

Новое руководство Американской коллегии гастроэнтерологов по алкогольной болезни печени: в центре внимания – гепатит

С.И.Пиманов[✉], Е.В.Макаренко, О.И.Солодовникова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». 210023, Республика Беларусь, Витебск, пр. Фрунзе, д. 27

[✉]PimanovS@tut.by

Авторы руководства определяют злоупотребление алкоголем как его прием в количестве, превышающем 42 г в день для мужчин и 28 г для женщин. При употреблении таких доз алкоголя дольше 5 лет имеется повышенный риск возникновения алкогольной болезни печени. Считается, что алкогольный гепатит (АГ) наслаивается на любую стадию болезни печени, т.е. на существующий алкогольный стеатоз с фиброзом или цирроз печени. Клинический диагноз АГ устанавливается в случае быстрого развития или усиления желтухи и появлением осложнений, обусловленных поражением печени, причем общий билирубин в сыворотке крови составляет более 51,3 мкмоль/л; уровни сывороточной аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы превышают верхний предел нормы более чем в 1,5 раза и выше, но их величина не более 400 U/L, коэффициент отношения аспартатаминотрансферазы к аланинаминотрансферазе более 1,5; имеются документированные данные о неумеренном употреблении алкоголя, а симптоматика появилась ранее 8 нед от начала этого эпизода злоупотребления алкоголем. Следует исключить другие заболевания печени. При тяжелом АГ лечение с доказанной эффективностью включает полноценное питание и применение глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, алкогольный гепатит, стеатоз печени, фиброз печени, цирроз печени, лечение алкогольного гепатита, злоупотребление алкоголем, стеатогепатит.

Для цитирования: Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Солодовникова О.И. Новое руководство Американской коллегии гастроэнтерологов по алкогольной болезни печени: в центре внимания – гепатит. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 58–66. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.58-66

Review

The new guideline of the American college of gastroenterologists on alcoholic liver disease: the hepatitis is in the spotlight

S.I.Pimanov[✉], E.V.Makarenko, O.I.Solodovnikova

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. 210023, Republic of Belarus, Vitebsk, pr. Frunze, d. 27

[✉]PimanovS@tut.by

Abstract

Authors of the guideline have defined the heavy alcohol-use or alcohol-use disorder as consumption of more than 42 g of alcohol per day in males and more than 28 g of alcohol per day in females. These doses during 5 years should be counseled that they are at increased risk for alcoholic liver disease. It is believed that alcoholic hepatitis is layered on any stage of liver disease, i.e. on existing alcoholic steatosis with fibrosis or on cirrhosis of the liver. Clinical diagnosis of alcoholic hepatitis is determined in a patient with rapid development or worsening of jaundice and liver-related complications, with serum total bilirubin >3 mg/dL (51.3 μmol/l); alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase elevated >1.5 times the upper limit of normal but <400 U/L with the aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio >1.5; documentation of heavy alcohol use until 8 weeks prior to onset of symptoms; and exclusion of other liver diseases. Specific pharmacological therapies with proven efficacy for management of alcoholic hepatitis include nutritional supplementation and corticosteroids.

Key words: alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis, steatosis of the liver, liver fibrosis, liver cirrhosis, treatment of alcoholic hepatitis, alcohol abuse, steatohepatitis.

For citation: Pimanov S.I., Makarenko E.V., Solodovnikova O.I. The new guideline of the American college of gastroenterologists on alcoholic liver disease: the hepatitis is in the spotlight. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 58–66. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.58-66

Актуальность

Исходные позиции международных согласительных документов

Алкогольная болезнь печени (АБП) остается актуальной проблемой медицины и общества; 1/2 всех циррозов печени (ЦП) является следствием злоупотребления алкоголем. Несколько лет назад вышло в свет руководство Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG) и Американской ассоциации изучения болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) по АБП [1], а также аналогичное руководство Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) [2]. В таких согласительных документах на доказательной основе эксперты суммируют ключевые исследования, проведенные в мире, и выработывают стратегию ведения пациентов с диффузной патологией печени. В 2018 г. выпущены обновленные версии этих документов.

В руководстве ACG/AASLD указывается, что АБП включает в себя спектр заболеваний от простого стеатоза до ЦП [1]. В пояснении приводится следующая патология: простой стеатоз (жирная печень), алкогольный гепатит (АГ), хронический гепатит с фиброзом или циррозом. Эксперты EASL определили алкогольными заболеваниями печени такие, как стеатоз, алкогольный стеатогепатит, прогрессирующий фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) [2].

АБП включает заболевания печени, которые развиваются при приеме доз алкоголя, превышающих безопасные. Определение этого безопасного значения – весьма актуально для выработки как социальных, так и медицинских подходов к проблеме.

Понятие «безопасной дозы алкоголя» является во многом условным, так как зависит от индивидуального и популяционного генетического полиморфизма ферментных систем, метаболизирующих алкоголь в организме. Следствие этого положения – известный факт, что при упо-

Таблица 1. Рекомендации по ведению АБП	
Содержание рекомендации	Степень рекомендаций, уровень доказательности
Пациенты с ожирением или хроническим вирусным гепатитом С должны избегать употребления алкоголя	Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательности
Пациентам с АБП следует рекомендовать воздерживаться от курения	Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательности
Пациенты со злоупотреблением алкоголя (более 3 доз, т.е. 42 г алкоголя в день у мужчин и более 2 доз, т.е. 28 г алкоголя у женщин) в течение более 5 лет должны быть проинформированы о том, что у них повышенный риск развития АБП	Сильная рекомендация, низкий уровень доказательности
У пациентов с АБП баклофен эффективен в профилактике рецидива злоупотребления алкоголем	Условная рекомендация, низкий уровень доказательности
У пациентов с АБП краткие мотивационные вмешательства (психотерапевтические мероприятия) эффективны для снижения рецидива злоупотребления алкоголем по сравнению с отсутствием такого вмешательства	Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательности
Пациентов с тяжелым АГ следует лечить кортикостероидами, если нет противопоказаний к их применению	Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности
Результаты исследований не подтверждают целесообразность использования пентоксифиллина для пациентов с тяжелым АГ	Условная рекомендация, низкий уровень доказательности
Трансплантация печени может быть рассмотрена как возможное лечение для пациентов с высокой степенью тяжести АГ	Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности

