

УДК: 616.36-07-08

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с алкогольной болезнью печени

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди

Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease

I.L. Klyarytskaya, E.I. Stilidi

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, диагностика, лечение, рекомендации

Предлагаемая вашему вниманию статья представляет собой рекомендации по диагностике и лечению пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП), и основана на материалах Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2012) по этому вопросу.

Распространенность АБП

Распространенность связанных с алкоголем заболеваний

Употребление алкоголя ведет к 3,8% общей смертности и составляет 4,6% по показателю DALY (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) [1]. В европейских странах 6,5% всех смертей и 11,6% по показателю DALYs связаны с алкоголем [1,2]. Европа также демонстрирует большие половые различия: смертность, связанная с алкоголем, составляет 11,0% для мужчин и 1,8% для женщин. Среди молодежи данная пропорция несколько иная: смертность от алкоголь-ассоциированных заболеваний для женщин 10% и для мужчин 25% [3].

Распространенность АБП в Европе

Распространенность компенсированного алкогольного цирроза печени среди населения в целом

и алкоголиков в частности не известна. Развитие неинвазивных методов для обнаружения фиброза печени (например, эластографии, сывороточных маркеров) должно помочь в выяснении этого вопроса. Недавнее исследование во Франции показывает, что злоупотребление алкоголем связано с фиброзом печени в одной трети случаев [4].

Смертность от цирроза печени значительно различается между европейскими странами [5], имея 15-кратную разницу между самым высоким и самым низким национальными показателями [6]. Около половины стран Европы, включая Австрию, Францию, Германию, Италию, Португалию и Испанию, а также две страны Восточной Европы (Венгрию и Румынию) испытали резкое снижение смертности от цирроза печени за последние 30 лет [6], в то время как западные страны – Финляндия, Ирландия и Соединенное Королевство [7], а также большое число стран Восточной Европы, включая Эстонию [8], Литву, Польшу, Россию, повысили данный показатель. Показатели госпитализации имеют параллельную тенденцию с ростом смертности от цирроза печени [9].

¹95006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

Ограничения для оценки истинной распространенности АБП

Масштабы международных изменений и тенденций для АБП трудно определить. Данные по смертности от заболеваний печени доступны для большинства стран, при этом смертность от цирроза печени часто используется как индикатор выбора. Тем не менее, не возможно надежно отделить смертность от алкогольного и смертность от неалкогольного цирроза. Поэтому изменения в распространенности АБП, основанные на смертности от цирроза печени в целом, необходимо интерпретировать с осторожностью.

Пороговая доза потребления алкоголя для цирроза печени

Для определения безопасного порога потребления алкоголя необходимо ответить на вопрос о том, в какой степени умеренное потребление алкоголя является кардиопротекторным [10,11]. Этот положительный эффект может компенсировать большое количество негативных последствий алкоголя на здоровье человека. Для многих заболеваний, таких как цирроз печени, однако, нет никаких априорных оснований полагать, что пороговый эффект существует, так как риск патологии резко увеличивается с количеством потребляемого алкоголя.

В мета-анализе, оценивающем ежедневные уровни потребления по отношению к циррозу печени, было выявлено, что пациенты, принимавшие 25 г этанола в день, имеют более высокий риск развития цирроза печени, чем трезвенники [12]. Другой мета-анализ обнаружил повышение риска смертности от цирроза печени среди мужчин и женщин, употреблявших 12-24 г этанола в день [13]. Среди женщин существенное увеличение вышеуказанного показателя было у тех, кто пьет до 12 г / сут. Эти уровни потребления (< 25 г / день) заметно ниже, чем безопасные дозы, указанные в большинстве рекомендаций.

Утверждения

(1) Злоупотребление алкоголем является главной причиной предотвратимых болезней печени во всем мире.

(2) потребление алкоголя на душу населения тесно связано со смертностью от цирроза печени в разных странах. Необходимо реализовать профилактические меры, направленные на сокращение потребления алкоголя.

(3) Пьянство становится все более распространенным, в основном среди молодых людей, однако его влияние на заболевания печени неизвестно.

Рекомендации

• *Проблему избыточного потребления алкоголя следует решать с помощью ценовой политики (Рекомендация А1).*

• *Должны быть использованы ограничения на количество производимого алкоголя для контроля его потребления (Рекомендация А1).*

• *Реклама алкоголя, прямая или косвенная, должна быть запрещена (Рекомендация А1).*

• *Первичная медицинская помощь при нарушениях, связанных с употреблением алкоголя, должна быть доступной (Рекомендация А1).*

Злоупотребление алкоголем и алкогольная зависимость

Европа имеет самый высокий уровень потребления алкоголя на душу населения (11 л чистого алкоголя в год). Пятнадцать процентов европейцев (58 миллионов граждан) пьют чрезмерно (> 40 г в день для мужчин и > 20 г в день для женщин), с высокой долей среди мужчин и молодых людей.

Злоупотребление алкоголем и алкогольную зависимость следует рассматривать как различные формы одного и того же расстройства, как это признано в новом DSM-V проекте. Злоупотребление алкоголем не признается как расстройство в МКБ-10, ВОЗ использует термины опасного и вредного употребления алкоголя. Для людей, которые пьют чрезмерно, обычно используется термин 'risky drinker'.

Пьющих пациентов с заболеваниями печени необходимо регулярно обследовать с помощью методов, которые доказали свою надежность [14].

Для измерения потребления алкоголя подсчитываются условные единицы алкоголя [15], которые могут отличаться в разных странах. Для стран Европы зафиксирована стандартная единица потребляемого алкоголя, составляющая 8-10 г этанола.

Выявление злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости

Количественные анкеты и ретроспективные дневники могут быть использованы для пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Хорошей альтернативой количественных анкет является использование скрининговых инструментов для выявления рискованного употребления алкоголя и алкогольной зависимости. Есть много методик, которые были проверены и переведены на многие языки, но AUDIT остается «золотым стандартом». Разработанная ВОЗ в 1982 году, методика доказала, что она имеет хорошую чувствительность и специфичность в клинических условиях в разных странах [16].

В ходе проверки задается 10 вопросов, которые исследуют потребление (1-3), зависимость (4-6), а также проблемы, связанные с алкоголем (7-10) (табл. 1). Также были разработаны более короткие

Опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)

Вопросы	0	1	2	3	4
1. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	никогда	раз в месяц или реже	2-4 раза в месяц	2-3 раза в неделю	4 раза в неделю или чаще
2. Сколько алкогольных напитков Вы употребляете в обычный день, когда вы пьете?	1 или 2	3 или 4	5 или 6	7 или 9	10 или больше
3. Как часто Вы выпиваете 5 или более стандартных доз алкогольных напитков за один раз?	никогда	реже, чем раз в месяц	ежемесячно	еженедельно	каждый день или почти каждый день
4. Как часто за последний год Вы не могли остановиться после того, как начали употреблять алкоголь?	никогда	реже, чем раз в месяц	ежемесячно	еженедельно	каждый день или почти каждый день
5. Как часто за последний год Вы не смогли сделать того, что было запланировано, по причине употребления алкоголя?	никогда	реже, чем раз в месяц	ежемесячно	еженедельно	каждый день или почти каждый день
6. Как часто за последний год Вам было нужно выпить с утра, чтобы прийти в себя после того, как Вы накануне употребляли алкоголь?	никогда	реже, чем раз в месяц	ежемесячно	еженедельно	каждый день или почти каждый день
7. Как часто за последний год Вы чувствовали вину или раскаяние после употребления алкоголя?	никогда	реже, чем раз в месяц	ежемесячно	еженедельно	каждый день или почти каждый день
8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить то, что было накануне, по причине употребления алкоголя?	никогда	реже, чем раз в месяц	ежемесячно	еженедельно	каждый день или почти каждый день
9. Получали ли Вы или кто-то другой травмы в результате того, что Вы употребляли алкоголь?	нет		да, но не за последний год		да, за последний год
10. Был ли кто-нибудь из ваших родственников, друзей, врачей, или других работников здравоохранения обеспокоен тем, что Вы употребляли алкоголь, или предлагал вам «завязать»?	нет		да, но не за последний год		да, за последний год
Положительный результат: ≥ 8 -для мужчин до 60 лет или ≥ 4 -для женщин, подростков, мужчин старше 60 лет					

версии. AUDIT C включает в себя только первые три вопроса AUDIT и является надежным для скрининга 'рискованного употребления' [17,18].

Скрининг пациентов с психическими расстройствами

Алкоголики имеют высокую частоту сопутствующих психиатрических заболеваний. Опросы алкоголиков свидетельствуют о высокой распространенности тревожных и аффективных расстройств, шизофрении [19]. Тревога и аффективные расстройства могут быть независимыми или протекать одновременно с алкогольной зависимостью. Независимые расстройства требуют специфического лечения, в то время как зависимые нарушения могут исчезнуть, как только пациент откажется от алкоголя.

