

В.А. Першко, Ю.Ш. Халимов,  
С.Ю. Матвеев, Е.Г. Батрын

## Современные подходы к диагностике и лечению тяжелого алкогольного гепатита

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Среди поражений внутренних органов, причинно связанных с алкоголизмом, ведущее место принадлежит печени – органу, осуществляющему метаболизм этанола. При этом алкогольный гепатит развивается у 10–35% пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени, и у 8–15% лиц с алкогольной зависимостью. Летальность среди пациентов, страдающих тяжелым алкогольным гепатитом, может достигать 40–50%. Диагностика воспалительно-дистрофических заболеваний печени наряду с определением клинико-лабораторных и инструментальных признаков поражения органа должна включать оценку неспецифических признаков хронической алкогольной интоксикации как этиологического фактора заболевания. Тяжелое течение алкогольного гепатита предполагает проведение биопсии печени и морфологического исследования. Определяющими факторами при выборе лечебной тактики при алкогольном гепатите служат тяжесть заболевания и прогноз для жизни пациента. Для оценки этих показателей разработано большое количество различных шкал. Наибольшее распространение получили индекс Мэддрей, шкала «Модель конечной стадии заболеваний печени» и шкала «Алкогольный гепатит Глазго». Так, тяжелая степень алкогольного гепатита может быть диагностирована при количестве баллов по индексу Мэддрей более 32 баллов, а по шкале «Модель конечной стадии заболеваний печени» – более 18 баллов. Высокий риск летального исхода при тяжелом алкогольном гепатите определяет выбор агрессивной тактики ведения пациентов с включением в схему лечения глюкокортикоидов. Для оценки эффективности применения стероидов разработана шкала Лилль, которая прогнозирует шестимесячную выживаемость пациентов, страдающих тяжелым алкогольным гепатитом. При отсутствии эффекта от приема преднизолона, который оценивается через неделю после старта гормональной терапии, возможна отмена глюкокортикоидов с переходом на прием ингибитора фосфодиэстеразы – пентоксифиллина.

**Ключевые слова:** хроническая алкогольная интоксикация, тяжелый алкогольный гепатит, алкогольная болезнь печени, глюкокортикоиды, гепатопротекторы, пентоксифиллин, этанол, печеночная недостаточность, цирроз печени, гепаторенальный синдром.

Злоупотребление алкоголем является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем во всем мире. По крайней мере 80–90% людей употребляют спиртные напитки в тех или иных количествах. Пристрастием к алкоголю страдает около 7–9% населения планеты. Среди поражений внутренних органов, причинно связанных с алкоголизмом, ведущее место принадлежит печени – органу, осуществляющему метаболизм этанола. При этом алкогольный гепатит (АГ) развивается у 10–35% пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени (АБП), и у 8–15% лиц с алкогольной зависимостью. Летальность среди пациентов, страдающих тяжелым алкогольным гепатитом, может достигать 40–50% [17]. Одним из основных факторов развития алкогольных поражений печени является прием алкоголя в дозе более 40–80 г в сутки (в перерасчете на чистый спирт), при этом у женщин относительно безопасная доза снижается до 20 г этанола в сутки [1–4, 6, 17]. Дозу этанола в спиртных напитках можно рассчитать при помощи формулы Widmark:  $об\% = 0,8 \times \text{количество алкоголя в граммах на 100 мл напитка}$  [1]. Есть мнение, что вино и пиво обладают меньшим гепатотоксическим эффектом

в сравнении с крепкими алкогольными напитками при употреблении их в одинаковых в перерасчете на содержание этанола дозах. Однако при употреблении спиртных напитков алкогольная болезнь печени формируется лишь у части пациентов, что дает возможность обсуждать индивидуальную чувствительность к токсическому действию этанола, на которую будут влиять такие факторы, как количество и длительность употребления алкоголя, тип употребляемых спиртных напитков, этническая принадлежность (генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих алкоголь), национальные особенности питания, болезни накопления железа (гемохроматозы). Известно, что независимым фактором риска развития АБП служит пол. Так, женщины в 2 раза более чувствительны к гепатотоксическому действию алкоголя, чем мужчины. Установлено, что после употребления одного и того же количества спиртного концентрация алкоголя в крови у мужчин и женщин различалась. Наиболее вероятно это связано с разной активностью фермента желудочной алкогольдегидрогеназы – у женщин она меньше, вследствие чего имеет место более активный метаболизм этанола в печени. Кроме того, инфицирова-

