

**ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ**

АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2014

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Харченко Наталія В'ячеславівна	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526 – к), завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кор. Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор,
Ліщишина Олена Михайлівна	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.
Бабак Олег Якович	Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Державної установи «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», д.м.н., професор,
Бабінець Лілія Степанівна	Завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини Тернопільського Державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д.м.н., професор
Драгомирецька Наталія Володимирівна	Головний науковий співробітник, керівник відділу відновного лікування хворих гастроентерологічного профілю ДП «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології» МОЗ України, професор кафедри загальної практики та медичної реабілітації Одеського національного медичного університету, д.м.н.
Дроговоз Світлана Мефодіївна	Професор кафедри фармакології Харківського національного фармацевтичного університету, д.м.н., професор
Захараш Михайло Петрович	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Проктологія», завідувач кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кор. Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор
Звягінцева Тетяна Дмитрівна	Завідувач кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор

Корендович Володимир Степанович	Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Гастроентерологія» Управління охорони здоров'я Житомирської обласної державної адміністрації, завідувач гастроентерологічного відділення Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Горбачевського
Коруля Ірина Анатоліївна	Доцент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.
Матюха Лариса Федорівна	Завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, професор, доктор медичних наук, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»
Марухно Ірина Сергіївна	Асистент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.
Маяцька Оксана Віталіївна	Асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.
Нікішаєв Володимир Іванович	Завідувач відділення ендоскопічної діагностики та малоінвазивної хірургії Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, д.м.н.
Расказова Людмила Миколаївна	Завідувач амбулаторії загальної практики – сімейної медицини с. Іванівка, Ставищанського району, Київської області
Свінціцький Анатолій Станіславович	Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор
Скрипник Ігор Миколайович	Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.м.н., професор

Ткач Сергій Михайлович	Професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор
Фомін Петро Дмитрович	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Хірургія» (згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10.12.2012 № 526 – к), завідувач кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академік Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор,
Червак Ігор Миколайович	Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Гастроентерологія» Головного управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, завідувач гастроентерологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №8

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євген Леонідович	Начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Шилкіна Олена Олександрівна	Начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

**Державний експертний центр МОЗ України є членом
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)**



**ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)**

Рецензенти

Приходько Вікторія
Юріївна

Професор кафедри терапії і геріатрії Національної
медичної академії післядипломної освіти імені
П.Л.Шупика, д.м.н., професор

Шекера Олег Григорович

Директор Інституту сімейної медицини НМАПО
імені П.Л.Шупика, професор кафедри сімейної
медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги
НМАПО імені П.Л. Шупика, д.м.н.

Перегляд адаптованої клінічної настанови: **вересень 2017 року**

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП. ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ

- I. Поширеність та природний перебіг
- II. Спектр захворювань
- III. Фактори ризику
- IV. Методи діагностики
 - A. Скринінг зловживання алкоголем
 - B. Діагностика АХП
 - B. Лікарський огляд
 - Г. Інструментальна діагностика
 - Д. Біопсія печінки при АХП
- V. Прогностичні фактори
 - A. Прогноз при наявності алкогольного гепатиту
- VI. Терапія
 - A. Абстиненція
 - B. Терапія алкогольного гепатиту
 - 1. Нормалізація харчування.
 - 2. Терапія із застосуванням стероїдів.
 - 3. Терапія із застосуванням антицитокінів.
 - 4. Комбінована терапія.
 - 5. Інші види терапії.
- VII. Довгострокове ведення АХП
 - 1. Нутритивна терапія
 - 2. Медикаментозна терапія
 - 3. Додаткові або альтернативні варіанти лікування
- VIII. Трансплантація печінки при АХП

ІХ. СТРАТЕГІЯ ЛІТЕРАТУРНОГО ПОШУКУ

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ПРЕДСТАВЛЕНИЙ В ПРОТОТИПІ

АДАПТОВАНОЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ЩО БУЛА ВИКОРИСТАНА У ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АГ	–	алкогольний гепатит
АЛТ	–	аланінамінотрансфераза
АСГ	–	алкогольний стеатогепатит
АСТ	–	аспартатамінотрансфераза
АХП	–	алкогольна хвороба печінки
ГГТП	–	гамма-глутамілтранспептидаза
ДФМ	–	дискримінантна функція Меддрея
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
ПТУ	–	пропілтіоурацил
ФНП	–	фактор некрозу пухлини
ЦП	–	цироз печінки
AASLD	–	Американська Асоціація з вивчення захворювань печінки
AUDIT	–	тести для ідентифікації порушень, що обумовлені споживанням алкоголю;
GAHS	–	шкала Глазго оцінки алкогольного гепатиту;
MELD	–	модель діагностики термінальної стадії захворювання печінки;
SAMe	–	S-аденозил L-метіонін

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ

Алкогольна хвороба печінки (АХП) становить значну медико-соціальну проблему. За поширеністю і соціальною значимістю вона займає друге місце після захворювань печінки вірусної етіології.

За статистичними даними, лідером за вживанням алкоголю у країнах Європи у 1999 р. була Росія. Так, вживання етанолу однією особою за рік, у Росії становило 15 л (плюс додатково 6 л з підпільних джерел); Франції – 10,8 л, Німеччині – 10,6 л, Італії – 7,7 л.

За даними офіційної статистики станом на 2009 р., алкоголь входить до числа провідних чинників смерті в російській популяції, що складає 11,9%. У 47,7% осіб, які загинули, причиною летальності слугували фатальні зміни з боку внутрішніх органів, у 21,7% - нещасні випадки. Крім того, 35 % хворих на алкоголізм помирає у найбільш ефективному для різноманітних видів діяльності віці (20-50 років).

Україна відноситься до країн середньо-високого рівня вживання алкоголю (12 л на людину за рік), займаючи V місце у світі. Високий (5 балів) показник ризику захворювань, пов'язаних з алкоголем, характерний для України і Росії (2011 рік).

У США від 5 до 10% населення – хронічні алкоголіки, які потребують медичного спостереження, у 15% з них впродовж 10-20 років формується ЦП. Кожен рік від термінальної стадії АХП помирає до 20 тис. чоловік. Алкоголь поряд з вірусною інфекцією є основним етіологічним чинником хронічних дифузних захворювань печінки ХДЗП).

Алкоголь займає III місце серед чинників причин смертності осіб молодого віку (15-29 років) після тютюнопаління та артеріальної гіпертензії: 1 з 4-х смертей серед чоловіків та 1 з 10-ти смертей серед жінок.

Алкогольні ураження печінки займають II місце серед причин трансплантації печінки в Європі (33%) після вірусних гепатитів (38%).

Систематичне вживання алкоголю призводить, насамперед, до розвитку алкогольного стеатогепатиту (АСГ), надалі до хронічного гепатиту (жирова дистрофія з некрозами гепатоцитів, мезенхімальною реакцією), а за умови подальшого прогресування – цирозу печінки (незворотний процес у печінці із системними проявами алкоголізму: енцефалопатією, кардіоміопатією тощо).

Печінка є мішенню для алкоголю, який відтворює на неї токсичний вплив. Мінімальна щоденна доза чистого алкоголю, при якій розвивається ЦП, для чоловіків становить – 60 г, а для жінок – 30 г. Характер ураження печінки не завжди прямопропорційний кількості вживаного алкоголю.

Згідно з даними ВООЗ (1997), чоловікам не бажано приймати більше ніж 21 порцій, а жінкам – понад 14 порцій (1 порція еквівалентна 150 мл сухого вина або 250 мл пива, що дорівнює 40 мл 40% іншого алкогольного напою). Існує думка, що вживання алкоголю в малій кількості відтворює позитивний вплив на діяльність серцево-судинної системи, але наукове підтвердження цього факту відсутнє. Переконаливо доведені гепатотоксичні властивості алкоголю та визначені його безпечні дози у відношенні до розвитку АХП.

Доведена виражена залежність між ризиком розвитку ЦП і кількістю алкоголю, а також тривалістю його вживання.

Прототип настанови:

*Адаптована клінічна настанова «Алкогольна хвороба печінки» є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією **Практичних рекомендацій Комітету Американської Асоціації з вивчення захворювань печінки та практичних критеріїв Комітету Американської Колегії гастроентерологів (2010).***

Керівництво схвалене Американською Асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD) та Американською колегією гастроентерології і відображає позиції обох сторін.

ВСТУП

Керівництво містить рекомендації та методики лікування, що ґрунтуються на концепції доказової медицини. Рекомендації, що наведені у керівництві, базуються на: 1) огляді та аналізі нещодавно опублікованих в світі літературних джерел, що містять інформацію із зазначеної теми (пошук в базі даних Medline); 2) рекомендаціях керівництва Американської Колегії терапевтів «Оцінка методів лікування і впорядкування практичних рекомендацій»; 3) стандартах підготовки рекомендацій, у тому числі стандарту AASLD щодо розробки і застосування практичних рекомендацій і стандартах керівництва Американської гастроентерологічної асоціації; 4) та на практичному досвіді авторів із зазначеної теми.

Дані рекомендації призначені для практикуючих лікарів та пропонують оптимальний підхід до діагностики, терапії та профілактики захворювання. На відміну від схематичних стандартів лікування, які не передбачають індивідуалізованого підходу, рекомендації дають лікареві можливість вибору при визначенні тактики індивідуальної терапії. Кожна з рекомендацій заснована на достовірних опублікованих даних. Для більш повної характеристики доказової бази, відповідно до вимог Комітету Практичних Рекомендацій AASLD, вказані клас (відображає співвідношення «користь - ризик») і рівень (що оцінює «силу» або «достовірність») доказів, на яких ґрунтується кожна з рекомендацій (табл. 1, адаптовані стандарти підготовки практичних рекомендацій Американської колегії кардіологів, Американської асоціації хвороб серця).

Таблиця 1.

Класифікація рекомендацій

Класифікація	Опис
Клас I	Факти та/або консенсус свідчать, що діагностичне обстеження, маніпуляція або лікування корисні й ефективні.
Клас II	Є суперечливі докази та/або розходження думок щодо користі / ефективності діагностичного обстеження, маніпуляції або лікування.
Клас II а	Переважають дані/думки про користь/ефективність запропонованої рекомендації.
Клас II б	Факти/думки свідчать про менш очевидну користь/ефективність.
Клас III	Факти та/або консенсус свідчать, що діагностичне обстеження, маніпуляція або лікування некорисні/неефективні, а в деяких випадках, можуть бути небезпечними.
Рівень свідочств	Опис
Рівень А	Дані отримані в численних рандомізованих клінічних дослідженнях або ґрунтуються на результатах мета-аналізу.
Рівень В	Дані отримані при одиночному рандомізованому дослідженні або декількох нерандомізованих дослідженнях.
Рівень С	Рекомендації засновані тільки на думці експертів, даних, отриманих у дослідженнях окремих випадків, на стандартах лікування.

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ

Алкогольна хвороба печінки (АХП) включає широкий спектр патологій, від неускладненого стеатозу, до важкого цирозу печінки. Можливо, що АХП є одним із перших захворювань печінки, що стали відомим людству. Є свідчення того, що напої, продукти бродіння, вживалися вже в період неоліту (близько 10 тис. років до н.е.), дані про наявність обумовлених цим захворювань печінки не менш давні. Алкоголь повсюдно залишається найважливішою причиною захворювань печінки. Часто у пацієнтів з АХП є супутні причини ураження печінки (наприклад, неалкогольний стеатоз, хронічні вірусні гепатити). Багато досліджень природного розвитку, і навіть терапії, АХП були проведені ще до

того, як були розпізнані ці супутні хвороби печінки, і стала можливою їх діагностика. Ймовірно, патогенний ефект власне алкоголю в деяких з цих досліджень був переоцінений внаслідок наявності таких нерозпізнаних додаткових факторів, що пошкоджують печінку. Тим не менш, всупереч цьому обмеженню, доказовість даних, що стосуються АБП, достатня для визначення основних механізмів патогенезу захворювання. Можливими чинниками, які зумовлюють розвиток ушкодження печінки, є наступні: доза і тривалість, тип і режим споживання алкогольних напоїв; стать; етнічна приналежність; а також наявність асоційованих факторів ризику, що включають ожиріння, надлишок заліза в організмі, супутнє інфікування вірусами гепатиту і генетична схильність.

Режим вживання алкогольних напоїв у світі характеризується значною географічною різноманітністю. Приблизно дві третини дорослих американців вживають алкогольні напої. Більшість п'ють в малих або помірних кількостях, при цьому у них відсутні ознаки клінічного захворювання. У підгрупі надмірно питущих розвивається фізична толерантність із синдромом відміни і діагностується алкогольна залежність. До підгрупи, що зловживають алкоголем і «проблемно питущих» відносяться особи, які часто стикаються з негативними соціальними і соматичними наслідками алкоголізму (такими, як втрата роботи, руйнування сім'ї, травми внаслідок нещасних випадків, смерть). Нерідко алкоголізм не розпізнається, що є суттєвою проблемою для профілактики і лікування АХП. Хоча точна поширеність АХП залишається невідомою, в 1994 році приблизно, 7,4% дорослих американців були класифіковані, за критеріями діагностики DSM-IV (діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів, 4-а редакція) як зловживають алкоголем та / або мають алкогольну залежність. Пізніші дані свідчать вже про те, що 4,65% відповідають критеріям зловживання алкоголем і 3,81% - критеріям алкогольної залежності. У 2003 році на частку захворювань, обумовлених вживанням алкоголю, припадало 44% усіх летальних випадків, пов'язаних з патологією печінки.

Рівень смертності від алкогольної хвороби печінки в популяції залежить від кількості споживаного алкоголю на одну особу, розрахованого на підставі даних про обсяг продаж алкогольних напоїв у країні. Дані про знижений ризик розвитку ушкодження печінки при вживанні вина суперечливі. Згідно з даними одного епідеміологічного дослідження, на кожен літр збільшення рівня споживання алкоголю на душу населення (незалежно від виду напоїв) частота діагностування цирозів у чоловіків збільшується на 14%, а у жінок - на 8%. Ці дані повинні розглядатися з урахуванням відомих обмежень у вимірюванні кількості споживаного алкоголю і відмінностей визначення алкогольної хвороби печінки. Крім того, в науковій літературі застосовуються різні визначення стандартної порції алкоголю, при цьому кількість етанолу в стандартній порції (drink) суворо не регламентується (таблиця 2).

Таблиця 2.
Кількість спирту в стандартній порції

Регіон	Кількість	Діапазон
США	12 г	9,3 – 13,2 г
Канада	13,6 г	13,6 г
Великобританія	9,5 г	8 – 10 г
Європа	9,8 г	8,7 - 10,0 г
Австралія та Нова Зеландія	9,2 г	6,0 - 11,0 г
Японія	23,5 г	21,1 – 28,0 г

Адаптовані дані Turner (263). Для стандартизації даних багато авторів рекомендують переводити порції в грами спожитого етанолу. Для перерахунку масової частки етанолу, зазвичай зазначеного в об'ємних відсотках (еквівалент обсягу розчиненої речовини / обсяг розчину x 100), об'ємний вміст (% об / об) слід помножити на показник питомої щільності етилового спирту, 0,79 г / мл (264).

В ході більшості досліджень, для кількісного визначення характеру споживання алкоголю пацієнтом, лікарі покладаються на інформацію, отриману зі слів самого пацієнта або його родичів, тобто використовують метод, схильний до низки системних помилок, чим також може бути обумовлена помилкова оцінка споживання алкоголю.

Незважаючи на обмеженість наявних відомостей, Глобальна база даних Всесвітньої Організації охорони здоров'я про споживання алкоголю, що існує з 1996 року, дозволяє порівняти типи споживання алкоголю і алкоголь-асоційовану захворюваність і смертність. Накопичений тягар захворювань, пов'язаних зі споживанням алкоголю, є найбільшим в розвинених країнах, де обумовлений ними показник (DALY) років життя, скоригованих по непрацездатності, досягає 9,2%. Навіть у країнах, що розвиваються, простежується тенденція до збільшення частки алкоголь-асоційованих хвороб у загальній структурі захворюваності, і очікується подальше зростання зумовленого ними навантаження.

II. Спектр захворювань

Спектр алкоголь-асоційованого ураження печінки досить різноманітний, і являє собою послідовність, від неускладненого стеатозу до цирозу печінки. Зазначені нозології не відображають динаміку розвитку захворювання, а скоріше, є стадіями одного патологічного процесу. За гістологічними критеріями зміни при АХП поділяють на три групи: жирова інфільтрація печінки (жировий гепатоз або неускладнений стеатоз), алкогольний гепатит і хронічний гепатит з наявністю фіброзних змін в тканині печінки, і цироз. Ця стадія, у свою чергу, може поєднуватися з низкою додаткових гістологічних змін (які характеризуються різною специфічністю при АХП), таких, як поява гіалінових

тілець Меллорі, гігантських мітохондрій, або розвиток перивенулярного і пери синусоїдального фіброзу.

