

Тенденции в эпидемиологии и лечении алкогольной болезни печени

Philippe Mathurin^{1,*}, Ramon Bataller^{2,*}

¹ Service Maladie de l'Appareil Digestif and INSERM U995, Univ Lille 2, CHRU Lille, France; ² Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

Реферат

Алкогольная болезнь печени (АБП) — преобладающая причина цирроза в странах Европы и ведущая причина смерти взрослых лиц, злоупотребляющих алкоголем. Риск развития АБП зависит от количества потребляемого алкоголя и становится значимым, если ежедневное потребление превышает 25 г. В то же время широко распространенные цирроз и рак печени данной этиологии полностью предотвратимы. Необходима политика служб здравоохранения, направленная на уменьшение распространенности потребления алкоголя в губительных и/или опасных количествах среди населения и разработка новых методов диагностики и лечения. На течение АБП значительное влияние оказывают генетические и средовые факторы. Появление неинвазивных методов диагностики фиброза открыло новые перспективы раннего выявления далеко зашедшей бессимптомной АБП. Алкогольный гепатит, наиболее тяжелая форма АБП, приводит к летальному исходу в короткий срок (приблизительно в 30–50 % случаев за 3 мес.). Кортикостероидная терапия позволяет отдалить летальный исход, но продолжать ее целесообразно только при быстрой благоприятной реакции. Наилучшие результаты при тяжелой печеночной недостаточности дает трансплантация печени. Однако риск рецидива употребления алкоголя в посттрансплантационный период ставит ее

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, естественное течение, цирроз, алкогольный гепатит, трансплантация печени.

Получено 9 февраля 2015 г.; получено с поправками 5 марта 2015 г.; принято в печать 5 марта 2015 г.

* Авторы, ответственные за переписку. Адрес: Service Maladies de l'Appareil Digestif and INSERM U995, Univ Lille 2, Hopital Huriez, CHRU Lille, France (P. Mathurin). Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599-7461, USA (R. Bataller).

E-mail: philippe.mathurin@chru-lille.fr (P. Mathurin), ramon_bataller@med.unc.edu (R. Bataller).

Сокращения: АБП — алкогольная болезнь печени; АГ — алкогольный гепатит; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаргатаминотрансфераза; АСГ — алкогольный стеатогепатит; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; МНО — международное нормализованное отношение; ЭС — этиловый спирт.

целесообразность под сомнение и обуславливает необходимость постоянного контроля за потреблением алкоголя реципиентами печени.

© 2015 European Association for the Study of the Liver.

Распространенность алкогольной болезни печени

Злоупотребление алкоголем — одна из основных предотвратимых причин заболеваемости и смертности во всем мире. Это объясняется не только органными поражениями, но и частотой связанных с алкогольным опьянением несчастных случаев и эпизодов насилия [1]. Влияние потребления алкоголя на здоровье зависит от его характера (чрезмерное или умеренное, кратковременное или постоянное) и целого ряда средовых и индивидуальных факторов. Демографические характеристики потребителей и количество, частота, продолжительность и профиль потребления алкоголя разнообразны [2]. Ежедневное потребление повышает риск алкогольного цирроза печени. Интересно, что этот риск зависит скорее от потребления алкоголя в последние годы, чем от потребления в прошлом [3]. Умеренным считают потребление 2 стандартных порций алкогольных напитков в день мужчинами и 1 — женщинами. Оно не повышает риска органных повреждений по сравнению с полным воздержанием. Превышение этого уровня может повредить здоровью и повлечь за собой личные и социальные проблемы. Это определение не включает в себя тип злоупотребления алкогольными напитками, отличный от хронического алкоголизма. Нет четкого определения порогового уровня злоупотребления за один эпизод. Национальный институт проблем злоупотребления алкоголем и алкоголизма (NIAAA) оценивает как превышающее допустимый порог потребление 5 и более стандартных порций алкоголя мужчинами и 4 и более — женщинами за 2 ч. Такое определение упускает из вида продолжительность эпизода злоупотребления, возможность нескольких таких периодов в течение 1 дня и возможность длительных периодов злоупотребления. Частота злоупотребления алкоголем в странах Запада непрерывно увеличивается, особенно в тех, где распространено потребление пива и крепких алкогольных напитков, как в Великобритании и странах Северной Европы [5]. В США с 1993 по 2001 г. ча-

стота эпизодов злоупотребления алкоголем на 1 человека в год возросла на 17 %. Особенно быстрый рост отмечен среди молодежи 18–25 лет [6]. По данным опроса «Health Survey for England» (HSE), в Великобритании 57 % молодых людей злоупотребляют алкоголем [7]. Та же тенденция к росту частоты злоупотребления алкоголем наблюдается в большинстве европейских стран, даже на юге Европы. Например, во Франции об 1 эпизоде злоупотребления алкоголем за предшествующий опросу месяц сообщило 45,8 % молодых людей 17 лет, о 2 — 17,9 %, о 3 — 10–2,2 % [8]. В США с 1998 г. частота связанных с употреблением алкоголя смертей среди студентов колледжей 18–24 лет растет значительно быстрее, чем в этой возрастной группе в целом [9]. Следовательно, службы здравоохранения должны направлять свои усилия в первую очередь на молодежь, хотя эта группа мало восприимчива к призывам не злоупотреблять алкоголем [10]. Службы здравоохранения стран Запада пока не добились успехов в уменьшении злоупотребления алкоголем подростками и взрослыми. Оно остается серьезной проблемой, возможные последствия которой беспокоят гепатологов. Однако влияние злоупотребления алкоголем на печень исследовано недостаточно [8, 11].

Относительная частота причин смерти, связанных с чрезмерным употреблением алкоголя, очень различается у мужчин и у женщин. Так, в странах Европы она составляет 11 % у мужчин и 1,8 % у женщин [2]. Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к циррозу печени и повышает риск гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [4]. В странах Европы алкогольная болезнь печени (АБП) является наиболее распространенной причиной далеко зашедшего поражения печени, а цирроз — ведущей из связанных с употреблением алкоголя причин смерти у взрослых [2]. Риск развития АБП напрямую зависит от количества потребляемого алкоголя. Предшествующие эпидемиологические исследования выявили тесную связь цирроза печени с потреблением алкоголя и четкую корреляцию между тяжестью алкоголизма и наличием цирроза. При потреблении алкоголя выше порогового уровня риск цирроза возрастает экспоненциально. Однако долгое время не было единого мнения о том, какой уровень является пороговым. Потребление алкоголя количественно выражают граммами этилового спирта (ЭС) в день, числом стандартных порций (стандартная порция содержит 14 г ЭС) или стандартных единиц (в Великобритании ей соответствует 8 г ЭС, в США — 14 г). По данным метаанализа, относительный риск цирроза повышается при потреблении более 25 г ЭС в день [12]. Правильность такой оценки проверена в проекте Dionysos по исследованию распространенности алкогольного цирроза печени среди населения двух городов на севере Италии [13]. В рамках этого проекта опрошено 6917 взрослых, из которых 21 % сообщили, что потребляют более 30 г алкоголя в день в пересчете на ЭС. Распространенность цирроза среди потреблявших не менее 30 г ЭС в день была значительно выше, чем среди потреблявших менее 30 г в день (2,2 vs 0,08 %). При дальнейшем увеличении ежедневного потребления алкоголя риск цирроза еще более возрастает. У потреблявших более 120 г ЭС в день он составил 13,5 %.