ние вирусами гепатитов В, С, D и E признано фактором, ассоциированным с более тяжелым течением АБП, и значимо усугубляет течение заболевания [1, 3, 6]. В свою очередь повышает риск развития алкогольных поражений печени и ожирение, которое в последние десятилетия перестало рассматриваться только с эстетических позиций. T. Yuzuriha et al. [30] описали так называемый синдром внезапной смерти на фоне приема алкоголя у пациентов с жировым перерождением печени, в патогенезе которого лежит острая митохондриальная дисфункция. Синдром проявляется прогрессирующим ухудшением состояния пациента, предвестниками которого являются паренхиматозная желтуха, гипотермия, гипогликемия, метаболический ацидоз, отсутствие признаков печеночно-клеточной недостаточности, синдром цитолиза (повышение ферментов свыше 50–100 от нормальных значений).

Социально-экономическая значимость обусловлена еще и тем, что АГ развивается преимущественно у молодых работоспособных мужчин, злоупотребляющих алкоголем в высоких дозах (более 80–90 г этанола в сутки) в течение не менее 5–10 лет [1–3, 4, 6].

Токсическое действие этанола реализуется при участии фермента алкогольдегидрогеназы, под действием которой образуется более токсичное, чем исходный продукт, химическое соединение – ацетальдегид, который определяет ведущий гепатотоксичный эффект алкоголя. Ацетальдегид способствует перекисному окислению липидов, нарушению электронно-транспортной цепи в митохондриях, подавлению репарации дезоксирибонуклеиновых кислот и стимуляции синтеза коллагена. Усиленное перекисное окисление липидов приводит к прямому повреждению плазматических и интрацеллюлярных мембран гепатоцитов. Для протекающих в печени острых воспалительных процессов характерно преимущественное повреждение более молодых гепатоцитов – перипортальных, которые отвечают за обмен билирубина, синтез факторов свертывания крови, белково-синтетическую функцию, что и определяет клиническую картину острых токсических поражений. При длительно текущем процессе деструкции подвергаются более зрелые перивенулярные клетки печени, основной функцией которых является детоксикация. Кроме того, в патогенезе АГ важную роль играет транслокация липополисахаридов (ЛПС), так называемая бактериальная транслокация через поврежденный кишечный эпителий, которая может приводить к системному воспалительному ответу. ЛПС в комплексе с липополисахаридсвязывающим белком взаимодействует с CD14-рецепторами на мембране клетки Купфера [2, 29].

Экспериментально было доказано, что макрофаги печени играют ключевую роль в развитии АГ. Запускается сложный каскад реакций, приводящий к секреции большого количества фактора некроза

опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), продукция которого клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развитии развернутой клинической картины АГ. Уровень циркулирующего в крови ФНО- $\alpha$  и рецепторов к данному цитокину напрямую коррелирует с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания. Синтезируемый макрофагами ФНО- $\alpha$  запускает каскад провоспалительных цитокинов, приводящий к поддержанию воспалительного процесса в печени, пролиферации миофибробластов, что в свою очередь приводит к прогрессированию фиброза с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон, перисинусоидальной инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами и, как следствие, дальнейшему некрозу гепатоцитов [2, 29].

Как известно, термин АБП включает в себя несколько вариантов повреждения паренхимы, вызванного систематическим употреблением алкоголя: стеатоз, АГ и алкогольный цирроз печени (АЦ) [1–4]. Все они тесно переплетены между собой. Так, стеатоз в 6% через стадию фиброза может переродиться в цирроз либо переходить в воспалительный процесс. Длительно текущий гепатит также заканчивается циррозом. При этом АГ может существовать как самостоятельная нозологическая форма, так и развиваться на фоне уже существующего цирроза печени. При этом в 40–50% случаев тяжелый АГ может приводить к смертельным исходам [17].

