диаграмме наглядно показано, что привычные препараты Эссенциале, Эсливер, Урдокса и Резалют теряют свои позиции, как и другие препараты на основе фосфолипидов, а гепатопротекторы с желчегонным и холелитолитическим эффектом двигаются вперед.

Рейтинг лекарств преимущественно представлен зарубежными разработками, но также в нем присутствуют отечественные разработки, среди которых бренд «Эвалар» – Овес и Гепатрин. В рейтинге также представлены средства на основе трав: Гепасил (расторопши пятнистой шрот) и препараты Солянки холмовой.

Благодаря политике государства, нацеленной на облегчение доступа потенциальных пациентов к социально-значимым лекарствам в 2019 г. Гептрал получил статус безрецептурного препарата [14]. Гептрал широко применяется в клинической практике. Препарат положительно зарекомендовал себя не только при легких формах заболевания печени, в том числе алкогольного генеза, но и повышает выживаемость пациентов с циррозами А и В [42]. Гептрал является эффективным гепатопротектором с доказанной эффективностью по снижению смертности в 2,5 раза, в том числе и при циррозах печени. Поэтому вывод его из рецептурных препаратов в безрецептурные является настоящим прорывом в здравоохранении.

## Заключение

Проблема поражения внутренних органов и систем, связанная со злоупотреблением алкоголем, имеет важное медико-социальное значение. Одним из органов-мишеней является печень, а ее поражение, алкогольная болезнь печени, самая частая причина инвалидности и смертности данной категории пациентов.

Неблагоприятная ситуация в России характеризуется высоким уровнем потребления алкоголя на душу населения и широкой распространенностью разнообразной патологии, так или иначе связанной с этиловым спиртом. По данным В.С. Моисеева и соавт. (2009) прием алкоголя приводит к госпитализации 20-35% стационарных больных, обращению в поликлинику 10-20% амбулаторных больных, направлению на консультацию к психиатру более 40% больных с изменениями психики.

Антиалкогольная политика в Российской Федерации в последние десятилетия нацелена на снижение количества лиц с алкогольной зависимостью. Тем не менее, в России количество лиц, страдающих алкоголизмом, достигает 5 млн. человек, что обуславливает, в том числе 68% смертей от циррозов печени, 60% от панкреатитов, 23% смертей от сердечно-сосудистых патологий. Поскольку наиболее высокая летальность характерна для алкогольного цирроза печени, этот показатель служит своего рода индикатором потребления алкоголя в каждой конкретной стране. Особое место в реализации токсического эффекта при алкогольном отравлении занимает ацетальдегид, продукция которого зависит от степени соответствия между скоростью окисления этанола в печени и альдегид-окисляющей способностью этого органа и определяется состоянием энзимных систем катаболизма этанола.

Патогенетические механизмы повреждения печени многообразны и ведут к развитию цитолиза, воспалительной реакции с последующим прогрессированием фиброза. Известно, что одним из

ведущих механизмов нарушения структурно-функциональной целостности клеточных мембран является активация свободнорадикального перекисного окисления липидов и нарушение антиоксидантной защиты

Общепризнанная медикаментозная терапия, в том числе воспалительно-деструктивных заболеваний, в некоторых случаях не дает желаемого результата, или же клиническая эффективность лечения остается достаточно низкой.

DSM Group проанализировало структуру продаж гепатопротекторов и пришло к выводу, что львиная доля продаж приходится на безрецептурные препараты, хотя продажа рецептурных препаратов приобретает стабильный рост. При анализе выбора потенциальных потребителей, пациентов и врачей в пользу того или иного препарата, установлено, что пациенты отдают предпочтение Овесолу, доля которого среди БАДов более 24%, и Фосфогливу, его доля – 23%. Врачи предпочитают назначать Урсосан (38% среди рецептурных препаратов). Ассортимент препаратов также существенно расширился с 35 до 45 соответственно с 2016 по 2019 гг. По-прежнему лидирует – Эссенциале (Sanofi), Гептрал (Abbott) и Урсосан (Pro. Med. Cs Praha).