Поражения печени — важная причина хронической заболеваемости и смертности во всем мире [14, 15]. В Северной Америке и Европе преобладают алкогольные

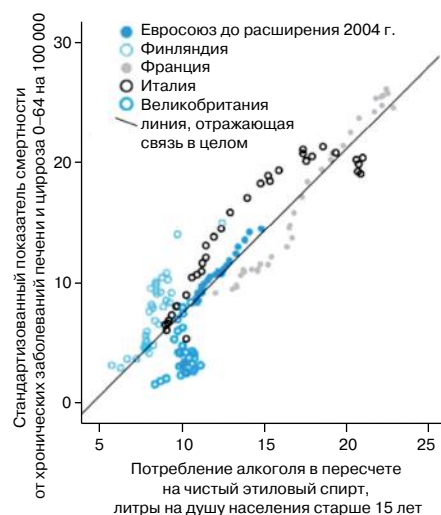


Рис. 1. Зависимость между стандартизованным показателем смертности от заболеваний печени и общим потреблением алкоголя в некоторых странах Европы. Зависимость между общим потреблением алкоголя (в литрах на душу населения старше 15 лет) и стандартизованным показателем смертности от заболеваний печени (на 100 000 населения) в 4 странах, вошедших в Евросоюз до 2004 г., в которых за период с 1970 по 2008 г. отмечалось значительное повышение или снижение этого показателя. Данные World Health Organization, European Health for All database (HFA-DB): <http://data.euro.who.int/hfadbb/>. Воспроизведено с разрешения из [17].

поражения, в то время как в Африке и Азии — вирусные гепатиты. В 2010 г. цирроз был причиной более чем 493 300 смертей (156 900 — у женщин и 336 400 — у мужчин) и более 14,5 млн человеко-лет инвалидности (около 4,1 млн — у женщин и 10,4 млн — у мужчин) [14–16]. Кроме того, примерно 82 000 смертей (около 14 000 — у женщин и 66 000 — у мужчин) и 2,1 млн человеко-лет инвалидности были обусловлены раком печени алкогольной этиологии [14–16]. О важной роли потребления алкоголя в смертности от заболеваний печени свидетельствует четкая связь ее уровня с общим потреблением алкоголя в некоторых странах Европы (рис. 1) [17].

Смертность от цирроза печени в значительной мере отражает уровень потребления алкоголя в той или иной стране [18, 19]. Точно так же за снижением потребления алкоголя во многих странах следует снижение смертности от цирроза печени. Уменьшение в последние годы потребления алкоголя в Северной Америке, Австралии и Южной Европе ведет к сравнимому снижению смертности от цирроза [18, 20–22]. И наоборот, высокая смертность от него в Венгрии и других странах Центральной и Восточной Европы в значительной мере обусловлена высоким потреблением алкоголя на душу населения [18]. Существенный рост смертности от цирроза в Ирландии и Великобритании, особенно в Шотландии, связан с рекордным потреблением алкоголя. В Великобритании с 1960 по 2002 г. оно удвоилось [10]. Более того, по данным сравнительного исследования смертности от цирроза, стандартизованной по возрасту, с 1955 по 2001 г. в Великобритании и 12 других западноевропейских странах [10] она повысилась у мужчин с 3,4 случая на 100 000

населения в год в 1957–1961 гг. до 14,1 на 100 000 в год в 1997–2001 гг. Та же тенденция наблюдалась у женщин, в то время как в других западноевропейских странах смертность снизилась. В Шотландии смертность от цирроза печени наивысшая в Западной Европе — 42,2 у мужчин и 20 у женщин на 100 000 в год [10]. Другое исследование, охватывающее базу данных длительной регистрации 13 млн пациентов общей врачебной практики [23], подтверждает рост заболеваемости циррозом в Великобритании на 45 % за последние 10 лет.

Эти исследования указывают на высокую распространенность алкогольного цирроза и рака печени, которые полностью предотвратимы. Государственные службы должны проводить политику, направленную на снижение распространенности губительного и/или опасного потребления алкоголя среди населения, и финансировать разработку более эффективных средств лечения АБП [2, 16]. В частности, повышение налогообложения алкогольных напитков должно частично восполнять затраты на лечение последствий злоупотребления ими, в т. ч. АБП, и разработку предназначенных для этой цели лекарственных средств. Следует использовать и другие пути, например ограничение доступности алкогольных напитков, времени и мест их продажи, а также законодательный запрет продажи лицам моложе определенного возраста [2]. По данным нескольких исследований, повышение цен на алкогольные напитки сопровождается снижением заболеваемости и смертности [24, 25]. Появление дешевых

алкогольных напитков имело разрушительные последствия для Великобритании и Ирландии и потребовало мер для ограничения злоупотребления ими: повышения минимальной цены и запрета продажи по цене ниже себестоимости (в Англии и Уэльсе). Недавние моделирующие исследования показали, что последний метод наиболее эффективен [26]. Более гибкий подход требуется в странах, где потребление алкогольных напитков связано с их изготовлением в домашних условиях, особенно в Восточной Европе.

Естественное течение алкогольной болезни печени: от стеатоза к циррозу

Спектр проявлений АБП включает простой стеатоз, алкогольный стеатогепатит (АСГ), прогрессирующий фиброз, цирроз и связанный с ним ГЦР (рис. 2). По некоторым данным, при алкогольном циррозе ГЦР развивается реже, чем при циррозе вирусной этиологии. Однако риск ГЦР сохраняется и после отказа от употребления алкоголя. Алкоголизм сопровождается стеатозом печени в 90 % случаев, но в АСГ он переходит значительно реже, а циррозом завершается в 10–20 % случаев [27, 28]. Стеатоз обычно протекает бессимптомно и быстро претерпевает обратное развитие при отказе от употребления алкоголя [28]. При продолжающемся потреблении у части больных развивается гепатит с характерными для него баллонной