АГ – термин, принятый в Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) и в стандартизации номенклатуры, диагностических критериев и прогноза заболеваний печени и желчных путей. При этом определение АГ лишено указаний на временную протяженность процесса. Представляется целесообразным рассмотреть отдельно острое и хроническое АГ. Острые эпизоды токсического некроза печени алкогольной этиологии наряду с термином острый алкогольный гепатит (ОАГ) обозначаются как алкогольный стеатонекроз, склерозирующий гиалиновый некроз печени, токсический гепатит, острая печеночная недостаточность при хроническом алкоголизме. Зачастую в зарубежной литературе [12, 15, 16, 22] отсутствует разделение АГ по продолжительности течения патологического процесса, несмотря на то, что клинические проявления АГ часто развиваются внезапно. При этом термину ОАГ отводят лишь историческое значение, когда было общепринятым считать, что чаще АГ развивается на интактной печени. Однако в последнее время АГ рассматривается в рамках развития воспалительно-дистрофического процесса на фоне основного хронического заболевания печени, что привело к появлению нового термина «острая печеночная недостаточность», которая описывается в литературе как быстрое ухудшение состояния пациентов на фоне ранее компенсированного заболевания печени [12]. Так, развитие АГ при уже имеющемся циррозе увеличивает смертность примерно на 40%.

Первыми неспецифическими диагностическими критериями возможных токсических поражений печени выступают клинические признаки хронического злоупотребления алкоголем [5]. К ним относятся ожирение или дефицит массы тела, транзиторная артериальная гипертензия, тремор, полинейропатия, мышечная атрофия, гипергидроз кожи лица и ладоней, гинекомастия, увеличение околоушных желез, контрактура Дюпюитрена, венозное полнокровие конъюнктивы, гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров (симптом «банноты»), гепатомегалия, телеангиэктазии, пальмарная эритема, следы травм, ожогов, костных переломов и отморожений, поведенческие реакции. Наиболее чувствительным и специфическим биохимическим маркером злоупотребления алкоголем является десиалотрансферрин, который представляет собой бедный углеводами трансферрин, образующийся в печени при взаимодействии его с ацетальдегидом.

К характерным лабораторным признакам АГ относятся повышение уровня сывороточных трансаминаз, а также повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Как правило, уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2 раза превышает норму, но редко бывает >300 ЕД/мл, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) несколько ниже (индекс де Ритиса >2 баллов). С повышением остроты процесса индекс может становиться менее 1 за счет роста количества АЛТ, повышение которого более характерно для острого цитолиза. Однако отсутствие изменений лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы) не исключает возможного наличия воспалительного процесса [2, 5, 6, 12].

Визуализационные методики диагностики не всегда позволяют выявить признаки гепатита, а также определить степень его активности. А оценка только клинических и лабораторных проявлений заболевания зачастую (в 10–50% случаев) может приводить к ошибочной постановке диагноза АГ. В то же время биопсия печени не всегда широко применяется в клинической практике для диагностики алкогольных поражений печени. AD. Dhanda et al. [8] указывают, что в исследовании, в которое вошли 250 пациентов с наличием симптомов тяжелого АГ, гистологическое подтверждение диагноза было получено только у 6% пациентов, страдающих хронической печеночной декомпенсацией, и у 25% больных с развившейся острой печеночной недостаточностью [12].

К основным признакам тяжелого АГ относятся:

- паренхиматозная желтуха (билирубин свыше 80 мкмоль/л);
- коагулопатия (риск геморрагических осложнений в 5 раз выше, чем в общей популяции населения);
- прогрессирующая энцефалопатия;
- присоединение бактериальной инфекции и развитие системного воспалительного ответа (у

40% пациентов, страдающих тяжелым АГ, диагностируется сепсис);

- острая почечная недостаточность вследствие развития гепаторенального синдрома;
- краткосрочная смертность в 40–50%.

Определяющими же факторами при выборе лечебной тактики служат тяжесть заболевания и краткосрочный прогноз для жизни пациента. Для оценки этих показателей разработано большое количество различных шкал. Наибольшее распространение получила шкала «Дискриминантная функция» (DF), или индекс Мэддрей, используемая для определения вероятности летального исхода у больных, страдающих АГ. Данный показатель рассчитывается по формуле:

$$DF=4,6 \times (\text{разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мкмоль/л)}: 17, 1.$$

Так, показано, что у больных с индексом Мэддрей более 32 баллов смертность от алкогольного гепатита в течение 1 месяца составляет 30–50% [3, 12, 18, 28].

Существует также шкала Model for End-Stage Liver Disease (MELD), которая первоначально была принята в Соединенных Штатах Америки в 2002 г. для определения очередности трансплантации печени. Величину MELD рассчитывают по формуле:

$$MELD=11,2 \times \ln(MHO) + 9,6 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,8 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,4,$$

где  $\ln$  – натуральный логарифм, МНО – международное нормализованное отношение.