треблении эквивалентных доз алкоголя один человек может получить АБП, а другой – нет [3]. Предел «безопасной дозы алкоголя» изменился за последние годы. Ранее было установлено, что ежедневное употребление алкоголя в дозировке более 40–80 г/сут для мужчин и 20–40 г/сут для женщин на протяжении 10–12 лет приводит к АБП, и эти значения постулировались пороговыми [4]. Еще совсем недавно опасными в плане развития АБП считали дозу 40–60 г/сут для мужчин и 20–30 г/сут для женщин [3, 5]. В руководстве ACG/AASLD по АБП (2010 г.) в качестве граничной дозы указывается 24 г/сут для мужчин и 8–16 г/сут для женщин. В руководстве ACG/AASLD/AGA (Американская гастроэнтерологическая ассоциация) по неалкогольной жировой болезни печени устанавливается та же дозировка. Американские эксперты сделали предположение, что это предельное значение допустимой дозы алкоголя в плане риска АБП, скорее всего, будет со временем снижено. В европейском руководстве по АБП граничной допустимой дозой алкоголя, превышение которой вызывает развитие ЦП, называется 24 г/сут для мужчин и 12 г/сут для женщин. В этом же руководстве эксперты EASL отметили, что безопасная доза алкоголя, если и существует, то она очень мала (меньше указанных значений), но методически весьма сложно оценить эффекты доз алкоголя менее 10–12 г/сут [1, 2].

В метаанализе G.Соггао и соавт. продемонстрировано, что умеренные дозы алкоголя (25 г в день) значительно увеличивают риск развития ЦП. Более того, относительный риск возрастает с ростом дозы алкоголя: при 50 г/сут увеличивается в 2 раза, а 100 г/сут – в 5 раз [6].

Основные положения нового американского руководства

В 2018 г. вышло в свет новое руководство ACG по АБП, подытожившее достижения последних лет и задающее мировые тренды по проблеме [7]. Несмотря на то что большинство ключевых позиций более ранних вариантов рекомендаций сохранилось, добавились новые положения (табл. 1). Кроме того, были сформулированы определения и положения по ведению пациентов с АБП (табл. 2). Авторский коллектив нового руководства полностью изменился.

Прежде всего, даны определения, касающиеся употребления алкоголя. Злоупотребление алкоголем (alcohol-use disorder) определено как потребление более 3 доз в день для мужчин и более 2 доз – для женщин. В предыдущем американском руководстве указывалось, что доза (drink) алкоголя по содержанию абсолютного этилового спирта колеблется в разных странах от 6 до 28 г, а внутри США – от 9,3 до 13,2 г [1]. В новом руководстве были приняты до-

зировки безопасного потребления алкоголя, рекомендованные Национальным институтом злоупотребления алкоголем и алкоголизма США (The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism – NIAAA) и основанным этим институтом Консорциумом АГ [8]. Одна доза определена величиной около 14 г алкоголя, что, как указано в данном документе, соответствует 12 унциям (340 г) 5% пива, или 5 унциям (142 г) 8–10% вина, или 1,5 унциям (43 г) напитков крепостью 40–45%. Следовательно, максимальная суточная доза алкоголя, не попадающая в значение «злоупотребление», составляет менее 28 г для женщин и 42 г для мужчин.

В отличие от обсуждаемого американского руководства в аналогичном документе EASL (2018 г.) стандартизированной величиной одной дозы алкоголя эксперты установили величину, равную 10 г. Допустимые граничные значения суточной дозы считаются 2 для женщин и 3 для мужчин, что составляет 20 и 30 г алкоголя соответственно [9]. Таким образом, европейские критерии злоупотребления алкоголем являются более жесткими, чем американские.

Пьянка, или выпивка (binge drinking), определены в американском руководстве как употребление более 5 доз (70 г алкоголя) для мужчин и 4 доз (56 г алкоголя) для женщин, продолжающееся больше 2 ч.

В отличие от результатов проведенных ранее исследований указывается, что режим приема алкоголя (каждый день понемногу или в один день сразу все) и тип напитка (пиво, вино, водка) с итоговым одинаковым количеством употребленного алкоголя не имеют значения в развитии ЦП.

Существует один аспект проблемы, который ранее почти не обсуждался экспертами, но весьма интересовал здравомыслящих практикующих врачей. Как известно, с одной стороны, выделяется неалкогольный стеатоз, стеатогепатит и как следствие – ЦП, а с другой – алкогольный стеатоз/стеатогепатит/ЦП. Логичный вопрос: а если у пациента с диффузной патологией печени имеется ожирение, метаболический синдром и вдобавок по значительному употреблению алкоголя он соответствует критериям АБП? Как прогрессируют стеатоз, стеатогепатит и фиброз печени в таких условиях? Фактически такой больной имеет неалкогольный + алкогольный стеатоз или стеатогепатит, но по формальным признакам соответствует АБП. В обсуждаемом руководстве впервые дается ответ на поставленный вопрос с позиций экспертов: «Ожирение является одним из наиболее важных факторов риска, определяющих риск цирроза у лиц, употребляющих алкоголь. Многочисленные субъекты, которые страдают избыточной массой тела в течение 10 лет и более, имеют двукратное повышение риска развития цирроза» [7]. Таким образом, весьма часто