## Литература (references)

1. Алкогольная болезнь печени: клинические рекомендации. – М.: 2019. – 38 с. [*Alkohol'naya bolezni' pecheni: klinicheskie rekomendacii*. Alcoholic liver disease: clinical recommendations. – 2019. – 38 P. (in Russian)]
2. Арифиллина З.А., Бунятян Н.Д., Кузнецов А.С. Дженерики - реальная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам // Фармация. – 2002. – №1. – С. 25-28. [Arifullina Z.A., Bunjatjan N.D., Kuznesov A.S. *Pharmacija*. Pharmacy. – 2002. – N1. – P. 25-28. (in Russian)]
3. Буеверов А.О., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – №5. – С. 4-9. [Bueverov A.O., Ivashkin V.T., Maevskaja M.V. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. – 2005. – N5. – P. 4-9. (in Russian)]
4. Васютин А.В., Онучина Е.В., Петрунько И.Л. и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе // Медицинский журнал «Доктор.ру» 19.01.2021 URL: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/64a/1.pdf> [Vasutin A.V., Onuchina E.V., Petrun'ko I.L. i dr. *Medicinskij zhurnal «Doktor.ru»*. Medical journal «Doctor.ru». 19.01.21 URL:<https://journaldoctor.ru/upload/iblock/64a/1.pdf> (in Russian)]
5. Винницкая Е.В., Киселева А.В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта // Гастроэнтерология. – 2014. – №7. – С. 22-28. [Vinnickaya E.V., Kiseleva A.V. *Gastroenterologiya*. Gastroenterology. – 2014. – N7. – P. 22-28. (in Russian)]
6. Для здоровья печени: обзор продаж гепатопротекторов // Интернет-журнал Новая аптека. 20.02.21. URL:<https://e.novapteca.ru/818589> [Dlja zdorov'ja pecheni: obzor prodazh gepatoprotektorov // *Internet-zhurnal Novaja apteka*. Internet journal New pharmacy. 20.02.21. URL:<https://e.novapteca.ru/818589> (in Russian)].
7. Добронравов А.В. Гепатиты и циррозы печени М.: Диля, 2002. – 160 с. [Dobronravov A.V. *Gepatity i cirrozy pecheni*. Hepatitis and cirrhosis of the liver. - Moscow: Dilja, 2002. – 160 p. (in Russian)]
8. Калинин А.В. Злоупотребление алкоголем и алкогольная болезнь печени // Фарматека. 01.03.21. URL:<https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8527> [Kalinin A.V. *Zloupotreblenie alkogolem i alkohol'naja bolezni' pecheni* // *Farmateka*. Farmateka. 01.03.21. URL:<https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8527> (in Russian)]
9. Калинин А.В. Эссенциале Н – опыт применения препарата при алкогольной болезни печени // *Consilium medicum*, Экстра выпуск. – 2001. – С. 6–8. [Kalinin A.V. *Consilium medicum*. Consilium Medicum. – 2001. – P. 6-8. (in Russian)]
10. Кирпич И.А., Соловьева Н.В., Лейхтер С.Н. Пробиотики восстанавливают кишечную флору и улучшают ферменты печени при алкогольном поражении печени человека: пилотное исследование // *Алкоголь*. – 2008. – №42(8). – С.675-682. [Kirpich I.A., Solov'eva N.V., Lejhter S.N. *Alkohol'*. Alcohol. – 2008. – N42(8). – P. 675-682. (in Russian)]
11. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: диагностики и лечения // *Русский медицинский журнал*. –2016. – № 3. – С. 177–182. [Kostjukevich O.I. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2016. – N3. – P. 177-182. (in Russian)].

12. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2003. – № 6. – С. 65–68. [Maevskaja M.V., Bueverov A.O. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2003. – №6. – P. 65-68. (in Russian)].
13. Максимов М.Л., Шиндина Т.С., Кропова О.Е. Гепатопротекторная и инфузионная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями печени // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2018. - №7(II). – С. 82-87. [Maksimov M.L., Shindina T.S., Kropova O.E. *RMZh «Medicinskoe obozrenie»*. RMJ «Medical review» – 2018. - N7(II). – P. 82-87. (in Russian)].
14. Маракина В.Ю., Татикян Н.Л. Фармацевтический рынок сегодня. Стратегия повышения продаж зонтичного бренда // Бизнес. Общество. Власть. – 2020. - №4(38) – С. 94-106. [Marakina V.Ju., Taticjan N.L. *Farmaceuticheskij rynok segodnja // Biznes. Obshhestvo. Vlast'*. Business. Society. Government. – 2020. – N4(38). – P. 94-106. (in Russian)].
15. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). URL:<https://mkb-10.com/> [Mezhdunarodnaya klassifikacija boleznej. International Classification of Diseases. (in Russian)].
16. Невзорова М.С., Чепкасова Н.И., Боталов Н.С. Роль клинико-лабораторных и инструментальных методов в диагностике алкогольного стеатоза // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – №6. – С. 46. [Nevzorova M.S., Chepkasova N.I., Botalov N.S. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. International Student Scientific Bulletin. – 2017. – №6. – P. 46. (in Russian)]
17. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: gosudarstvennyj doklad. On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2019: State Report. – 2020. – 299 p. (in Russian)]
18. Пауков В.С., Воронина Т.М., Кириллов Ю.А., Мальшева Е.М. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – №28(5). – С. 7-17. [Paukov V.S., Voronina T.M., Kirillov Ju.A., Malysheva E.M. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2018. – N28(5). – P. 7-17. (in Russian)]
19. Розничный рынок гепатопротекторов за 2020 г. // Казахстанский фармацевтический вестник. 15.02.21. URL:[https://pharmnewszk.com/ru/analytic/roznichnyy-rynok-gepatoprotektorov-za-2020-god\\_17875](https://pharmnewszk.com/ru/analytic/roznichnyy-rynok-gepatoprotektorov-za-2020-god_17875). [Kazahstanskij farmacevticheskij vestnik. Kazakhstan Pharmaceutical Bulletin. 15.02.21. URL:[https://pharmnewszk.com/ru/analytic/roznichnyy-rynok-gepatoprotektorov-za-2020-god\\_17875](https://pharmnewszk.com/ru/analytic/roznichnyy-rynok-gepatoprotektorov-za-2020-god_17875) (in Russian)]
20. Сергеева С.А., Озерова И.Н. Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов эссенциале форте и эсливер форте // Фармация. – 2001. – №3. – С. 32-33. [Sergeeva S.A., Ozerova I.N. *Farmacija*. Pharmacy. – 2001. – N3. – P. 32-33. (in Russian)]
21. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит. - М.: Медицина, 2014. – 351 с. [Serov V.V. *Hronicheskij virusnyj gepatit*. Chronic viral hepatitis. – Moscow: Medicina, 2014. – 351 p. (in Russian)]
22. Тарасова Л.В. Алкогольная болезнь печени – наиболее актуальная проблема современной гепатологии // Ремедиум Приволжье. – 2016 –№9. – С. 15–20. [Tarasova L.V. *Remedium Privolzh'e*. Remedium Privolzh'e. – 2016. – N9. – P. 15-20. (in Russian)]
23. Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени // Врач. – 2002. – №10. – С. 5–8. [Hazanov A.I. *Vrach*. Doctor. – 2002. –N10. – P. 5-8. (in Russian)].
24. Хазанов А.И. Острый алкогольный гепатит: клиника, диагностика, лечение // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. – №3. – С. 3–12. [Hazanov A.I. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii*. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. – 2007. – N3. – P. 3-12. (in Russian)]
25. Addolorato G., Russell M., Albano E. Understanding and treating patients with alcoholic cirrhosis: an update // Alcoholism: clinical and experimental research. – 2009. – N33. – P.1136-1144.
26. Akriviadis E., Bolta R., Briggs W. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a doubleblind, placebo-cotrolled trial // Gastroenterology. – 2000. – №119. – P.1637-1648.
27. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world // Hepatology. – 2019. – V.70, N1. – P.151-171.
28. Becker U., Deis A., Sørensen T.I. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study // Hepatology. – 1996. – V.23, N5. – P.1025-1029.