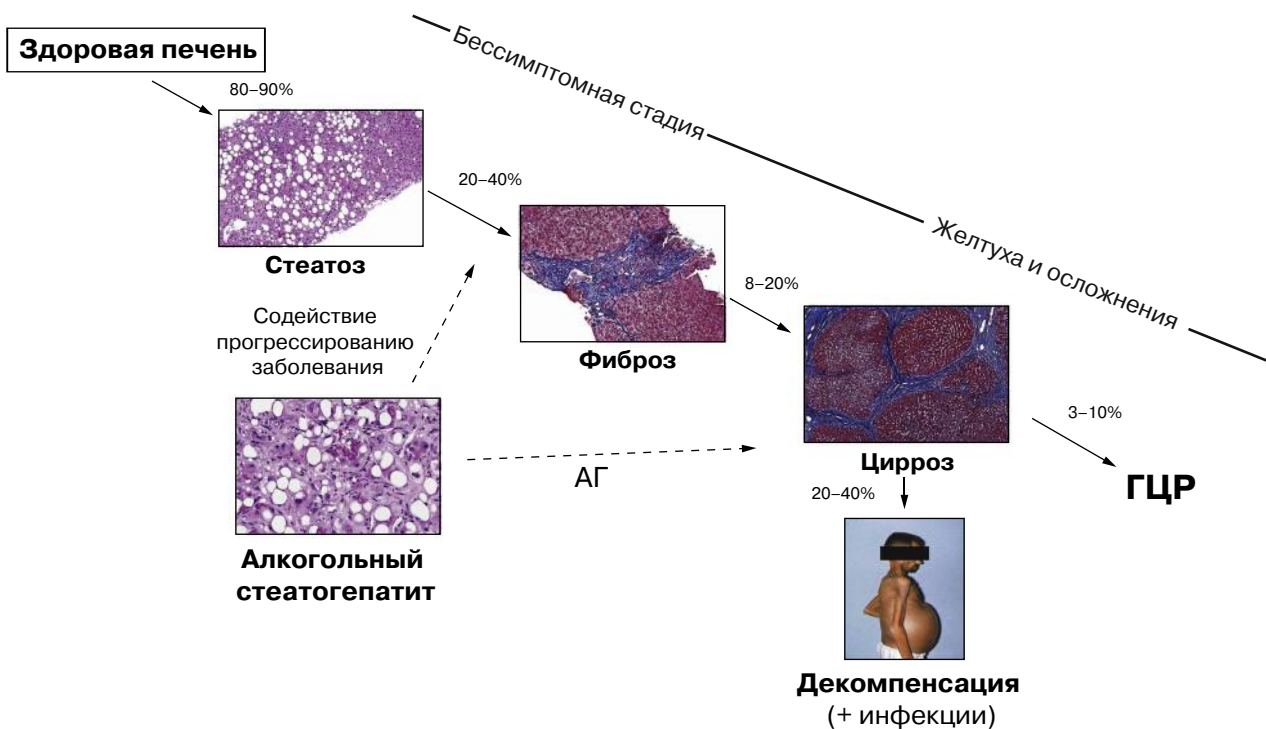


Рис. 2. Естественное течение алкогольной болезни печени от стеатоза к циррозу и гепатоцеллюлярному раку (ГЦР). Доля больных, у которых заболевание переходит в следующую стадию, выражена в процентах. У большинства больных, постоянно злоупотребляющих алкоголем, развивается стеатогепатоз той или иной степени. При непрекращающемся злоупотреблении он прогрессирует в фиброз и, в конце концов, в цирроз. Последний сопровождается тяжелыми осложнениями портальной гипертензии (асцитом, кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка и энцефалопатией) и бактериальными инфекциями, предрасполагает к ГЦР. Развитие алкогольного стеатогепатита способствует прогрессированию фиброза печени до тяжелой стадии и последующему развитию алкогольного гепатита (АГ).

дистрофией гепатоцитов и тельцами Маллори—Денка и с инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами. В 20–40 % случаев развивается фиброз и в 10–20 % — цирроз, влекущий за собой тяжелые осложнения: асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, печеночную энцефалопатию, почечную недостаточность и бактериальные инфекции [29, 30].

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении факторов, от которых зависит прогрессирование АБП [31–34]. Естественное течение АБП невозможно отделить от естественного течения алкоголизма. Периоды злоупотребления алкоголем, ремиссии и рецидивы чередуются самым разным образом и требуют многолетнего наблюдения [35] как в случаях, не потребовавших трансплантации печени, так и у больных, перенесших ее [36]. Прогрессирование болезни зависит как от генетических, так и от средовых факторов. Наличие наследственной предрасположенности к АБП подтверждается конкордантностью частоты алкоголизма и алкогольного фиброза печени у монозиготных близнецов (26,3 и 14,6 % соответственно) [37]. Выявлена четкая связь далеко зашедшего фиброза печени у белых и латиноамериканцев мексиканского происхождения с вариациями гена *PNPLA3*, кодирующего белок 3, содержащий патаиноподобный домен фосфолипазы [37–40]. Полагают, что *PNPLA3* является не только неоднократно подтвержденным фактором риска АБП, но и фактором риска ГЦП [41]. Исследования роли генетических вариаций в предрасположенности к АБП многочисленны, но несвободны от искажений [42]. Необходимо ее широкомасштабное изучение, т. к. опубликованные исследования методологически слабы, охватывают небольшое число больных с недостаточно четко очерченным фенотипом и небольшое число генов.

Хотя несколько трансляционных исследований, оценивающих риск цирроза, опубликовано, о естественном течении АБП известно мало, т. к. отсутствуют проспективные исследования прогрессирования поражения печени в больших группах больных. Трансляционное исследование, охватившее более 2000 госпитализированных лиц, злоупотребляющих алкоголем, с аномальными результатами биохимических исследований функции печени, выявило при биопсии у 34 % из них цирроз, у 46 % — стеатогепатоз с фиброзом или без него, у 9 % — острый алкогольный гепатит. У 11 % пациентов гистологическая картина была нормальной [43]. Выявлена зависимость оценки по шкале прогрессирования фиброза от длительности злоупотребления алкоголем. При злоупотреблении алкоголем риск цирроза в возрасте 61 год достигал 50 %. В 50 % случаев цирроза он развивается после 35 лет. У женщин прогрессирование до цирроза происходит быстрее, чем у мужчин [44]. Согласно опубликованным данным, цирроз обнаруживается приблизительно у 20 % госпитализированных больных, злоупотребляющих алкоголем.

Развитию фиброза предшествует стеатоз [45], но как именно накопление липидов влияет на прогрессирование фиброза, пока не установлено. Продолжительность жизни при изолированном алкогольном стеатогепатозе меньше, чем у лиц, не употребляющих алкоголь. За период наблюдения около 10 лет умерло 74 % больных с алкогольным стеатозом и 25 % — с неалкогольным. Цирроз развивался

у 21 и 1 % пациентов соответственно [46]. Причины смерти у 25 % лиц, злоупотреблявших алкоголем, были связаны с циррозом, у 75 % — с другими связанными с алкоголем заболеваниями.