Таблица 2. Ключевые понятия и положения по ведению пациентов с АБП
Содержание положений
Пациентам с чрезмерным употреблением алкоголя следует провести лабораторное исследование функции печени и УЗИ
Биопсия печени обычно не рекомендуется для диагностики алкогольной жировой болезни печени. Тем не менее данный способ и применение неинвазивных методов определения фиброза могут быть использованы для диагностики стеатогепатита и/или фиброза печени
Тест AUDIT – надежный инструмент для выявления пациентов с употреблением алкоголя и зависимостью от него
Потребление алкоголя является основным фактором, определяющим прогрессирование заболевания и его долгосрочный исход при АБП. Полное воздержание от потребления алкоголя – краеугольный камень в ведении каждого варианта АБП
В идеальном варианте лечение АБП должно осуществляться мультидисциплинарной командой, включая специалистов по наркомании
Синдром отмены алкоголя (алкогольный абстинентный синдром – ААС) должен быть стратифицирован и лечиться по протоколу в соответствии с действующими правилами
Пациентам с тяжелым ААС при АБП в качестве терапии 1-й линии следует применять бензодиазепины
Клинический диагноз АГ устанавливается в случае быстрого развития или усиления желтухи и появления осложнений, обусловленных поражением печени, при этом общий билирубин в сыворотке крови выше 3 мг/дл (более 51,3 мкмоль/л); АЛТ и АСТ превышают верхнюю границу нормы (ВГН) в 1,5 раза и более, но их величина не выше 400 УЛ, коэффициент АСТ/АЛТ > 1,5; имеются документированные данные о неумеренном употреблении алкоголя, а симптоматика появилась ранее 8 нед от начала этого эпизода злоупотребления алкоголем. Следует исключить другие заболевания печени
Пациентам с подозрением на АГ рекомендуется проводить ТЮБ печени, если требуется дифференцировать это заболевание с другой патологией печени или существует неопределенность в алкогольном анамнезе
Пациентов с тяжелым АГ предпочтительно госпитализировать для лечения
Тяжелый АГ устанавливается, если дискриминантная функция, или коэффициент Мэддрей (Maddrey's), более 32, или индекс MELD > 20
Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) при госпитализации предрасполагает к острому повреждению почек и полиорганной недостаточности, которые ассоциированы с плохим прогнозом. Врачи должны принимать соответствующие меры для предотвращения поражения почек, такие как отказ от использования нефротоксических препаратов, разумное использование диуретиков и низкий порог для начала мероприятий по увеличению объема циркулирующей крови путем инфузий раствора альбумина или солевых растворов
Инфекции часто встречаются у пациентов с АГ, и всесторонний скрининг на инфекционную патологию рекомендуется как составная часть рутинного клинического обследования этих больных. Развитие бактериальных инфекций за время госпитализации ассоциировано с плохим прогнозом
Оценка эффективности терапии кортикостероидами должна определяться через 7 дней по показателю Lille. Лечение должно быть прекращено среди неотвечивших на терапию, т.е. в случае показателя Lille > 0,45 на 7-й день лечения
Пациенты, не реагирующие на кортикостероиды, не имеющие возможности для ранней трансплантации печени, но с проявлениями полиорганной недостаточности, подлежат паллиативной терапии
Примечание. Разделы рекомендаций ACG, касающиеся трансплантации печени, в данной статье не приведены и не обсуждаются.

встречающийся в нашей действительности фенотип любителя выпивок и закусок с избыточной массой тела или ожирением и, как правило, метаболическим синдромом совершенно определенно имеет прогрессивный риск развития тяжелой диффузной патологии печени, т.е. цирроза и ГЦР. Есть одно обстоятельство, из-за которого большинство таких больных не доживают до ЦП: более ранняя смерть от инфаркта миокарда или инсульта.

Разумеется, наличие вирусного гепатита В или С также способствует прогрессированию фиброза.

Диагностика АБП

В тексте руководства ACG справедливо указывается, что злоупотребление алкоголем или зависимость от него не являются синонимами клинически значимой АБП. Можно быть пьяницей, но не иметь АБП. Всего лишь у 10–20% многопьющих пациентов появляется АГ или ЦП. Этот факт был обнаружен еще в исследовании Dionisios, проведенном в северной Италии: только у 13,5% многопьющих (по абсолютному алкоголю – более 120 г в день) имелась АБП [1, 3]. В то же время примерно 90% людей, злоупотребляющих алкоголем и считающихся здоровыми, имеют алкогольный крупнокапельный жировой стеатоз. Такой стеатоз бессимптомный, появляется через 2 нед регулярного пьянства, но исчезает после устранения алкоголя.

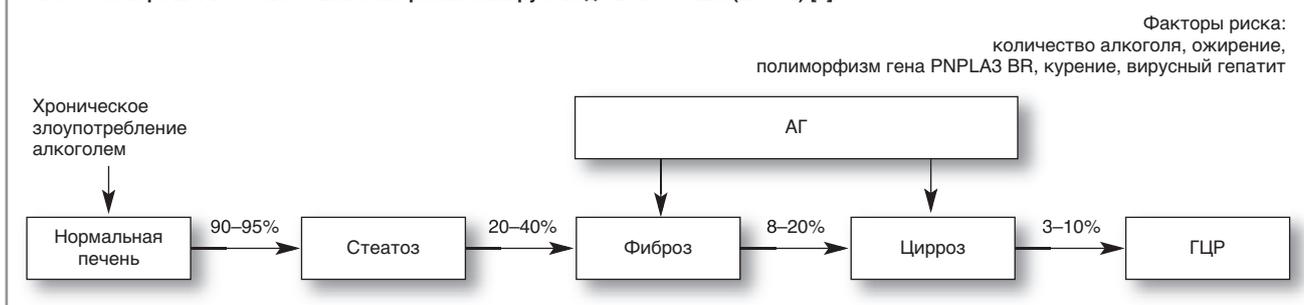
Тем не менее установление факта длительного употребления алкоголя имеет важное значение для эффективного ведения пациента. Даже если он отрицает злоупотребление алкоголем, наличие объективных маркеров этого факта позволяет врачу выстроить оптимальную линию лечения, прежде всего психотерапевтического. Отсутствие маркеров хронического злоупотребления алкоголем при наличии признаков диффузной патологии печени требует более углубленного обследования с целью поиска этиологии имеющегося заболевания.

Алгоритм диагностики АБП, описанный в американском руководстве, предполагает начинать обследование с опросника AUDIT. Если суммарное количество баллов составляет 8 и менее, рекомендуется отвергнуть этот диагноз. Учитывая менталитет части нашего населения, вряд ли стоит наивно следовать этому правилу. Как показывает наш опыт, пациенты, особенно сотрудники правоохранительных ведомств и госслужащие, могут сознательно «улучшать» ответы на «опасные» вопросы. Обычно не признаются в приеме алкоголя женщины, независимо от образования и социального статуса. При отсутствии документального подтверждения злоупотребления алкоголем формулировка диагноза поражения печени не может включать указание на алкогольную этиологию.