Исходя из оценки тяжести АГ на основе шкалы MELD следует, что краткосрочный неблагоприятный прогноз для жизни пациента повышается при индексе MELD >18 баллов. Существует модифицированный индекс MELD с учетом натрия плазмы крови, снижение которого ниже референтных значений может свидетельствовать о развитии дилатационной гипонатриемии – предвестника развития гепаторенального синдрома [1, 3, 12, 28].

Также для оценки тяжести АГ используется шкала Глазго (Glasgow alcoholic hepatitis score – GAHS). Количество баллов растет с увеличением возраста пациента, уровня лейкоцитов, мочевины и общего билирубина плазмы крови, отношения протромбинового времени к протромбиновому времени контроля. Начиная с 8 баллов прогноз для жизни считается неблагоприятным. При достижении индекса 9 баллов более чем трехмесячная выживаемость составляет 40% [1, 3, 12, 13].

Высокий риск летального исхода при тяжелом АГ определяет выбор агрессивной тактики ведения пациентов с включением в схему лечения глюкокортикоидов (ГКС), а при наличии противопоказаний к назначению данной группы препаратов – применение пентоксифиллина в качестве ингибитора синтеза ФНО- $\alpha$ . Назначение данных препаратов

улучшает выживаемость у больных, страдающих тяжелым АГ [3, 4, 12].

К основным принципам терапии АГ относятся:

- отказ от употребления алкоголя;
- нутритивная поддержка;
- профилактика развития гепаторенального синдрома (исключить назначение нестероидных противовоспалительных средств, аминогликозидов, диуретиков, исследование с использованием контраста);
- гепатопротекторы (адеметионин);
- ГКС;
- пентоксифиллин;
- ацетилцистеин;
- антицитокиновая терапия;
- соблюдение основополагающего принципа терапии цирроза печени Step by Step (шаг за шагом), направленного на коррекцию доминирующего синдрома;
- трансплантация печени.

Непременным условием успешного лечения АГ является полный отказ от употребления алкоголя, что значительно улучшает прогноз трех- и шестимесячной выживаемости пациентов. Выраженность алиментарных нарушений при тяжелых АГ обратно пропорциональна выживаемости. Наиболее часто встречаются белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов групп А и D. Адекватная нутритивная поддержка (как энтеральное, так и при необходимости парентеральное питание) должен являться частью стандартной поддерживающей терапии у всех пациентов, страдающих АГ [24]. Эффективным гепатопротекторным препаратом при АБП является адеметионин. Так, в клиническом исследовании парентерального введения адеметионина пациентам, страдающим АБП, на 8-й и 15-й дни лечения было выявлено улучшение метаболических показателей в виде увеличения количества глутатиона плазмы, имеющего защитную функцию при оксидативном стрессе [11]. J.M. Mato [23] показал, что применение адеметионина в дозе 1200 мг/сут на протяжении 24 месяцев увеличивало выживаемость (29% против 12% в группе плацебо) и уменьшало потребность в трансплантации печени у пациентов, страдающих алкогольным циррозом. Однако, несмотря на улучшение метаболических показателей при алкогольных поражениях печени, данные о положительном эффекте препарата на выживаемость пациентов, страдающих тяжелым алкогольным гепатитом, в литературе отсутствуют.

В течение последних 40 лет проведено более 20 рандомизированных исследований, посвященных оценке применения ГКС при АБП. Использование их было эффективным и улучшало выживаемость у пациентов, страдающих тяжелым АГ (шестимесячная выживаемость 88% против 45% в группе плацебо; двенадцатимесячная выживаемость 69% против 41% в группе плацебо). Для этого рекомендуется

назначение преднизолона в дозировке 40 мг в сутки в течение четырех недель с постепенным снижением дозы в течение двух недель до полной отмены препарата [3, 22, 28].

В то же время у больных с крайне тяжелыми формами АГ (индекс Мэддрей >54 баллов) применение стероидов не только не повышает, а наоборот, снижает выживаемость. Назначение же гормонов лицам, страдающим АГ легкой и средней степени, не меняет течения заболевания и сопряжено со значимым повышением вероятности присоединения вторичной инфекции, развития кровотечений, нарушений углеводного обмена, что наряду с поражением печени может утяжелять прогноз заболевания.

Прогностически благоприятным индексом терапии тяжелого АГ является снижение содержания билирубина в крови на 25% на 7-е сутки терапии ГКС, что коррелирует с шестимесячной выживаемостью (82% против 23% в контроле) [19].