При продолжающемся на фоне тяжелого фиброза или цирроза злоупотреблении алкоголем может развиваться так называемый алкогольный гепатит (АГ), представляющий собой острое поражение на фоне хронической печеночной недостаточности [29]. Он характеризуется внезапным повышением уровня билирубина, желтухой и осложнениями печеночной недостаточности. Раньше полагали, что АГ может развиваться на фоне легкого поражения печени, но недавнее исследование с биопсией режущей иглой показало, что в большинстве случаев тяжелый АГ развивается на фоне цирроза [47]. Продолжительность жизни при тяжелом АГ очень невелика. В 30–50 % случаев смерть наступает в ближайшие 3 мес. Высокая вероятность летального исхода от поражения печени при АГ связана с быстрым прогрессированием фиброза [45]. Независимый фактор риска прогрессирования цирроза — ожирение. Ожирение длительностью хотя бы 10 лет повышает риск цирроза при алкоголизме вдвое [43]. То, что ожирение предрасполагает к стеатогепатозу, неудивительно. Неожиданно то, что оно способствует развитию АГ. Возможно, инсулинорезистентность усугубляет разрушительное действие алкоголя на печень. Установлено, что независимым прогностическим фактором прогрессирования фиброза при злоупотреблении алкоголем является гипергликемия [48]. В то же время, по некоторым данным, умеренное потребление алкоголя оказывает благоприятное действие на печень при ожирении [49].

Необходимость больших проспективных исследований для выявления основных генетических и средовых факторов прогрессирования АБП очевидна. Клинических исследований ранних стадий АБП мало. Естественное ее течение изучено слабо. Обычно прогрессирование остается бессимптомным до развития желтухи или печеночной недостаточности, во многих случаях связанных с эпизодом АГ. В течении АБП часто чередуются периоды осложнений и печеночной недостаточности во время чрезмерного употребления алкоголя и периоды компенсации в результате воздержания.

Диагностика алкогольной болезни печени

На ранних стадиях АБП бессимптомна и диагностируется только лабораторными и визуализирующими методами. Программ выявления бессимптомной АБП мало. Иногда в бессимптомной стадии можно видеть стигмы алкоголизма, такие как двусторонняя гипертрофия околушнных слюнных желез, гипотрофия мышц, истощение, симптомы контрактуры Дюпюитрена и периферической нейропатии. Физикальные признаки цирроза, как правило, не зависят от его этиологии. Однако некоторые симптомы, например гинекомастия и обильные паукообразные гемангиомы, для алкогольного цирроза более характерны, чем для цирроза иной этиологии. АБП часто предполагают на основании данных об избыточном потреблении алкоголя (> 40–50 г в пересчете на ЭС в день) и клинических и/или лабораторных признаков поражения печени.

На раннюю стадию АБП может указывать отклонение от нормы среднего объема эритроцитов и повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АсАТ), на далеко зашедшую — гипоальбуминемия, повышение международного нормализованного отношения (МНО) и уровня билирубина, тромбоцитопения. Несколько лабораторных маркеров свидетельствует также о продолжающемся злоупотреблении алкоголем. В их числе углевод-дефицитный трансферрин и γ -глутамилтрансфераза, определение которых наиболее часто используют для выявления предшествующего употребления алкоголя [50]. Отношение уровней аспарат- и аланинаминотрансферазы (АсАТ/АлАТ) при АБП, как правило, превышает 1 [51]. При АГ оно обычно 2 и более, как и при циррозе печени, независимо от его этиологии.

Насколько показана биопсия печени при ранних стадиях АБП или циррозе, подтвержденном клиническими и лабораторными данными и методами визуализации, неясно. В большинстве случаев она выполняема чрескожно, но при тромбоцитопении и/или увеличении протромбинового времени требует трансъюгулярного доступа. Точные показания к биопсии печени как общепринятой диагностической процедуре не установлены. Однако при агрессивных формах АБП, например АГ, требующих специфической терапии (кортикостероидов, пентоксифиллина и т. п.), или других отягчающих факторах, предположительно связанных с поражением печени, она показана. Рекомендуются она и для оценки гистологических изменений печени в условиях клинических исследований. Для гистологической картины АБП характерны стеатоз, повреждение гепатоцитов (баллонная дистрофия и/или тельца Маллори—Денка), воспалительная инфильтрация, в основном полиморфно-ядерными лейкоцитами, преимущественно в дольках, выраженный в различной степени фиброз и деформация долек, прогрессирующие до цирроза [52].

Существуют неинвазивные методы оценки распространенности фиброза при АБП — определение сывороточных маркеров и измерение жесткости печени. Их диагностическая ценность многократно подтверждена при вирусном гепатите С, но при АБП исследована мало. Используют также индекс отношения АсАТ к числу тромбоцитов (APRI) и тесты FibroTest[®], Fibrometer[®], Hepascore[®] и Fibrosure[®] [53]. Они помогают дифференцировать легкий и тяжелый фиброз, но при его промежуточной степени имеют ограниченную ценность. По прогностической ценности FibroTest[®] (AUROC [площадь под характеристической кривой] для выживания = $0,79 \pm 0,04$), Fibrometer[®] ($0,80 \pm 0,04$) и Hepascore[®] ($0,78 \pm 0,04$) равнозначны биопсии ($0,77 \pm 0,04$) [54]. Для оценки тяжести фиброза при хронических поражениях печени широко применяют ультразвуковую эластографию (FibroScan[®]). Ее результат, выраженный в кПа, отражает способность ткани печени сопротивляться упругой деформации при распространении ультразвуковой волны. По данным исследований при хроническом гепатите С, ценность FibroScan[®] в диагностике цирроза оптимальна, если за пороговый принимают уровень 12,5–14,6 кПа [55]. По данным 2 независимых исследований ценности FibroScan[®] в диагностике алкогольного цирроза печени [56, 57], эластичность печени соответствует стадии фиброза. Диагностически зна-

чимой является AUROC, близкая к 0,9. Ценность метода в диагностике цирроза наибольшая при пороговых уровнях 19,5–22,6 кПа [56, 57]. Важно отметить, что эти уровни, по данным разных авторов, близки друг к другу, но резко отличаются от пороговых уровней при хронических гепатитах В и С. Повышенную ригидность печени в сочетании с уровнем АлАТ и АсАТ > 100 ед./л, следует трактовать осторожно, т. к. она может быть ложной, обусловленной одновременным АСГ [58]. Кроме того, употребление алкоголя перед исследованием из-за его сосудорасширяющего действия увеличивает ригидность ткани печени [59]. Для оценки тяжести АБП используют и визуализирующие методы. УЗИ, МРТ и КТ выявляют стеатогепатоз, далеко зашедший фиброз и цирроз, признаки портальной гипертензии [60]. Кроме того, они полезны в диагностике и оценке тяжести таких осложнений, как асцит и тромбоз воротной вены. Из визуализирующих методов наиболее широко, благодаря его дешевизне, используют УЗИ, хотя его чувствительность и специфичность невысоки, особенно при легком стеатозе. МРТ и магнитно-резонансная спектроскопия в оценке степени стеатоза надежны, но малодоступны из-за высокой стоимости [61].