Как отмечено в американском руководстве, не существует специфических маркеров злоупотребления алкоголем и АБП. В то же время рекомендуется учитывать клинические и лабораторные данные, причем в распоряжении врача обычно имеются только неспецифичные косвенные методы. Лабораторными биомаркерами злоупотребления алкоголем названы следующие: превышение среднего объема эритроцита; повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) с преобладанием последней, повышение уровня сывороточной γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТП), сывороточного асалированного (углеводдефицитного) трансферрина (carbohydrate-deficient transferrin). Сочетание изменений двух последних показателей обеспечивает точность диагностики злоупотребления алкоголем 75–90%. Новым прямым маркером употребления алкоголя назван этилглюкуронид в моче, где он выявляется в течение 3–4 дней после алкогольного эксцесса. Если определять этилглюкуронид в волосах, то можно точно установить прием алкоголя в предшествующий месяц.

В связи с упоминанием ряда маркеров в руководстве требуется некоторое пояснение. Для хронического потреб-

Рис. 1. Спектр АБП в соответствии с американским руководством по АБП (2018 г.) [7].



ления алкоголя характерен макроцитоз эритроцитов: $MCV > 96 \text{ мкм}^3$ или вблизи ВГН. Фермент γ -ГТП как показатель адаптации к алкоголю (индукция биотрансформации) при повышении в сыворотке крови свидетельствует о напряженной работе гепатоцита в связи с поступлением алкоголя. Кроме того, γ -ГТП отражает наличие холестаза и цитолиза. Сывороточный уровень γ -ГТП повышен у 30–90% индивидуумов, употребляющих алкоголь. Если потребление алкоголя происходит каждый день понемногу, уровень γ -ГТП в сыворотке крови долго не повышается. Совершенно новые возможности мониторинга количественного и временного употребления алкоголя открывает определение в волосах этилглюкуронида – метаболита алкоголя, образующегося в печени. Сантиметр волоса отражает потребление алкоголя или наркотиков в течение примерно одного месяца – чем дальше от поверхности кожи головы, тем отдаленнее во времени потребление алкоголя. В то же время определение содержания в волосах этилглюкуронида является суммарным за определенный период с точностью до недели. Присутствие 7 наногرامмов этилглюкуронида в 1 г волос соответствует умеренному потреблению спиртных напитков, а более 30 нанограммов подтверждают злоупотребление. Отбеливание волос или частое их мытье может повлиять на результаты определения этилглюкуронида. Для его обнаружения в моче уже существуют коммерческие наборы.

Если количество баллов по опроснику AUDIT превышает 8, следует расценивать пациента как злоупотребляющего алкоголем.

Поэтому дальнейший алгоритм диагностики предполагает проведение лабораторного и ультразвукового исследования (УЗИ), в том числе эластографии. При наличии признаков выраженного фиброза или цирроза требуется провести эндоскопию для выявления варикоза вен пищевода и желудка, а также скрининг ГЦР.

Биопсия печени обычно не рекомендуется для диагностики АБП. Тем не менее этот способ, а также применение неинвазивных методов определения фиброза могут быть использованы для диагностики стеатогепатита и/или фиброза печени. При тяжелом состоянии пациента рекомендуется трансъюгулярная биопсия (ТЮБ).

При постановке диагноза АБП всем больным необходимо исключить вирусные гепатиты, при наличии соответствующих клинико-лабораторных данных – аутоиммунный гепатит, гемохроматоз и болезнь Коновалова–Вильсона.

Изменение содержания терминов

Обсуждаемое американское руководство зафиксировало ситуацию по изменению термина «острый АГ» и новаторское понимание спектра АБП. В последние годы в западной гепатологической литературе термин «острый АГ» исчез, он заменен на АГ [10].

В европейском руководстве приводится следующее определение АГ: «Это отдельный клинический синдром, характеризующийся недавним появлением желтухи с наличием или отсутствием других признаков декомпенсации печени

(например, асцита и/или энцефалопатии) у пациентов с продолжающимся злоупотреблением алкоголем» [9].

В американском руководстве по АБП указывается, что «АГ наслаивается на любую стадию болезни печени, т.е. на существующий алкогольный стеатоз с фиброзом или на ЦП» (рис. 1) [7]. Фактически из спектра АБП исключается стеатогепатит как звено между стеатозом и ЦП. На смену стеатогепатиту как упомянутому звену приходит «стеатоз + фиброз + АГ». Алкоголь выступает в роли модулятора воспаления. В случае гистологической верификации допускается возможность использования термина «стеатогепатит» при АБП. Это важная новая терминологическая парадигма, которая не является строго доказанной и общепринятой. Следует учитывать, что АГ – переменная составляющая, зависящая от текущего потребления алкоголя. Известный каждому клиницисту факт уменьшения или исчезновения проявлений цитолиза и воспаления в случае прекращения приема алкоголя свидетельствует, на наш взгляд, в пользу правоты новой парадигмы. В то же время возможна ситуация, когда запущенный каскад поражения печени продолжает прогрессировать, несмотря на устранение этиологического фактора в виде алкоголя. В предыдущих американских рекомендациях по АБП (2010 г.) на основании достаточно давних исследований указывается, что у 5–15% таких пациентов, прекративших употребление алкоголя, процесс прогрессирования поражения печени оказывается необратимым, и у них развиваются фиброз и цирроз [1]. Возможно, эти больные имели не только АБП, но также неалкогольный стеатогепатит.

По мнению экспертов руководства: «Тяжелый АГ почти в 80% случаев наслаивается на ЦП. При продолжительном чрезмерном употреблении алкоголя примерно 1/3 пациентов со стеатозом имеют гистологически доказанное воспаление (которое иногда называется стеатогепатитом). Алкогольный стеатогепатит – термин, иногда используемый для описания гистологической картины при АГ, диагностируется у пациентов с ожирением печени, когда воспаление печени/повреждение или фиброз обнаруживаются при биопсии печени. К сожалению, около 1/2 пациентов, у которых впервые были выявлены какие-либо признаки печеночного поражения, уже имели развитый фиброз или ЦП при ее биопсии» [7].