Жировий гепатоз розвивається, приблизно, у 90% індивідів, які вживають алкоголь дозою понад 60 г етанолу на добу, але може зустрічатися і при споживанні менших доз. Неускладнений стеатоз, як правило, перебігає безсимптомно та, за умови повної відмови від алкоголю, цей процес може бути повністю зворотним протягом 4–6 тижнів. Однак, згідно даних ряду досліджень продемонстровано можливість прогресування захворювання до фіброзу і цирозу у 5–15% пацієнтів, всупереч відмові від вживання алкоголю. Дані, отримані в одному з досліджень, свідчать про те, що при продовженні споживання алкоголю (> 40 г/день) ризик прогресування захворювання до цирозу печінки підвищується до 30%, а фіброзу або цирозу – до 37%.

Тяжкість фіброзу, що зазвичай розпочинається в перивенулярній зоні, залежить від кількості споживаного алкоголю. Процес формування перивенулярного фіброзу та депонування фібронектину спостерігається у 40–60% осіб, що вживають понад 40–80 г етанолу на добу, і триває, в середньому, 25 років. Перивенулярний склероз ідентифікований в якості достовірного і незалежного фактора ризику прогресування алкогольного ушкодження печінки до фіброзу або цирозу. Кульмінація АХП – розвиток цирозу, як правило, мікронодулярного, проте, в деяких випадках спостерігаються змішаний варіант, мікро- і макронодулярного цирозу.

У частини пацієнтів з АХП розвивається важкий алкогольний гепатит (АГ), що значно погіршує короткостроковий прогноз. АГ також характеризується широким спектром змін, від ушкодження печінки середнього ступеня тяжкості до важкого, загрозливого життю ураження, зазвичай має гостру форму, і розвивається на фоні хронічного захворювання печінки. Дані про частоту захворювання невідомі, а згідно непрямым даним, які отримані за результатами гістологічних досліджень зразків тканин, одержаних у пацієнтів з АХП, АГ наявний у 10–35% пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку з алкоголізмом. Як правило, при симптоматичному захворюванні, у понад 50% пацієнтів виявляють захворювання печінки пізньої стадії, ускладнене цирозом, часто гострим декомпенсованим цирозом. Навіть при відносно низькому ступені тяжкості захворювання, зберігається високий ризик прогресування патології печінки з розвитком цирозу у 50% пацієнтів. Ймовірність прогресування АГ до стійкої патології печінки збільшується у хворих, що продовжують зловживання алкоголем. Абсолютна відмова від алкоголю також не гарантує повного відновлення функцій печінки, що було продемонстровано невеликою серією експериментальних досліджень. Лише у 27% пацієнтів, які відмовилися від вживання алкоголю, була відзначена нормалізація гістологічної картини печінки, тоді як у 18% захворювання прогресувало до циротичних змін, а у решти – персистуючий АГ зберігався протягом всього періоду спостереження, що склав 18 місяців.

III. Фактори ризику

Прогресування захворювання печінки від стеатозу до цирозу, на відміну від такого при захворюванні, пов'язаному з впливом інших гепатотоксичних речовин, не є суворо дозозалежним, оскільки спостерігається лише у частини осіб, що зловживають алкоголем. Ідентифіковано ряд етіологічних факторів ризику виникнення і прогресування захворювання печінки.

Кількість спожитого алкоголю (незалежно від виду вжитих напоїв) є найбільш значущим фактором ризику виникнення АХП. Взаємозв'язок між кількістю спожитого алкоголю та розвитком захворювання печінки не є прямо пропорційним. Тим не менш, встановлена достовірна кореляція між споживанням алкоголю на душу населення і показниками захворюваності на цироз. Ризик виникнення цирозу зростає при споживанні більше 60–80 г етанолу на добу протягом 10-ти років чоловіками, і понад 20 г/добу жінками. І все ж, у осіб, що вживають алкоголь в таких кількостях, цироз розвивається у 6–41% випадків. За даними популяційних когортних досліджень, проведених у двох північних італійських провінціях за участю 7000 чоловік, наявність АХП виявлено лише у 13,5% пацієнтів, які споживають алкоголь у надмірно великих дозах (>120 г етанолу на добу). Ризик цирозу чи іншого хронічного захворювання печінки підвищується в разі споживання понад 100 кг етанолу протягом життя, що відповідає добовій дозі більше 30 г/добу. Ризик виникнення цирозу або нециротичного захворювання печінки при споживанні етанолу дозою >30 г/добу складає 13,7 і 23,6, у порівнянні з особами, які не вживають алкоголь.

Тип уживаних алкогольних напоїв також впливає на ризик виникнення захворювання печінки. Результати спостереження за 30 000 жителями Данії свідчать про те, що вживання пива та лікєро-горілчаних виробів частіше асоціюється із захворюваннями печінки, ніж вживання вина.

Іншим ідентифікованим чинником є режим прийому алкогольних напоїв. Вживання алкоголю між прийомами їжі, згідно з отриманими даними, збільшує ризик АХП в 2,7 рази в порівнянні з вживанням алкогольних напоїв тільки під час їжі. Ризик АХП і смертності, незалежно від причин, збільшується і при прийомі алкогольних напоїв великими дозами під час вечірок (згідно з даними дослідників, п'яти стандартних порцій для чоловіків і чотирьох - для жінок).

Встановлено, що організм жінок більш чутливий до токсичного впливу алкоголю, гепатотоксичність якого вдвічі перевищує таку у чоловіків, і можливий розвиток АХП високого ступеня тяжкості при меншій сумарній дозі і тривалості прийому. Результатами ряду досліджень продемонстрована різна концентрація алкоголю в крові чоловіків і жінок, при вживанні однакової сумарної дози. Даний факт може пояснюватися гендерним розходженням ферментативної активності алкогольдегідрогенази слизової оболонки шлунка, більш високим відсотковим вмістом жирової тканини, порівняно з чоловіками, або зміною характеру абсорбції в залежності від фази менструального циклу. На підставі даних епідеміологічних досліджень граничної токсичності алкоголю, для осіб без інших хронічних захворювань печінки запропоновано

вважати «безпечною» дозу алкоголю, що становить 21 стандартну порцію на тиждень для чоловіків і 14 стандартних порцій для жінок (стандартна порція – еквівалент 8 г етанолу). Відповідно до думки інших авторів, токсичний вплив на жіночий організм можливий при отримання і меншої дози, і безпечним граничним рівнем запропоновано вважати не більше 7 стандартних порцій на тиждень. Підвищення ризику ушкодження печінки зумовлено також і расовою та етнічною приналежністю. Встановлено, що при однаковій сумарній дозі алкоголю ризик ураження печінки у чоловіків афро-і латиноамериканців вище, ніж у білих чоловіків, вихідців з Європи, при найбільшому рівні смертності латиноамериканців. Ці відмінності не пов'язані з відмінностями сумарної дози споживання алкоголю.

Важливу роль при визначенні прогнозу пацієнта, що страждає на АХП, відіграє наявність і ступінь білково-калорійної недостатності. Показники смертності прямо пропорційні ступеню білкової недостатності, і сягають 80% при значних порушеннях (тобто при отриманні менше 50% добової норми). Порушення балансу мікронутрієнтів, наприклад, нестача вітаміну А або зниження рівня вітаміну Е, також може потенційно підвищувати ступінь важкості захворювання печінки. Раціон, що містить велику кількість поліненасичених жирів, сприяє якнайшвидшому розвитку алкоголь-індукованого ушкодження печінки у лабораторних тварин, тоді як введення в раціон насичених жирів має захисну дію. Ожиріння і надлишкова вага також асоційовані з підвищеним ризиком розвитку АХП.

Крім зовнішніх чинників, існують і генетичні фактори, що призводять до алкоголізму і АХП. Ризик алкогольної залежності у вихованих в благополучних прийомних сім'ях дітей, біологічні батьки яких страждали алкоголізмом, достовірно перевищує такий у прийомних дітей, обраних у якості контролю, чії біологічні батьки не зловживали алкоголем (18% і 5% відповідно). За даними популяційних досліджень, з включенням пар близнюків, ймовірність зловживання алкоголем обома монозиготними близнюками, у разі зловживання одним з них, вдвічі перевищує таке для дизиготних близнюків; із високою ймовірністю встановлено однаковий характер (частота і загальна доза) споживання алкоголю обома монозиготними близнюками. Крім того, частота випадків алкогольного цирозу печінки обох монозиготних близнюків достовірно перевищує таку у дизиготних близнюків.

Ще одним фактором, що відіграє значний вплив на вживання алкоголю і ризик розвитку АХП, є поліморфізм генів, які беруть участь у метаболізмі алкоголю (в тому числі генів, що кодують алкогольдегідрогеназу, ацетальдегіддегідрогеназу і систему цитохрому P450), і регулюють ендотоксин-опосередковане вивільнення цитокінів. Проте генетичні аномалії, які схиляють до надмірного вживання алкоголю та розвиток АХП, в даний час остаточно не визначені.

Виявлено безперечний взаємозв'язок між хронічним вірусним гепатитом і зловживанням алкоголем, за наявності обох факторів інтенсивність захворювання печінки підвищується. Наявність у пацієнта, що зловживає

алкоголем, вірусу гепатиту С, обумовлює більш важке ураження печінки, ніж тільки зловживання алкоголем, ранній розвиток захворювання, погіршення гістологічних показників і зниження виживаності. Як свідчать результати масштабного когортного дослідження, ризик розвитку цирозу печінки у хворих на алкоголізм із супутнім посттрансфузійним гепатитом С підвищується 30-ти кратно. Хоча точний поріг токсичної дії алкоголю не встановлений, може знижуватися і варіювати для різних пацієнтів групи ризику, раціонально, з урахуванням наведених даних, рекомендувати пацієнтам, що страждають на гепатит С, утримуватись від прийому навіть незначної кількості алкоголю.

IV. Методи діагностики

Діагностика АХП ґрунтується на комбінації характерних ознак, у тому числі анамнестичних відомостей про зловживання алкоголем, клінічних проявах захворювання печінки, відхилення від норми ряду лабораторних параметрів. На жаль, можливість виявлення всіх цих факторів обмежена особливостями психіки пацієнтів і лікарів, а також недосконалістю лабораторної діагностики. Заперечення зловживання алкоголем і свідомо применшення кількості вжитих алкогольних напоїв характерно для пацієнтів. Лікарі не менш часто ігнорують алкогольну складову етіології захворювання і не дають відповідних рекомендацій. Як результати лікарського огляду, так і лабораторні дані можуть не бути специфічними для АХП, зокрема, пацієнтів з АХП низького ступеня тяжкості або раннім розвитком цирозу. Отже, клініцистам слід знижувати поріг сумнівів, підтверджувати алкогольний генез ураження печінки, тобто АХП, покладаючись на непрямі свідчення зловживання алкоголем, отримані з анкет, від членів сім'ї пацієнта, даних лабораторних тестів, що зміцнюють або підтверджують підозру фахівця.

A. Скринінг зловживання алкоголем

Клініцисти часто не проводять відповідний скринінг пацієнтів, в результаті чого не виявляють алкоголізм, і не приймають відповідних заходів щодо його лікування. До даних клінічного анамнезу, що дозволяє припустити зловживання алкоголем або алкогольну залежність, відносяться режим вживання алкоголю, вид і кількість напоїв, а також свідчення соціальних або психологічних наслідків зловживання. До них відносяться, серед інших, травми, синці, отримані в минулому, наприклад, часті падіння, отримання рваних ран, опіків, переломів, часті звернення за невідкладною медичною допомогою.

Коментар робочої групи

В Україні не практикується проведення у закладах охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу, скринінгу пацієнтів для виявлення зловживання алкоголем або алкогольної залежності.

Дані біохімічних аналізів вважаються менш чутливими для виявлення зловживання алкоголем, ніж скринінг-тести, але корисні для ідентифікації рецидиву. Для виявлення зловживання алкоголем чи алкогольної залежності застосовуються різні опитувальники, наприклад, CAGE, MAST (Мічиганський алкогольний скринінг-тест), а також тести для ідентифікації порушень, обумовлених вживанням алкоголю (AUDIT). Проведення структурованих інтерв'ю, з використанням таких інструментів, як анамнез вживання алкоголю, часто використовується в якості «золотого стандарту» для визначення тривалості споживання алкоголю.

Скринінг-тест CAGE (назва являє собою акронім, утворений з перших букв ключових слів кожного запитання в тесті), спочатку призначений для ідентифікації госпіталізованих пацієнтів, що мають проблеми внаслідок споживання алкоголю, до сьогодні залишається одним з найбільш широко застосовуваних діагностичних методів. Тест має ряд недоліків, наприклад, його завданням є виявлення наслідків споживання алкоголю, але не кількість фактично спожитого алкоголю, визначення моделей поведінки протягом життя, а не останні, які нещодавно відбулися зміни. Перевагою тесту є безсумнівна простота його проведення, що забезпечується стислістю (всього чотири запитання), лаконічністю (вимагає тільки відповідей так/ні), можливістю включення в історію хвороби чи додавання до історії хвороби письмового документу (анкети), власноручно заповненого пацієнтом. Оскільки тест розроблений уже давно, він був випробуваний на різноманітних популяціях пацієнтів.

Загальна діагностична чутливість і специфічність тесту, за результатами мета-аналізу, становить 0,71 і 0,90, відповідно, при отриманні двох позитивних відповідей. Тест CAGE знайомий для більшості фахівців, запропоновано його застосування як методу загального скринінгу (таблиця 3).

Таблиця 3

Тест CAGE

-
1. Чи виникало у Вас відчуття того, що Вам слід зменшити вживання спиртних напоїв?
 2. Чи викликало у Вас відчуття роздратування, якщо хтось з оточуючих (друзів, родичів) говорив Вам про необхідність скоротити вживання спиртних напоїв?
 3. Чи відчували Ви відчуття провини, пов'язане з вживанням спиртних напоїв?
 4. Чи виникало у Вас бажання пити спиртне, як тільки Ви прокидалися після епізоду вживання алкогольних напоїв?
-

Оцінка: Кожна відповідь оцінюється, як 0 (ні) або 1 (так), загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем, обумовлених вживанням алкоголю.

Психометричний тест AUDIT складається з 10 запитань, він був розроблений Всесвітньою організацією охорони здоров'я для усунення системних помилок, зумовлених етнічною приналежністю або культурними традиціями, при

ідентифікації зловживають алкоголем. Тест характеризується більш високою чутливістю і специфічністю, ніж більш короткі методи обстеження, які застосовуються для скринінгу (діагностична чутливість становить 51–97%, а специфічність – 78-96% у загальномедичній практиці). Вважається, що він має три перевагами в порівнянні зі скринінг-тестами: дозволяє ідентифікувати рівень вживання алкоголю пацієнтами до розвитку у них алкогольної залежності; дозволяє встановити кількість і частоту вживання алкоголю, і, нарешті, встановити як поточний статус, так і рівень вживання алкоголю впродовж життя. Даний тест з більшою вірогідністю дозволяє виявити рівень проблем, обумовлених споживанням алкоголю до розвитку очевидної алкогольної залежності, або діагностувати зловживання алкоголем, що забезпечує більшу надійність отриманих результатів та підвищує ефективність його застосування в різних популяціях. Одним з можливих алгоритмів стратегії фахівця є отримання від пацієнта інформації про кількість вживаного алкоголю і кількості днів надмірного вживання алкоголю за минулий рік (тобто вживання ≥ 5 стандартних порцій протягом доби для чоловіків і ≥ 4 стандартних порцій протягом доби для жінок), а також однієї з редакцій тесту AUDIT (таблиця 4).

Таблиця 4

Тест AUDIT

Запитання	0	1	2	3	4
1. Як часто Ви вживаєте алкогольні напої?	Ніколи	Раз на місяць чи менше	2 – 4 рази на місяць	2 – 3 рази на тиждень	4 та більше разів на тиждень
2. Яка Ваша звичайна доза алкогольних напоїв в день, коли ви випиваєте?	1 чи 2	3 чи 4	5 чи 6	7 - 9	10 та більше
3. Як часто ви випиваєте 5 або більше порцій на день, коли ви випиваєте?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
4. Як часто за останній рік Ви розуміли, що не здатні зупинитися, почавши пити?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
5. Як часто за останній рік Ви через вживання алкоголю не зробили те, що від Вас очікували?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
6. Як часто за останній рік Вам необхідно було випити вранці, щоб прийти в себе після попереднього	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно

вживання алкоголю (похмелитися)?					
7. Як часто за останній рік у Вас було почуття провини і каяття після випивки?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
8. Як часто за останній рік Ви були не здатні пригадати, що було напередодні, через те, що Ви випивали?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
9. Були коли-небудь Ваші випивки причиною тілесних ушкоджень у Вас або інших людей?	Ні		Так, але не протягом минулого року		Так, протягом минулого року
10. Чи траплялося, що Ваш родич, знайомий, доктор, або інший медичний працівник виявляв занепокоєння з приводу Вашого вживання алкоголю або пропонував припинити випивати?	Ні		Так, але не протягом минулого року		Так, протягом минулого року

Для визначення загальної оцінки тесту AUDIT слід скласти оцінки, отримані по кожному з 10 запитань. Оцінка ≥ 8 для чоловіків віком до 60 років, або ≥ 4 для жінок, підлітків або чоловіків старше 60 років свідчить про позитивний результат скринінгу.

Загальна оцінка тесту AUDIT ≥ 8 або інформація про одного або більше днів надмірного вживання алкоголю свідчать про позитивний результат скринінгу, і є підставою для подальшого обстеження, для уточнення наявності можливої алкогольної залежності.