Лечение алкогольного гепатита

Разработка более эффективных методов лечения АГ — одна из самых неотложных задач клинической гепатологии. Общепринятая в настоящее время терапия (например, преднизолоном) предложена в 1971 г. Необходима разработка новых препаратов, направленных на основные звенья патогенеза АГ [62]. Надежных методов неинвазивной диагностики АГ у больных с декомпенсированной АБП тоже пока нет. Для АГ характерно повышение уровня АсАТ вдвое против верхней границы нормы, но редко более 300 МЕ/л и отношение АсАТ/АлАТ, как правило, превышающее 2 [29, 63]. О печеночной недостаточности свидетельствует гипоальбуминемия, высокий уровень билирубина и МНО, увеличение протромбинового времени. Острое повреждение почек, приводящее к сочетанному гепаторенальному синдрому, повышает риск летального исхода [29, 64]. Кроме того, АГ часто сопровождается лейкоцитозом и лихорадкой вследствие системной воспалительной реакции.

В повседневной практике, как и во многих опубликованных клинических исследованиях, АГ диагностируют на основании клинических и лабораторных критериев. Однако это в 10–50 % случаев не позволяет судить о наличии или отсутствии АСГ [65–67]. EASL (Европейская ассоциация по изучению печени) рекомендует в клинических исследованиях использовать для диагностики АГ биопсию печени [2]. Кроме того, биопсия необходима при агрессивных формах АБП, требующих особых видов терапии, и при неуверенности в диагнозе. Часто для нее предпочтителен трансъюгулярный доступ из-за сопутствующего асцита и/или коагулопатии. Недавно разработана шкала оценки гистологической картины для прогнозирования исхода АГ в ближайшей перспективе. Эта шкала (Alcoholic Hepatitis Histological Score) включает четыре независимых прогностических показателя выживания: стадию фиброза, инфильтрацию полиморфно-ядерными

Прогностическая классификация АГ по оценкам шкалы ANHS	
	Сумма баллов
Стадия фиброза	
Отсутствие или только портальный фиброз	0
Распространенный фиброз	0
Мостовидный фиброз или цирроз	+3
Холестаз	
Отсутствие	0
Только гепатоцеллюлярный	0
Каналикулярный или дуктальный	+1
Каналикулярный или дуктальный + гепатоцеллюлярный	+2
Инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами	
Отсутствует или легкая	+2
Массивная	0
Мегамитохондрии	
Отсутствуют	+2
Имеются	0

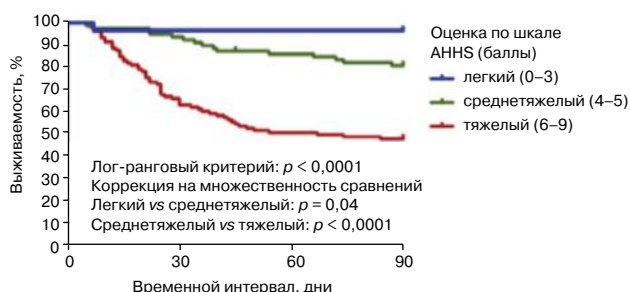


Рис. 3. ANHS — шкала оценки гистологической картины алкогольного гепатита (АГ), позволяющая классифицировать подтвержденный биопсией АГ на 3 категории относительно исхода: легкий — 0–3 балла, среднетяжелый — 4–5, тяжелый — 6–9. Кривые выживаемости больных каждой из категорий в ближайшие 90 дней по Каплану—Мейеру. Воспроизведено с разрешения из [47].

лейкоцитами, тип холестаза и наличие мегамитохондрий (рис. 3). Суммарная их оценка дает возможность полуколичественной классификации риска летального исхода в ближайшие 90 дней на три уровня (низкий, промежуточный и высокий) [47].

Необходимо также исключить вирусный гепатит и бактериальную инфекцию, в частности спонтанный бактериальный перитонит, который по своим проявлениям (боль в животе, лихорадка, лейкоцитоз) зачастую неотличим от АГ. Для исключения поражений желчных путей, расстройств кровообращения печени и ГЦР необходима доплерография. Прогрессирующий тяжелый АГ приводит к полиорганной недостаточности и к упомянутому выше острому повреждению почек, прогностически крайне неблагоприятным [68]. В подобной ситуации критерии острого повреждения почек AKIN (Acute Kidney Injury) чувствительнее традиционных критериев почечной недостаточности (например, уровня креатинина выше 1,5 мг/дл) в прогнозировании полиорганной недостаточности и летального исхода [69]. Кроме того, АГ повышает риск токсического действия нефротоксичных рентгеноконтрастных препаратов, аминогликозидов и нестероидных противовоспалительных средств.

АГ — важная причина заболеваемости и смертности в Европе и Северной Америке [70, 71]. В 2007 г. в США с ним было связано 0,71 % госпитализаций (около 57 000) при том, что нередко АГ остается недиагностированным в случаях госпитализации по поводу желудочно-кишечных кровотечений или сепсиса. Больничная летальность при АГ колеблется в пределах 6,8–15 % [70, 71]. Риск раннего летального исхода можно оценить с помощью прогностических моделей. Наиболее доступные из них: индекс Мэддри (дискриминантная функция — DF), модель терминальной стадии печеночной недостаточности (MELD), шкала АГ Глазго (GAN) и шкала ABIC (Age — возраст, Bilirubin — билирубин сыворотки, INR — МНО, Creatinine — креатинин сыворотки) [72–74]. Наиболее широко используют индекс Мэддри, который рассчитывают по формуле: $4,6 \times (\text{протромбиновое время больного} - \text{протромбиновое время в контроле}) + \text{сывороточный билирубин}$ [75]. Индекс 32 и выше указывает на 20–35%-й риск смерти в течение ближайшего месяца. MELD обладает той же точностью, что и индекс Мэддри [73]. Оценка 21 балл по шкале MELD с чувствительностью и специфичностью 75 % прогнозирует летальный исход в ближайшие 90 дней. GAN включает возраст, сывороточный билирубин, азот мочевины крови, протромбиновое время и количество лейкоцитов крови и показала себя точной в прогнозировании летального исхода в ближайшие 28 дней [74]. В шкале ABIC для прогнозирования летального исхода суммарная оценка показателей возраста, сывороточного билирубина, МНО и сывороточного креатинина используется для стратификации больных на три уровня риска летального исхода в ближайшие 90 дней: низкий (0 %), промежуточный (30 %) и высокий (75 %) [72]. В США применяют шкалу MELD, в Великобритании — GAN, в Испании — ABIC.