Также для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения ГКС используется шкала Лилль, которая прогнозирует 28-дневную и шестимесячную выживаемость. Так как при расчете используются лабораторные показатели пациента до начала терапии и спустя неделю от начала применения кортикостероидов, при отсутствии ответа пациента на проводимую ГКС-терапию необходимо задуматься о целесообразности дальнейшего продолжения терапии преднизолоном, учитывая высокий риск развития осложнений [9, 10, 16, 19]. В целом ГКС подавляют воспалительную и иммуноопосредованную гибель гепатоцитов, но при этом могут замедлять регенерацию ткани печени путем ингибирования экспрессии генов, регулирующих пролиферацию и восстановление гепатоцитов [14].

В таком случае возможна отмена ГКС с переходом на ингибитор фосфодиэстеразы – пентоксифиллин, который модулирует транскрипцию гена ФНО- $\alpha$  [3, 12]. Показано, что пентоксифиллин повышает выживаемость у больных, страдающих тяжелым АГ, прежде всего за счет снижения риска развития гепаторенального синдрома [7]. Пентоксифиллин, оказывая антицитокиновое действие, уменьшает также вязкость крови и улучшает микроциркуляцию в почках. Однако ранний переход на пентоксифиллин у пациентов, резистентных к терапии стероидами, зачастую не улучшает показателя выживаемости [15, 26].

Эффективность пентоксифиллина в качестве стартовой монотерапии уступает ГКС, которые являются препаратами первой линии терапии тяжелых АГ. Комбинация пентоксифиллина и преднизолона не приносит какого-либо значимого увеличения выживаемости по сравнению с монотерапией преднизолоном [20]. В настоящее время пентоксифиллин (в суточной дозировке 1200 мг) рассматривается как средство терапии тяжелого АГ у пациентов, которые имеют противопоказания к назначению ГКС.

C. Moreno et al. [24], M. Phillips et al. [27] провели исследования по оценке эффективности приме-

нения антиоксиданта ацетилцистеина в качестве средства терапии АГ и не получили выраженного эффекта. Однако комбинация ацетилцистеина с преднизолоном значительно повышала краткосрочную выживаемость пациентов с тяжелым АГ в сравнении с группой пациентов, принимавших только ГКС. Эффект достигался снижением частоты развития гепаторенального синдрома и инфекционных осложнений [25].

Учитывая наличие так называемого правила шестимесячного воздержания от приема алкоголя, что является обязательным требованием для проведения пересадки органа, трансплантация печени не вошла в широкую клиническую практику. Однако шкала Лилль позволяет на ранних этапах выявить пациентов, не реагирующих на терапию ГКС, из которых только 25% предположительно доживут до 6 месяцев, что требует незамедлительного продолжения лечебных мероприятий. Поэтому в настоящее время существует концепция по ранней пересадке печени у пациентов с первым эпизодом тяжелого АГ и резистентностью к терапии преднизолоном [21].

В целом наибольший положительный эффект на краткосрочную выживаемость пациентов, страдающих тяжелым АГ (индекс Мэддрей >32 баллов), продемонстрировали ГКС, при этом назначение данных препаратов у пациентов, страдающих АГ легкого и среднетяжелого течения, не меняло течения заболевания, но было ассоциировано с развитием жизнеугрожающих осложнений гормональной терапии, такими как присоединение инфекции и развитие кровотечений.