Незалежно від вибору скринінгового методу, його необхідно включити у стандартну лікарську практику. Особливу важливість подібний скринінг набуває з урахуванням наявності даних, які свідчать про те, що застосування скринінгових тестів забезпечує можливість прогнозування довгострокового клінічного прогнозу, в тому числі необхідність госпіталізації у зв'язку з обумовленими вживанням алкоголю захворюваннями.

Діагностична цінність такого біологічного маркера як вміст гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), який вважався раніше специфічним лабораторним маркером АХП, визначалася з урахуванням різних умов, у тому числі і в ході масштабних популяційних досліджень. На жаль, низька чутливість і специфічність обмежують діагностичну цінність даних про підвищення активності ГГТП при визначенні зловживання алкоголем, оскільки

рівень вмісту варіює залежно від обсягу ураження печінки. Проте, ряд авторів зазначають, що зниження рівня ГГТП (<100) або значення співвідношення вмісту загального білірубіну / ГГТП > 1 є прогностичним фактором летального результату протягом 1 року у пацієнтів, які страждають на алкогольний цироз печінки, хоча ці показники не підвищують прогностичної достовірності інших лабораторних показників. Тим не менш, в комбінації з даними про інші біомаркери, дані про активність ГГТП можуть використовуватися в якості об'єктивної інформації для діагностики зловживання алкоголем або проблем, обумовлених вживанням алкоголю. У пацієнтів, які зловживають алкоголем, часто спостерігається макроцитоз еритроцитів, але і ця зміна не є чутливим показником. Визначення підвищення активності ГГТП в поєднанні з показником середнього корпускулярного об'єму еритроцитів, або зміна вказаних показників у госпіталізованих пацієнтів, підвищує чутливість діагностики зловживання алкоголем.

Проводяться дослідження інших численних біомаркерів, що об'єктивно свідчать про вживання або зловживання алкоголем. Найбільш детально вивчений тест для визначення рівня безвуглеводного трансферину, проте, чутливість і специфічність методу обмежені. Результати цього тесту залежать від численних факторів, в тому числі віку і статі пацієнта, індексу маси тіла, наявності хронічних захворювань печінки. Всупереч ентузіазму, викликаного очікуваної можливістю кількісного, надійного аналітичного методу встановлення вживання або зловживання алкоголем, його недостатня чутливість і специфічність не дозволяють спиратися на дані визначення якогось одного з біомаркерів.

Б. Діагностика АХП

Діагноз АХП ґрунтується на підтверджених даних про зловживання алкоголем і наявності доведеного захворювання печінки. В даний час немає якогось одного лабораторного біомаркеру, який достовірно підтверджує алкогольну етіологію захворювання печінки. Крім того, алкоголь може бути лише одним з етіологічних факторів, що зумовлюють ушкодження печінки, і оцінити специфічну роль алкоголю, що сприяє розвитку багатофакторного захворювання печінки, скрутно. У пацієнтів з алкоголь-асоційованим ушкодженням печінки відзначають відхилення від норми ряду лабораторних показників, у тому числі підвищений вміст амінотрансфераз у сироватці крові, ці дані використовуються для диференційованої діагностики АХП. При алкогольному гепатиті високого ступеня тяжкості активність аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові, як правило, в 2-6 разів перевищує верхню межу норми. Активність АСТ, що перевищує 500 МО/л, або аланінамінотрансферази (АЛТ) понад 200 МО/л при алкогольному гепатиті зустрічається нечасто (при відсутності пінистої дегенерації гепатоцитів або супутньою передозування ацетамінофену), що дозволяє припустити іншу етіологію захворювання. Більше ніж у 70% пацієнтів співвідношення змісту АСТ/АЛТ >2, але і така зміна є дискримінантним критерієм, переважно, при

цирози печінки. З високою вірогідністю про АХП свідчить співвідношення АСТ/АЛТ > 3.

В. Лікарський огляд

Дані лікарського огляду пацієнтів, які страждають АХП, можуть варіювати від відсутності симптомів до виявлення ознак цирозу пізньої стадії. Як і при інших видах хронічних захворювань печінки, показники, встановлені за результатами лікарського огляду, характеризуються низькою дискримінаційною чутливістю, навіть для виявлення захворювання пізньої стадії або цирозу, хоча в цьому випадку вони більш специфічні. У зв'язку з цим було висловлено пропозицію розглядати такі ознаки, як ті, що дають підставу припустити наявність захворювання пізньої стадії. Ознаки, які специфічно вказують на АХП, ідентифікувати, ймовірно, ще складніше.

При пальпації печінки, за наявності АХП, можлива відсутність порушень, цим методом неможливо отримати точну інформацію про розміри печінки. Лише деякі з показників, що визначаються за результатами лікарського огляду, з більшою ймовірністю асоціюються з цирозом, обумовленим вживанням алкоголю. Хоча ряд патологій при АХП (двохсторонній паротит, контрактура Дюпюїтрена, і, особливо, гінекомастія) спостерігаються частіше, ніж при відсутності алкогольної складової, жодна з них, ні ізольовано, ні в поєднанні, не характеризується 100% специфічністю або діагностичною чутливістю для виявлення АХП.

Ряд показників, виявлених при лікарському огляді, може містити об'єктивну прогностичну інформацію, оскільки наявність певних змін асоціюється з ризиком смерті протягом 1 року. До них відносяться (асоційований відносний ризик): печінкова енцефалопатія (4,0), наявність видимих вен на передній черевній стінці (голова Медузи) (2,2), набряк (2,9), асцит (4,0), павукоподібні гемангіоми (3,3) і слабкість (2,1). Хоча всі ці показники і володіють певною клінічною цінністю, показники, які виявлені при лікарському огляді, слід інтерпретувати з обережністю, у зв'язку з високою різномірністю оцінки кожної з ознак при проведенні огляду різними лікарями. Ряд авторів повідомляє про наявність печінкових шумів при АГ. У деяких закладах цей показник прийнятий в якості діагностичного критерію АГ. Тим не менше чутливість, так як і специфічність його не встановлені. За результатами дослідження, що ґрунтується на серії даних 280 послідовно госпіталізованих пацієнтів, лише у 4 з 240 (або 1,7%), за наявності АГ і цирозу виразно прослуховувався печінковий шум. Отже, рекомендована обережність при використанні даного показника в якості діагностичного критерію.

Лікарям, які лікують таких пацієнтів, вкрай важливо усвідомлювати, що АХП не є ізольованим захворюванням. Можлива паралельна наявність порушень функцій інших органів, обумовлених вживанням алкоголю, у тому числі кардіоміопатія, слабкість скелетної мускулатури, порушення функцій підшлункової залози, алкогольна нейропатія. При клінічному обстеженні

необхідно звернути увагу і на виявлення цих порушень, для призначення відповідного лікування.

Г. Інструментальна діагностика

При діагностиці захворювань печінки застосовуються інструментальні методи обстеження, однак вони не дають інформації, яка дозволяє визначити алкоголь в якості специфічної причини захворювання. Тим не менше, для підтвердження діагнозу стеатоз, цироз і гепатоцелюлярна карцинома, застосовуються такі інструментальні методи, як ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ), у поєднанні з даними лабораторних аналізів. Основним завданням інструментального обстеження є виключення інших причин відхилення від норми результатів печінкових проб у пацієнтів, які зловживають алкоголем, наприклад, обструкції жовчних проток, інфільтруючих або неопластичних захворювань печінки. МРТ застосовується в якості допоміжного методу діагностики цирозу, а також для диференціального діагнозу захворювання печінки кінцевій стадії внаслідок вірусного гепатиту і АХП. До специфічних ознак, що свідчать про алкогольний цироз, відносяться компенсаторне збільшення розмірів хвостатої частки печінки, більш часта візуалізація правої задньої печінкової бороздки, зменшення вузлів регенерації, які частіше спостерігаються у пацієнтів, які страждають на цироз, асоційований з АХП, а не хронічний вірусний гепатит. Хоча зміни ідентифіковані, як за результатами УЗД, так і МРТ, невідомо, чи можливо узагальнити.

Д. Біопсія печінки при АХП

Хоча біопсія і не дає значного впливу на вибір тактики ведення пацієнтів з АХП, але її результати дозволяють підтвердити діагноз АХП. До 20% випадків ураження печінки в осіб, що зловживають алкоголем, обумовлені іншими або супутніми причинами. При відсутності декомпенсованого цирозу, клінічні та біохімічні ознаки є недостатніми маркерами ступеня важкості захворювання печінки, тому тільки результати біопсії дозволяють встановити стадію і ступінь важкості захворювання печінки.

Гістологічні ознаки алкоголь-індукованого ушкодження печінки варіюють, залежно від поширеності та стадії патологічного процесу. До них відносяться стеатоз (крупнокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів), лобулярні запалення, перипортальний фіброз, наявність тілець Меллорі (алкогольний гіалін в цитоплазмі гепатоцитів), вакуолізація ядер лейкоцитів, проліферація жовчних проток, явища фіброзу або цирозу. Можливо виявлення всіх цих порушень за результатами біопсії, але вони не є виключно патогномонічними ознаками АХП.

Клінічний діагноз АГ ґрунтується на наявності типової картини, при тяжкому порушенні функцій печінки в поєднанні зі зловживанням алкоголем – після виключення інших можливих причин гострого або хронічного

захворювання печінки. У деяких з пацієнтів, за наявності АГ ранньої стадії, за результатами біопсії печінки виявляють специфічні гістологічні зміни, в тому числі паренхіматозний некроз, жирову дистрофію гепатоцитів, інтрасинусоїдне або перицентрально розташування колагену, балонну дегенерацію гепатоцитів, запальні явища, переважно, в перивенулярній ділянці. Можлива інфільтрація тканин печінки поліморфноядерними лейкоцитами, сконцентрованими, зазвичай, навколо цитоплазматичних структур, відомих, як тілець Меллорі, що представляють собою скупчення цитокератинів і проміжних білкових мікрОВОЛОКОН. На додаток до підтвердження діагнозу і отримання даних про стадії і поширеності захворювання, результати біопсії печінки можуть бути також використані для визначення прогнозу захворювання. Тяжкість запального процесу (тобто ступінь інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами) і ступінь холестатичних змін корелюють з несприятливим перебігом захворювання, ця інформація також може бути використана для прогнозування ефективності терапії з використанням кортикостероїдів при важкому АГ. Наявність у біоптатах мегамітохондрій асоційована з АГ легкого ступеню тяжкості та з низькою ймовірністю свідчить про розвиток цирозу та формування ускладнень, і є сприятливим прогнозом щодо довгострокової виживаності. АГ, асоційований з перивенулярним або перинуклеарним фіброзом, характеризується швидким формуванням цирозу, особливо у пацієнтів, які продовжують зловживати алкоголем, або інфіковані вірусом гепатиту С. Наявність тілець Меллорі, гігантських мітохондрій, нейтрофільної інфільтрації і фіброзу можуть спостерігатися і при захворюваннях, відмінних від АХП.

Хоча проведення біопсії печінки може і не бути раціонально обґрунтованим при веденні всіх пацієнтів, доведено, що загальне клінічне враження лікаря дуже часто лише в незначній мірі корелює з показниками, що виявляються за результатами біопсії печінки. Дослідження, в процесі яких біопсія печінки проводилася всім пацієнтам з підозрою на АГ, показали, що гістологічно діагноз підтверджується лише в 70–80% випадків. Спонування до отримання об'єктивного підтвердження діагнозу, за даними гістологічного аналізу, тим не менше, частково обмежується ризиками при проведенні біопсії, і залежить від ризиків, обумовлених особливостями деяких видів терапії.

У разі, якщо лікування АХП або АГ не планується, з урахуванням даних, отриманих неінвазивними методами обстеження, і оцінок індивідуального прогнозу для пацієнта, необхідність підтвердження діагнозу гістологічними даними, як правило, відсутня. І навпаки, при плануванні обстежень або лікування, асоційованих з ризиком, можлива зміна оцінки співвідношення користь-ризик проведення біопсії печінки.

Коментар робочої групи: Для гістологічного уточнення діагнозу АГ, біопсія печіни в Україні проводиться дуже рідко. Значно частіше використовується УЗД, та навіть МРТ для уточнення діагнозу або коли є підозра на стеатоз печінки, цироз чи ГЦК.

Рекомендації:

- 1. Лікаря слід уточнити кількість уживаних пацієнтом алкогольних напоїв; при мінімальній підозрі на зловживання алкоголем чи надмірне споживання алкоголю необхідне проведення структурованого інтерв'ю, із застосуванням тесту для проведення поглибленого дослідження (клас 1, рівень C).*
- 2. У разі наявності анамнестичних відомостей про зловживання або надмірне споживання алкоголю, при клінічних проявах захворювання печінки слід проводити лабораторне обстеження пацієнта з метою підтвердження діагнозу і виключення іншої етіології захворювання (клас 1, рівень C).*
- 3. За наявності АХП, і характерної клінічної картини захворювання, слід проводити додаткове обстеження пацієнта, для виявлення можливого ураження інших органів-мішеней (клас 1, рівень C).*
- 4. У разі вираженої клініки АГ, пацієнтам, яким передбачається призначення медикаментозного лікування, а також пацієнтам з неуточненим діагнозом, показано проведення біопсії печінки. Призначення біопсії здійснюється на підставі експертного висновку з урахуванням наявності/відсутності коагулопатії, тяжкості захворювання, виду планованої терапії (клас 1, рівень C).*

V. Прогностичні фактори***A. Прогноз при наявності алкогольного гепатиту***

Тактика лікування в кожному індивідуальному випадку залежить від прогнозованого результату захворювання пацієнта. Для визначення кращого прогностичного маркера було протестовано безліч клінічних, лабораторних і гістологічних параметрів. Найбільшого поширення набула дискримінантна функція Меддрєя (ДФМ) – специфічний прогностичний індекс, призначений для стратифікації тяжкості захворювання АГ у окремо взятого пацієнта. Початкова формула розрахунку була розроблена на підставі даних клінічних досліджень алкогольного гепатиту, і згодом вдосконалена до формули ДМФ = $4,6 \times (\text{ПВ пацієнта} - \text{ПВ контроль}) + \text{показник вмісту загального білірубину в сироватці крові (мг/дл)}$. Доведено, що у пацієнтів з індексом Меддрєя більше 32, підвищується ризик летального результату (ймовірність летального результату протягом 1 місяця - 30–50%). До групи максимального ризику належать пацієнти з високим індексом Меддрєя в поєднанні з енцефалопатією печінки. Всупереч простоті в застосуванні, індекс ДМФ, який ґрунтується на результатах стандартних лабораторних досліджень, характеризується і рядом недоліків. Хоча показники мають визначатися в динаміці, тлумачення методу ДМФ (засноване на пороговому значенні, рівному 32) перетворило його в, по суті, категоріальний метод класифікації. Перевищення індексу, розрахованого для пацієнта, порогового значення, означає тільки підвищення ризику

летального кінця, без подальшого уточнення. Тому, для оцінки прогнозу застосовуються і динамічні моделі, засновані на зміні лабораторних параметрів з плином часу, у тому числі зміна показання вмісту білірубину протягом першого тижня госпіталізації, що є високо специфічним маркером результату терапії при отриманні пацієнтами преднізолону.

У таблиці 5 наведені дані щодо прогностичних систем, які застосовуються у випадку алкогольного гепатиту.

Таблиця 5.

Прогностичні системи, які застосовуються у випадку алкогольного гепатиту

Назва	Початкова вибірка	Складові			Прогноз	
1. Дискримінантна функція Меддрея (модифікована) (1989)	n = 66	ДМФ = 4,6 x (ПВ пацієнта – ПВ контроль) + загальний білірубін в сироватці крові (мг/дл)			Несприятливий прогноз при індексі ≥ 32	
2. Індекс MELD (2001) **	n = 1179	Індекс MELD = $3,8 \times \log_e$ (білірубін, мг/дл) + $11,2 \times \log_e$ (МНО) + $9,6 \times \log_e$ (креатинін, мг/дл) + 6,4			Несприятливий прогноз при індексі > 18	
3. Шкала Глазго для оцінки прогнозу алкогольного гепатиту (2005)	n = 241	Оцінка*:			Несприятливий прогноз при індексі > 8 (розрахунок за показниками, що отримані в 1 або 7 день госпіталізації)	
		Вік	1 < 50	2 ≥ 50		3 -
		Лейкоцити	< 15	≥ 15		-
		Сечовина, ммоль/л	< 5	≥ 5		-
		Протромбіновий час,	< 1,5	1,5– 2		≥ 2
Білірубін, мкмоль/л	< 7,3	7,3-14,6	>14,6			

* Індекс Глазго розраховується шляхом складання балів за 5 перемінними: вік, вміст лейкоцитів, вміст сечовини в крові, протромбіновий час, який розраховується як співвідношення пацієнт / контроль, і вміст білірубину. Розрахунок проводиться на підставі даних, отриманих в 1 день або 7 госпіталізації.

** Індекс MELD (модель діагностики термінальної стадії захворювання печінки) використовується для визначення ризику летального результату в 90-денний термін. Он-лайн калькулятор: www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html.