Алкоголики имеют более высокий риск развития других зависимостей, в том числе никотиновой. Лечение никотиновой зависимости у этой категории больных требует более интенсивной поддержки [20]. Так как курение и злоупотребление алкоголем являются синергистами в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний и рака, в том числе ГЦК, гепатологам рекомендуется содействовать прекра-

щению курения среди пациентов с АБП [21].

Алкогольный абстинентный синдром

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) является серьезным заболеванием, возникающим у пациентов с алкогольной зависимостью, которые внезапно прекращают или уменьшают потребление алкоголя. Легкий или умеренный ААС обычно развивается в течение 6-24 ч после последней выпитой дозы, симптомы могут включать повышение артериального давления и частоты пульса, тремор, гиперрефлексию, раздражительность, тревожность, головную боль, тошноту и рвоту. Более тяжелые формы ААС характеризуются белой горячкой, судорогами, комой, остановкой сердца и смертью [22].

Бензодиазепины считаются «золотым стандартом» лечения ААС, благодаря их эффективности в уменьшении симптомов абстиненции и риска судорог и / или белой горячки [23,24]. Длительное действие бензодиазепинов (например, диазепам, хлордиазепоксида) обеспечивает более высокий уровень защиты от судорог и делирия, однако бензодиазепины короткой и средней продолжительности действия (например, лоразепам, оксазепам)

являются более безопасными у пожилых пациентов и лиц с нарушением функции печени [25]. В Европе для лечения ААС также используется клонетиазол [26].

Учитывая побочные эффекты бензодиазепинов у пациентов с заболеваниями печени было проведено предварительное исследование новых препаратов для ААС, таких как клонидин, атенолол, карбамазепин, вальпроевая кислота, гамма-оксибутират, топирамат, баклофен, габапентин и прегабалин [27]. Пока нет достаточных свидетельств в пользу их использования, топирамат и баклофен актуальны для первичного ААС [28,29] и могут применяться для предотвращения рецидива.

Медикаментозная терапия алкогольной зависимости у больных с АБП

Воздержание от алкоголя очень важно для пациентов с АБП ввиду улучшения клинических исходов на всех этапах АБП. В прошлом дисульфирам был единственным препаратом, помогающим в борьбе с алкоголизмом [30], однако, использования дисульфирама следует избегать у пациентов с тяжелой АБП из-за возможной гепатотоксичности [31]. В последнее время были разработаны эффективные фармакологические препараты, которые могут дополнять психосоциальные методы лечения, в частности налтрексон [32] и акампросат [33]. Налтрексон и акампросат утверждены для лечения алкоголизма, однако эти препараты не были проверены у пациентов с циррозом печени. Налтрексон не был протестирован у пациентов с АБП, и его использование в этой группе не рекомендуется. Акампросат по данным мета-анализа 24 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил свою эффективность в качестве фармакотерапии алкоголизма [34]. Основываясь на некоторых клинических испытаниях, гамма-оксимасляная кислота была утверждена для лечения алкоголизма в некоторых европейских странах (Италия, Австрия), однако необходимы дополнительные исследования препарата [35]. Среди других соединений, топирамат, ондансетрон и баклофен кажутся наиболее перспективными для фармакотерапии алкоголизма [36]. Однако, на сегодняшний день баклофен является единственным препаратом при алкоголизме, испытанным у алкоголиков с тяжелыми заболеваниями печени. Баклофен может представлять собой перспективную фармакотерапию пациентов с алкогольной зависимостью и АБП. Клинические испытания продемонстрировали безопасность и эффективность баклофена при алкогольной абстиненции у больных циррозом печени алкогольного генеза [37].

Эффект краткосрочного вмешательства

Краткосрочное вмешательство часто осуществляется через мотивационное интервьюирование [38]. Проведенный мета-анализ доказал положительное влияние краткосрочных вмешательств на потребление алкоголя, заболеваемость и смертность от алкоголя [38]. Самый последний Кокрановский обзор показывает, что краткосрочные вмешательства являются эффективными для снижения употребления алкоголя в среднем до 57 г в неделю у мужчин [39]. Доказательства менее убедительны для женщин и лиц в возрасте до 16 лет.

Рекомендации

• *Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, должны регулярно проходить врачебное обследование с использованием методов, которые доказали свою надежность (Рекомендация А1).*

AUDIT является скрининг-тестом и «золотым стандартом» для выявления злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости (Рекомендация В1).

• *У пациентов с острым абстинентным синдромом и АБП бензодиазепины являются препаратами выбора (Рекомендация А1).*

• *У пациентов с АБП постоянное потребление алкоголя связано с прогрессированием заболевания, поэтому большинство рекомендаций для этих лиц включают полную алкогольную абстиненцию (Рекомендация А1).*

• *Краткосрочные мотивационные вмешательства должны регулярно использоваться при ведении пациентов с расстройствами употребления алкоголя (Рекомендация А1).*

• *Для зависимых от алкоголя пациентов без запущенной АБП применяют дисульфирам, налтрексон, акампросат и их комбинации, что снижает потребление алкоголя и предотвращает рецидив (Рекомендация А1).*

Эти препараты не могут быть рекомендованы пациентам с тяжелой АБП из-за возможных побочных эффектов (Рекомендация В1).

• *У пациентов с тяжелой АБП, как показывают последние исследования, баклофен является безопасным и эффективным средством для предотвращения рецидива (Рекомендация В2).*

Патогенез АБП

АБП включает в себя простой стеатоз, алкогольный стеатогепатит (АСГ), прогрессирующий фиброз, цирроз и развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Хотя у многих людей, потребляющих более 60 г алкоголя в день (например, 1/2 бутыл-

ки вина или более 1 л пива), развивается стеатоз, только у небольшого числа пациентов он прогрессирует до алкогольного стеатогепатита, а у 10-20% в конечном итоге развивается цирроз печени [40]. Это связано с генетическими и негенетическими факторами, которые изменяют индивидуальную восприимчивость и клиническое течение АБП [41]. Механизмы АБП полностью не выяснены. Большинство исследований были проведены на грызунах в условиях хронического употребления алкоголя (например, модель Tsukamoto-French или диета Lieber-DiCarli). Эти модели в основном вызывают умеренные нарушения печени, выраженный фиброз или повреждение печени не развивается. До настоящего времени были выполнены несколько исследований печени у пациентов с АБП. Такие исследования необходимы для разработки новой целевой терапии для данных пациентов [41].

Патогенез различен при разных стадиях заболевания.

Алкогольная жировая дистрофия печени

Существуют четыре основных патогенетических фактора:

(1) Увеличение NADH, вызванное окислением этанола, приводит к синтезу жирных кислот и триглицеридов, а также ингибированию митохондриального ω -окисления жирных кислот [42].

(2) Увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот из жировой ткани и хиломикрон из слизистой оболочки кишечника [42].

(3) Этанол-опосредованное ингибирование аденозинмонофосфата активирует киназы (AMPK) [43], что приводит к увеличению липогенеза и снижению липолиза путем ингибирования peroxisome proliferating-activated receptor α (PPARA) [44] и стимуляции sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP1c) [45].

(4) Повреждение митохондрий и микротрубочек ацетальдегидом приводит к снижению окисления NADH и накоплению липопротеинов очень низкой плотности [42].

Алкогольный стеатогепатит

На фоне алкогольного стеатоза может развиваться воспаление паренхимы (в основном за счет PMN клеток) и гепатоцеллюлярные повреждения, что является предпосылкой для формирования фиброза и цирроза печени. В случаях тяжелых эпизодов АСГ у пациентов с прогрессирующим заболеванием могут наблюдаться глубокие повреждения печени и повышенное сопротивление току крови, что связано с плохим прогнозом [46].

Различные факторы могут способствовать развитию АСГ:

(1) Ацетальдегид вызывает токсические эффекты. Он связывается с белками [47] и ДНК [48], при-

водит к функциональным изменениям и белковым аддуктам (продукты реакций присоединения и молекулярные комплексы), которые активизируют иммунную систему путем формирования аутоантигенов. Это также вызывает повреждение митохондрий и ухудшает глутатионный статус, что приводит к окислительному стрессу и апоптозу [49].

(2) Активные формы кислорода (АФК) и результат перекисного окисления липидов с ДНК образуют аддукты [50]. Основные источники АФК включают CYP2E1 ROS-зависимый MEOS, митохондриальный транспорт электронов по системе дыхательной цепи, NADH-зависимые цитохром-редуктазы и ксантиноксидазы [51,52]. Кроме того, хроническое потребление алкоголя заметно регулирует CYP2E1, который превращает этанол в ацетальдегид, параллельно генерирует АФК и гидроксильные этиловые радикалы [53].