Раннее распознавание существенного улучшения функции печени важно для определения тактики лечения тяжелого АГ [76]. Благоприятное действие 7-дневной терапии преднизолоном можно выявить с помощью Лилльской модели [76]. Она обладает высокой точностью в прогнозировании летального исхода в ближайшие 6 мес. Оценка выше 0,45 свидетельствует о 75%-й его вероятности [76, 77]. Согласно рекомендациям для клиницистов, кортикостероиды следует отменять, если 7-дневная терапия ими не снизила эту оценку, т. к. как опасность их побочного действия перевешивает ожидаемые преимущества [2, 76, 78].

Лечение АГ включает меры общего характера и специфическую терапию. Его краеугольный камень — полный отказ больного от употребления алкоголя и коррекция вызванных алкоголизмом расстройств. Необходимо предупреждать, контролировать и устранять проявления абстинентного синдрома. Требуется интенсивная терапия белково-калорийного истощения путем высококалорийного питания, введения пищевых добавок, при необходимости — путем зондового энтерального питания. При риске алкогольной энцефалопатии Вернике применяют тиамин [80]. Учитывая высокий риск раннего летального исхода, госпитализация, нередко в отделение интенсивной терапии, необходима при АГ для неотложного лечения. Чрезвычайно распространены инфекционные осложнения АГ [78], поэтому обязательны рентгенография грудной клетки, анализ мочи, посев крови, мочи и асцити-

ческой жидкости [78]. При обоснованном подозрении на инфекцию назначают эмпирическую антибактериальную терапию. С целью предотвратить частое и потенциально смертельное острое повреждение почек необходимо поддержание объема циркулирующей крови введением кристаллоидных растворов и/или альбумина [64]. Следует отметить, что риск острого повреждения почек повышается при системной воспалительной реакции [64].

В США и странах Европы в качестве препаратов первой линии при тяжелом АГ рекомендуется преднизолон и пентоксифиллин [81–83]. Однако, согласно данным двух недавно опубликованных исследований, применение последнего спорно. Прямое сравнительное рандомизированное исследование не подтвердило при нем более значительного снижения летальности, чем при лечении преднизолоном [84]. По данным крупного контролируемого рандомизированного исследования STOPAN, должного на конференции Американской ассоциации по изучению болезней печени в 2014 г. (2014 AASLD The Liver Meeting®) и охватившего более 1000 больных, ранняя летальность при лечении пентоксифиллином не ниже, чем при применении плацебо [85]. Однако из числа участников этого исследования были исключены больные с наиболее тяжелыми формами АГ, осложненными острым повреждением почек, сепсисом, тяжелой энцефалопатией и т. п., поэтому осталось неясным, оказывает ли при них пентоксифиллин благоприятное действие.

Кортикостероиды используют для лечения АГ уже более 40 лет [75, 86–90]. Наиболее изученная терапевтическая схема — преднизолон 40 мг/сут в течение месяца с последующей постепенной или быстрой отменой. Хотя клинические исследования неоднородны и далеко не свободны от искажений, метаанализ индивидуальных данных показал, что кортикостероидная терапия снижает летальность при АГ с высоким индексом Мэддри [91], но ее следует корректировать соответственно реакции на лечение. Анализ подгрупп согласно процентильному распределению по Лилльской шкале выявил три варианта этой реакции: полную, частичную и нулевую. Выживаемость при них составила 91, 73 и 53 % соответственно, т. е. значительное снижение летальности наблюдалось при полной и частичной реакции и практически отсутствовало при нулевой [91]. Эта новая классификация порождает вопросы относительно лечения тяжелого АГ. Они, во-первых, связаны с переходящим характером благоприятного влияния кортикостероидной терапии на уровень выживаемости, по данным недавнего исследования STOPAN [85]; во-вторых — с повышением риска легочных инфекций, особенно аспергиллеза, на фоне терапии преднизолоном [92]. Следовательно, необходима разработка новых средств, способных оказывать более устойчивое благоприятное действие и не предрасполагающих к потенциально смертельным инфекциям.

Ясно, что кортикостероидная терапия подходит только больным с хорошим ответом на нее. Для случаев с частичной реакцией необходимы иные средства и терапевтические схемы. Неоднократные попытки сочетать кортикостероиды с другими препаратами продемонстрировали неэффективность комбинации преднизолона с пентоксифиллином [93] и отсутствие схем, эффективных при нулевом ответе на преднизолон [29, 77]. Недавнее рандомизированное

исследование показало, что сочетание N-ацетилцистеина с преднизолоном снижает 1-месячную летальность (с 24 до 8 %) и частоту гепаторенального синдрома и инфекционных осложнений [94]. Привлекает отсутствие у N-ацетилцистеина выраженного побочного действия, но необходимы дальнейшие подтверждающие исследования эффективности этого сочетания. Трансплантацию печени больным с нулевой реакцией на преднизолон традиционно считают бесперспективной, т. к. они не способны воздержаться от употребления алкоголя на протяжении 6 мес. Следование этому строгому правилу приводит к тому, что большинство больных умирают до того, как трансплантацию сочтут показанной [95]. Однако несколько экспертов решили отойти от подобной стратегии и предприняли проспективное исследование ранней трансплантации печени в группе отобранных согласно строгим критериям больных, имеющих прочную социальную поддержку и психологически способных бороться за свое будущее. Трансплантация коренным образом изменила прогноз АГ, устойчивого к медикаментозной терапии [96], в этой группе больных, что дает основание в будущем пересмотреть подход к трансплантации при рефрактерном к лечению АГ при условии строгого отбора кандидатов на нее [2]. Специалисты гепатологических центров постепенно приходят к мнению, что трансплантация в отдельных случаях АГ показана, но правомерность ее применения нуждается в подтверждающих исследованиях.

Трансплантация печени при алкогольном циррозе

АБП во всем мире является одним из главных показаний к трансплантации печени, однако к моменту трансплантации у многих больных имеются алкогольные поражения многих органов и систем [97]: истощение, авитаминоз, неиммунная гемолитическая анемия, поражение центральной и периферической нервной системы, нефропатия, алкогольная миопатия вследствие гипотрофии мышц и т. п. Таким образом, при АБП желательна ведение посттрансплантационного периода группой клиницистов разных специальностей.