### Литература

1. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени: методические рекомендации для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Планида, 2011. – 24 с.
2. Звенигородская, Л.А. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения / Л.А. Звенигородская, М.В. Шинкин // Консилиум медикум. – 2017. – № 8 (19). – С. 97–102.
3. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В.Т. Ивашкин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2017. – № 6 (27). – С. 20–40.
4. Костюкевич, О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения / О.И. Костюкевич // Рус. мед. журн. – 2016. – № 3. – С. 177–82.
5. Огурцов, П.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля / П.П. Огурцов, В.П. Нужный // Клин. фарм. и терапия. – 2001. – № 1. – С. 34–39.
6. Подымова, С.Д. Алкогольный гепатит. Клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение / С.Д. Подымова // Врач. – 2012. – № 12. – С. 2–9.
7. Akriviadis, E. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial / E. Akriviadis [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637–1648.
8. Dhanda, AD. Is liver biopsy necessary in the management of alcoholic hepatitis? / AD. Dhanda [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – P. 7825–7829.
9. Dhanda, AD. Long-term outcome in patients with severe alcoholic hepatitis can be reliably determined using an in vitro measure of steroid sensitivity / AD. Dhanda [et al.] // Hepatology. – 2015. – Vol. 61. – P. 1099–1099.
10. di Mambro, AJ. In vitro steroid resistance correlates with outcome in severe alcoholic hepatitis / AJ. di Mambro [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 53. – P. 1316–1322.
11. Diaz Belmont, A. Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases / A. Diaz Belmont [et al.] // An. Med. Interna. – 1996. – Vol. 13. – P. 9–15.
12. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // J. Hepatol. – 2012. Vol. 57. – P. 399–420.
13. Forrest, EH. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score / EH. Forrest [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 1174–1179.
14. Kwon, HJ. Opposing effects of prednisolone treatment on T/NKT cell- and hepatotoxin-mediated hepatitis in mice / HJ. Kwon [et al.] // Hepatology. – 2014. – Vol. 59. – P. 1094–1106.
15. Louvet, A. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids / A. Louvet [et al.] // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 465–470.
16. Louvet, A. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids / A. Louvet [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 45. – P. 1348–1354.
17. Lucey, MR. Alcoholic hepatitis / MR. Lucey [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2758–2769.
18. Maddrey, WC. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis / WC. Maddrey [et al.] // Gastroenterology. – 1978. – Vol. 75. – P. 193–199.
19. Mathurin, P. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone / P. Mathurin [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 1363–1369.
20. Mathurin, P. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial / P. Mathurin [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – P. 1033–1041.
21. Mathurin, P. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis / P. Mathurin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1790–1800.
22. Mathurin, P. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data / P. Mathurin [et al.] // Gut. – 2011. – Vol. 60. – P. 255–260.
23. Mato, J.M. / S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial / J.M. Mato [et al.] // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.
24. Moreno, C. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial / C. Moreno [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53. – P. 1117–1122.
25. Nguyen-Khac, E. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis / E. Nguyen-Khac [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1781–1789.
26. Parker, R. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis / R. Parker [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 37. – P. 845–854.
27. Phillips, M. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomized clinical trial / M. Phillips [et al.] // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44. – P. 784–790.
28. Saberi, B. Current management of alcoholic hepatitis and future therapies / B. Saberi [et al.] // J. Clinical and Translational Hepatol. – 2016. – № 4. – P. 113–122.

29. Sougioultzis, S. Alcoholic hepatitis: from pathogenesis to treatment / S. Sougioultzis [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2005. – Vol. 21. – P. 1337–1346.
30. Yuzuriha, T. Alcohol-related sudden death with hepatic fatty metamorphosis: a comprehensive clinicopathological inquiry into its pathogenesis. Alcohol Alcoholism / T. Yuzuriha [et al.] // Alcohol Alcoholism. – 1997. – Vol. 32. – P. 745–752.
- 

V.A. Pershko, Yu.Sh. Khalimov, S.Yu. Matveev, E.G. Batryn

### Modern approaches to diagnostics and treatment of severe alcoholic hepatitis

**Abstract.** Among alcohol damages of the internal organs the leading place belongs to the liver, which metabolizes ethanol. In this case alcoholic hepatitis develops in 10–35% of patients with alcoholic liver disease, and according to some data in 8–15% of people suffering from alcoholism. It should be noted, that mortality among patients with severe alcoholic hepatitis can reach 40–50%. Diagnostics of liver disease include evaluation of clinical, laboratory and instrumental signs of liver damage and also the presence of chronic alcoholic intoxication as etiological factor. It is necessary to conduct a liver biopsy and morphological examination if alcoholic hepatitis is severe. Treatment tactics for alcoholic hepatitis depend on the severity of the disease and the prognosis for the patient's life. A large number of different scales for evaluation of these indicators was developed. The most widely used are: Maddrey index, the Model for End-Stage Liver Disease scale, the Glasgow alcoholic hepatitis score scale. The high risk of death in patients with alcoholic hepatitis determines the choice of aggressive medical management, including the administration of glucocorticoids, which improve survival in patients with severe alcoholic hepatitis. There is a Lille Model, which evaluates the effectiveness of the therapy and predicts six-month survival in patients with severe alcoholic hepatitis. If there is no efficiency after a week course of steroid therapy, the administration of glucocorticoids should be stopped.

**Key words:** chronic alcoholic intoxication, severe alcoholic hepatitis, alcohol-related liver disease, glucocorticoids, hepatoprotectors, pentoxifylline, ethanol, liver failure, cirrhosis, hepatorenal syndrome.

Контактный телефон: 8-921-381-68-64; e-mail: vmeda-nio@mil.ru