(3) Провоспалительные цитокины. Алкоголь метаболиты и АФК стимулируют сигнальные пути, такие как $\text{NF-}\kappa\text{B}$, STAT-JAK и JNK в клетках печени, что ведет к местному синтезу медиаторов воспаления, таких как ФНО- α и СХС хемокины (например, интерлейкин-8), а также остеопонтина [54]. Злоупотребление алкоголем также приводит к изменениям микробиоты толстого кишечника, увеличению проницаемости его стенки и повышению уровня липополисахаридов [55], которые активируют воспалительную активность клеток Купфера через CD14 / TLR4 [56]. Воспалительные реакции приводят к PMN инфильтрации, формированию АФК и гепатоцеллюлярному повреждению.

(4) Нарушение убиквитин-протеасомного пути, ведущее к гепатоцеллюлярному повреждению печени и агрегации цитокератинов (т.е. телец Мэллори-Денка) [57].

Фиброз печени

У пациентов с АСГ может развиваться прогрессирующий фиброз [58]. При АБП фиброзная ткань, как правило, расположена в периферических и перисинусоидальных областях. На более поздних стадиях отложение коллагена становится очевидным и развивается фиброз. Это состояние предшествует развитию регенерационных узелков и цирроза печени. Клеточные и молекулярные механизмы фиброза при АБП полностью не выяснены [59]. Метаболиты алкоголя, такие как ацетальдегид, могут напрямую активировать звездчатые клетки печени (ЗКП). ЗКП также могут быть активированы паракринно поврежденными гепатоцитами, активированными клетками Купфера и инфильтрацией PMN. Данные клетки выделяют фиброгенные медиаторы, такие как факторы роста (tgfb1, PDGF), цитокины (лептин, ангиотензин II, интерлейкин-8 и ФНО- α), растворимые медиаторы (оксид азота), а также АФК. Важно отметить, что АФК стимулируют профиброгенные внутриклеточные сигнальные пути ЗКП, включая ERK, PI3K/AKT и JNK [60]. Они также регулируют

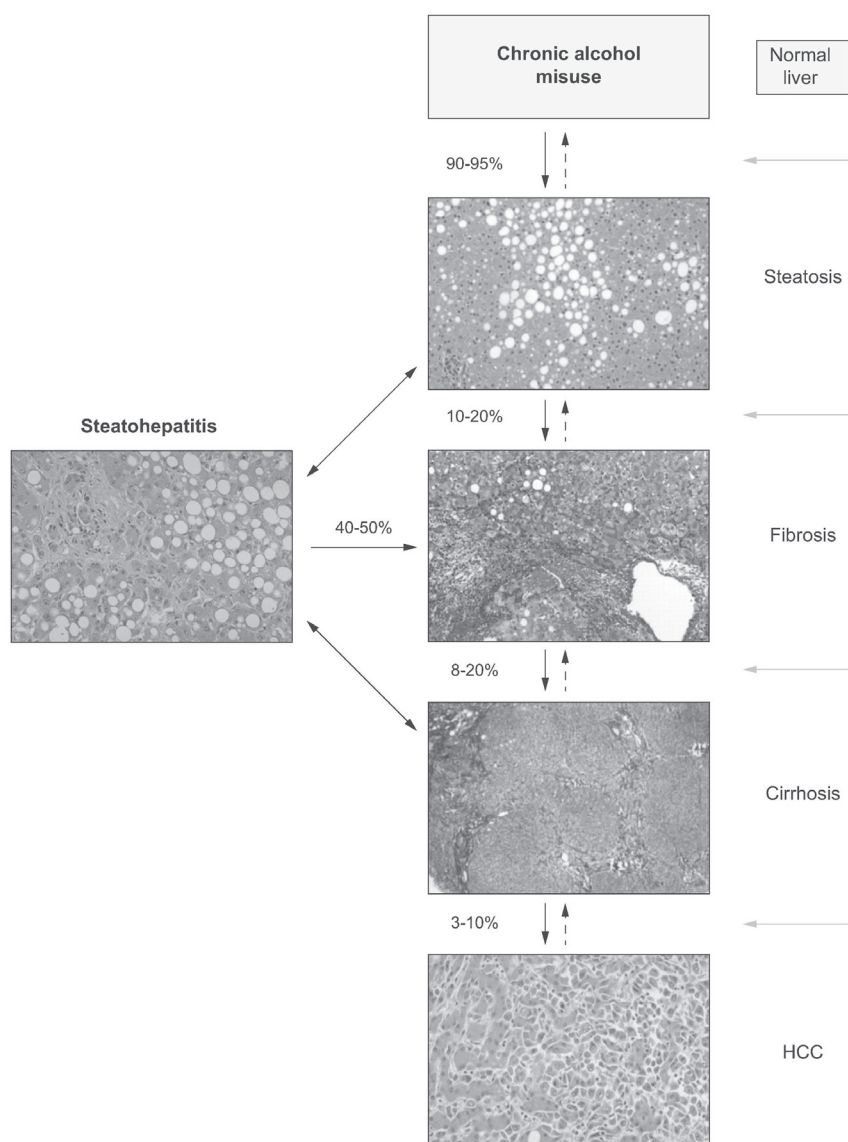


Рис 1. Этапы АБП (адаптировано из [41])

TIMP-1 и снижают действие металлопротеиназ, тем самым способствуя накоплению коллагена.

Другие клетки, кроме ЗКП, также могут синтезировать коллаген при АБП. Они включают в себя портальные фибробласты и клетки костного мозга. То, что другие механизмы, такие как эпителиально – мезенхимальный транзит гепатоцитов, также играют роль в фиброзе печени, еще обсуждается [61].

Факторы риска прогрессирования алкогольной болезни печени

Факторы риска развития фиброза при АБП были оценены благодаря использованию двух подходов:

(1) сравнение распространенности факторов риска у пациентов АБП с и без фиброза,

(2) исследования с использованием последовательной биопсии.

Факторы риска развития фиброза можно рассматривать как факторы хозяина и окружающей среды, или генетические и негенетические. Негенетические, или экологические факторы, потенциально модулируют развитие АБП и включают количество

и тип алкогольного напитка, продолжительность злоупотребления и формы употребления алкоголя. Пол, национальность, сопутствующие заболевания, такие как метаболический синдром, перегрузка железом и хронический вирусный гепатит, – важные генетические факторы. В последнее время все чаще признается вклад генетических факторов риска в развитие АБП (рис. 1).

Существует четкая зависимость между количеством алкоголя и вероятностью развития АБП. Алкогольный гепатоз обнаруживают у 60% людей, которые выпивают > 60 г алкоголя в день. Риск развития цирроза является самым высоким у тех, кто ежедневно потребляет более 120 г алкоголя в день [62,63]. Тем не менее, снижение ежедневного количества алкоголя может привести к значительным поражениям печени у некоторых людей. Потребление > 40 г алкоголя в день увеличивает риск прогрессирования цирроза печени на 30% у больных с не осложненной алкогольной жировой дистрофией печени и на 37% у лиц с алкогольным фиброзом [40]. Употребление спиртного без еды повышает риск АБП по сравнению с употреблением

спиртного вместе с едой [63,64].

Исследования на людях показали, что женщины более восприимчивы к гепатотоксическим эффектам алкоголя и ГЦК развивается у них быстрее, чем у мужчин, при ежедневном потреблении алкоголя в равных дозах [62,65]. Патологическая физиология такой повышенной чувствительности к алкоголю еще не полностью изучена, но, вероятно, связана с эстрогенами и их синергическим воздействием на окислительный стресс и воспаление [66]. Кроме того, при употреблении равных количеств алкоголя женщины имеют более высокие уровни этанола в крови, чем мужчины. Это различие, возможно, связано с более высокими уровнями желудочной алкогольдегидрогеназы и в результате более быстрым первичным метаболизмом алкоголя у мужчин [67].

Существуют заметные различия в распространенности АБП и связанной с ней смертностью среди различных этнических групп [68,69]. Тем не менее, остается неясным, обусловлены ли этнические различия в темпах алкогольного цирроза печени и АБП генетическими различиями и различиями в дозе и типе потребляемого алкоголя или связаны с различиями в социально-экономическом статусе и доступе к медицинской помощи.

Наиболее значимым, связанным с питанием фактором риска для развития фиброза считается ожирение. Несколько исследований показали, что ожирение является наиболее важным фактором для определения риска цирроза печени у алкоголиков [70,71]. Синергия между ожирением и потреблением больших доз алкоголя, по-видимому, отражает аналогичные механизмы заболевания для АБП и НАЖБП, наряду с прямым фиброгенным эффектом больших объемов жировой ткани (через высокие уровни норадреналина, ангиотензина II, лептина и низкие уровни адипонектина).

Многочисленные исследования однозначно показали, что сосуществование злоупотребления алкоголем и хронического гепатита С приводит к ускорению поражения печени [72-74]. Представленные данные свидетельствуют о том, что у людей с хроническим гепатитом С, которые пьют более 30-50 г в день повышается риск развития фиброза примерно в 4 раза. В одном исследовании было показано, что риск цирроза печени в 30 раз выше у пациентов с гепатитом С, которые употребляют алкоголь в избыточных количествах [75].