Для стратифікації пацієнтів були запропоновані й інші системи, в тому числі комбінований клінічний і лабораторний індекс Університету Торонто, модель Беклера, індекс MELD (модель діагностики термінальної стадії захворювання печінки) і шкала Глазго для оцінки прогнозу алкогольного гепатиту (GAHS). Проведено перевірку прогностичних можливостей останніх двох моделей, у порівнянні з методом ДМФ, іншими методами класифікації ступеня тяжкості цирозу (наприклад, Чайлда-Туркотта-П'ю або ПТП) за показниками специфічності кожного з тестів, у тому числі чутливості і специфічності, при використанні в різних популяціях.

Внаслідок негативної кореляції, неминучої при визначенні порогових значень, оптимальні порогові значення кожного з індексів не встановлені. Деякими дослідниками запропоновані порогові значення індексів, в тому числі ДМФ ≥ 32 , а індексу MELD > 11 , як приблизно еквівалентних вимірів, з однаковою чутливістю і специфічністю, які прогнозують несприятливий результат. Інші дослідники рекомендують використовувати більш високі значення індексу MELD – 18, 19 і 21 (таблиця 6).

Таблиця 6.

Порівняння результатів застосування прогностичних індексів

Автор	Популяція	Результат	AUROC
Sheth (162)	N=34 пацієнтів з алкогольним гепатитом, госпіталізованих у період 1997–2000 рр. Летальність протягом 30 днів – 21%	MELD > 11 ; Чутливість 86% Специфічність: 81% ДМФ > 32 ; Чутливість 86% Специфічність: 48%	MELD: 0,82 ДМФ: 0,86
Srikureja (164)	N=202 пацієнта з АГ, госпіталізованих у період 1997- 2000 рр.. Госпітальна смертність – 29 пацієнтів.	Індекс MELD при надходженні ≥ 18 ; Чутливість 85% Специфічність: 84% Індекс ДМФ при надходженні ≥ 32 ; Чутливість 83% Специфічність: 60% Оцінка ПТП при надходженні ≥ 12 ; Чутливість 76% Специфічність: 80%	MELD при госпіталізації: 0,89 ЧТП при госпіталізації: 0,87 ДМФ при госпіталізації: 0,81
Dunn (166)	N = 73 пацієнта з АГ, госпіталізованих в період 1995 – 2001 року. 16 смертей в період 90 днів. Критерій: смертність в 30-	Індекс MELD при надходженні ≥ 21 ; Чутливість 75% Специфічність: 75% Індекс ДМФ > 41 ;	MELD при госпіталізації: 0,83 ДМФ при госпіталізації:

	денний період	Чутливість 75% Специфічність: 69%	0,74
Soultati (165)	N = 73 пацієнта з АГ, госпіталізованих в період 1995 – 2001 року. 16 смертей в період 90 днів. Критерій: смертність у 30- денний період	Індекс MELD \geq 30,5; Чутливість 1% Специфічність: 0937% Індекс ДМФ > 108,68; Чутливість 1% Специфічність: 0969%	MELD: 0,969 ДМФ: 0,984

AUROC: площа під кривою ROC (Receiver Operator Curve – характеристична крива функціональних показників приймача) оптимальний результат тесту прагне до 1.

За даними ряду досліджень, підтверджено ефективність і доцільність динамічного тестування та розрахунку зазначених індексів у період госпіталізації, в тому числі індексів MELD і ДМФ протягом 1-го тижня, і визначення їх зміни з часом. Зміна значення індексу MELD на \geq 2 бали в період 1-го тижня стаціонарного лікування, як показують дані, є незалежним прогностичним фактором госпітальної смертності. Прогностичну здатність нещодавно запропонованої шкали GAHS з методом ДМФ можна співставити. Хоча шкала GAHS характеризується значно більшою загальною точністю, але значно меншою чутливістю, в порівнянні з індексами ДМФ і MELD, у прогнозуванні смертності пацієнтів протягом 1-го і 3-го місяця.

Рівень портальної гіпертензії може бути чутливим маркером ступеня важкості ураження печінки. Одна з нещодавно розроблених прогностичних методик заснована на комбінації маркерів, а саме, показниках портальної гіпертензії, асиметричного диметиларгініну і його стереоізомерів. Порівняння результатів використання цієї комбінованої оцінки з отриманими при використанні оцінки ПТП, MELD і ДМФ засвідчує те, що чутливість і специфічність шкали становлять 73% і 83% відповідно, тобто, щонайменше, не нижче від інших методик. Тим не менш, отримані результати підлягають подальшій валідації.

У зв'язку з тим, що завдання раннього виявлення пацієнтів максимального ризику несприятливого результату вимагає максимально високої чутливості оцінки для визначення пацієнтів, які потребують лікування, представляється обґрунтованим застосування методу ДМФ (при пороговому індексі, рівному 32 і/або наявності енцефалопатії).

Рекомендації:

5. За наявності обґрунтованої клінічної підозри на наявність у пацієнта алкогольного гепатиту, стратифікація ризику несприятливого результату повинна проводитися методом дискримінантної функції Меддрей з урахуванням інших наявних клінічних даних. Оцінку зміни стану пацієнта рекомендовано проводити методом динамічного визначення індексу MELD (клас 1, рівень B).

VI. Терапія

Стратегія терапії АБП базується на стадії захворювання і специфічних завданнях терапії. Принципи лікування ускладнень алкогольного цирозу печінки, у тому числі печінково-клітинної недостатності (печінкової енцефалопатії), портальної гіпертензії (асцити, кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу), відповідають принципам терапії пацієнтів з неалкогольною хворобою печінки, але при цьому необхідно враховувати специфічну алкоголь-асоційовану дисфункцію інших органів і систем.

А. Абстиненція

Абстиненція (відмова від прийому алкоголю) – найбільш важлива умова терапевтичного втручання при веденні пацієнтів з АХП. Доведено, що абстиненція дозволяє поліпшити прогноз захворювання, зменшити гістологічні прояви ураження печінки і портальної гіпертензії, знизити темпи циротичного прогресування, збільшити виживаність пацієнтів на усіх стадіях АХП. Для жінок такий позитивний вплив менш імовірний. Забезпечуване поліпшення стану є досить швидким, у 66% пацієнтів, у випадку абстиненції, достовірне поліпшення спостерігалось вже через 3 місяці. Продовження вживання алкогольних напоїв призводить до збільшення ризику кровотеч із варикозно розширених вен, зумовлених портальною гіпертензією, особливо за наявності таких кровотеч в анамнезі, погіршує як короткочасну, так і довгострокову виживаність.

Рецидиви – основний фактор ризику для всіх пацієнтів на будь-якому етапі після відмови від вживання алкоголю. З урахуванням тривалості періоду подальшого спостереження і визначення поняття відновлення вживання алкогольних напоїв (наприклад, вживання якої-небудь кількості алкогольних напоїв у порівнянні з прийомом середньої дози або шкідливої дози), частота рецидиву протягом одного року становить до 67% до 81%. У зв'язку з цим було випробувано застосування ряду лікарських засобів, для полегшення дотримання абстиненції. Один з перших препаратів – дисульфірам, який затверджений для використання Управлінням контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США в 1983 році. Однак огляд опублікованих літературних даних свідчить про низьку ефективність дисульфіраму, як засобу, що сприяє абстиненції, тому, а також у зв'язку з низькою його переносимістю, слід застосовувати більш сучасні засоби.

Налтрексон – антагоніст опіоїдних рецепторів, який зареєстрований у 1995 році для лікування алкоголізму, забезпечує контроль потреби в алкоголі. Однак доведено, що він може також і спровокувати розвиток гепатоцелюлярного ушкодження. Кокранівський систематичний огляд даних, що стосуються результатів застосування налтрексону і налмефену (також антагоністу опіоїдних рецепторів) в ході 29 рандомізованих клінічних досліджень продемонстрував, що короткочасний прийом налтрексону знижує ризик рецидиву, відновлення вживання алкоголю.

Акампросат (ацетілгомотаурін) – новий препарат, структурно подібний до інгібіторних нейротрансмітерів, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), сприяє

зменшенню вираженості симптомів відміни алкоголю. Даними 15 контрольованих досліджень продемонстровано, що акампростат забезпечує зниження вираженості симптомів відміни, включаючи тягу до алкоголю; вплив препарату на виживання пацієнтів не вивчався. Препарат характеризується більшою ефективністю швидше, як засіб підтримки, а не індукції ремісії, у разі його застосування в комбінації з консультаціями фахівців (наркологів, психологів) і відповідною підтримкою. Доведено, що його застосування в терапії пацієнтів, які страждають на алкоголізм, після детоксикації, забезпечує зниження частоти рецидивів алкоголізму, підтримання абстиненції і зниження тяжкості рецидиву. Достовірний вплив на пацієнтів, що страждають на алкоголізм, які не пройшли детоксикації, і не відмовилися від споживання алкоголю, не виявлено. Оцінка ефективності комбінованого застосування препарату з налтрексоном суперечлива. Даними останнього масштабного рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження не підтверджена значна ефективність акампростата у підтримці абстиненції, у порівнянні з такою налтрексоном або активного консультування фахівцями. Дані про застосування цих препаратів для внутрішньовенного введення для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки у пізній стадії недостатні. Під час одного рандомізованого клінічного дослідження результатів терапії пацієнтів, які страждають на цироз печінки, зазначено сприятливий вплив застосування баклофену, агоніста В рецепторів гамма-аміномасляної кислоти на досягнення та збереження абстиненції.

Рекомендації:

6. *Пацієнтам з доведеним алкоголь-індукованим захворюванням печінки повинна бути рекомендована сувора абстиненція, оскільки подальше вживання алкоголю призводить до прогресування захворювання (клас 1, рівень B).*
7. *Можливе застосування налтрексоном або акампростату, на додаток до консультування фахівцями, з метою зниження ймовірності рецидиву зловживання алкоголем/алкогольної залежності у пацієнтів, які відмовилися від вживання алкоголю (клас 1, рівень A).*

Коментар робочої групи

Станом на 04.06.2014 р. лікарські засоби Налмефен та Акампростат » (ацетілгомотаурін) в Україні не зареєстровані.

Б. Терапія алкогольного гепатиту

Наріжним каменем терапії алкогольного гепатиту є абстиненція, хоча і у пацієнтів, які відмовилися від вживання алкоголю, зберігається підвищений ризик розвитку цирозу печінки. І все ж ризик розвитку цирозу набагато вище у пацієнтів, що продовжують прийом алкоголю, особливо у жінок. Незважаючи на відсутність точних даних взаємозв'язку доза-ефект, передбачається, що ризик розвитку алкогольного гепатиту підвищується при перевищенні

порогової дози споживання алкоголю, що становить 40 г на добу. Крім того, після першого епізоду АГ, вже не існує такого поняття, як безпечна доза алкоголю, оскільки можливо персистуючий перебіг АГ з рецидивами захворювання. Достовірне підвищення ризику рецидиву захворювання спостерігається також і у разі спроби пацієнта зменшити дозу споживання алкоголю, замість повної відмови від спиртних напоїв. Таким чином, повна довічна абстиненція видається обґрунтованою рекомендацією.

Призначення медикаментозної терапії пацієнтам з алкогольним гепатитом, при низькому ризику ускладнень, тобто при оцінці ДМФ < 32, без печінкової енцефалопатії або при низькій оцінці MELD (MELD < 18) або GAHS < 8, не є обов'язковим. Це особливо справедливо у випадку динамічного поліпшення індексів в період госпіталізації, при зниженні вмісту загального білірубину, оскільки це свідчить про високу ймовірність спонтанної нормалізації на фоні абстиненції та підтримуючої терапії. При тяжкому перебігу захворювання, і, отже, менш сприятливому прогнозі, слід призначати медикаментозне лікування.

1. Нормалізація харчування. Наявність значної білково-калорійної недостатності – спільна риса всіх хто зловживає алкоголем, також, як і дефіцит багатьох вітамінів і мікроелементів, у тому числі вітамінів А і D, тіаміну, фолатів, піридоксину і цинку. Згідно з даними Кооперативного Дослідження Госпіталю для Ветеранів, проведеного з включенням 363 пацієнтів, які страждають алкогольним гепатитом, у 100% пацієнтів виявлена білкова недостатність або білково-калорійна недостатність, яка підтверджена результатами антропометричних та лабораторних досліджень. Більш того, доведена кореляція ступеня тяжкості порушення харчування з тяжкістю і прогнозом захворювання.

Виявлені дані слугували стимулом для проведення численних клінічних досліджень результатів застосування анаболічних стероїдів, харчових добавок, агресивного ентерального харчування. Деякими з цих досліджень продемонстровано поліпшення біохімічних маркерів функцій печінки або нутритивних параметрів, але підтвердження позитивної динаміки показників короткострокової виживаності отримано не було. Тим не менш, у деяких з цих досліджень для підгруп пацієнтів, які досягли цілей нутритивної терапії і позитивного азотного балансу, встановлено поліпшення виживаності в порівнянні з пацієнтами, які не досягли цих цілей. Наприклад, в одному з досліджень смертність склала 3,3% в групі з 30 пацієнтів, що досягли позитивного азотного балансу, і 58% – у групі пацієнтів, у яких зберігся негативний азотистий баланс.

Вплив нутритивної терапії на перебіг захворювання визначався під час нещодавно проведеного дослідження з включенням 35 пацієнтів, рандомізованих в групи ентерального харчування по 2000 ккал/добу або прийому преднізолону в дозі 40 мг/добу. Відмінностей у показниках смертності, за даними цього дослідження, виявлено не було, але встановлено відмінність тривалості періоду до летального результату в групах: 7 днів

(медіана) в групі пацієнтів, які отримували ентеральне харчування, і 23 дні - в групі терапії із застосуванням стероїдів. Однак показники смертності пацієнтів, що вижили протягом 1-го місяця, при отриманні нутритивної підтримки, нижче, ніж у групі, які отримували стероїди (8% у порівнянні з 37%). Хоча технічно результати цього дослідження можуть вважатися негативними, однаковий рівень смертності в обох групах свідчить про позитивну роль нутритивного втручання, особливо з урахуванням відносної сприятливої оцінки співвідношення ризик: користь. Грунтуючись на цих даних, інші медичні товариства рекомендують включення харчових добавок для перорального або парентерального введення в терапію пацієнтів, які страждають на АГ, при ризику порушень харчування.

2. Терапія із застосуванням стероїдів. Найбільш широко вивченим видом медикаментозного втручання при алкогольному гепатиті є застосування стероїдів, результати якого визначалися в 13 клінічних досліджень протягом 40 років (Таблиця 7).

Таблиця 7.

Клінічні дослідження результатів застосування стероїдів у терапії пацієнтів, які страждають алкогольним гепатитом

Автор	Рік	Кількість пацієнтів	Режим терапії	Кількість смертей: плацебо	Кількість смертей: стероїди
Porter (266)	1971	20	Преднізолон: по 40 мг в/в х 10 днів, потім зниження дози: 4 мг / добу х 1 тиждень, 2 мг / добу х 11 днів, потім 2 мг кожен 3-й день х 15 днів	7/9	6/11
Helman (267)	1971	37	Преднізолон: по 40 мг/добу х 4 тижні, потім зниження дози протягом 2 тижнів	6/17	1/20
Campra (268)	1973	45	Преднізолон: по 0,5 мг/кг х 3 тижні, потім по 0,25 мг/кг х 3 тижні	9/25	7/29
Blitzer (269)	1977	33	Преднізолон: по 40 мг/добу х 14 днів, потім по 20 мг/добу х 4 дні; по 10 мг/добу х 4 дні; по 5 мг/добу х 4 дні	5/16	6/12
Lesesne (270)	1978	14	Преднізолон: по 40 мг/добу х 30 днів, потім зниження дози протягом 2 тижнів	7/7	2/7
Shumaker (271)	1978	27	Преднізолон: по 80 мг/добу х 4 – 7 днів, потім зниження дози протягом 4 тижнів	7/15	6/12
Maddrey (157)	1978	55	Преднізолон: по 40 мг/добу х 30 днів	6/31	1/24
Depew (272)	1980	28	Преднізолон: по 40 мг / добу х 28 днів, потім зниження дози протягом 14 днів	7/13	8/15
Theodossi (273)	1982	55	Преднізолон: по 1 г х 3 дні	16/28	17/27
Mendenhall (274)	1984	178	Преднізолон: по 60 мг х 4 дні; по 40 мг/добу х 4 дні; по 30 мг / добу х 4 дні; по 20 мг/добу х 4 дні; по 10 мг / добу х 7 днів; по 5 мг / добу х 7 днів	50/88	55/90
Bories (275)	1987	45	Преднізолон: по 40 мг/добу х 30 днів	2/21	1/24
Carithers (158)	1989	66	Преднізолон: по 32 мг / добу х 28 днів, потім по 16 мг / добу х 7 днів, потім по 8 мг / добу х 7 днів	11/31	2/35

Ramond (276)	1992	61	Преднізолон: по 40 мг/добу x 28 днів	16/29	4/32
-----------------	------	----	--------------------------------------	-------	------