Большинство программ трансплантации требует 6-месячного периода воздержания от алкоголя до оценки ее эффективности [82, 98, 99]. Рациональность такой стратегии оправдана возможностью регресса заболевания при воздержании, но для предупреждения рецидива алкоголизма после трансплантации необходима соответствующая консультативная помощь. Как и при декомпенсации других заболеваний печени, больных вносят в лист ожидания трансплантации при оценке по шкале MELD ≥ 15 . При АБП трансплантация повышает шансы на выживание только у больных с оценкой выше этого уровня [100]. Критическое значение для успеха трансплантации имеет воздержание от употребления алкоголя в посттрансплантационный период, которое необходимо контролировать с помощью надежных инструментов. Однако нет единого мнения о том, что считать рецидивом [101, 102]. Одни эксперты считают таковым любое употребление алкоголя, другие — только чрезмерное, ведущее к повреждению печени. Определение любого употребления алкогольного напитка после трансплантации как рецидива отличается

от принятого в наркологической литературе, которое рассматривает как рецидив только злоупотребление алкоголем. Вследствие нечеткости определения частота рецидивов после трансплантации печени, по разным данным, колеблется от 10 до 50 % [103, 104]. Однако метаанализ показал, что больные АБП после трансплантации печени употребляют алкогольные напитки немногим чаще, чем перенесшие трансплантацию по поводу других заболеваний (4 vs 5 % в первые 6 мес. и 17 vs 16 % в первый год) [105]. Единичные эпизоды или умеренное злоупотребление алкоголем не отражаются на функции трансплантата и уровне посттрансплантационной выживаемости [106, 107], т. к. для реализации разрушительного действия алкоголя требуется значительный период времени. Вместе с тем продолжительность жизни пациентов, возобновивших злоупотребление алкоголем, короче, чем у полностью отказавшихся от употребления алкогольных напитков или употребляющих их минимально [108]. Основной причиной смерти у них служит рецидив АБП.

Смертность и частота осложнений трансплантации печени по поводу АБП такие же, как при трансплантации по другим показаниям [109]. По данным недавно опубликованного исследования, выживаемость больных АБП после трансплантации печени живого донора сравнима с таковой после трансплантации трупной печени. Тот факт, что только 2 % перенесших трансплантацию больных умирают по причинам, связанным с алкоголем, показывает, что рецидивы злоупотребления алкоголем не являются главной проблемой у реципиентов печени живого донора [110]. Однако в целом спектр причин смерти у реципиентов с АБП отличается от такового у страдавших другими заболеваниями печени. В частности, у лиц с АБП значительно чаще причинами смерти бывают сердечно-сосудистые заболевания и возникшие после трансплантации злокачественные новообразования [111]. Четкая связь их возникновения с рецидивом потребления алкоголя отсутствует. Возможно, ему способствуют другие факторы, в частности курение и ожирение.

Данных в пользу эффективности профилактики сопутствующих заболеваний у реципиентов печени немного. В пре- и посттрансплантационный периоды необходимо направлять психологическую и социальную поддержку не только на профилактику рецидивов употребления алкоголя, но и на устранение и ослабление других факторов риска, в частности курения и ожирения. Правильность этого предположения доказывает исследование, подтвердившее, что отказ от курения снижает риск злокачественных новообразований у реципиентов печени, страдавших АБП [112]. Для оценки эффективности особых мер и программ отказа от курения у этой группы реципиентов необходимы дальнейшие исследования.

В настоящее время существует тенденция адаптировать иммуносупрессивную терапию для применения при АБП за счет уменьшения воздействия ингибиторов кальциневрина и усиления ингибиторов mTOR (рапамицина и эверолимуса). Основанием для этого служит тот факт, что ингибиторы кальциневрина предрасполагают к сердечно-сосудистым осложнениям, а ингибиторы mTOR способствуют подавлению роста опухолей и ангиогенеза. По некоторым данным последнего времени, такая стратегия при АБП оправдана [113], но для оценки схем иммуносупрес-

сивной терапии этого заболевания и выбора оптимальных необходимы правильно спланированные исследования.

Спонсоры

Работа над обзором профинансирована грантами 1U01AA021908 и 1U01AA020821 NIAAA (Национальный институт проблем злоупотребления алкоголем и алкоголизма).

Конфликты интересов

Ramon Bataller был консультантом компании Sandhill Scientific. Philippe Mathurin заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

- [1] Rehm J, Room R, Monteiro M, et al. Alcohol as a risk factor for global burden of disease. *Eur Addict Res* 2003;9:157–164.
- [2] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399–420.
- [3] Askgaard G, Gronbaek M, Kjaer MS, et al. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.005>, in press.
- [4] Zakhari S, Li T. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007;46:2032–2039.
- [5] Pincock S. Binge drinking on rise in UK and elsewhere. *Lancet* 2003;362:1126–1127.
- [6] Naimi TS, Brewer R, Mokdad A, Denny C, Serdula MK, Marks JS. Binge drinking among US adult. *JAMA* 2003;289:70–75.
- [7] McAlaney J, McMahon J. Establishing rates of binge drinking in the UK: anomalies in the data. *Alcohol Alcohol* 2006;41:355–357.
- [8] Mathurin P, Delterne P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009;58:613–617.
- [9] Hingson R, Heeren T, Winter M, Wechsler H. Magnitude of alcohol-related mortality and morbidity among U.S. college students ages 18–24: changes from 1998 to 2001. *Annu Rev Public Health* 2005;26:259–279.
- [10] Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006;367:52–56.
- [11] Miller JW, Naimi T, Brewer RD, Jones SE. Binge drinking and associated health risk behaviors among high school students. *Pediatrics* 2007;119:76–85.
- [12] Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998;33:381–392.
- [13] 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.
- [14] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–2128.
- [15] Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–2223.