29. Bellentani S., Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study // *Hepatology*. – 2001. – V.35, N4. – P.531-537.
30. Berzigottia A., Ashkenazia E., Revertera E. Noninvasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension // *Disease Markers*. – 2011. – V31, N3. – P. 129.
31. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyltoxichepatopathy // *La Clinica terapeutica*. – 2002. – N153. – P.305-307.
32. Bruha R., Dvorac K., Petril J. Alcoholic liver disease // *World journal of hepatology*. – 2012. – N4. – P. 81-90.
33. Bustamante J., Lodge J.K., Marcocci L. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease // *Free Radical Biology & Medicine* – 1998. – V.24, N6. – P.1023-1039.
34. Cacciola I., Scoglio R., Alibrandi A. SIMG-Messina Hypertransaminasemia Study Group. Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care // *Internal and Emergency Medicine*. – 2017. – V.12, N2. – P. 181–186.
35. Calabrese V., Calderone A., Ragusa N., Rizza V. Effects of Metadoxine on cellular status of glutathione and of enzymatic defence system following acute ethanol intoxication in rats // *Drugs under experimental and clinical research*. – 1996. – V.22, N1. – P. 17–24.
36. Crabb David W. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2020. – V.71, N1. – P. 307-326.
37. Cuthbert J.A., Arslanlar S., Yepuri J. Predicting short-term mortality and long-term survival for hospitalized US patients with alcoholic hepatitis // *Digestive Disease and Science*. – 2014. – V.59, N7. – P. 1594-1602.
38. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // *Hepatology*. – 2018. – N69. – P. 154-181.
39. Hagström H., Hemmingsson T., Discacciati A., Andreasson A. Alcohol consumption in late adolescence is associated with an increased risk of severe liver disease later in life // *Hepatology*. – 2018. – V.68, N3. – P. 505-510.
40. Higuera-de la Tijera F., Servín-Caamaño A.I., Cruz-Herrera J. Treatment with metadoxine and its impact on early mortality in patients with severe alcoholic hepatitis // *Annals of Hepatology*. – 2014. – V.13, N3. – P. 343-352.
41. Luigi M. High intensity focused ultrasound, liver disease and bridging therapy // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – V.19, N43. – P.7494-7499.
42. Mato J.M. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *Journal of Hepatology*. – 1999. – N30. – P. 1081-1089.
43. Michelena J., Altamirano J., Abraldes J.G. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis // *Hepatology*. – 2015. – N62. – P. 762-772.
44. Mitchell M. C., Kerr T., Herlong H. F. Current Management and Future Treatment of Alcoholic Hepatitis // *Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – V.16, N4. – P. 178-189.
45. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2015. – N385(9972). – P. 956-965.
46. Nguyen T.A., DeShazo J.P., Thacker L.R. The Worsening Profile of Alcoholic Hepatitis in the United States // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2016. – V.40, N6. – P. 1295-1303.
47. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic Liver Disease // *Hepatology*. – 2010. – N51 – P. 307-328.
48. Parker R., Aithal G.P., Becker U. Natural history of histologically proven alcohol-related liver disease: a systematic review // *Hepatology*. – 2019. – N71(3). – P.586-593.
49. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J.V., Webber L. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies // *Hepatology*. – 2018. – N69(3). – P. 718-735.
50. Rehm J., Taylor B., Mohapatra S. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *Drug Alcohol Review*. – 2010. – N29(4). – P. 437-445.
51. Rubin E., Lieber C.S. Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers // *The New England Journal of Medicine*. – 1968. – N278(16). – P. 869-876.
52. Simpson R.F., Hermon C., Liu B. Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK Million Women Study // *The Lancet Public Health*. – 2019. – N4(1). – P. e41 – e48.
53. Singal A.K., Bataller Ramon, Ahn J. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2018. – N113(2). – P. 175-194.
54. Sonika U., Jadaun S., Ranjan G. Alcohol-related acute-on-chronic liver failure - Comparison of various prognostic scores in predicting outcome // *Indian Journal of Gastroenterol*. – 2018. – N37(1). – P. 50-57.

55. Szabo G., Mitchell M.C., McClain C.J. IL-1 receptor antagonist in combination with pentoxifylline and zinc for severe alcoholic hepatitis: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // *Hepatology*. – 2018. – N68(6). – P. 1444a-1471a.
56. Tilg H., Day C.P. Management strategies in alcoholic liver disease // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. – 2007. – N4. – P. 24-34.
57. Torkadi P.P., Apte I.C., Bhute A.K. Biochemical Evaluation of Patients of Alcoholic Liver Disease and Non - alcoholic Liver Disease // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2014. – N29(1). – P. 79-83.
58. Yeluru A., Cuthbert J.A., Casey L., Mitchell M.C. Alcoholic Hepatitis: Risk Factors, Pathogenesis, and Approach to Treatment // *Alcoholism Clinical and Experimental Research*. – 2016. – N40(2). – P. 246-255.

### **Информация об авторах**

*Бондаренкова Ольга Андреевна* – очный аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: o.a.bondarenkova@yandex.ru

*Крикова Анна Вячеславовна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

*Иванишкина Елена Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

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