Більшість з цих досліджень були проведені з включенням невеликої кількості пацієнтів, чим і зумовлена обмежена статистична достовірність даних у відношенні досягнення навіть помірного терапевтичного ефекту. Даними п'яти з них продемонстровано поліпшення прогнозу, зниження короточасної смертності пацієнтів, які отримували стероїди, в порівнянні з показниками у групі плацебо, тоді як дані восьми досліджень свідчать про відсутність ефекту. Слід зазначити, що ці дослідження проведені із застосуванням різних критеріїв включення і виключення, режимів терапії, в різних популяціях. Проведено три мета-аналізи даних, що були отримані в цих дослідженнях, які свідчать про підвищення виживаності пацієнтів у групах активної терапії. За результатами аналізу методом мета-регресії, проведеного із застосуванням інших статистичних інструментів для оцінки даних гетерогенних досліджень, відмінностей не виявлено. Результатами останнього опублікованого мета-аналізу не підтверджена достовірність впливу стероїдів на показники смертності всіх пацієнтів, які отримали терапію, хоча продемонстрована ефективність застосування стероїдів у підгрупі пацієнтів з печінковою енцефалопатією і / або індексом ДМФ ≥ 32 . Наявність значної статистичної гетерогенності цієї групи досліджень не дозволило авторам дослідження зробити висновок про загальний сприятливий вплив. Значення даних мета-аналізів незрозуміло, оскільки статистична різноманітність даних у підгрупах зумовлена як клінічними, так і методологічними відмінностями первинних досліджень. Отже, результат мета-аналізу може бути наслідком системної помилки або змішання ефектів. Потенційним методом вирішення проблеми є порівняння даних окремих пацієнтів, включених у різні дослідження, що є «золотим стандартом» при проведенні мета-аналізу. Хоча вилучення і об'єднання первинних даних усіх проведених у цій галузі клінічних досліджень, які характеризуються високою варіабельністю, зумовленою, зокрема, і тривалістю періоду їх проведення, видається непрактичним, саме цей метод, тобто використання комбінованого набору даних, який ґрунтується на поєднанні первинних даних трьох плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів із зіставними показниками ступеня тяжкості захворювання (наприклад, ДМФ ≥ 32), був обраний для мета-аналізу. Результати свідчать про достовірне підвищення короточасної виживаності пацієнтів, які отримували активну терапію, у порівнянні з показниками в групі плацебо: 84,6% у порівнянні з 65%. Ці дані свідчать про незначне зменшення абсолютного ризику, тим не менше, 30% зниження відносного ризику означає, що коефіцієнт

КПТ (кількість, яка потребує терапії) дорівнює 5, тобто для попередження одного летального результату лікування повинні отримати 5 пацієнтів. У базу даних цього мета-аналізу не були включені результати нещодавно проведеного дослідження порівняльної ефективності стероїдів і комбінованих антиоксидантів, що свідчать про однакову протективну дію кортикостероїдів на пацієнтів. Хоча й не виключено, що ефективність антиоксидантів у даному контексті може бути низькою, малоімовірно, щоб застосовані дози могли зумовити відмінність у показниках виживання; отримані дані стійко свідчать про протективний ефект стероїдів.

Хоча тривалість терапії та вживані дози стероїдів у клінічних дослідженнях відрізняються, найбільш достовірні з наявних даних свідчать про те, що оптимальною є наступна схема призначення преднізолону: по 40 мг/добу впродовж 4-х тижнів, з наступним зниженням дози впродовж 2-4 тижнів і подальшою відміною препарату (залежно від клінічної картини). Необхідно враховувати, що ефективність застосування стероїдів у терапії пацієнтів з алкогольним гепатитом тяжкого ступеню при таких ускладненнях, як панкреатит, шлунково-кишкові кровотечі, ниркова недостатність або активне інфекційне захворювання не оцінювалася, оскільки наявність таких ускладнень була критерієм виключення під час багатьох ранніх досліджень терапії алкогольного гепатиту.

***Коментар робочої групи:** Враховуючи, що АГ практично не буває ізольованим захворюванням. Великі дози алкоголю впливають не лише на печінку. Спровокованими є і серцево-судинна система, і шлунково-кишковий тракт, підшлункова залоза, нирки, центральна нервова система. Тому до лікування стероїдами потрібно підходити обережно.*

Важливою проблемою всіх без винятку досліджень щодо медикаментозної терапії, в тому числі і досліджень, ідентифікованих за результатами пошуку в літературних джерелах, є можливість її неефективності у термінальній стадії захворювання. Так само, як і є поріг для застосування стероїдів (наприклад, ідентифікація пацієнтів з високим ризиком летального результату при індексі ДМФ ≥ 32), може існувати і межа, після якої медикаментозна терапія, спрямована на зниження інтенсивності запального каскаду, може принести більше шкоди, ніж користі. Ця проблема вивчалася під час одного дослідження, яке показало, що при індексі ДМФ > 54 ризик летальності пацієнта при отриманні стероїдів вище, ніж при відсутності лікування. Тим не менш, правильність визначення порогового значення повинна бути підтверджена додатково.

Нещодавно розроблена прогностична модель 6-ти місячної смертності пацієнтів при прийомі ними стероїдів, заснована на обліку шести перемінних (віку, ниркової недостатності [креатинін в сироватці крові $> 1,3$ або кліренс креатиніну < 40], концентрація альбуміну, протромбіновий час, вміст білірубіну і динаміка змін вмісту білірубіну протягом 1-го тижня). Прогностична цінність моделі, у порівнянні з результатами застосування індексів ДМФ і GANS, підтверджена. Застосування моделі (електронна версія доступна на сайті www.lillemodel.com) дозволяє ідентифікувати пацієнтів, для яких інші види втручання пов'язані з підвищеним ризиком.

3. Терапія із застосуванням антицитокінів. Накопичено великий обсяг даних, що свідчать про те, що дизрегуляція синтезу цитокінів, у тому числі і фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа), а також клітин, що синтезують протизапальні цитокіни, відіграє вирішальну роль в патофізіології АГ. У зв'язку з цим проведені дослідження ряду лікарських засобів, модифікуючих імунологічну відповідь, які спрямовані на специфічні цитокіни, особливо, на ФНО-альфа.

Одним з перших досліджених препаратів був пентоксифілін – інгібітор фосфодіестерази для перорального застосування, що інгібує вироблення, крім інших цитокінів, і ФНО-альфа. В ході рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження встановлені результати застосування пентоксифіліну в терапії 101 пацієнта з клінічно підтвердженим діагнозом АГ важкого ступеню. Застосування препарату забезпечило зниження госпітальної смертності на 40%, в порівнянні з показниками у групі плацебо, переважно, за рахунок попередження розвитку гепаторенального синдрому (ГРС). ГРС був причиною 50% смертей в групі активної терапії, в порівнянні з 91,7% (загальна кількість летальних результатів - 24) у групі плацебо.

До специфічних інгібіторів ФНП, дослідження яких були проведені, відносяться інфліксимаб – моноклональні химерні антитіла до ФНП і етанерцепт – гібридний білок, що складається з ліганд-зв'язуючої ділянки рецепторів ФНП людини, з'єднаних з Fc-ділянкою імуноглобуліну людини IgG1. У перше клінічне дослідження інфліксимабу було включено 20 пацієнтів з підтвердженим результатами біопсії діагнозом алкогольного гепатиту, та значенням індексу ДМФ від 32 до 55 (розрахунок за первісною методикою Меддрей, згідно з якою підвищення ризику летального результату очікується при оцінці >93). Пацієнти були рандомізовані для прийому по 5 мг/добу інфліксимабу плюс 40 мг/добу преднізолону (n=11) або ізольованого прийому преднізолону. Достовірної відмінності міжгрупових показників загальної

смертності не виявлено, але відзначено істотне зниження прогностичних маркерів, включаючи рівень цитокінів і оцінок ДМФ в групі комбінованої терапії. Під час іншого дослідження, проведеного на базі 19 центрів у Франції, було рандомізовано 36 пацієнтів, з підтвердженим результатами біопсії діагнозом алкогольного гепатиту, і значенням індексу ДМФ ≥ 32 , для прийому преднізолону (по 40 мг/добу, протягом 4 тижнів), або преднізолону в комбінації з інфліксимабом (по 10 мг/добу в 1-й день і потім через 2 і 4 тижні після включення в дослідження). Проведення дослідження було призупинено достроково у зв'язку з високою смертністю пацієнтів у групі інфліксимабу (7 випадків) у порівнянні з показниками в групі ізолюваного застосування преднізолону (3 випадки). Чотири з 7-ми летальних результатів в групі інфліксимабу мали інфекційний етіогенез, в порівнянні з 1 випадком в групі преднізолону. Згодом дизайн дослідження і, зокрема, обраний режим дозування інфліксимабу були піддані серйозній критиці, оскільки він сприяє розвитку інфекційних ускладнень.

Ефективність етанерцепту (при введенні 6 разів протягом трьох тижнів) визначалася у ході дослідження з включенням 48 пацієнтів, які страждають на алкогольний гепатит середнього або високого ступеня тяжкості (оцінка MELD > 15); достовірного розходження показників смертності пацієнтів в період 1-го місяця при отриманні етанерцепту або плацебо не виявлено, встановлено зростання смертності пацієнтів з групи етанерцепту через 6 місяців від початку терапії.

Хоча є переконливі підстави припускати позитивний ефект терапії, спрямованої на пригнічення експресії ФНП, при алкогольному гепатиті існують і теоретичні докази мінімізації інгібування експресії ФНП, оскільки він відіграє істотну роль у регенерації клітин печінки та процесах апоптозу. Таким чином, з урахуванням несприятливих результатів найбільших з досліджень інфліксимабу і дослідження етанерцепту, застосування цих інгібіторів ФНП у формі для парентерального введення повинно бути обмежене клінічними дослідженнями. Рекомендації щодо їх терапевтичного застосування можливі тільки після отримання результатів нових досліджень. Клінічні дані результатів порівняння ефективності терапії із застосуванням стероїдів або нутритивної терапії, з результатами терапії, спрямованої на придушення експресії ФНП, відсутні.

Коментар робочої групи: Станом на 04.06.2014 р. лікарські засоби Етанерцепт та Інфліксимаб зареєстровані в Україні, але для лікування алкогольного гепатиту або його ускладнень не застосовуються, у зв'язку з

відсутністю таких показань в інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів.

4. Комбінована терапія. Хоча передбачається, що кожен з описаних видів терапії опосередкований незалежними механізмами, наявні лише обмежені порівняльні дані результатів послідовної або комбінованої терапії. В процесі одного дослідження визначалися результати застосування пентоксифіліну в терапії 29 пацієнтів з АГ високого ступеня тяжкості (індекс ДМФ > 32), у яких була відсутня відповідь на терапію із застосуванням стероїдів, свідченням чого було зниження рівня білірубіну після 1-го тижня отримання преднізолону. У порівнянні з показниками пацієнтів, яким введення преднізолону продовжувалось всупереч відсутності поліпшення показників вмісту білірубіну, не відзначено підвищення виживаності в 2-х місячній період, що стало аргументом проти двохетапної терапії з раннім переведенням пацієнтів на пентоксифілін. У декількох ранніх дослідженнях визначалася ефективність поєднання анаболічних стероїдів з нутритивним втручанням (на підставі припущення, що обидва види втручання опосередковані одним механізмом, корекцією білково-калорійної недостатності).

Дані одного пошукового дослідження ролі стероїдів у поєднанні з ентеральним харчуванням, проведеного з включенням 13 пацієнтів, які страждають на АГ важкого ступеня, свідчать про зниження загальної смертності на 15%, можливо, зумовленого очікуваною дією терапії. Поява нових видів терапії змушує переглянути оцінку співвідношення користь/ризик медикаментозного лікування. Висловлюються припущення про можливість застосування менш токсичних препаратів при більш низькій ступеня тяжкості захворювання. На жаль, достовірна ефективність цих нових видів терапії, а також порогові показники, які є показаннями до їх проведення, ще не встановлені.

5. Інші види терапії.

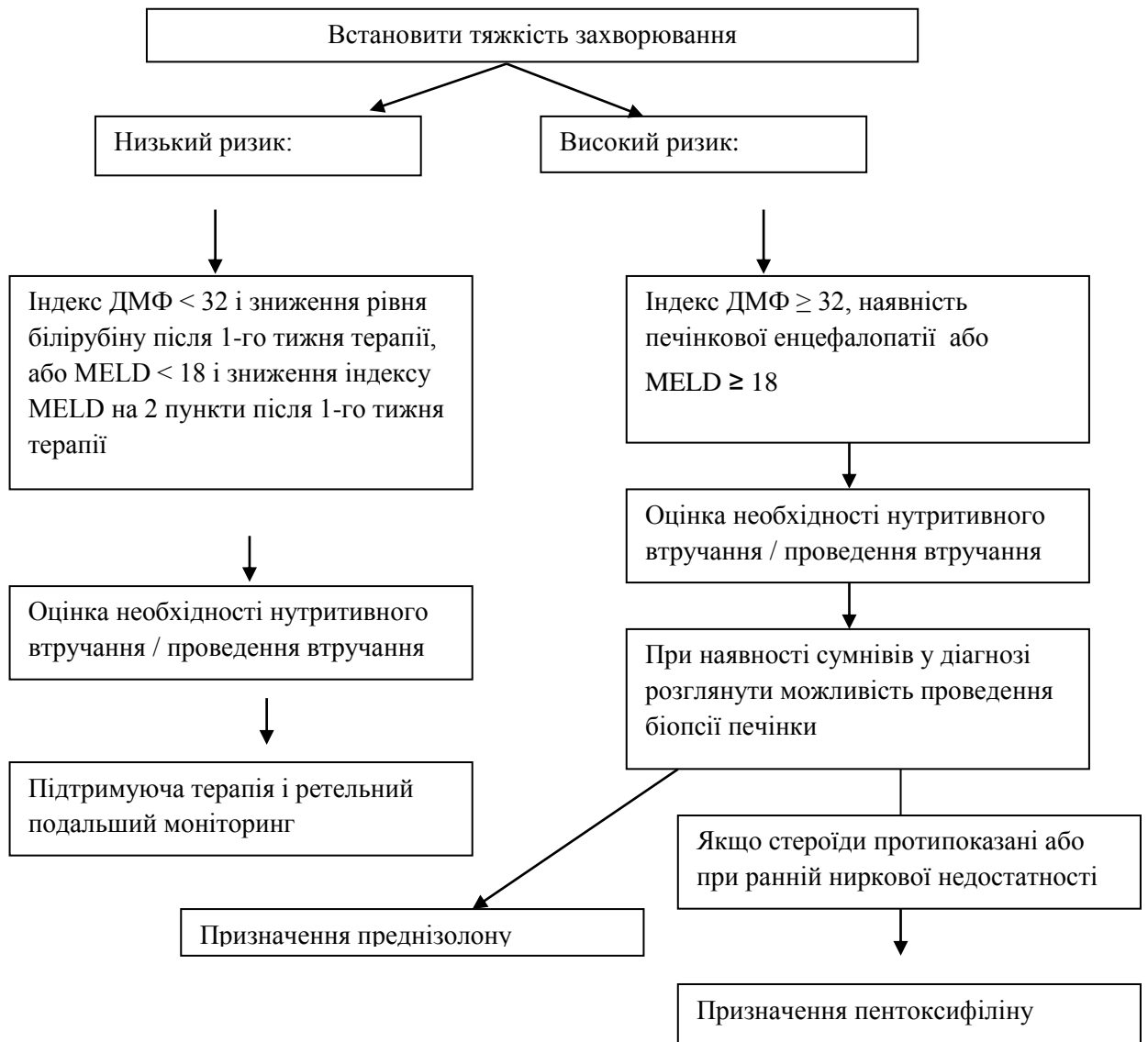
Проведено дослідження багатьох інших видів терапевтичного втручання при алкогольному гепатиті, однак, жодне з них не дало переконливих свідчень сприятливого впливу, в тому числі і дослідження результатів застосування антиоксидантів (вітаміну Е, силімарину, комбінованих антиоксидантів), протифібротичних препаратів (колхіцину), препаратів тиреостатичної дії (пропілтіоурацилу [ПТУ]), стимуляторів регенерації печінки (інсуліну, глюкагону), анаболічних стероїдів (оксандролону і тестостерону), а також блокаторів кальцієвих каналів (амлодипін), поліненасиченого лецитину, а також допоміжних препаратів або засобів альтернативної медицини. Крім

медикаментозних методів лікування, спрямованих на усунення патофізіологічних порушень, у ряді досліджень визначалася ефективність інших видів агресивного втручання при АГ, таких, як застосування молекулярно-адсорбційної рециркуляційної системи («штучна печінка»). Хоча дані перших досліджень були багатообіцяючими, і результати лікування виявилися краще очікуваних, результати наступної серії експериментів були менш оптимістичними. В описах окремих випадків міститься інформація про результати проведення лейкоцитозферезу після несприятливого результату терапії із застосуванням стероїдів у пацієнтів, які страждають на АГ високого ступеня тяжкості. Результати вселяють надію, але для вироблення рекомендацій по належному застосуванню цього методу необхідні дані порівняльних досліджень результатів терапії в цій популяції.

Рекомендований алгоритм ведення пацієнтів, які страждають на АГ, представлений на рис.1.