- [16] Rehm J, Samokhvalov A, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013;160-168.
- [17] Jewell J, Sheron N. Trends in European liver death rates: implications for alcohol policy. *Clin Med* 2010;10:259-263.
- [18] Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol* 2007;46:827-839.
- [19] Leon DA, Shkolnikov V, McKee M. Alcohol and Russian mortality: a continuing crisis. *Addiction* 2009;104:1630-1636.
- [20] Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P, Arico S, Decarli A. Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: age-period-cohort analysis and changing alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1997;26:100-109.
- [21] La Vecchia C. Alcohol in the Mediterranean diet: benefits and risks. *Int J Vitam Nutr Res* 2001;71:210-213.
- [22] Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001;96:S19-S33.
- [23] Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9:1231-1243.
- [24] Wagenaar AC, Tobler AL, Komro KA. Effects of alcohol tax and price policies on morbidity and mortality: a systematic review. *Am J Public Health* 2010;100:2270-2278.
- [25] Wagenaar AC, Salois MJ, Komro KA. Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. *Addiction* 2009;104:179-190.
- [26] Brennan A, Meng Y, Holmes J, et al. Potential benefits of minimum unit pricing for alcohol versus a ban on below cost selling in England 2014: modelling study. *BMJ* 2014;349:g5452.
- [27] Teli MRDC, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-990.
- [28] Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37-53.
- [29] Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-2769.
- [30] Adachi M, Brenner D. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 2005;23:255-263.
- [31] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572-1585.
- [32] Tsukamoto H, Cheng S, Blanner WS. Effects of dietary polyunsaturated fat on ethanol-induced Ito cell activation. *Am J Physiol* 1996;270:G581-G586.
- [33] Tsukamoto H, Horne W, Kamimura S, Niemela O, Parkkila S, Yla-Herttuala S, et al. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron. *J Clin Invest* 1995;96:620-630.
- [34] Tsukamoto H, Takei Y, McClain CJ, Joshi-Barve S, Hill D, Schmidt J, et al. How is the liver primed or sensitized for alcoholic liver disease? *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:171S-181S.
- [35] Vaillant GE. A 60-year follow-up of alcoholic men. *Addiction* 2003;98:1043-1051.
- [36] DiMartini A, Dew MA, Day N, et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2305-2312.
- [37] Hrubec Z, Omenn G. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:207-215.
- [38] Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2010;53:86-95.
- [39] Trepo E, Gustot T, Degre D, Lemmers A, Verset L, Demetter P, et al. Common polymorphism in the PNPLA3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2011;55:906-912.
- [40] Tian C, Stokowski R, Kershenobich D, Ballinger DG, Hinds DA. Common polymorphism in the PNPLA3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010;42:21-23.
- [41] Liu YL, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:75-81.
- [42] Bataller R, North K, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2003;37:493-503.
- [43] 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.
- [44] Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003;38:257-265.
- [45] Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1047-1054.
- [46] Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750-755.
- [47] Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014;146:1231-1239.
- [48] Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635-638.
- [49] Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012;57:384-391.
- [50] Hock B, Schwarz M, Domke I, 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.
- [51] Alatalo P, Koivisto H, Puukka K, et al. Biomarkers of liver status in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol* 2009;44:199-203.
- [52] MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221-232.
- [53] Chrostek L, Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:8018-8023.
- [54] Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:97-105.
- [55] Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010;59:861-866.
- [56] Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna J, Zioli M, de Ledinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49:1062-1068.
- [57] Nguyen-Khac E, Saint-Leger P, Tramier B, Coevoet H, Capron D, Dupas JL. Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by Fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1146-1153.
- [58] Mueller S, Millonig G, Sarovska L, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966-972.

- [59] Gelsi E, Dainese R, Truchi R, et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan(R) in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:566–570.
- [60] Penny SM. Alcoholic liver disease. *Radiol Technol* 2013;84:577–592, quiz 593–595.
- [61] d'Assignies G, Fontes G, Kauffmann C, et al. Early detection of liver steatosis by magnetic resonance imaging in rats infused with glucose and intralipid solutions and correlation to insulin levels. *Metabolism* 2013;62:1850–1857.
- [62] Porter HP, Simon FR, Pope 2nd CE, et al. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. *N Engl J Med* 1971;284:1350–1355.
- [63] Cohen JA, Kaplan M. The SGOT/SGPT ratio – An indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835–838.
- [64] Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, Garcia E, Michelena J, Cardenas A, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:e3.
- [65] Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:691–696.
- [66] Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:1103–1111.
- [67] Hardy T, Wells C, Kendrick S, Hudson M, Day CP, Burt AD, et al. White cell count and platelet count associate with histological alcoholic hepatitis in jaundiced harmful drinkers. *BMC Gastroenterol* 2013;2013:55–59.
- [68] Mathurin P, Lucey M. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2012;56:S39–S45.
- [69] Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:e3.
- [70] Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011;54:760–764.
- [71] Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:714–719.
- [72] Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747–2756.
- [73] Dunn W, Jamil L, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353–358.
- [74] Forrest EH, Evans C, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174–1179.
- [75] Carithers Jr RL, Herlong H, 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.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delecambre V, et al. Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541–548.
- [79] Singal AK, Charlton MR. Nutrition in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2012;16:805–826.
- [80] Butterworth RF. Pathophysiology of alcoholic brain damage: synergistic effects of ethanol, thiamine deficiency and alcoholic liver disease. *Metab Brain Dis* 1995;10:1–8.
- [81] 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.
- [82] EASL. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
- [83] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:14–32.
- [84] Park SH, Kim DJ, Kim YS, Yim HJ, Tak WY, Lee HJ, et al. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol* 2014;61:792–798.
- [85] Thursz M, Richardson P, Allison ME, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis: results of the STOPAH trial. *Hepatology* 2014;60:LB1.
- [86] Imperiale TF, McCullough A. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299–307.
- [87] Maddrey WC, Boitnott J, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193–199.
- [88] Mathurin P, Mendenhall C, Carithers Jr RL, 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. *J Hepatol* 2002;36:480–487.
- [89] Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seef LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464–1470.
- [90] 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.
- [91] Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
- [92] Gustot T, Maillart E, Bocci M, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2014;60:267–274.
- [93] Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs. without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1033–1041.
- [94] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781–1789.
- [95] Donckier V, Lucidi V, Gustot T, Moreno C. Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. *J Hepatol* 2014;60:866–871.
- [96] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
- [97] Englesbe MJ, Patel SP, He K, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;211:271–278.
- [98] Beresford TP, Everson GT. Liver transplantation for alcoholic liver disease: bias, beliefs, 6-month rule, and relapse—but where are the data? *Liver Transpl* 2000;6:777–778.

- [99] Consensus conference: indications for liver transplantation, January 19 and 20, Lyon-Palais Des Congres: text of recommendations (long version). *Liver Transpl* 2005;2006:998-1011.
- [100] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DL, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-313. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease: past, present, and future. *Liver Transpl* 2007;13:190-192.
- [101] Lucey MR. How will patients be selected for transplantation in the future? *Liver Transpl* 2004;10:S90-S92.
- [102] Burra P, Lucey MR. Liver transplantation in alcoholic patients. *Transpl Int* 2005;1:491-498.
- [103] Burra P, Mioni D, Cillo U, Fagioli S, Senzolo M, Naccarato R, et al. Long-term medical and psycho-social evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transpl Int* 2000;13:S174-S178.
- [104] Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keefe EB, Owens DK. Employment and alcohol use after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver disease: a systematic review. *Liver Transpl* 2001;7:191-203.
- [105] DiMartini A, Day N, Dew MA, Javed L, Fitzgerald MG, Jain A, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2006;12:813-820.
- [106] Pageaux G, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol* 2003;38:629-634.
- [107] Pfitzmann R, Schwenger J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:197-205.
- [108] Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138-148.
- [109] Ahn CS, Hwang S, Kim KH, et al. Long-term outcome of living donor liver transplantation for patients with alcoholic liver disease. *Transplant Proc* 2014;46:761-766.
- [110] Gaglio Jr PJ, Gaglio Sr PJ. Complications in patients with alcohol-associated liver disease who undergo liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2012;16:865-875.
- [111] Herrero JI, Pardo F, D'Avola D, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl* 2011;17:402-408.
- [112] Jimenez-Romero C, Manrique A, Marques E, et al. Switching to sirolimus monotherapy for de novo tumors after liver transplantation. A preliminary experience. *Hepatogastroenterology* 2011;58:115-121.