В этом отношении известные определения гепатита С – «тихий убийца», «ласковый убийца», на наш взгляд, справедливо отнести ко всем диффузным заболеваниям печени: стеатоз протекает бессимптомно; стеатогепатит, гепатит и компенсированный цирроз проявляются только неспецифической слабостью, повышенной утомляемостью, иногда диспепсией, которые обычно игнорируются. Только при декомпенсированном циррозе клиническая диагностика упрощается. В то же время вирусные гепатиты (С или В+D) прогрессируют быстрее, чем банальный неалкогольный стеатогепатит.

Как указано в американском руководстве, в соответствии с рекомендациями NIAAA различают определенный, вероятный и возможный АГ. Такое подразделение предназначалось для проведения клинических исследова-

Таблица 3. Шкала органной недостаточности CLIF-C OFs для определения острой печеночной недостаточности на фоне хронической у больных ЦП

Орган или система		Количество баллов		
		1	2	3
Печень, билирубин	мг/дл	<6	6–12	>12
	мкмоль/л*	<102,6	102,6–205,2	>205,2
Почки, креатинин	мг/дл	<2	от 2,0 до 3,5	≥3,5 или заместительная терапия (диализ)
	ммоль/л*	<0,177	от 0,177 до 0,309	≥0,309 или заместительная терапия (диализ)
Головной мозг – ПЭ по шкале West Haven	Степень	0	1–2	3–4
Коагуляция	МНО	<2,0	от 2,0 до 2,5	≥2,5
Гемодинамика, среднее артериальное давление	мм рт. ст.	≥70	<70	Необходимость применения вазопрессоров
Легкие	PaO ₂ /FiO ₂	>300	≤300, но >200	≤200
	SpO ₂ /FiO ₂	>357	≤357, но >214	≤214

Примечание. PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови, FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси, SpO₂ – сатурация. Выделенный фон поля указывает на значения, соответствующие диагностическому критерию «органная недостаточность»; *мкмоль/л – показатель в указанных единицах измерения в оригинальной классификации отсутствует.
Коэффициент пересчета креатинина: мкмоль/л × 0,0113 = мг/дл; мг/дл × 0,08845 = ммоль/л.

ний, однако в последнее время стало внедряться в клиническую практику.

Определенный алкогольный гепатит – это клинически диагностированный и морфологически доказанный при биопсии вариант. В будущем методы визуализации и биомаркеры могут заменить биопсию печени для диагностики определенного АГ. Тем не менее биопсия может иметь значение в определении молекулярных механизмов повреждения, что влияет на выбор терапии.

Вероятный алкогольный гепатит – это клинически диагностированный АГ, не вызывающий каких-либо сомнений. Такие пациенты имеют анамнез, указывающий на значительное употребление алкоголя, типичные изменения печеночных тестов, а также отрицательные результаты определения маркеров аутоиммунного гепатита (анти-нуклеарные антитела имеют титр менее 1:160, а антитела к гладкой мускулатуре – менее 1:80) и метаболических поражений печени. Кроме того, должны быть исключены сепсис, шок, употребление наркотиков и лекарственное поражение печени.

Возможный алкогольный гепатит – это клинически установленный АГ, но имеются анамнестические, клинические или лабораторные факторы, которые вносят неопределенность в диагностику. Это могут быть следующие данные: пациент отрицает злоупотребление алкоголем; имел место прием кокаина в течение последних 7 дней; возможно лекарственное поражение печени; нельзя исключить ишемический гепатит при тяжелом желудочно-кишечном кровотечении; лабораторные данные нетипичные – АСТ<50 Ед/мл или более 400 Ед/мл, отношение АСТ/АЛТ<1,5, титр антинуклеарных антител более 1:160, а антител к гладкой мускулатуре – более 1:80. В таких случаях рекомендуется выполнить биопсию печени.

Тяжесть АГ оценивается по стандартной шкале MELD (шкала Мейо оценки терминальной стадии болезни печени, Mayo End-Stage Liver Disease) и дискриминантной функции Maddrey [3, 5, 10]. При показателе Maddrey более 32 или MELD>20 АГ является тяжелым. В настоящее время можно легко подсчитать эти коэффициенты с помощью калькуляторов в свободном доступе онлайн.

Таким образом, наблюдается уход от термина «алкогольный стеатогепатит» и исключение термина «острый АГ».

Алкоголь как провоцирующий фактор развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической

Такой раздел в американских рекомендациях отсутствует, однако термин «острая печеночная недостаточность на

фоне хронической» (acute-on-chronic liver failure – ACLF) упоминается и имеет важное значение для АБП. Поэтому авторы статьи сочли необходимым привести краткое пояснение сложной проблемы ACLF, так как в русскоязычной литературе этой информации практически нет, за исключением одной монографии [11].

В соответствии с рекомендациями EASL используется следующее определение ACLF и ее классификация в соответствии с модифицированной шкалой органной недостаточности для случаев хронической печеночной недостаточности (Chronic Liver Failure Consortium Organ Failure score – CLIF-C OFs). ACLF – это синдром, характеризующийся острой декомпенсацией у больных ЦП, ассоциированной с органной недостаточностью и высоким уровнем (более 15%) смертности в течение 28 дней [12].

Провоцирующими факторами развития ACLF обычно являются вирусы, алкоголь, лекарства, ишемия, хирургическое вмешательство и сепсис. Эксперты консенсуса Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver – APASL) считают, что фоном для развития ACLF может быть не только цирроз, но и другие хронические поражения печени.

Острая декомпенсация в соответствии с определением ACLF и использованием шкалы CLIF-C OFs предполагает наличие одного или более из следующих состояний у больного ЦП: асцит, желудочно-кишечное кровотечение, печеночная энцефалопатия (ПЭ) и/или бактериальная инфекция [11, 12], интерпретация которых приведена выше. Критерии органной недостаточности и граничные значения указаны в табл. 3.

В соответствии с последними рекомендациями экспертов EASL для ACLF определены как критерии отсутствия, так и ее 3 степени тяжести. Отсутствие ACLF устанавливается в 2 случаях:

- 1) у пациента отсутствует органная недостаточность;
- 2) пациент имеет поражение только одного органа или одной системы (исключая почки), причем уровень сывороточного креатинина составляет менее 1,5 мг/дл (0,133 ммоль/л) и отсутствует ПЭ.