Терапевтичний алгоритм ведення пацієнтів з алкогольним гепатитом

Рис.1.



Рекомендації:

8. Усім пацієнтам з алкогольним гепатитом необхідні відповідні консультації фахівців для забезпечення повної відмови від вживання алкоголю (клас 1, рівень B).

9. Необхідно визначення наявності порушень харчування (білково-калорійна недостатність) в усіх пацієнтів, які страждають алкогольним гепатитом або АХП пізньої стадії, а також дефіцитом вітамінів та мінералів. Пацієнтам із захворюванням важкого ступеня показана агресивна терапія з проведенням ентерального харчування (клас 1, рівень В).
10. Пацієнти, що страждають на алкогольний гепатит низького та середнього ступеню тяжкості, визначений як індекс ДМФ < 32 , без печінкової енцефалопатії, у випадку зниження рівня білірубіну або індексу ДМФ протягом 1-го тижня після госпіталізації вимагають ретельного моніторингу. Такі пацієнти, можливо, потребують специфічних медикаментозних втручань, або вони будуть неефективні, за винятком нутритивної підтримки і абстиненції (клас III, рівень А).
11. У випадку пацієнтів, які страждають на захворювання важкого ступеню (індекс ДМФ ≥ 32 за наявності печінкової енцефалопатії або без неї), при відсутності протипоказань до застосування кортикостероїдних препаратів, слід розглянути доцільність призначення преднізолону 4-х тижневим курсом (по 40 мг/добу протягом 28 днів, з подальшим поступовим зниженням дози протягом 2-х тижнів) (клас 1, рівень А).
12. У випадку пацієнтів, які страждають на захворювання високого ступеня тяжкості (тобто, індекс ДМФ ≥ 32), слід розглянути доцільність призначення пентоксифіліну (по 400 мг перорально по три рази на день, протягом 4-х тижнів), особливо за наявності протипоказань до застосування кортикостероїдних препаратів (клас 1, рівень В).

VII. Довгострокове ведення АГ

Терапевтичний алгоритм довгострокового ведення пацієнтів з АГ

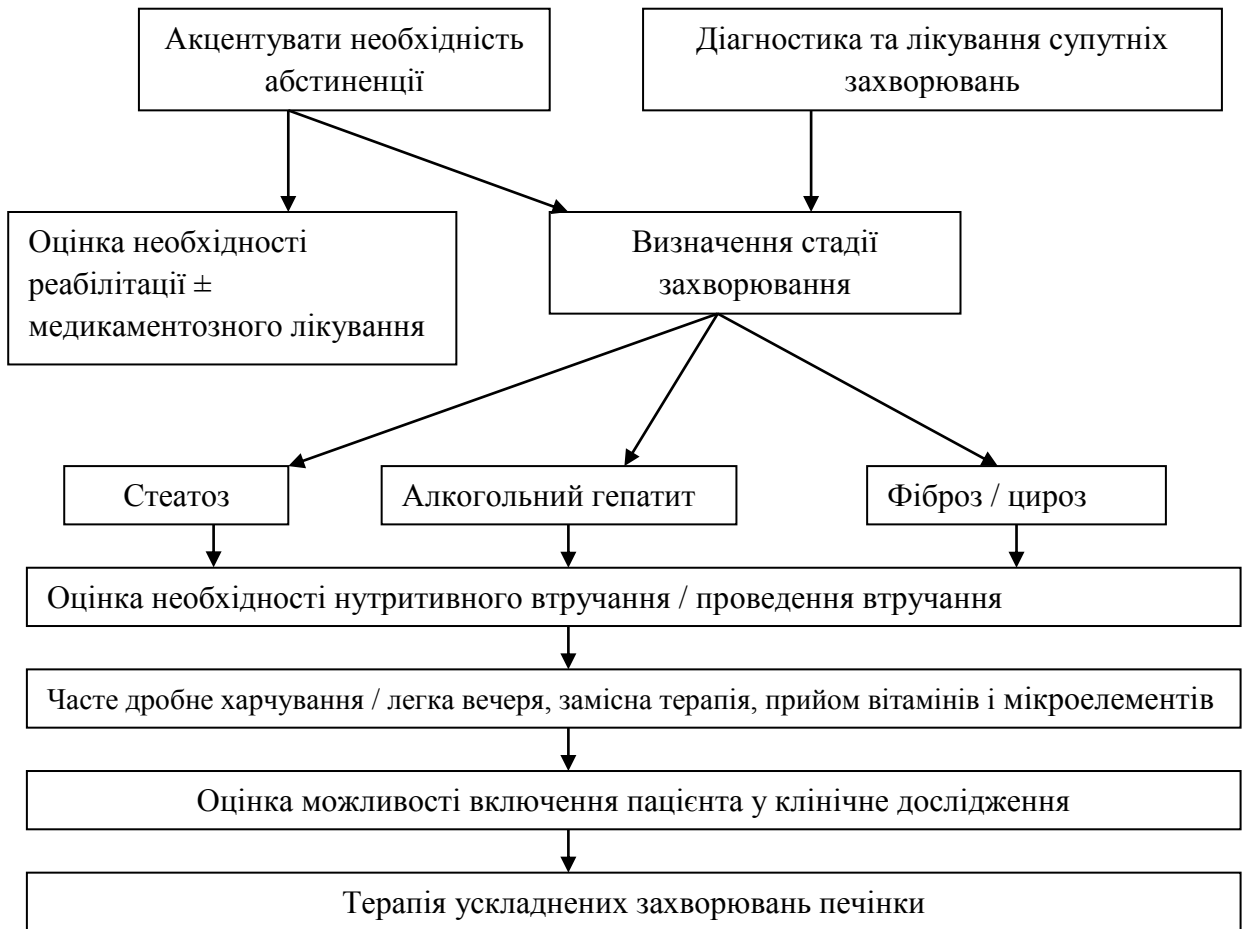


Рис.2. Рекомендований терапевтичний алгоритм довгострокового ведення пацієнтів з алкогольною хворобою печінки

1. Нутритивна терапія

Білково-калорійна недостатність часто спостерігається при АХП та асоціюється з підвищенням ризику основних ускладнень цирозу печінки (інфекції, печінкова енцефалопатія, асцит) і несприятливим результатом захворювання. Ефективність пероральної та ентеральної нутритивної терапії визначалася за результатами, в цілому, 13 досліджень (**семи рандомізованих** та шести відкритих досліджень), в які були включені пацієнти, які страждають на алкогольний цироз, при цьому тривалість втручання становила від 3-х днів до 12 місяців (огляд Stickel і співавт.). Достовірність більшості з цих досліджень обмежена внаслідок малого обсягу вибірки і коротким строком терапії. Дані одного з досліджень свідчать про те, що ентеральне харчування протягом 3–4 тижнів 35 госпіталізованих пацієнтів з алкогольним цирозом, ознаками істотного недоїдання або декомпенсації забезпечує тенденцію до підвищення виживаності ($P < 0,065$), зниження вираженості печінкової енцефалопатії,

поліпшенню показників печінкових проб і оцінки за класифікацією Чайлд-Пью, в порівнянні з показниками контрольної групи пацієнтів, які отримували стандартне харчування. Проведені довгострокові дослідження для порівняння ефективності введення в раціон пацієнтів, які страждають на хронічну печінкову енцефалопатію, однакових за вмістом азоту харчових біологічно активних добавок амінокислот з розгалуженим ланцюгом (Branched Chain Amino Acids - ВСАА) і казеїну, протягом 3-6 місяців. Отримані результати свідчать про зниження вираженості енцефалопатії, відновлення азотного балансу та нормалізацію вмісту білірубіну в сироватці крові пацієнтів, які отримували ВСАА, в порівнянні з пацієнтами, що отримували казеїн. Продемонстровано, що введення в раціон пацієнтів, які страждають на алкогольний декомпенсований цироз, харчових добавок білка (1000 ккал), знижує кількість госпіталізацій, зумовлених інфекційними ускладненнями, в період 1-го року.

Ефективність довготривалої агресивної нутритивної ентеральної або пероральної терапії при алкогольному цирозі підтверджена даними численних досліджень, які підтвердили поліпшення нутритивного статусу пацієнтів. Хоча висновок і не безперечний, але передбачається, що подібне поліпшення, можливо, сприяє запобіганню ускладнень цирозу. Сприятливим представляється багаторазовий прийом їжі протягом дня з обов'язковим поживним сніданком і легкою вечерєю, регулярне харчування підвищеної калорійності (з розрахунку 1,2 – 1,5 г/кг білка, загальна калорійність – 35 - 40 ккал/кг маси тіла). При переміжному перебігу гострого захворювання або загостреннях хронічних захворювань печінки збільшення споживання білка (1,5 г/кг маси тіла) і підвищення калорійності їжі (по 40 ккал/кг) сприяє усуненню білково-калорійної недостатності, що необхідно враховувати в терапії даної популяції.

Рекомендації:

13. Пацієнтам з алкогольним цирозом необхідно часте дробне харчування, з обов'язковою легкою вечерєю і поживним сніданком для нормалізації азотного балансу (клас 1, рівень А).

2. Медикаментозна терапія

Проведено дослідження результатів застосування ряду лікарських засобів у терапії пацієнтів, які страждають на АХП. До них відноситься і ПТУ, який, як передбачалося, знижує рівень гіперметаболізму, індукованого алкоголем. За результатами Кокрановського огляду даних 6 рандомізованих контрольованих досліджень застосування ПТУ в терапії алкогольного захворювання печінки, проведених з включенням 710 пацієнтів, які отримували ПТУ або плацебо, не виявлено поліпшення при отриманні пацієнтами ПТУ, в порівнянні з плацебо, показників загальної смертності або смертності, зумовленої захворюванням печінки, частоти ускладнень захворювання печінки, або нормалізації гістологічних показників при АБП.

Також проведені численні дослідження можливого сприятливого впливу S-аденозил L-метіоніну (SAMe), попередника глутатіону. Даними одного дослідження продемонстровано достовірне підвищення виживаності пацієнтів, які страждають на цироз стадії А чи В, за класифікацією Чайлда-Пью, при отриманні ними SAMe, в порівнянні з показниками в групі плацебо. Всупереч переконливого теоретичного обґрунтування, а також позитивним результатам, отриманим у ряді клінічних досліджень, Кокрановський огляд опублікованих даних дев'яти рандомізованих контрольованих досліджень із включенням 434 пацієнтів, які страждають на АХП різної стадії, не підтвердив достовірного поліпшення, при отриманні пацієнтами SAMe, показників загальної смертності, смертності, зумовленої захворюваннями печінки, частоти ускладнень або випадків необхідності трансплантації печінки при АХП.

Після декількох невеликих клінічних досліджень, дані яких дозволили припустити зниження інтенсивності фіброзу, за результатами послідовно проведених біопсій печінки пацієнтів, які отримували активне лікування, проведено масштабне дослідження результатів застосування колхіцину, препарату протизапальної та антифібротичної дії в терапії алкогольного цирозу. Тим не менш, системний мета-аналіз, здійснений Кокранівською групою, даних 15 рандомізованих досліджень, проведених із включенням 1714 пацієнтів (у тому числі пацієнтів з алкогольним фіброзом, алкогольним гепатитом і / або алкогольним цирозом, а також пацієнтів з фіброзом і / або цирозом вірусної або кріптогенної етіології), не підтвердив переваг терапії за показниками загальної смертності, смертності, зумовленої захворюваннями печінки, покращення результатів печінкових проб або гістологічних показників. Крім того, відзначено підвищення ризику побічних явищ, обумовлених отриманням пацієнтами колхіцину.

Нові дані дозволяють припустити певну роль опосередкованого ФНП-альфа апоптозу при алкогольному гепатиті, і, отже, ефективність інгібуючої апоптоз терапії, спрямованої на даний цитокін. У попередніх повідомленнях міститься інформація про зниження активності цитокінів при отриманні пацієнтами талідоміду, мізопростолу, адипонектину, пробіотиків. Всупереч їх перспективності, вказані лікарські засоби не можуть бути рекомендовані в якості стандартних у терапії пацієнтів, які страждають АХП і АГ, до отримання належних свідоцтв їх ефективності.

3. Додаткові або альтернативні варіанти лікування

Проведено також і дослідження різних альтернативних варіантів терапії при АБП. Силімарин, діюча речовина у складі препаратів розторопші плямистої, як вважалося, з урахуванням його антиоксидантних властивостей, повинен забезпечувати протективну дію при АХП. Опубліковані дані шести досліджень ефективності застосування силімарину в терапії пацієнтів, які страждають на АХП, за показниками нормалізації результатів печінкових проб і поліпшення гістологічної картини. Дані одного дослідження свідчать про наявність тенденції до поліпшення виживаності, у порівнянні з результатами при

застосуванні плацебо. Кокранівський систематичний огляд і мета-аналіз опублікованих даних 13 досліджень, завданням яких було визначення ефективності силімарину при АХП і інших захворюваннях печінки, показав низьку методологічну якість більшості з досліджень. На підставі даних небагатьох досліджень, проведених на належному рівні, зроблено висновок про відсутність достовірного впливу препаратів розторопші плямистої на перебіг захворювання у пацієнтів, які страждають на алкогольну хворобу печінки.

Рекомендації:

- 14. У терапії пацієнтів, які страждають АХП, не слід застосовувати ПТУ і колхіцин; застосування препаратів SAME має бути обмежене тільки клінічними дослідженнями (клас III, рівень A).**
- 15. Застосування додаткових засобів або засобів альтернативної медицини в терапії гострого або хронічного алкоголь-асоційованого захворювання печінки, не забезпечує доведеного сприятливого впливу; такі препарати не повинні використовуватися поза контекстом клінічних досліджень (клас III, рівень A).**

Коментар робочої групи.

Важливим є адекватне дозування SAME – 800-1600 мг/добу впродовж 2-3 місяців, застосовуючи комбінацію методів введення (внутрішньовенно і перорально). Препарат повинен призначатись переважно в утрішні та денні години, враховуючи антидепресивний ефект препарату.

VIII. Трансплантація печінки при АХП

АХП – друге за частотою показання до проведення трансплантації печінки (ТП) в західних країнах. Незважаючи на це, згідно з оцінками, до 95% пацієнтів з термінальною стадією захворювання печінки, асоційованого з вживанням алкоголю, навіть не розглядалися в якості кандидатів на проведення трансплантації печінки. Це зумовлено наступним: причиною захворювання є шкідливі звички самого пацієнта, висока ймовірність рецидиву вживання алкогольних напоїв і порушення рекомендованого терапевтичного режиму, значне пошкодження інших систем організму.

Коментар робочої групи:

При алкогольному ураженні печінки трансплантація в Україні практично не проводиться. Це зумовлено тим, що пацієнти звертаються за допомогою до спеціалістів уже при тривалому зловживанні алкоголем та значних змінах у печінці а відповідно і у інших органах, важкому загальному стані. Тому, оперативне втручання та наступне тривале лікування виглядає проблематичним. Також шкідлива звичка зловживання алкоголем є дуже стійкою і існує висока ймовірність продовження вживання алкоголю пацієнтом.

Мінімальним критерієм для внесення пацієнта в список очікування на проведення ТП є 6-місячне дотримання абстиненції. Цей термін достатній для усунення хімічної залежності тканин; абстиненція пацієнтів, які нещодавно зловживали алкоголем, може забезпечити достатнє клінічне поліпшення, що усуває необхідність ТП. Однак вимога, що передбачає фіксований період абстиненції, як було продемонстровано, не є гарантією відмови від алкоголю в майбутньому пацієнтами-алкоголіками, кандидатами на ТП. Незважаючи на більш високу ступінь тяжкості алкоголь-асоційованого захворювання на момент проведення ТП, і потреби в більш тривалому перебуванні у відділеннях реанімації, з необхідністю переливання більшого обсягу препаратів крові після ТП, показники загальної виживаності пацієнтів з АХП, в цілому, можна порівняти з такими у пацієнтів з неалкогольним захворюваннями печінки.

Висока ймовірність того, що пацієнти, яким була проведена ТП у зв'язку з алкогольним захворюванням печінки, знову почнуть вживання алкоголю після трансплантації. Висловлювалося припущення, що наслідки вживання алкоголю для багатьох реципієнтів мінімальні, що обумовлено незначною кількістю і рідкістю прийому алкогольних напоїв, однак доказові дані, що підтверджують подібне припущення, відсутні. Згідно з опублікованими даними, частота рецидивів вживання алкоголю в період 3-5 років після ТП (визначеного, як вживання будь-якої кількості алкоголю після трансплантації) становить 11 - 49%. В цілому, однак, лише дуже незначна частина пацієнтів після трансплантації печінки в зв'язку з АХП відновлює вживання великих кількостей алкоголю або зловживання алкоголем. Лише мінімальна кількість пацієнтів порушує рекомендований терапевтичний режим після трансплантації, частота відторгнення трансплантата у пацієнтів з АХП порівняна з такою у пацієнтів з неалкогольними захворюваннями печінки.

Важливим питанням, що дотепер залишається відкритим, є роль ТП для пацієнтів з алкогольним гепатитом, для яких, як правило, можливість трансплантації взагалі не розглядається. Результати ретроспективного аналізу даних гістологічних досліджень експлантатів печінки свідчать про те, що наявність алкогольного гепатиту не погіршує результату при ТП. Наявність живих донорів для трансплантації та розширення критеріїв відповідності донорів для трансплантації печінки, можливо, ще більше підвищить гостроту дискусії з цього питання.