Уровень железа в ткани печени также связан с фиброзом при АБП и увеличивает смертность от алкогольного цирроза печени [47].

Исследования близнецов показали важность генетической предрасположенности к АБП, демонстрируя, что однояйцевые близнецы имеют более высокий конкордантный уровень алкогольного цирроза печени, чем dizygotic близнецы [76,77].

В последнее время была обнаружена значительная связь между риском алкогольного цирроза печени и носительством генотипа PNPLA3 rs738409 (GG) у метисов [78] и европейцев [79].

Диагностика АБП

Гистологические особенности АБП

Морфологический спектр АБП включает в себя четыре группы элементарных поражений:

(а) стеатоз с преобладанием макровезикул, связанных или нет с совокупностью макро-микро-пузырьков,

(б) баллонная дистрофия гепатоцитов,

(с) воспалительный инфильтрат, который преобладает в дольках,

(г) различная степень фиброза и очаговая деформация, которые могут перейти в цирроз печени [80].

У одного пациента может быть найдено одно поражение или любая комбинация элементарных поражений [81,82]. Распределение вариантов гистологической картины печени среди алкоголиков не известны. Исследование 1407 пациентов, поступивших с алкоголизмом или АБП, показало, что по данным биопсии печени, 14% пациентов имели нормальную печень, 28% – чистый стеатоз, 20% – фиброз (с или без стеатоза), 8,5% – алкогольный гепатит и 29% – цирроз печени [70]. Среди гистологических проявлений АБП макровезикулярный стеатоз является самой ранней и наиболее частой картиной алкогольного поражения печени [83]. Является ли простой стеатоз доброкачественным состоянием или может перейти в более тяжелые формы АБП – предмет дискуссий. Некоторые исследования показывают, что стеатоз больше не должен рассматриваться как доброкачественное состояние, так как через 10,5 лет после гистологической диагностики простого стеатоза без признаков фиброза или алкогольного стеатогепатита у 10% пациентов может возникнуть цирроз печени [84]. Другие исследования также предположили, что стеатоз связан с более быстрым прогрессированием фиброза.

Алкогольный стеатогепатит определяется как сосуществование стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и воспалительного инфильтрата с полиморфноядерными нейтрофилами. Наличие телец Мэллори-Денка и мега-митохондрий хотя и не относят к алкогольному стеатогепатиту, однако они часто связаны с элементарными поражениями описанными выше. Наличие данных поражений у пациентов с АБП предполагает наличие активного злоупотребления алкоголем.

Развитие фиброза является ключевым моментом АБП, поскольку он является предпосылкой для развития цирроза. Прогрессирование фиброза варьируется в зависимости от гистологической картины АБП [84]. Алкогольный гепатит, стеатоз и степень фиброза являются независимыми прогностическими факторами прогрессирования фиброза. Среди всех поражений пациентам с АСГ выставлен самый высокий риск развития фиброза, ведущего к развитию цирроза печени в 40% случаев [85]. Сохранение АСГ в течение длительного периода может ускорить прогрессирование фиброза [85]. Конечная стадия фиброза – микронодулярный цирроз печени,

который иногда может быть смешанным микронодулярным и макронодулярным [82].

Биопсия печени является инвазивной процедурой с высокими рисками, поэтому методика не рекомендуется для всех пациентов с подозрением на АБП. Она показана больным с агрессивными формами АБП, такими как тяжелый стеатогепатит, требующий специфической терапии (например, кортикостероидами и / или пентоксифиллином) и у больных с другими кофакторами. Рекомендуется оценка гистологии печени путем проведения биопсии печени при клинических испытаниях. Важно отметить, что оценка гистологическое исследование печени позволяет лучше прогнозировать исход заболевания. Так, увеличение смертности на 50% наблюдается у пациентов с гистологически диагностируемым АСГ или циррозом печени по сравнению с алкогольным стеатозом [87].

Клинический диагноз АБП

У большинства пациентов АБП протекает бессимптомно и может быть обнаружена только с помощью соответствующих методов скрининга. Некоторые пациенты могут иметь признаки, указывающие на вредное употребление алкоголя, такие как двусторонняя гипертрофия околоушных желез, атрофия мышц, контрактура Дюпюитрена и признаки симметричной периферической нейропатии. У пациентов с циррозом печени большинство клинических проявлений не связаны с этиологией. Однако некоторые признаки, такие как гинекомастия и обширные ангиомы, могут более часто встречаться у алкоголиков. Диагноз АБП часто подозревают в случае избыточного потребления алкоголя > 30 г / сут и при наличии клинических и / или лабораторных нарушений, указывающих на повреждение печени. Тем не менее, скрининг АБП является трудным, так как значительная доля пациентов с гистологическими проявлениями АБП не имеют никаких клинических симптомов. Рутинные анализы крови, такие как ГГТ, АЛТ и АСТ могут указывать на ранние проявления АБП, в то время как продвинутые стадии АБП подозревают, если снижается альбумин, протромбиновое время, повышается уровень билирубина или выявляется тромбоцитопения.

Хотя ни один из лабораторных маркеров определенно не устанавливает хронического потребления алкоголя, карбогидрат-дефицитный трансферрин (КДТ, carbohydrate deficient transferrin) и ГГТ являются наиболее часто используемыми маркерами для выявления потребления алкоголя [88]. Чувствительность для обнаружения ежедневного потребления этанола > 50 г для КДТ (69%) и ГГТ (73%) выше, чем для АСТ (50%) и АЛТ (35%) [89]. Специфичность КДТ составляет 92%, по сравнению с 75%, 82% и 86% для ГГТ, АСТ и АЛТ, соответственно [89]. Так как измерение ГГТ легкодоступное и недорогое, оно остается наиболее часто используемым маркером для раннего выявления хронического злоупо-

требления алкоголем [90]. ГГТ, как правило, выше у пациентов с АБП по сравнению с лицами, которые имеют другие заболевания печени. Тем не менее, активность ГГТ в сыворотке теряет свою специфичность в отношении алкоголя в более поздних стадиях заболевания печени, поскольку активность ГГТ повышена у пациентов с обширным фиброзом, независимо от его этиопричины [91,92]. Совсем недавно было показано, что активность ГГТ в сыворотке зависит не только от количества выпитого, но и от индекса массы тела и пола [93].

Повышение уровня АСТ можно наблюдать при всех формах АБП с чувствительностью 50% и специфичностью около 80%. Уровни АСТ редко превышают 300 МЕ / мл, АЛТ, как правило, ниже. АСТ / АЛТ обычно больше 1 [94,95]. Это отношение не является ни специфичным, ни чувствительным в отношении АБП и представляет собой косвенный маркер продвинутого фиброза [96].

Неинвазивные тесты для фиброза печени

Сывороточные маркеры

Для лиц с АБП стали доступными несколько новых анализов крови, комбинирующих различные биомаркеры фиброза. Хотя эти тесты были разработаны для пациентов с гепатитом С, некоторые из них являются эффективными и у пациентов с АБП. Тем не менее, различные отключения, возможно, придется учитывать при использовании таких биомаркеров для АБП вместо гепатита С.

Fibrotest является сывороточным биомаркером фиброза, сочетающим альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТ, аРоа1 и билирубин, с поправкой на возраст и пол [91]. Метод имеет высокие диагностические возможности для выявления значительного фиброза у больных с АБП. В исследовании принимал участие 221 пациент с подтвержденной биопсией АБП, среднее значение fibrotest колебалось от 0,29 у пациентов без фиброза до 0,88 у больных с циррозом печени [97].

Fibrometer A, сочетающий ПВ, альфа-2-макроглобулин, гиалуроновую кислоту и возраст, имеет аналогичную точность диагностики при АБП [98].

Hepascore сочетает в себе билирубин, ГГТ, гиалуроновую кислоту, альфа-2-макроглобулин, возраст и пол. Диагностические значения FibrometerA и Hepascore не отличаются от Fibrotest для фиброза и цирроза печени, и имеют более высокую точность, чем непатентованные биомаркеры (APRI, Forns, FIB4) [86].

Неинвазивные тесты также могут быть полезными в прогнозировании смертности. Как показано в исследовании пациентов с АБП, наблюдаемых более 8 лет, выживание коррелирует с исходными неинвазивными показателями фиброза [86].

Эластография (Fibroscan)

Измерение эластичности ткани печени было продемонстрировано как надежный инструмент для оценки фиброза печени у больных с АБП [99, 100]. У пациентов с АБП эластичность печени связана со степенью фиброза. Некоторые исследования показали, что у пациентов с алкогольным циррозом печени, имели место значительно более высокие показатели эластографии, чем у пациентов с вирусным циррозом печени, предполагая, что этиология может сильно повлиять на количество фиброза на той же стадии. Однако, недавние исследования доказали, что присутствие АСГ заметно увеличивает эластичность ткани печени у пациентов с АБП [99,101]. Наличие воспаления, холестаза могут мешать измерению упругости печени, независимо от фиброза [102]. Поскольку все эти условия могут возникнуть в процессе АБП, данные эластографии всегда следует изучать в контексте клинических, лабораторных и инструментальных методов. Важно отметить, что повышенную эластичность печени у пациентов с АБП и АСТ сыворотке крови $> 100 \text{ U / L}$ нужно интерпретировать с осторожностью из-за возможности завышенных значений эластографии в результате наложения АСГ [99]. Кроме того, эластичность печени снижается при абстиненции и увеличивается при рецидиве [99,103].