Первая степень тяжести ACLF включает следующие варианты:

- 1) пациент имеет только почечную недостаточность, причем уровень сывороточного креатинина должен превышать 2,0 мг/дл;
- 2) пациент имеет поражение только одного органа или одной системы (исключая почки), причем дополни-

эпизоды АГ, связанные с этим госпитализации, характер, тип и длительность употребления алкогольных напитков, прием наркотиков и потенциально гепатотоксичных лекарств, продолжительность желтухи, возможные источники инфекции, включая мочевыводящие пути, почки, легкие, кожу и органы брюшной полости.

Физикальное обследование должно быть направлено на поиск признаков портальной гипертензии и ЦП. Следует оценить степень мальнугриции и саркопении. Также необходимо обратить внимание на внешние признаки хронического злоупотребления алкоголем: контрактуру Дюпюитрена и ринофиму. Несмотря на то что в руководстве имеется это указание, следует учитывать, что последняя патология далеко не всегда связана с употреблением алкоголя. Также нужно поискать признаки поражения печени (сосудистые звездочки, пальмарная эритема, желтуха, увеличенная и плотная печень при пальпации), портальной гипертензии (спленомегалия, асцит), оценить наличие ПЭ и печеночный запах. Возможны симптомы ААС: тремор, тахикардия, беспокойства, возбуждения, алкогольный делирий. Необходимо оценка наличия синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), который может быть даже при отсутствии инфекции. Критерии SIRS включают 2 или более симптомов из следующих: число сердечных сокращений более 100 в минуту, температура тела выше 38 или ниже 36°C, число дыханий более 12 в минуту, количество лейкоцитов выше $12 \times 10^9/\text{л}$ или ниже $4 \times 10^9/\text{л}$.

Лабораторные показатели (в дополнение к приведенным в табл. 2 и на рис. 2) должны включать определение международного нормализованного отношения (МНО), сывороточного билирубина, креатинина, альбумина, электролитов, которые необходимы для вычисления по шкале MELD и дискриминантной функции Maddrey, что позволяет оценить прогноз. В связи с тем, что все пациенты с АГ имеют повышенный риск инфекций, следует определить количество клеточных элементов в асцитической жидкости, осуществить посев ее на выделение культуры, выделить культуру из крови и мокроты, а также провести рентгенографию грудной клетки. Так как SIRS с быстро возникшей желтухой может быть проявлением холангита, нужно исключить билиарную обструкцию.

Биопсия печени рассматривается как возможность подтверждения диагноза АГ, особенно в неопределенных случаях. Характерные гистологические находки при АГ следующие: макровезикулярный стеатоз; лобулярная инфильтрация нейтрофилов с повреждением гепатоцитов – тельца Мэллори–Денка (Mallory–Denk) и/или баллонная дистрофия; билирубиновый стаз и фиброз печени, который обычно описывается как перипортальный и синусоидальный («сетчатый» вид). Такая картина неотличима от неалкогольного стеатогепатита, и учет описанных клинических и лабораторных маркеров злоупотребления алкоголем может помочь в разграничении алкогольного и неалкогольного поражения печени при неясном анамнезе по употреблению алкоголя. Если устанавливается ЦП, значение определения стеатоза уменьшается. Биопсия печени при АГ имеет также прогностическое значение. Наличие выраженного фиброза, мегамитохондрий, значительной нейтрофильной инфильтрации и холестаза являются независимыми предикторами 90-дневной смертности [7]. Как отмечалось еще в предыдущем американском руководстве, характерен перивенулярный и перисинусоидальный фиброз [1]. При электронной микроскопии определяются мегамитохондрии.

Лечение АБП

В терапии пациента с АБП должна принимать участие команда специалистов. Среди лекарственных средств (ЛС), направленных на лечение алкогольной зависимости,

указывается баклофен – агонист γ -аминомасляной кислоты В-рецепторов, больше известный как миорелаксант центрального действия. Эксперты отмечают, что баклофен – препарат выбора, так как из всех ЛС, применяемых для лечения алкогольной зависимости, только этот препарат не противопоказан при АБП с нарушением ее функции. Баклофен используют по 5 мг 3 раза в день с последующим повышением дозы каждые 3–5 дней до достижения, при хорошей переносимости, максимальной дозы 15 мг 3 раза в день. Несмотря на отличный профиль безопасности препарата, желательна наблюдение гепатолога в процессе лечения.

Важное значение придается психотерапевтическим методам лечения.

Терапия ААС предполагает применение бензодиазепинов. Длительно действующие бензодиазепины (диазепам и хлордиазепоксид) предотвращают делирий, коротко- и среднедействующие бензодиазепины (лоразепам и оксазепам) безопасны даже при нарушенной функции печени. При наличии сопутствующей ПЭ необходимо лечение этой патологии. Большие дозы бензодиазепинов могут усиливать ПЭ, поэтому требуется тщательное мониторирование симптоматики и замена этих ЛС на баклофен, клонидин, габапентин и топирамат. Последние из перечисленных ЛС можно применять даже при ЦП. В то же время отсутствуют исследования об особенностях использования этой группы препаратов при АГ.

Лечение алкогольного ЦП предусматривает прежде всего адекватное питание. Кроме того, следует учитывать возможность развития ГЦР. В связи с этим каждые 6 мес необходимо скрининговое исследование печени, включающее УЗИ с определением α -фетопротеина или без такового.

Пациентам с АБП рекомендуется иммунизация против гепатита А и В, пневмококковой пневмонии и гриппа.

Лечение асцита, ПЭ, а также кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка следует осуществлять в соответствии с имеющимися правилами и рекомендациями. При асците диагностический парацентез осуществляется, чтобы исключить спонтанный бактериальный перитонит (СБП). Терапевтический парацентез проводится при напряженном асците. При этом в дополнение к антибиотикам рекомендуется введение альбумина 1,5 г/кг удаленной жидкости в 1-й день и 1 г/кг – на 3-й день при наличии СБП.

ПЭ предполагает применение лактулозы, рифаксимина и лечение инфекции. При АБП порог развития ПЭ может снижаться, т.е. она наступит раньше ожидаемой. В то же время следует принимать во внимание, что неврологические расстройства у этих больных могут быть связаны с инсультом, субдуральной гематомой, менингитом или передозировкой ЛС.