Рекомендації:

16. У випадку пацієнтів із захворюваннями печінки в термінальній стадії, асоційованими з алкогольним цирозом, можливість проведення трансплантації печінки повинна розглядатися на тих же підставах, що і пацієнтам з декомпенсованим захворюванням печінки іншої етіології, після ретельної оцінки медичної та психологічної готовності кандидата. Крім того, в оцінку має бути включено обов'язкове

визначення ймовірності дотримання пацієнтом тривалої абстиненції (клас I, рівень B).

Підтвердження: Це керівництво отримано шляхом синтезу *Практичних рекомендацій Комітету Американської Асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) та Практичних критеріїв Комітету Американської Колегії гастроентерологів.*

Члени Комітету з *Практичних рекомендацій AASLD*: Margaret C. Shuhart, M.D., M.S. (голова комітету); Gary L. Davis, M.D. (секретар); Jose Franco, M.D.; Stephen A. Harrison, M.D.; Charles D. Howell, M.D.; Simon C. Ling, MBChB, MRCP; Lawrence U. Liu, M.D.; Paul Martin, M.D.; Nancy Reau, M.D.; Bruce A. Runyon, M.D.; Jayant A. Talwalkar, M.D., MPH; John B. Wong, M.D.; Colina Yim, RN, MN.

Члени Комітету з практичних критеріїв *Американської Колегії гастроентерологів*: John Inadomi, M.D., FACP (голова комітету); Darren Baroni, M.D.; David Bernstein, M.D., FACP; William Brugge, M.D., FACP; Lin Chang, M.D.; John Cunningham, M.D., FACP; Kleanthis G. Dendrinos, M.D.; Steven Edmundowicz, M.D.; Philip M. Ginsburg, M.D.; Kelvin Hornbuckle, M.D.; Costas Kefalas, M.D., FACP; Timothy Koch, M.D., FACP; Jenifer Lehrer, M.D.; Anthony Lembo, M.D.; Tarun Mullick, M.D.; John O'Brien, M.D.; John Papp, Sr., M.D., MACP; Henry Parkman, M.D., FACP; Kumaravel S. Perumalsamy, M.D.; Ganapathy A. Prasad, M.D.; Waqar A. Qureshi, M.D., FACP; Albert Roach, Pharm.D., FACP; Richard Sampliner, M.D., MACP; Amnon Sonnenberg, M.D., MSc, FACP; John Vargo, M.D., MPH, FACP; Santhi Swaroop Vege, M.D., FACP; Marcelo Vela, M.D., FACP; Nizar Zein, M.D.; Marc J. Zuckerman, M.D., FACP.

Список літератури, представлений в прототипі адаптованої клінічної настанови

1. Eddy DM. A manual for assessing health practices and designing practice guidelines: the explicit approach. Philadelphia: American College of Physicians, 1992.
2. American Gastroenterological Association policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. *Gastroenterology* 1995;108: 925-926.
3. Methodology Manual for ACC/AHA Guideline Writing Committees :Methodologies and Policies from the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines April 2006. 2006.
4. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493-498.
5. Patrick CH. Alcohol, Culture, and Society. Durham, NC: Duke University Press; 1952.
6. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217-232.
7. Welte J, Barnes G, Wieczorek W, Tidwell MC, Parker J. Alcohol and gambling pathology among U.S. adults: prevalence, demographic patterns and comorbidity. *J Stud Alcohol* 2001;62:706-712.
8. Caetano R, Tam T, Greenfield T, Cherpitel C, Midanik L. DSM-IV alcohol dependence and drinking in the U.S. population: a risk analysis. *Ann Epidemiol* 1997;7:542-549.
9. Tam TW, Midanik LT. The effect of screening on prevalence estimates of alcohol dependence and social consequences. *J Stud Alcohol* 2000;61: 617-621.
10. Greenfield TK, Midanik LT, Rogers JD. A 10-year national trend study of alcohol consumption, 1984-1995: is the period of declining drinking over? *Am J Public Health* 2000;90:47-52.
11. Hasin D, Paykin A, Meydan J, Grant B. Withdrawal and tolerance: prognostic significance in DSM-IV alcohol dependence. *J Stud Alcohol* 2000;61:431-438.

12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
13. Chick J, Erickson CK. Conference summary: Consensus Conference on Alcohol Dependence and the Role of Pharmacotherapy in its Treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:391-402.
14. Kitchens JM. Does this patient have an alcohol problem? *JAMA* 1994; 272:1782-1787.
15. Grant BF, Harford TC, Dawson DA, Chou SP, Dufour M, Pickering RP. Prevalence of DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1992. *Alcohol Health Research World* 1992;18:243-248.
16. Alcohol use and alcohol use disorders in the United States: main findings from the 2001-2002 National Epidemiologic Survey on Alcohol Use and Related Conditions (NESARC). National Institutes of Health (U.S.); National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (U.S.); CSR, Incorporated 2006 Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
17. Yoon YH, Yi HY. Surveillance report #75: Liver Cirrhosis Mortality in the United States, 1970-2003. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2006.
18. Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002;35:868-875.
19. Pelletier S, Vaucher E, Aider R, Martin S, Perney P, Balmes JL, et al. Wine consumption is not associated with a decreased risk of alcoholic cirrhosis in heavy drinkers. *Alcohol Alcohol* 2002;37:618-621.
20. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P. Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries. *J Stud Alcohol* 1997;58: 486-494.
21. Midanik L. The validity of self-reported alcohol consumption and alcohol problems: a literature review. *Br J Addict* 1982;77:357-382.
22. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol 2004. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
23. Ezzati M, Lopez A, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray C; The Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347- 1360.
24. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37-53.
25. Mendez-Sanchez N, Meda-Valdes P, Uribe M. Alcoholic liver disease. An update. *Ann Hepatol* 2005;4:32-42.

26. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221-232.
27. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. *KeioJMed* 1999;48:184-188.
28. Lieber CS, Jones DP, Decarli LM. Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets. *J Clin Invest* 1965;44: 1009-1021.
29. Mendenhall CL. Anabolic steroid therapy as an adjunct to diet in alcoholic hepatic steatosis. *Am J Dig Dis* 1968;13:783-791.
30. Leevy CM. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1962;41:249- 276.
31. Sorensen TI, Orholm M, Bentsen KD, Hoybye G, Eghoje K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984; 2:241-244.
32. 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.
33. Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. *JAMA* 1985;254:627-630.
34. Savolainen V, Perola M, Lalu K, Penttila A, Virtanen I, Karhunen PJ. Early perivenular fibrogenesis – precirrhotic lesions among moderate alcohol consumers and chronic alcoholics. *J. Hepatol.* 1995; 23:524-531.
35. Nakano M, Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982; 83:777-785.
36. MacSween RN, Scott AR. Hepaticcirrhosis: a clinico-pathological review of 520 cases. *J Clin Pathol* 1973;26:936-942.
37. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Medline A. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:208-214.
38. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group. *Lancet* 1981;1:707-711.
39. Ishak KG, Zimmerman HJ, Ray MB. Alcoholic liver disease: pathologic, pathogenetic and clinical aspects. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:45-66.
40. Christoffersen P, Nielsen K. Histological changes in human liver biopsies from chronic alcoholics. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1972;80:557- 565.
41. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981;10:417- 441.
42. Trabut JB, Plat A, Thepot V, Fontaine H, Vallet-Pichard A, Nalpas B, et al. Influence of liver biopsy on abstinence in alcohol-dependent patients. *Alcohol* 2008;43:559-563.

43. Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. II. The long-term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971;56:515-525.
44. Bird GL, Williams R. Factors determining cirrhosis in alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 1988;10:97-105.
45. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. 3. Histological changes. *Gastroenterology* 1972;63:1026-1035.
46. Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A, Penttilä A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17:1112-1117.
47. 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.
48. Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose – response or threshold effect? *J Hepatol* 2004;41:25-30.
49. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001;96(Suppl. 1):S19-S33.
50. Bellentani S, Saccoccio 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.
51. Day CP. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? *J R Coll Physicians Lond* 2000;34:557-562.
52. 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.
53. Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. *J Stud Alcohol* 1998;59:122-124.
54. Barrio E, Tome S, Rodriguez I, Gude F, Sanchez-Leira J, Perez-Becerra E, et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:131-136.
55. Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:40S-45S.
56. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:502-507.
57. 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.

58. Leibach WK. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Prog Liver Dis* 1976;5:494-515.
59. Leibach WK. Quantitative aspects of drinking in alcoholic liver cirrhosis. In: Khanna JM, Israel Y, and Kalant H, eds. *Alcoholic Liver Pathology*. Volume Toronto. Toronto: Alcoholism and Drug Addiction Research Foundation of Ontario; 1975:118.
60. Stewart SH. Racial and ethnic differences in alcohol-associated aspartate aminotransferase and gamma-glutamyltransferase elevation. *Arch Intern Med* 2002;162: 2236-2239.
61. Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1181- 1187.
62. Wickramasinghe SN, Corridan B, Izaguirre J, Hasan R, Marjot DH. Ethnic differences in the biological consequences of alcohol abuse: a comparison between south Asian and European males. *Alcohol Alcohol* 1995;30:675-680.
63. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:635-641.
64. Leevy CM, Moroianu SA. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9: 67-81.
65. Mezey E. Dietary fat and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1998;28: 901-905.
66. IturriagaH, Bunout D, Hirsch S, Ugarte G. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. *Am J Clin Nutr* 1988;47:235-238.
67. 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.
68. Uhl GR, Liu QR, Walther D, Hess J, Naiman D. Polysubstance abuse-vulnerability genes: genome scans for association, using 1,004 subjects and 1,494 single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2001;69: 1290-1300.
69. Brown K. Alcohol hepatotoxicity: a genotypic predisposition? *Am J Gastroenterol* 1992;87:677-678.
70. Day CP, Bassendine MF. Genetic predisposition to alcoholic liver disease. *Gut* 1992;33:1444-1447.
71. Goodwin DW, Schulsinger F, Hermansen L, Guze SB, Winokur G. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28: 238-243.

72. Kaprio J, Koskenvuo M, Langinvainio H, Romanov K, Sarna S, Rose RJ. Social and genetic influences on drinking patterns of adult men: a study of 5638 Finnish twin brothers. *Alcohol Alcohol Suppl* 1987;1:373-377.
73. Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20: 1528-1533.
74. McClain CJ, Song Z, Barve SS, Hill DB, Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G497- G502.
75. Monzoni A, Masutti F, Saccoccio G, Bellentani S, Tiribelli C, Giacca M. Genetic determinants of ethanol-induced liver damage. *Mol Med* 2001; 7:255-262.
76. Degos F. Hepatitis C and alcohol. *J Hepatol* 1999;31(Suppl. 1):113-118.
77. Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, et al. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004;39:826-834.
78. Befrits R, Hedman M, Blomquist L, Allander T, Grillner L, Kinnman N, et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1113-1118.
79. 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.
80. Levitsky J, Mailliard ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24:233-247.
81. Grant BF. Barriers to alcoholism treatment: reasons for not seeking treatment in a general population sample. *J Stud Alcohol* 1997; 58:365-371.
82. Eckardt MJ, Rawlings RR, Martin PR. Biological correlates and detection of alcohol abuse and alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1986;10:135-144.
83. McQuade WH, Levy SM, Yanek LR, Davis SW, Liepman MR. Detecting symptoms of alcohol abuse in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000;9:814-821.
84. D'Amico EJ, Paddock SM, Burnam A, Kung FY. Identification of and guidance for problem drinking by general medical providers: results from a national survey. *Med Care* 2005;43:229-236.
85. Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001;38:652-664.
86. Umbrecht-Schneiter A, Santora P, Moore RD. Alcohol abuse: comparison of two methods for assessing its prevalence and associated morbidity in hospitalized patients. *AmJ Med* 1991;91: 110-118.

87. Moore RD, Bone LR, Geller G, Mamon JA, Stokes EJ, Levine DM. Prevalence, detection, and treatment of alcoholism in hospitalized patients. *JAMA* 1989;261:403-407.
88. Prytz H, Melin T. Identification of alcoholic liver disease or hidden alcohol abuse in patients with elevated liver enzymes. *J Intern Med* 1993; 233:21-26.
89. Girela E, Villanueva E, Hernandez-Cueto C, Luna JD. Comparison of the CAGE questionnaire versus some biochemical markers in the diagnosis of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1994;29:337-343.
90. Levine J. The relative value of consultation, questionnaires and laboratory investigation in the identification of excessive alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 1990;25:539-553.
91. Helander A, Eriksson CJ. Laboratory tests for acute alcohol consumption: results of the WHO/ISBRA Study on State and Trait Markers of Alcohol Use and Dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1070-1077.
92. Aalto M, Seppä K. Use of laboratory markers and the audit questionnaire by primary care physicians to detect alcohol abuse by patients. *Alcohol Alcohol* 2005;40:520-523.
93. Soderstrom CA, Smith GS, Kufera JA, Dischinger PC, Hebel JR, McDuff DR, et al. The accuracy of the CAGE, the Brief Michigan Alcoholism Screening Test, and the Alcohol Use Disorders Identification Test in screening trauma center patients for alcoholism. *J Trauma* 1997;43:962- 969.
94. Skinner HA, Sheu WJ. Reliability of alcohol use indices. The Lifetime Drinking History and the MAST. *J Stud Alcohol* 1982;43:1157-1170.
95. Aertgeerts B, Buntinx F, Kester A. The value of the CAGE in screening for alcohol abuse and alcohol dependence in general clinical populations: a diagnostic meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2004;57:30-39.
96. Bataille V, Ruidavets JB, Arveiler D, Amouyel P, Ducimetiere P, Perret B, et al. Joint use of clinical parameters, biological markers and CAGE questionnaire for the identification of heavy drinkers in a large population-based sample. *Alcohol Alcohol* 2003;38:121-127.
97. 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-II. *Addiction* 1993;88:791-804.
98. Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000;160:1977- 1989.
99. MacKenzie D, Langa A, Brown TM. Identifying hazardous or harmful alcohol use in medical admissions: a comparison of audit, cage and brief mast. *Alcohol*

- Alcohol 1996;31:591-599.
100. Bradley KA, Bush KR, McDonell MB, Malone T, Fihn SD. Screening for problem drinking: Comparison of CAGE and AUDIT. *J Gen Intern Med* 1998;13:379-388.
 101. SteinbauerJR, Cantor SB, Holzer CE III, Volk RJ. Ethnic and sex bias in primary care screening tests for alcohol use disorders. *Ann Intern Med* 1998;129: 353-362.
 102. Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2005.
 103. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening and behavioral counselling interventions in primary care to reduce alcohol misuse. Recommendation Statement. 2004.
 104. Au DH, Kivlahan DR, Bryson CL, Blough D, Bradley KA. Alcohol screening scores and risk of hospitalizations for GI conditions in men. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:443-451.
 105. Yersin B, Nicolet JF, Dercrey H, Burnier M, van Melle G, Pecoud A. Screening for excessive alcohol drinking. Comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume. *Arch Intern Med* 1995;155: 1907-1911.
 106. Conigrave KM, Degenhardt LJ, Whitfield JB, SaundersJB, HelanderA, TabakoffB. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ ISBRA collaborative project. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:332-339.
 107. Sillanaukee P, Massot N, Jousilahti P, Vartiainen E, Sundvall J, Olsson U, et al. Dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population. *Am J Epidemiol* 2000;152:747-751.
 108. Alte D, Luedemann J, Rose HJ, John U. Laboratory markers carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume are not useful as screening tools for high-risk drinking in the general population: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28: 931-940.
 109. Reynaud M, Schellenberg F, Loisequx-Meunier MN, Schwan R, Mara- deix B, Planche F, et al. Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydrate-deficient transferrin (CDT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV). *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1414-1419.
 110. Poynard T, Zourabichvili O, Hilpert G, Naveau S, Poitrine A, Benatar C, et al. Prognostic value of total serum bilirubin/gamma-glutamyl transpeptidase ratio in cirrhotic patients. *Hepatology* 1984;4:324-327.
 111. Naveau S, Poynard T, AbellaA, Pignon JP, PoitrineA, Agostini H, et al.