Методы визуализации печени

Методы визуализации, такие как УЗИ, МРТ, КТ могут обнаружить жировую дистрофию печени, помогают исключить другие причины хронических заболеваний печени и вносят вклад в оценку прогрессирования болезней печени и их осложнений в зависимости от этиологии [104]. Тем не менее, данные методы исследования не играют определенной роли в выявлении алкоголя в качестве специфической причины заболевания печени. Стеатоз можно выявить с использованием УЗИ, КТ и МРТ. Среди этих методов, ультразвук имеет низкую чувствительность и специфичность, особенно когда стеатоз ниже порогового значения на 20-30%. МРТ и МР-спектроскопия – надежные инструменты для оценки объема жирового гепатоза, однако их стоимость и доступность накладывают ограничения для применения [105,106]. В клинической практике УЗИ может быть предложено для алкоголиков в качестве скрининга стеатоза [107] и полезно в выявлении признаков продвинутых стадий АБП, таких как изменение размеров и формы печени, портально-системных коллатералей и спленомегалии.

Рекомендации

• **На основании клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров можно заподозрить наличие АБП и оценить тяжесть (Рекомендация В1).**

• **Биопсия печени должна рассматриваться у пациентов с кофактором, который может внести свой вклад в патологию печени, а также в условиях клинических исследований (Рекомендация В1).**

Биопсия печени необходима для подтверждения диагноза агрессивных форм АБП, требующих конкретных мероприятий.

Алкогольный гепатит (алкогольный стеатогепатит)

Определение, заболеваемость и диагностика

Хотя клинические проявления алкогольного гепатита могут появиться внезапно, термин “острый” не рекомендуется, так как это обострение основного хронического заболевания печени. Ежегодная заболеваемость АСГ остается в значительной степени неизвестной. Ретроспективное датское исследование определило заболеваемость АСГ в диапазоне от 24 до 46 на миллион у женщин и мужчин, соответственно [108]. Другое большое исследование с использованием биопсии у 1604 больных алкоголизмом, с симптомами или без, показало преобладание АСГ в 20% случаев [70]. У пациентов с симптомами, в том числе с декомпенсированным заболеванием печени, распространенность АСГ не известна, отчасти потому, что большинство центров полагаются на клинические критерии и не считают биопсию печени обычным обследованием для пациентов с декомпенсированной АБП. Использование только клинических критериев несет в себе 10-50% риск ошибочной классификации пациентов с или без АСГ [109]. В недавнем проспективном исследовании у когорты из 250 пациентов гистологически подтвержденный тяжелый АСГ наблюдался у 6% больных с хронической печеночной недостаточностью и 25% пациентов, у которых при поступлении обнаружена острая печеночная недостаточность [110].

Прогрессирующая желтуха является основным проявлением АСГ. Также часто наблюдаются лихорадка (с или без инфекции), потеря веса и увеличенная болезненная печень. В тяжелых случаях АСГ может вызвать декомпенсацию печени с асцитом, энцефалопатией, а также желудочно-кишечными кровотечениями. Относительно лабораторных тестов, уровень АСТ, как правило, повышается в 2-6 раз выше верхней границы нормального диапазона, АСТ / АЛТ более 2, частыми проявлениями являются билирубинемия и нейтрофилез. В зависимости от тяжести может быть уменьшен сывороточный альбумин, повышено протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО). Пациенты с тяжелыми формами АСГ склонны к раз-

Показатели прогностических шкал, используемых при алкогольном гепатите

Шкала	Билирубин	ПВ/ МНО	Креатинин/ мочевина	Лейкоциты	Возраст	Альбумин	Изменение билирубина с 0 по 7 день
Maddrey	+	+	-	-	-	-	-
MELD	+	+	+	-	-	-	-
GAHS	+	+	+	+	+	-	-
ABIC	+	+	+	-	+	+	-
Lille	+	+	+	-	+	+	+

витию бактериальной инфекции и острой почечной недостаточности на фоне 1 типа гепаторенального синдрома [111].

Прогностические модели алкогольного стеатогепатита

Прогностические модели были разработаны для выявления у пациентов с АСГ высокого риска ранней смертности через 1-2 месяца после госпитализации. Дискриминантная функция Maddrey (DF) была разработана первой и остается наиболее широко используемой. Тяжелые формы АСГ определяются как DF P32. При отсутствии лечения 1-месячная спонтанная выживаемость пациентов с DF P32 колеблется между 50% и 65% [112].

Для АСГ были предложены и другие прогностические оценки, такие как MELD, GAHS (Glasgow ahscore) и ABIC (возраст, сывороточный билирубин, МНО и сывороточный креатинин). У данных шкал выше диагностическая точность в прогнозировании 28-дневного и 90-дневного результата, чем у DF, но они по-прежнему требуют дополнительного исследования [113-115].

Ведение пациентов с АСГ

Общие меры

Воздержание от алкоголя является краеугольным камнем терапии и оправдано у всех больных с АСГ. Учитывая потенциальный риск энцефалопатии Wernicke, рекомендуется В-комплекс витаминов. Независимо от печеночной энцефалопатии, должно быть обеспечено ежедневное потребление белка 1,5 г / кг массы тела. Должен быть компенсирован дефицит жирорастворимых витаминов.

У пациентов с симптоматическими формами АСГ часто развивается острая почечная недостаточность, которая отрицательно влияет на выживаемость [111]. Наиболее частой причиной острой почечной недостаточности являются тип 1 гепаторенального синдрома и некроз канальцев, тогда как гломерулонефрит или интерстициальный нефрит являются редкостью [116]. Тяжелые формы АСГ следует рассматривать как фактор риска нефропатии. Рекомендуются меры, направленные на предотвращение развития почечной недостаточности. Они включают в себя раннее лечение гепаторенального синдрома.

Специфическая терапия при тяжелых формах алкогольного стеатогепатита

Данные рекомендации относятся только к тяжелым формам АСГ, при которых согласно описанным выше прогностическим критериям предсказывается высокий риск ранней смерти (табл. 2, рис. 2).

Кортикостероиды

Мета-анализ литературы в отношении применения кортикостероидов дал противоречивые результаты, что может быть связано с различиями в тяжести заболевания [117]. Три мета-анализа сделали вывод, что выживаемость при применении кортикостероидов была связана с тяжестью болезни [118-120], в то время как Кокрановские мета-анализы поставили под сомнение эффективность кортикостероидов при АГ [121,122]. Самый последний Кокрановский мета-анализ сообщил, что кортикостероиды значительно сокращают смертность в подгруппе пациентов с DF 32 или печеночной энцефалопатией [122]. Анализ последних рандомизированных контролируемых исследований [112,123,124] показал, что пациенты, находящиеся на лечении кортикостероидами, имели более высокую 28-дневную выживаемость, чем пациенты, не получающие кортикостероиды [125]. Большинство исследований показывают, что лишь ограниченная часть пациентов с тяжелыми формами АСГ получают выгоду от кортикостероидов. Таким образом, раннее выявление лиц, не отвечающих на лечение кортикостероидами, важно для определения необходимости в прекращении их использования [126] и предела ненужного воздействия [127]. Например, после 7 дней лечения кортикостероидами показатель Lille выше 0,45 говорит о плохом ответе [127]. У плохих ответчиков рекомендуется прекращение назначения кортикостероидов, особенно у тех, которые классифицируются как нулевые ответчики (показатель Lille > 0,56) [125]. Ранее переключение плохих ответчиков на пентоксифиллин или использование у них Молекулярной Системы Рециркуляции Адсорбентов (MARS) не изменяет результат. Этим больным может быть проведена ранняя трансплантация печени [128].

Применение кортикостероидов ограничено из-за повышенного риска развития сепсиса и желудочно-кишечных кровотечений. Пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями [119] или гепаторе-

нальным синдромом могут быть менее восприимчивыми к лечению стероидами, чем пациенты без этих осложнений. У пациентов с сепсисом, пентоксифиллин может рассматриваться в качестве терапии первой линии.