Терапия кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка включает фармакотерапию доступным вазоактивным препаратом (терлипрессин или октреотид), антибиотиком и эндоскопическое лечение, в идеале не позже чем через 30 мин после начала вазоактивной терапии [7].

В руководстве EASL указывается, что не существует специфической фармакологической терапии алкогольного ЦП (рекомендация А1). Отмечается, что адемтенион, пропильтиоурацил, анаболические стероиды и силимарин не дают надежного положительного эффекта по конечным точкам [2].

В руководстве ACG по АБП детально не обсуждается проблема кофе как гепатопротектора. В то же время имеется несколько метаанализов, подтверждающих благоприятный эффект ежедневного употребления 2–5 чашечек нефилтрованного кофе при АБП и других диффузных заболеваниях печени [13].

А	Терапия с доказанной эффективностью
1	Кортикостероиды
2	Адекватное питание
В	Терапия с возможной эффективностью
1	Пентоксифиллин
2	N-ацетилцистеин
3	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
С	Терапия с отсутствием эффекта
1	Ингибиторы ФНО- α
2	Антиоксидантный коктейль и витамин Е
3	Печеночные митогены: инсулин и глюкагон, анаболические стероиды
4	Пропилтиоурацил

Лечение АГ

Эксперты указывают, что ключевыми задачами лечения являются: алкогольная абстиненция, адекватное питание, инфекция и сепсис, осложнения цирроза, портальная гипертензия и специфическая терапия АГ. Основные принципы лечения АГ представлены в табл. 2 и на рис. 2, а также частично в предыдущем разделе.

Как правило, у госпитализированных пациентов с АГ имеются мальнутриция и саркопения. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали положительный эффект улучшения нутритивного статуса. Вместе с тем данные о пользе энтерального и парентерального питания противоречивы. В недавнем исследовании установлено, что смертность при АГ повышается при суточной калорийности питания менее 21,5 ккал/кг. Энтеральный путь введения пищи считается предпочтительным перед парентеральным с учетом низкой стоимости, безопасности и низкого риска инфекции. Постановка зонда для осуществления питания больным с варикозным расширением вен пищевода возможна при отсутствии активного кровотечения или проведения эндоскопического лигирования. Пациенты с тяжелым АГ должны получать белок в дозировке 1,2–1,5 г/кг, а суточная энергетическая потребность составляет 35 ккал/кг. Может возникнуть необходимость в дополнительном назначении препаратов, содержащих цинк и другие микроэлементы. При восполнении жидкости альбумин имеет преимущество перед кристаллоидами. Необходимо применять препараты группы В, особенно тиамин [7]. В нашей практике в составе внутривенной инфузии витамин В₁ используется в дозировке до 1000 мг.

«Большой АГ требует нахождения в отделении интенсивной терапии (ОИТ)/реанимации при наличии непеченочной органной недостаточности. Показаниями для перевода в ОИТ считаются III–IV стадии энцефалопатии, необходимость вентиляции, дыхательная недостаточность, нестабильность гемодинамики и септический шок. Шкалой тяжести и прогноза смертельного исхода, используемой в ОИТ, является SOFA и CLIF SOFA». Приведенная нами выше шкала CLIF-C OFs (см. табл. 3) более современна и совершенна [11, 12]. Эксперты рекомендаций указывают, что американский аналог системы оценки риска при ACLF проще: если имеется органная недостаточность 2 и более органов, риск смерти высокий. Кроме того, предикторами такого исхода считаются инфекции и высокое значение MELD.

Лечение сепсиса требует применения антибиотиков широкого спектра еще до перевода в ОИТ или в течение часа после поступления. Выбор антибиотика зависит от местной антибиотикорезистентности. Пиперациллин-тазобак-

там в целом препарат выбора при сепсисе, хотя ванкомицин в комбинации с меропенемом может использоваться при непереносимости пенициллинов. В связи с тем, что установление сепсиса является сложной задачей и около 40–50% пациентов имеют отрицательные результаты выделения возбудителя, порог диагностики инфекции и назначения антибиотика должен быть низким. При этом следует применять общепринятые критерии и руководства [11, 14]. Важно разграничивать внебольничную и нозокомиальную инфекцию, а также таковую, связанную с оказанием медицинской помощи, так как в последних двух случаях требуется лечение флоры, обладающей множественной антибиотикорезистентностью.

Профилактика гастродуоденальных язв осуществляется применением ингибиторов протонной помпы. Целевой уровень глюкозы составляет менее 200 мг/дл (11 ммоль/л). Гемотрансфузии осуществляются при гемоглобине ниже 7–8 г/дл (70–80 г/л).

Определение органной недостаточности в настоящее время, в соответствии с рекомендациями экспертов EASL, осуществляется по шкале CLIF-C OFs [11]. Выявление пациентов с почечной недостаточностью и острым повреждением почек имеет важное значение для своевременного устранения нарушения функции почек как фактора, провоцирующего усугубление печеночной патологии. Заместительная почечная терапия рекомендуется при наличии острого повреждения почек при наличии сепсис-ассоциированного острого канальцевого некроза или в случаях неясной причины острого повреждения почек. При наличии гепаторенального синдрома (ГПС) заместительная почечная терапия показана потенциальным кандидатам для трансплантации печени. При необходимости дыхательной поддержки вентиляция предполагает небольшой дыхательный объем для исключения повреждения легкого. Вазоконстрикторы могут потребоваться с целью поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст. (табл. 4) [7].

Первое рандомизированное исследование, которое доказало эффективность глюкокортикостероидов (ГКС) при лечении АГ, было проведено еще в 1971 г. Метаанализ показал, что применение ГКС увеличивает 28-дневную выживаемость у больных АГ – 80% против 66% [15]. Самое большое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование (1103 пациента) по влиянию разных вариантов лечения на выживаемость при АГ проведено недавно в Великобритании (the STeroids Or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis – STOPAH) [16]. Несмотря на то что в целом результаты позитивного эффекта ГКС при АГ на смертность в течение первых 28 дней подтвердились, поводов для большого оптимизма, на наш взгляд, нет: смертность в группе плацебо составила 17%, преднизолона – 14%, пентоксифиллина – 19%, преднизолон + пентоксифиллин – 13%. Убедительно продемонстрировано отсутствие эффекта от пентоксифиллина. Годичная и 90-дневная смертность не уменьшилась ни при каком варианте лечения. Вместе с тем последний метаанализ, включивший результаты исследования STOPAH, констатировал, что краткосрочная смертность при АГ при лечении ГКС уменьшается на 46% [7].