- Prognostic value of serum fibronectin concentration in alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1985;5:819-823.
112. Chen J, Conigrave KM, Macaskill P, Whitfield JB, Irwig L. Combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase to increase diagnostic accuracy for problem drinking. *Alcohol Alcohol* 2003; 38:574-582.
 113. Hannuksela ML, Liisanantti MK, Nissinen AE, Savolainen MJ. Biochemical markers of alcoholism. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:9 53-961.
 114. Hartmann S, Aradottir S, Graf M, Wiesbeck G, Lesch O, Ramskogler K, et al. Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker: comparison with gamma-glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin. *Addict Biol* 2007;12:81-84.
 115. Bortolotti F, De Paoli G, Tagliaro F. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as a marker of alcohol abuse: a critical review of the literature 2001-2005. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006;841: 96-109.
 116. Wurst FM, Alling C, Aradottir S, Pragst F, Allen JP, Weinmann W, et al. Emerging biomarkers: new directions and clinical applications. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29:465-473.
 117. Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann 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.
 118. Anttila P, Jarvi K, Latvala J, Romppanen J, Punnonen K, Niemela O. Biomarkers of alcohol consumption in patients classified according to the degree of liver disease severity. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:141-151.
 119. Center for Substance Abuse Treatment. The Role of Biomarkers in the Treatment of Alcohol Use Disorders. Substance Abuse Treatment Advisory. Volume 5, Issue4, September2006. Accessed online at: http://www.kap.samhsa.gov/products/manuals/advisory/pdfs/0609_biomarkers.pdf.
 120. Menon KV, Gores GJ, Shah VH. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1021-1029.
 121. Nalpas B, Vassault A, Charpin S, Lacour B, Berthelot P. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986;6: 608-614.
 122. Uchida T, Kao H, Quispe-Sjogren M, Peters RL. Alcoholic foamy degeneration—a pattern of acute alcoholic injury of the liver. *Gastroenterology* 1983;84:683-692.
 123. Nanji AA, French SW, Mendenhall CL. Serum aspartate aminotransferase to

- alanine aminotransferase ratio in human and experimental alcoholic liver disease: relationship to histologic changes. *Enzyme* 1989;41:112-115.
124. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835-838.
125. Niemela O. Biomarkers in alcoholism. *Clin Chim Acta* 2007;377:39-49.
126. 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.
127. de Bruyn G, Graviss EA. Asystematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. *BMC Med Inform Decis Mak* 2001;1:6.
128. Leung NW, Farrant P, Peters TJ. Liver volume measurement by ultrasonography in normal subjects and alcoholic patients. *J Hepatol* 1986;2: 157-164.
129. Hamberg KJ, Carstensen B, Sorensen TI, Eghoje K. Accuracy of clinical diagnosis of cirrhosis among alcohol-abusing men. *J Clin Epidemiol* 1996;49: 1295-1301.
130. Cozzolino G, Francica G, Lonardo A, Cerini R, Cacciatore L. Variability of the clinical and laboratory aspects in the presentation of chronic liver diseases in relation to their etiology. Analysis of a case study and review of the literature [in Italian]. *Minerva Med* 1985;76:753-760.
131. Orrego H, Israel Y, Blake JE, Medline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology*. - 1983; 3:896-905.
132. Espinoza P, Ducot B, Pelletier G, Attali P, Buffet C, David B, et al. Inter observer agreement in the physical diagnosis of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1987;32:244-247.
133. Goldstein LI. Enlarged, tortuous arteries and hepatic bruit. *JAMA* 1968; 206:2518-2520.
134. Han SH, Rice S, Cohen SM, Reynolds TB, Fong TL. Duplex doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:573-577.
135. Sherman HI, Hardison JE. The importance of a coexistent hepatic rub and bruit. A clue to the diagnosis of cancer in the liver. *JAMA* 1979;241: 1495.
136. Zoneraich S, Zoneraich O. Diagnostic significance of abdominal arterial murmurs in liver and pancreatic disease. A phonoarteriographic study. *Angiology* 1971; 22:197-205.
137. Naylor CD. The rational clinical examination. Physical examination of the liver. *JAMA* 1994;271:1859-1865.

138. Klatsky AL, Chartier D, Udaltsova N, Gronningen S, Brar S, Friedman GD, et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96:346-351.
139. Lazarevic AM, Nakatani S, Neskovic AN, Marinkovic J, Yasumura Y, Stojicic D, et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1599-1606.
140. Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, Ahmed S, Mantle D, Mullatti N, et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol* 2001;8:677-687.
141. Estruch R, Nicolas JM, Villegas E, Junque A, Urbano-Marquez A. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol* 1993;28: 543-550.
142. Anderson P, Cremona A, Paton A, Turner C, Wallace P. The risk of alcohol. *Addiction* 1993;88:1493-1508.
143. Schiano TD, Bodian C, Schwartz ME, Glajchen N, Min AD. Accuracy and significance of computed tomographic scan assessment of hepatic volume in patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2000;69: 545-550.
144. Bird GL. Investigation of alcoholic liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1993;7:663-682.
145. Vilgrain V. Ultrasound of diffuse liver disease and portal hypertension. *Eur Radiol* 2001;11: 1563-1577.
146. Okazaki H, Ito K, Fujita T, Koike S, Takano K, Matsunaga N. Discrimination of alcoholic from virus-induced cirrhosis on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1677-1681.
147. Awaya H, Mitchell DG, Kamishima T, Holland G, Ito K, Matsumoto T. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio. *Radiology* 2002; 224:769- 774.
148. Levin DM, Baker AL, Riddell RH, Rochman H, Boyer JL. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med* 1979;66:429-434.
149. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14:543-548.
150. Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:303-313.
151. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996; 110:1847- 1853.
152. Nissenbaum M, Chedid A, Mendenhall C, Gartside P. Prognostic significance

- of cholestatic alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #119. *Dig Dis Sci* 1990;35:891-896.
153. Chedid A, Mendenhall CL, Tosch T, Chen T, Rabin L, Garcia-Pont P, et al. Significance of megamitochondria in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1986;90:1858-1864.
 154. Tanaka T, Yabusako T, Yamashita T, Kondo K, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Contribution of hepatitis C virus to the progression of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24: 112S—116S.
 155. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95:1056-1062.
 156. Mathurin P, Poynard T, Ramond MJ, Degolt C. Interet de la biopsie hepaticque pour la selection des sujets suspects d'hepatite alcoolique aigue [Abstract]. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:A231.
 157. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75:193-199.
 158. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110: 685-690.
 159. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363-1366
 160. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-470.
 161. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Mc Avoy 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.
 162. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002;2:2.
 163. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004;40:897-903.
 164. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42: 700-706.
 165. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Vasilieva L

- Archimandritis AJ. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:4020-4025.
166. 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.
167. Rincon D, Lo IO, Ripoll C, Gomez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:841-848.
168. Mookerjee RP, Malaki M, Davies NA, Hodges SJ, Dalton RN, Turner C, et al. Increasing dimethyl arginine levels are associated with adverse clinical outcome in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2007;45:62-71.
169. Sougioultzis S, Dalakas E, Hayes PC, Plevris JN. Alcoholic hepatitis: from pathogenesis to treatment. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1337- 1346.
170. Lieber CS. New concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatments. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:60-65.
171. 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.
172. Borowsky SA, Strome S, Lott E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics. *Gastroenterology* 1981;80:1405-1409.
173. Brunt PW, Kew MC, Scheuer PJ, Sherlock S. Studies in alcoholic liver disease in Britain. I. Clinical and pathological patterns related to natural history. *Gut* 1974;15:52-58.
174. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Feu F, Caballeria J, Groszmann RJ, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1284-1289.
175. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986; 2:33-42.
176. Powell WJ Jr, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968;44:406- 420.
177. Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-98.
178. Kelly JP, Kaufman DW, Koff RS, Laszlo A, Wiholm BE, Shapiro S. Alcohol consumption and the risk of major upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1058-1064.

179. Mackie J, Groves K, Hoyle A, Garcia C, Garcia R, Gunson B, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418-427.
180. Miguet M, Monnet E, Vanlemmens C, Gache P, Messner M, Hruskovsky S, et al. Predictive factors of alcohol relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:845-851.
181. Miller WR, Walters ST, Bennett ME. How effective is alcoholism treatment in the United States? *J Stud Alcohol* 2001;62:211-220.
182. Pharmacotherapy for alcohol dependence. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 3, January 1999. Agency for Health Care Policy and Research. Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/alcosumm.htm>
183. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001867.
184. Palmer AJ, Neeser K, Weiss C, Brandt A, Comte S, Fox M. The long term cost-effectiveness of improving alcohol abstinence with adjuvant acamprosate. *Alcohol Alcohol* 2000;35:478-492.
185. Mason BJ. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2103-2115.
186. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003-2017.
187. 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.
188. Galambos JT. Alcoholic hepatitis: its therapy and prognosis. *Prog Liver Dis* 1972;4:567-588.
189. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *AmJ Gastroenterol* 1991;86:210-216.
190. Saunders JB, Davis M, Williams R. Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? *BrMedJ (Clin Res Ed)* 1981;282:1140-1143.
191. Kondili LA, Taliani G, Cerga G, Tosti ME, Babameto A, Resuli B. Correlation of alcohol consumption with liver histological features in non-cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:155-159.
192. Pendery ML, Maltzman IM, West LJ. Controlled drinking by alcoholics? *New*

- findings and a reevaluation of a major affirmative study. *Science* 1982; 217:169-175.
193. Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11:340-348.
 194. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984; 76:211-222.
 195. Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. *Hepatology* 1994;19:518-533.
 196. Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985;1:141-151.
 197. 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.
 198. Foody W, Heuman DD, Mihas AA, Schubert ML. Nutritional therapy for alcoholic hepatitis: new life for an old idea. *Gastroenterology* 2001; 120:1053-1054.
 199. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25:285-294.
 200. Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Yousfi A, Michel H, et al. Corticoid therapy in the treatment of acute alcoholic hepatitis. Results of a meta-analysis [in French]. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15: 223-228.
 201. Reynolds TB, Benhamou JP, Blake J, Naccarato R, Orrego H. Treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Int* 1989; 2:208-216.
 202. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113:299-307.
 203. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37: 113-118.
 204. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud 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.

205. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. *J Health Serv Res Policy* 2002;7:51-61.
206. Sutton AJ, Higgins JP. Recent developments in meta-analysis. *Stat Med* 2008;27:625-650.
207. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-487.
208. 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.
209. O'Shea R, Mc Cullough AJ. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006;44:633-636.
210. Uribe M, Schalm SW, Summerskill WH, Go VL. Oral prednisone for chronic active liver disease: dose responses and bioavailability studies. *Gut* 1978;19:1131-1135.
211. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:635-641.
212. 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.
213. 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.
214. Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, Wiesner RH, Gores GJ, Peine CJ, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:255-260.

215. 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 controlled pilot study. *J Hepatol* 2002; 37:448-455.
216. 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.
217. Mookerjee RP, Tilg H, Williams R, Jalan R. Infliximab and alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;40:499-500.
218. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of Entanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135:1953-1960.
219. Schwabe RF, Brenner DA. Mechanisms of liver injury. I. TNF-alpha-induced liver injury: role of IKK, JNK, and ROS pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G 583-G589.
220. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thevenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008; 48:465- 470
221. Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, Slaker DP, Simon D, Galambos JT. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 1991;86: 1200-1208.
222. Alvarez MA, Cabre E, Lorenzo-Zuniga V, Montoliu S, Planas R, Gassull MA. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1375-1380.
223. Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:453-459.
224. O'Shea RS, McCullough AJ. Treatment of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2005;9: 103-134.

225. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38:24-31.
226. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I. MARS dialysis in decompensated alcoholic liver disease: a single-center experience. *Liver Transpl* 2007;13:1189-1192.
227. Tsuji Y, Kumashiro R, Ishii K, Arinaga T, Sakamoto Y, Tanabe R, et al. Severe alcoholic hepatitis successfully treated by leukocytapheresis: a case report. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:26S-31S.
228. Okubo K, Yoshizawa K, Okiyama W, Kontani K, Muto H, Umemura T, et al. Severe alcoholic hepatitis with extremely high neutrophil count successfully treated by granulocytapheresis. *Intern Med* 2006;45:155-158.
229. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:357-373.
230. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol* 1990;11:92-101.
231. Hirsch S, Bunout D, de laMP, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:119-124.
232. Smith J, Horowitz J, Henderson JM, Heymsfield S. Enteral hyperalimentation in undernourished patients with cirrhosis and ascites. *Am J Clin Nutr* 1982;35:56-72.
233. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102:200-205.
234. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support-the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2:345-349.

235. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ* 1989; 299: 1202-1203.
236. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol* 1993;17: 377-383.
237. Mezey E. Commentary on the hypermetabolic state and the role of oxygen in alcohol-induced liver injury. *Recent Dev Alcohol* 1984; 2:135- 141.
238. 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.
239. Rambaldi A, Gluud C. Propylthiouracil for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002800.
240. Lieber CS. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1183S-1187S.
241. Mato JM, Camara J, Fernandez de PJ, Caballeria L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30:1081-1089.
242. Martinez-Chantar ML, Garcia-Trevijano ER, Latasa MU, Perez-Mato I, Sanchez del Pino MM, Corrales FJ, et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1177S-1182S.
243. Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002235.
244. Kershenobich D, Uribe M, Suarez GI, Mata JM, Perez-Tamayo R, Rojkind M. Treatment of cirrhosis with colchicine. A double-blind randomized trial. *Gastroenterology* 1979; 77:532-536.
245. Morgan TR, Weiss DG, Nemchausky B, Schiff ER, Anand B, Simon F, et al. Colchicine treatment of alcoholic cirrhosis: a randomized, placebo controlled clinical trial of patient survival. *Gastroenterology* 2005;128: 882-890.

246. Rambaldi A, Gluud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002148.
247. Day CP. Apoptosis in alcoholic hepatitis: a novel therapeutic target? *J Hepatol* 2001;34:330-333.
248. Austin AS, Mahida YR, Clarke D, Ryder SD, Freeman JG. A pilot study to investigate the use of oxpentifylline (pentoxifylline) and thalidomide in portal hypertension secondary to alcoholic cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:79-88.
249. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96:1723-1732.
250. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37:343-350.
251. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005;39: 540-543.
252. Mullen KD, Dasarathy S. Potential new therapies for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 1998;2: 851-881.
253. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989;9: 105-113.
254. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinto G, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2583-2591.
255. Burra P, Lucey MR. Liver transplantation in alcoholic patients. *Transpl Int* 2005; 18:491-498.
256. O'Grady JG. Liver transplantation alcohol related liver disease: (deliberately)

- stirring a hornet's nest! *Gut* 2006; 55:1529-1531.
257. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keefe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Transplantation* 1998;66: 956-962.
 258. Perney P, Bismuth M, Sigaud H, Picot MC, Jacquet E, Puche P, et al. Are preoperative patterns of alcohol consumption predictive of relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease? *Transpl Int* 2005;18: 1292-1297.
 259. Bellamy CO, DiMartini AM, Ruppert K, Jain A, Dodson F, Torbenson M, et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: long term follow-up and impact of disease recurrence. *Transplantation* 2001; 72:619-626.
 260. Zetterman RK. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9: 171-181.
 261. Newton SE. Recidivism and return to work posttransplant. Recipients with substance abuse histories. *J Subst Abuse Treat* 1999; 17:103-108.
 262. Mathurin P. Is alcoholic hepatitis an indication for transplantation? Current management and outcomes. *Liver Transpl* 2005;11: S21-S24.
 263. Turner C. How much alcohol is in a 'standard drink'? An analysis of 125 studies. *Br J Addict* 1990; 85:1171-1175.
 264. Brick J. Standardization of alcohol calculations in research. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30: 1276-1287.
 265. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252:1905-1907.
 266. Porter HP, Simon FR, Pope CE, Volwiler W, Fenster LF. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. *N Engl J Med* 1971;284: 1350-1355.
 267. Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:311-321.
 268. Campra JL, Hamlin EM Jr, Kirshbaum RJ, Olivier M, Redeker AG, Reynolds TB.

- Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial. *Ann Intern Med* 1973; 79:625-631.
269. Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, Phillips MM, Fessel JM, Conn HO. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. *Am J Dig Dis* 1977;22: 477-484.
270. Lesesne HR, Bozyski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology* 1978; 74:169-173.
271. Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, Makopour H, Iber FL. A controlled trial of 6-methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. With a note on published results in encephalopathic patients. *Am J Gastroenterol* 1978;69:443-449.
272. Depew W, Boyer T, Omata M, Redeker A, Reynolds T. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 1980;78:524-529.
273. TheodossiA, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982; 23:75-79.
274. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff 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.
275. Bories P, Guedj JY, Mirouze D, Yousfi A, Michel H. Treatment of acute alcoholic hepatitis with prednisolone. 45 patients [in French]. *Presse Med* 1987; 16:769-772.
276. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326:507-512.

Список літератури, що була використана у процесі адаптації

1. Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки / Под ред. Н.Б. Губергриц, Н.В. Харченко. – К.: Новый друк, 2009. – 180 с.
2. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - №6. – С. 4-9.
3. Бохан Н.А., Семке В.Я. Коморбидность в наркологии. – Томск: Узд-во Томского гос. ун-та, 2009. – 498с.
4. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 602с.
5. Маевская М.В. Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия / Маевская М.В. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатологии и колопроктологии. – 2013. – Т. 23, №6. – С. 43-48.
6. Подымова С.Д. Механизмы алкогольных повреждений печени и их коррекция эссенциальными фосфолипидами // Фарматека. – 2005. – №14. – С. 25-31.
7. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. – 2002. – Т. 12, №2. – С. 6-15.
8. Burra P. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR / Burra P., Senzolo M., Adam R., Delvart V., Karam V., Germani G., Neuberger J. // Am. J. Transplant. – 2010. – Vol. 10. – P. 138-148.
9. Rehm J. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis / Rehm J., Taylor B., Mohapatra S., Irving Baliunas D., Patra J., Roerecke M. // Drug Alcohol. Rev. – 2010. – Vol. 29. – P. 437-445.