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин был оценен у пациентов с АСГ. По сравнению с плацебо, у пациентов с тяжелым АГ (DF P32), получавших пентоксифиллин, была отмечена более высокая 6-месячная выживаемость. Эта выживаемость не сопровождается значительными изменениями функции печени, но ассоциирована с заметным снижением заболеваемости гепаторенальным синдромом [129]. Одно рандомизированное контролируемое исследование у пациентов с циррозом печени, связанным или нет с АБП, также поддержало профилактический эффект пентоксифиллина в отношении гепаторенального синдрома [130]. В исследовании, сравнивающем пентоксифиллин и кортикостероиды, отмечен лучший результат у пациентов на пентоксифиллине, что было связано с предотвращением гепаторенального синдрома [131]. Последнее крупное рандомизированное контролируемое исследование 270 пациентов с тяжелым АГ, которое тестировало комбинацию преднизолона и пентоксифиллина, не выявило преимуществ комбинированной терапии по сравнению с применением только кортикостероидов [132].

Анти-ФНО агенты

Пилотное рандомизированное исследование больных с тяжелым АСГ показало, что одна доза инфликсимаба в комбинации с кортикостероидами хорошо переносится и ассоциируется со значительным улучшением индекса Maddrey на 28-й день [133]. Однако, объем этого исследования не позволил сравнить эффект с контрольной группой [134]. Эффективность анти-ФНО не была подтверждена в двух рандомизированных контролируемых исследованиях, тестирующих несколько доз инфликсимаба [135] и этанерцепта [136]. Анти-ФНО лечение было связано с более высокой вероятностью тяжелых инфекций и смертей. Возможно, что повторная или чрезмерная блокада ФНО негативно влияет на регенерацию печени.

N-ацетилцистеин

В рандомизированном контролируемом исследовании по сравнению N-ацетилцистеина с плацебо не было отмечено никаких доказательств значительного влияния препарата [137]. В другом рандомизированном исследовании N-ацетилцистеин уступал кортикостероидам только в плане краткосрочного выживания [112]. Совсем недавно в рандомизированном контролируемом исследовании было отмечено, что у пациентов, получавших комбинированную терапию (кортикостероиды и N-ацетилцистеин) была выше 1-месячная выживаемость, по сравнению с пациентами, получавшими

только кортикостероиды [138]. Темпы гепаторенального синдрома были ниже у пациентов, получавших кортикостероиды и N-ацетилцистеин. Тем не менее, не было никаких существенных различий в выживаемости между двумя группами через 6-месяцев. Таким образом, кортикостероиды и N-ацетилцистеин могут иметь синергический эффект. Эта стратегия и вопрос об оптимальной продолжительности введения N-ацетилцистеина должны быть оценены в дополнительных исследованиях.

Энтеральное питание

У пациентов с АСГ часто встречаются нарушения потребления калорий и увеличение катаболизма. У данных больных рекомендуемого потребления белка часто бывает трудно достичь в пероральной форме, что побуждает к использованию энтерального питания. Однако, его применение не улучшает прогноз у пациентов с АБП. Так, рандомизированное контролируемое исследование по сравнению энтерального питания с кортикостероидами не показало никакой разницы в 28-дневной смертности [139].

Другие методы лечения

Рандомизированные исследования, оценивающие экстракорпоральные методы, отсутствуют. В экспериментальных исследованиях сообщается об улучшении нарушений кровообращения, параметров печени и почек, однако они не имеют достаточного размера выборки, чтобы делать какие-либо выводы в отношении использования этих систем в качестве терапевтической стратегии у больных с тяжелыми формами АСГ [140]. Три рандомизированных контролируемых исследования не наблюдали значительного воздействия пропильтиоурацила на краткосрочную выживаемость пациентов с АСГ [141-143]. Два исследования не наблюдали никакого эффекта колхицина на краткосрочную выживаемость [144, 145].

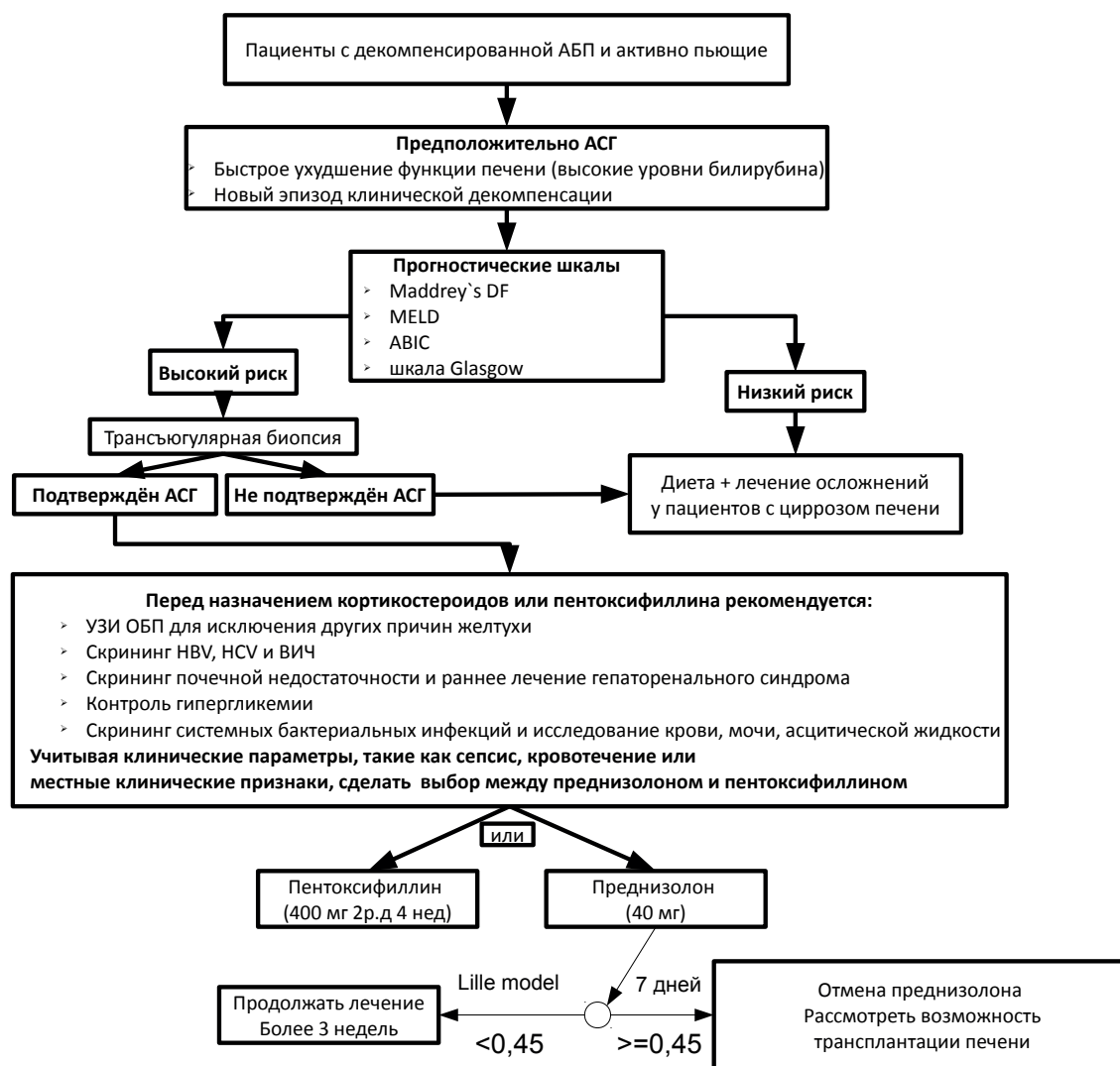


Рис 2. Терапевтический алгоритм лечения больных с алкогольным стеатогепатитом (АСГ). / Показатель Lille $\leq 0,45$ указывает на отсутствие ответа и повышение риска инфекции и смерти У неответчиков рекомендуется прерывание кортикостероидами особенно у тех, которые классифицируются как нулевые респондеры (показатель Lille $> 0,56$).

Рекомендации

- Начало декомпенсации при АБП должно побудить врачей подозревать наложение АСГ (Рекомендация В1).
- При подозрении АСГ может быть необходима биопсия печени (Рекомендация А1).
- Доступные скрининговые системы должны быть использованы для идентификации пациентов с тяжелым АСГ и риском ранней смерти в течение 1-3 месяцев (Рекомендация А1).
- Функция почек и инфекционные заболевания должны быть под тщательным мониторингом у пациентов с тяжелым АСГ (Рекомендация А1).
- Терапия первой линии у пациентов с тяжелым АСГ включает в себя кортикостероиды или, в случае сепсиса, пентоксифиллин (Рекомендация В1) (рис. 2).
- Существуют правила для прекращения терапии

глюкокортикостероидами (Рекомендация В1) (рис. 2).

- N-ацетилцистеин может оказаться полезным у больных с тяжелым АСГ, получающих кортикостероиды (Рекомендация В2).