Как указывают эксперты, преднизолон – препарат выбора среди ГКС, его назначают внутрь по 40 мг/сут на 4 нед. При невозможности приема per os и необходимости внутривенного введения используют метилпреднизолон 32 мг/сут. На 4–7-й день терапии по шкале Lille [5, 10] следует оценить эффективность лечения.

Активный вирусный гепатит В и активный туберкулез являются противопоказаниями для назначения преднизолона. Что касается вирусного гепатита С, то он может ухудшить прогноз для АГ. Нет данных, может ли увеличиться репликация вируса гепатита С из-за применения преднизолона в течение 4 нед. Относительными противо-

показаниями для применения ГКС остаются активная инфекция, сепсис, неконтролируемый сахарный диабет и желудочно-кишечное кровотечение. В перечисленных ситуациях ГКС могут применяться, только если адекватное лечение способно устранить эти противопоказания. В то же время, несмотря на применение антибиотиков, ГКС увеличивают риск инфекции. Профилактическое использование антибиотиков повышает выживаемость при лечении ГКС.

Применение пентоксифиллина основано на способности этого ЛС ингибировать фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Препарат при лечении АГ использовали в дозе 400 мг 3 раза в день. К настоящему времени показано, что продолжительность жизни больных АГ в случае применения пентоксифиллина не увеличивается, однако этот препарат снижает риск повреждения почек и смертность от ГРС. Уровень ФНО- α в сыворотке крови не снижается под действием пентоксифиллина. По результатам недавнего метаанализа использование пентоксифиллина не повлияло на месячную выживаемость у больных АГ, но уменьшило частоту ГРС на 53% [17]. Механизм нефропротекции за счет данного препарата неизвестен.

Лечение ингибиторами ФНО- α инфликсимабом и этанерцептом при АГ вызвало увеличение смертности из-за инфекционных осложнений.

Антиоксиданты и витамин Е не доказали своей эффективности при АГ. Внутривенное введение N-ацетилцистеина показало положительный результат в плане месячной выживаемости при АГ, если это лечение использовалось как адъювантная терапия на фоне преднизолона по данным мультицентрового рандомизированного исследования.

Печеночная регенеративная способность, поддерживаемая стволовыми клетками из костного мозга и клетками-предшественниками печени, является основным фактором, определяющим исход тяжелого АГ. Однако инсулин, глюкагон, пропилтиоурацил, оксандролон и другие анаболические стероиды оказались неэффективны при оценке по выживаемости. Недавно проведено исследование, которое показало повышение выживаемости и снижение частоты инфекций при тяжелом АГ в случае применения факторов роста – гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и эритропоэтина. Система MARS (molecular adsorbent recycling system – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система), которая обеспечивает детоксикацию крови на основе альбуминового диализа, уменьшает печеночные и почечные нарушения, но существенно не улучшает состояние и не влияет на выживаемость. Имеются предварительные обнадеживающие результаты по трансплантации донорского кала в дополнение к терапии ГКС. При наличии органной недостаточности 4 органов (систем) и более пациенты, как правило, не выживают в течение 3–6 мес без трансплантации печени. Продолжение интенсивной терапии таких больных с полиорганной недостаточностью может быть бесполезным.

Заключение

Авторы руководства определяют злоупотребление алкоголем как его прием в количестве, превышающем 42 г в день для мужчин и 28 г для женщин. При употреблении таких доз алкоголя более 5 лет имеется повышенный риск возникновения АБП. Считается, что АГ наслаивается на любую стадию болезни печени, т.е. на существующий алкогольный стеатоз с фиброзом или ЦП. При тяжелом АГ лечение с доказанной эффективностью включает полноценное питание и применение ГКС.

Литература/References

- O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 14–32.
- Mathurin P, Hadengue A, Bataller R et al. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399–420.
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Тихонова Л.В. Алкогольная болезнь печени: новое в американском и европейском подходах. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2013; 1: 56–60. / Pimanov S.I., Makarenko E.V., Tihonova L.V. Alkogol'naya bolez'n pecheni: novoe v amerikanskom i evropejskom podhodah. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2013; 1: 56–60. [in Russian]
- Gramenzi A, Caputo F, Biselli M et al. Review article: alcoholic liver disease – pathological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (8): 1151–61.
- Пиманов С.И. Алкогольная болезнь печени: фокус на лечение гепатита. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2012; 1: 80–5. / Pimanov S.I. Alkogol'naya bolez'n pecheni: fokus na lechenie gepatita. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2012; 1: 80–5. [in Russian]
- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, la Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004; 38: 613–9.
- Singal AK, Bataller R, Ahn J. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 175–94.
- Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP et al. Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: recommendation from the NIA-AA alcoholic hepatitis consortia. *Gastroenterology* 2016; 150: 785–90.
- Thursz M, Gual A, Lackner C et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154–81.
- Пиманов С.И. Острый алкогольный гепатит. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2008; 2: 67–72. / Pimanov S.I. Ostryj alkogol'nyj gepatit. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2008; 2: 67–72. [in Russian]
- Пиманов С.И. Декомпенсированный цирроз печени: лечение с учетом международных рекомендаций. М.: Практическая медицина, 2016. / Pimanov S.I. Dekompensirovannyj cirroz pecheni: lechenie s uchetom mezhdunarodnyh rekomendacij. M.: Prakticheskaya medicina, 2016. [in Russian]
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015; 62: S131–S143.
- Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R et al. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 562–74.
- Nadim MK, Durand F, Kellum JA et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016; 64: 717–35.
- Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60: 255–60.
- Thursz MR, Richardson P, Allison M et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2015; 372: 1619–28.
- Parker R, Armstrong MJ, Corbett C et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 845–54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пиманов Сергей Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ. E-mail: PimanovS@tut.by

Макаренко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ

Солодовникова Ольга Игоревна – магистрант, УО ВГМУ