Цирроз печени алкогольного генеза

Клиническое течение

Прогрессирующая АБП может привести к алкогольному циррозу печени. У некоторых пациентов злоупотребление алкоголем сочетается с другими известными причинами заболеваний печени, такими как гепатит С и В. Как и при другой этиологии, пациенты с алкогольным циррозом печени склонны к развитию клинической декомпенсации в результате портальной гипертензии, печеночной недостаточности и риска развития ГЦК [146]. Клиническое течение алкогольного цирроза печени зависит от структуры потребления алкоголя. Так,

эпизоды чрезмерного потребления алкоголя могут привести к развитию АСГ и последующим клиническим обострениям, а длительное воздержание может компенсировать ранние осложнения цирроза печени.

Популяционные исследования показывают, что только около одной трети пациентов с алкогольным циррозом госпитализируют до декомпенсации [146,147], и в первый год после этого данные пациенты имеют примерно 20% риск развития асцита, 6% риск кровотечения из варикозно расширенных вен, 4% риск печеночной энцефалопатии [147, 148]. Асцит, как правило, является первым осложнением [147, 148], однако желтуха, кровотечения из варикозно расширенных вен, а также печеночная энцефалопатия также широко распространены [46,147,148]. Важно отметить, что больные с алкогольным циррозом печени особенно склонны к бактериальной инфекции [149]. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у больных с алкогольным циррозом печени колеблется в диапазоне от 7% до 16% [150] через 5 лет до почти 29% через 10 лет. Таким образом, скрининг на ГЦК должен быть выполнен в соответствии с рекомендациями для любого пациента с циррозом печени.

Важно отметить, что пациенты с алкогольным циррозом печени должны быть обследованы на алкоголь-индуцированные повреждения других органов, включая сердце (алкогольные кардиомиопатии), почки (IgA-индуцированная нефропатия), нервную систему (центральные и периферические нарушения), а также поджелудочную железу (хронический панкреатит). У лиц с нарушением когнитивных функций должно быть исключено наличие алкогольной деменции, абстинентного синдрома и энцефалопатии Wernicke.

Популяционные исследования показали 30% и 60% риск 1- и 5-летней смертности у больных с диагнозом алкогольного цирроза печени, соответственно [147]. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени печеночная энцефалопатия связана с высокой смертностью [147].

Продолжение злоупотребления алкоголем после постановки диагноза является наиболее важным фактором, повышающим риск осложнений и смерти [151]. У таких пациентов развитие АСГ несет плохой прогноз. Как предиктор смертности было определено курение [152]. Сопутствующие заболевания увеличивают риск смертности от цирроза печени и смертности, не связанной с циррозом [153].

Лечение

Текущее клиническое ведение больных с алкогольным циррозом печени фокусируется на алкогольной абстиненции, лечебном питании, богатом калориями и белками [154], а также первичной и вторичной профилактике осложнений цирроза печени. Ведению больных в клинической декомпенсации препятствует плохое соблюдение пациентом рекомендаций, особенно у тех, которые продолжа-

ют активно пить.

У этих больных, использования дисульфирама не рекомендуется из-за возможной гепатотоксичности. Последние исследования показывают, что баклофен является полезным и безопасным у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени [37].

Несколько специфических схем терапии были проверены у больных с алкогольным циррозом печени, в том числе S-аденозил-L-метионин (SAMe), пропилтиоурацил, колхицин, анаболические андрогенные стероиды и силимарин. Эти методы лечения не показали последовательного положительного влияния на результаты лечения.

Рекомендации

- **Воздержание от алкоголя снижает риск осложнений и смертности у пациентов с алкогольным циррозом и представляет собой важную терапевтическую цель (Рекомендация A1).**
- **Рекомендовано выявление и терапия кофакторов, включая ожирение и резистентность к инсулину, мальнутрицию, курение, перегрузку железом и вирусный гепатит (Рекомендация B1).**
- **Для пациентов с алкогольным циррозом печени должны применяться общие рекомендации по проведению скрининга и лечения осложнений цирроза печени (Рекомендация A1).**

Никакая конкретная фармакологическая терапия алкогольного цирроза не продемонстрировала однозначную эффективность.

Трансплантация печени

Рекомендации

- **Трансплантация печени повышает выживаемость пациентов с АБП при Child-Pugh C и / или MELD \geq 15 (Рекомендация A1).**
- **6-месячный период воздержания перед ТП выявляет пациентов, которым не нужна трансплантация ввиду спонтанного улучшения (Рекомендация A1).**
- **Регулярные обследования сердечно-сосудистой системы и выявление новообразований имеет особое значение до и после трансплантации печени (Рекомендация A1).**
- **Должны контролироваться факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и новообразований, особенно курение (Рекомендация B1).**

Литература

1. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teeravattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:2223–2233.
2. WHO, *European Status Report on Alcohol and Health* 2010.

- Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.
3. Anderson HR, Baumburg B. *Alcohol in Europe. A public health perspective*. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
 4. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gui* 2010;60:977–984.
 5. Zatonski WA, Sulikowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res* 2010;16:193–201.
 6. Leon DA, Collier T. Trends in mortality from liver cirrhosis in Europe in EASL meeting on alcoholic liver disease. Athens: 2010.
 7. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006;367:52–56.
 8. Parna K, Rabu K. Dramatic increase in alcoholic liver cirrhosis mortality in Estonia in 1992–2008. *Alcohol Alcohol* 2010;45:548–551.
 9. Thomson SJ, Westlake S, Rahman TM, Cowan ML, Majeed A, Maxwell JD, et al. Chronic liver disease – an increasing problem: a study of hospital admission and mortality rates in England, 1979–2005, with particular reference to alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2008;43:416–422.
 10. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95:1505–1523.
 11. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:499–506.
 12. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998;33:381–392.
 13. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:437–445.
 14. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007;46:2032–2039.
 15. Miller W, Heather N, Hall W. Calculating standard drink units: international comparisons. *Br J Addict* 1991;86:43–47.
 16. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption. *Addiction* 1993;88:791–804.
 - Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MS, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. *Arch Intern Med* 1998;158:1789–1795.
 1. Gual A, Segura L, Contel M, Heather N, Colom J. AUDIT-3 and AUDIT-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol* 2002;37:591–596.
 2. Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ, Narrow WE, Regier DA. Estimating the prevalence of mental disorders in US. Adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Rep* 1992;107:663–668.
 3. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1107–1115.
 4. Altamirano J, Battaller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut* 2010;59:1159–1162.
 5. Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horvitz RI. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Subst Abuse* 2002;23:83–94.
 6. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD005063.
 7. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004;164:1405–1412.
 8. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:854–862.
 9. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal; *JAMA* 1997;278:144–151.
 10. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside Jr J. Alcohol withdrawal syndrome. *Am J Fam Physician* 2004;69:1443–1450.
 11. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study versus diazepam. *Am J Med* 2006;119:13–18.
 12. Leggio L, Kenna G, Swift R. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1106–1117.
 13. Krampe H, Ehrenreich H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des* 2010;16:2076–2090.
 14. Forn X, Caballera J, Bruguera M, Salmeyn JM, Vilella A, Mas A, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. *J Hepatol* 1994;21:853–857.
 15. Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2008;359:715–721.
 16. Kiefer F, Mann K. Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. *Curr Pharm Des* 2010;16:2098–2102.
 17. Rysner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lebert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004332.
 18. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:675–686.
 19. Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;111:855–876.
 20. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915–1922.
 21. University of Sheffield Guidance Title: Prevention and early identification of alcohol use disorders in adults and young people. Final draft of Report 2 to the National Institute for Health & Clinical Excellence. Sheffield: The University of Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR); 2009.
 22. Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev* 2009;28:301–323.
 23. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–990.
 24. Gao B, Battaller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572–1585.
 25. Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. In: Galanter M, editor. *The consequences of alcoholism*. New York: Plenum Press; 1998. p. 97–134.
 26. You M, Considine RV, Leone TC, Kelly DP, Crabb DW. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005;42:568–577.
 27. Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, Sugiyama E, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology* 2004;40:972–980.
 28. Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol* 2006;45:717–724.
 29. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86:210–216.
 30. Niemela O, Juvonen T, Parkkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J Clin Invest* 1991;87:1367–1374.
 31. Theruvathu JA, Jaruga P, Nath RG, Dizdaroğlu M, Brooks PJ. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res* 2005;33:3513–3520.
 32. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 2006;387:349–360.
 33. Wang Y, Millonig G, Nair J, Patsenker E, Stickel F, Mueller S, et al. Ethanol-induced cytochrome P4502E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;50:453–461.
 34. Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc* 2006;65:278–290.
 35. Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997;77:517–544.
 36. Dupont I, Lucas D, Clot P, Menez C, Albano E. Cytochrome P4502E1 inducibility and hydroxyethyl radical formation among alcoholics. *J Hepatol* 1998;28:564–571.
 37. Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, McCaughan GW, Haber PS. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:306–320.
 38. Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:261–268.
 39. Thurman II RG. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:G605–G611.
 40. Bardag-Gorce F, Yuan QX, Li J, French BA, Fang C, Ingelman-Sundberg M, et al. The effect of ethanol-induced cytochrome p4502E1 on the inhibition of proteasome activity by alcohol. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:23–29.

41. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209–218.
42. Cubero FJ, Urtasun R, Nieto N. Alcohol and liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2009;29:211–221.
43. Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:825–852.
44. Firrincielì D, Boissan M, Chignard N. Epithelial-mesenchymal transition in the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:523–528.
45. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025–1029.
46. Bellentani S, Sacco G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845–850.
47. Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:2423–2426.
48. [100] Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezgy E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:403–45S.
49. Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol* 2010;16:1377–1384.
50. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95–99.
51. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217–232.
52. Stewart SH, Connors GJ. Ethnicity, alcohol drinking and changes in transaminase activity among heavy drinkers. *J Natl Med Assoc* 2007;99:564–569.
53. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108–111.
54. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635–638.
55. Boccatto S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvenuto L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol* 2006;13:297–302.
56. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717–1722.
57. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805–809.
58. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120–124.
59. Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:207–215.
60. Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organ-specific end points of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1528–1533.
61. Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010;42:21–23.
62. Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2010;53:86–95.
63. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221–232.
64. Lejkowitch JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37–53.
65. Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 1994;2:303–313.
66. Edmondson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S. The early stage of liver injury in the alcoholic. *Medicine (Baltimore)* 1967;46:119–129.
67. Tellì MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–990.
68. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1047–1054.
69. Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:97–105.
70. Bouchier LA, Hislop WS, Prescott RJ. A prospective study of alcoholic liver disease and mortality. *J Hepatol* 1992;16:290–297.
71. Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schieman U, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005;100:1477–1486.
72. Bell H, Tallaksen CM, Try K, Hang E. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1103–1108.
73. Seitz HK. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1252–1253.
74. Imbert-Bismut F, Ratzin V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–1075.
75. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100:1397–1402.
76. Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemela O. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyltransferase activity. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1351–1354, quiz 1448–1449.
77. Cohen J A, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835–838.
78. Nalpas B, Vassault A, Charpin S, Lacour B, Bertelot P. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986;6:608–614.
79. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol* 2004;39:336–339.
80. Naveau S, Raynard B, Ratzin V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:167–174.
81. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousset MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373–1381.
82. Mueller S, Millonig G, Saronska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966–972.
83. Janssens F, de Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, de Timary P, Starckel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:575–582.
84. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic Med Evid Res* 2010;2:49–67.
85. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010;59:861–866.
86. Gelsi E, Dainese R, Truchi R, Marine-Barjoan E, Anty R, Autuori M, et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan (®) in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:566–570.
87. Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, Lervese T, Labate AM, Bonazzi C, et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1508–1513.
88. d'Assisgnies G, Ruel M, Khiat A, Lepanto L, Chagnon M, Kauffmann C, et al. Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods. *Eur Radiol* 2009;19:2033–2040.
89. Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, Linggi R, Giacco R, Medagli C, et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism* 2009;58:1724–1730.
90. Ratzin V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
91. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011;54:760–764.
92. Mookerjee RP, Lackner C, Stanber R, Stadlauer V, Deberagoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:1103–1111.
93. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2011;59:1561–1569.
94. Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758–2769.
95. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady

- J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006;44:784–790.
96. Dominguez M, Rincon D, Abrales JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747–2756.
97. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353–358.
98. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174–1179.
99. Moreau R, Lebre C. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233–243.
100. Imperiale TF, O'Connor J, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3066–3067.
101. Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Youfsi A, Michel H, et al. Place de la corticothérapie dans le traitement des hépatites alcooliques aiguës. Résultats d'une méta-analyse. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15: 223–228.
102. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299–307.
103. Reynolds TB. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis: how many studies it will take? *Hepatology* 1990;12:619–621.
104. Christensen E, Gludd C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113–118.
105. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thordlund K, Wetterslev J, Gludd C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1167–1178.
106. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36–42.
107. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seef LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464–1470.
108. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
109. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated by prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363–1369.
110. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–1354.
111. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1790–1800.
112. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
113. Lebre C, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barrand H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
114. Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613–1619.
115. Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nabon P, Diaz E, Carbonell N, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: results of the Corpentox trial. *Hepatology* 2011;54:391A.
116. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448–455.
117. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol* 2001;35:582–589.
118. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390–1397.
119. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Agel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953–1960.
120. Moreno C, Langlet P, Hittetelet A, Lasser L, Degre D, Errard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;53:1117–1122.
121. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781–1789.
122. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abdad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernades-Banares F, et al. Effects of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990;98:715–720.
123. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular absorbents recirculating system in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24–31.
124. Halle P, Pare P, Kaptein K, Kanel G, Redeker AG, Reynolds TB. Double-blind controlled trial of propylthiouracil in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1982;82:925–931.
125. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Compton KV, Israel Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987;317:1421–1427.
126. Orrego H, Kalant H, Israel Y, Blake J, Medline A, Rankin JG, et al. Effect of short-term therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1978;76:105–115.
127. Akriviadis EA, Steindel H, Pinto PC, Fong TL, Kanel G, Reynolds TB, et al. Failure of colchicine to improve short-term survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1990;99:811–818.
128. Trincet JC, Beaugrand M, Callard P, Hartmann DJ, Gotheil C, Nusgens BV. Treatment of alcoholic hepatitis with colchicine. Results of a randomized double blind trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:551–555.
129. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–266.
130. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
131. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1343–1350.
132. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
133. N'Kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1062–1068.
134. Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandrik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:858–863.
135. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45–53.
136. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sorensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008;48:214–220.
137. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:357–373.

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с алкогольной болезнью печени

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди

Статья посвящена диагностике и лечению алкогольной болезни печени. Рассматриваются консенсусные рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) от 2012 года по врачебной тактике при алкогольной болезни печени. Уделено внимание методам диагностики и принципам наблюдения за пациентами, которые получали лечение по поводу алкогольной болезни печени.

Рекомендації з діагностики та лікування пацієнтів з алкогольною хворобою печінки

І.Л. Кляритська, О.І. Стіліді

Стаття присвячена діагностиці та лікуванню алкогольної хвороби печінки. Розглядаються консенсусні рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) від 2012 року з лікарської тактики при алкогольній хворобі печінки. Придільено увагу методам діагностики та принципам спостереження за пацієнтами, які отримували лікування з приводу алкогольної хвороби печінки.

Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease

I.L. Klyarytskaya, E.I. Stilidi

These guidelines were published European Association for the Study of the Liver in 2012 year. Guidelines are largely based on the issues raised during the EASL monothematic conference on Alcoholic Liver Disease (ALD) held in Athens in 2010. The guidelines have three main aims: (1) to provide physicians with clinical recommendations; (2) to emphasize the fact that alcohol can cause several liver diseases (steatosis, steatohepatitis, cirrhosis), all of which may coexist in the same patient; (3) to identify areas of interest for future research, including clinical trials.

ALD is a complex disease, the successful management of which hinges on the integration of all the competences in public health, epidemiology, addiction behavior and alcohol-induced organ injury. The spectrum of ALD includes simple steatosis, alcoholic steatohepatitis (ASH), progressive fibrosis, cirrhosis, and the development of hepatocellular cancer (HCC).

Alcohol consumption is responsible for 3.8% of global mortality and 4.6% of disability-adjusted life-years (DALYs) lost due to premature death.

Risk of cirrhosis is almost certainly related to the length of time over which an individual has drunk regularly and not simply to the usual amount consumed. Conversely, there is some clinical evidence that cessation of drinking at any point in the natural history of the disease reduces the risks of disease progression and occurrence of complications from cirrhosis.

Risk factors for fibrosis progression in ALD have been evaluated in two types of approaches: (1) comparisons of the prevalence of risk factors in patients with and without fibrotic ALD; (2) longitudinal evaluation using sequential histology.

Imaging techniques such as ultrasonography, MRI, and CT may allow the detection of fatty liver, help exclude other causes of chronic liver disease and contribute to the assessment of advanced liver disease and its complications independent of the etiology. However, imaging studies do not have a role in establishing alcohol as the specific etiology of liver disease. Future studies are warranted to propose and validate diagnostic algorithm including liver biopsy and non-invasive tests.

Alcohol abstinence represents a critical goal in patients with ALD since abstinence improves the clinical outcomes of all stages of ALD. Malnutrition is frequent and nutrition status should be evaluated. Most studies indicate that only a limited proportion of patients with severe forms of ASH benefit from corticosteroids. Pentoxifylline has been evaluated in patients with ASH for its antioxidant and anti-TNF properties.

Progressive ALD can lead to alcoholic cirrhosis, which is defined by the occurrence of extensive fibrosis and regenerative nodules. In some patients, alcohol abuse coexists with other known causes of liver disease, such as hepatitis C and B virus infection, as

an etiological agent of liver cirrhosis. As with other etiologies, patients with alcoholic cirrhosis are prone to develop clinical decompensations due to portal hypertension and liver failure and are at risk for developing HCC. The clinical course of alcoholic cirrhosis is influenced by the pattern of alcohol intake.