

# АЛКОГОЛЬНА БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: НАУЧНІ ДОСТИЖЕННЯ І КЛІНІЧЕСЬКІ ПЕРСПЕКТИВИ

**О.Я. Бабак**

**Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков**

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, острый алкогольный гепатит, цирроз печени.

На современном этапе развития человеческого общества проблема патологии печени занимает одно из ведущих мест. Задачами гепатологии является решение двух основных проблем: борьбы с алкогольными и вирусными заболеваниями печени, которые поражают наиболее дееспособную часть населения.

Связь употребления алкоголя с развитием цирроза печени (ЦП) впервые установлена М. Baillie в 1793 г. Несмотря на открытие в последние десятилетия многообразных этиологических факторов поражения печени, на сегодняшний день одним из ведущих среди них остается алкоголь.

Так, согласно статистическим данным, смертность в Украине от ЦП для мужчин всех возрастов составляла в 1981, 1987 и 2002 г. соответственно 21,6, 15,9 и 43%, то есть наблюдался рост почти в 3 раза по сравнению с 1987 г. На протяжении 1991—2002 гг. смертность от ЦП мужчин в возрасте 30—44 года возросла в 3 раза, а мужчин всех возрастов — в 2 раза. Необходимо указать, что, по данным ВОЗ, в нетропических странах 80% всех случаев ЦП вызвано именно алкоголем. Абсолютный показатель в 2004 г. (18 063 смерти от ЦП) был наивысшим за всю историю Украины [5].

Существует прямая связь между алкогольной зависимостью и повреждением печени: злоупотребление алкоголем ведет к развитию алкогольной болезни печени (АБП), которая проявляется тремя основными формами — стеатозом, гепатитом и циррозом.

Алкоголь относят к прямым гепатотоксичным агентам, и его опасные и безопасные дозы давно определены. Вместе с тем прямой корреляции между степенью поражения печени и количеством принимаемого алкоголя не выявлено [4].

Почему не у всех злоупотребляющих алкоголем возникает поражение печени?

Почему при весьма деликатных дозах возникает алкогольное поражение печени? Категорического ответа на эти вопросы нет. В то же время в последние годы благодаря успешному развитию генетики открыты 3 гена алкогольдегидрогеназы (АДГ), локализованные на 4-й хромосоме, которые посредством пептидных субъединиц осуществляют регуляцию. Эти субъединицы способны образовывать гомо- и гетеродимеры, чем можно объяснить различную переносимость алкоголя различными этническими группами населения. Выявлен также полиморфизм АДГ. Известны аллели, кодирующие ферменты, которые быстро метаболизируют алкоголь. Поэтому у

лиц, имеющих эти аллели, гораздо быстрее продуцируется ацетальдегид. Они менее толерантны к алкоголю. Следовательно, риск развития алкогольного цирроза печени либо другой формы поражения печени в результате действия алкоголя выше. В работах ученых, занимающихся генетическими исследованиями, указывается на достоверно высокую выявляемость данных аллелей у пациентов с алкогольным ЦП в сравнении с контрольной группой. Замечен интересный факт: у детей больных алкоголем меньшие дозы алкоголя вызывают алкогольное поражение печени. У женщин снижены активность и количество желудочной АДГ и тоже достаточно быстро развиваются неодолимое пристрастие к алкоголю и АБП, в результате чего в гепатоцит поступает большее количество этанола, тогда как у мужчин некоторая его часть метаболизируется в желудке. В настоящее время считают, что купферовские клетки женщин под действием эстрогенов становятся более чувствительными к эндотоксинам, транспорт которых на фоне алкоголизма через кишечную стенку повышен [7].

Избыточная масса тела относится к независимым факторам риска АБП. Вероятная причина — дополнительное отложение жира в гепатоцитах у тучных людей, что усиливает окислительный стресс. Необходимо отметить, что систематическое употребление алкоголя повышает риск инфицирования вирусом гепатита С, который влияет на тяжесть алкогольного повреждения печени. У лиц с алкогольной зависимостью, инфицированных вирусом гепатита С, печень повреждается в более молодом возрасте, при меньших кумулятивных дозах алкоголя и сопровождается более тяжелыми морфологическими изменениями, приводя к более высокой летальности [8].

Токсическое действие ацетальдегида сводится к тому, что ацетальдегид, образующийся в печени под воздействием как АДГ, так и микросомальной этанолокислительной системой (МЭОС), обуславливает значительную часть токсических эффектов этанола, а именно: усиление перекисного окисления липидов; нарушение электроннотранспортной цепи в митохондриях; подавление репарации ДНК; нарушение функции микротрубочек; образование комплексов с белками; стимуляцию продукции супероксида нейтрофилами; активацию комплемента; стимуляцию синтеза коллагена [4].

Усиление перекисного окисления липидов и формирование стойких комплексных соединений с белками в результате гепатотоксических эффектов аце-

тальдегида приводит к нарушению функции важнейшего структурного компонента клеточных мембран фосфолипидов. Это ведет к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, функционирования клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов [7].

Образование ацетальдегидбелковых комплексов нарушает полимеризацию тубулина микротрубочек, что проявляется в патоморфологическом феномене, который называют алкогольным гиалином, или тельцами Мэллори. Так как микротрубочки участвуют во внутриклеточном транспорте и секреции белков, нарушение их функции ведет к задержке белков и воды с формированием баллонной дистрофии гепатоцитов.

Подавление репарации ДНК при хроническом употреблении этанола, что показано в экспериментальных моделях, ведет к усилению апоптоза — программированной смерти клеток. Кроме того, окисление этанола обуславливает повышенный расход кофермента НАД<sup>+</sup> и увеличение соотношения НАД · Н : НАД. Последнее приводит к сдвигу вправо реакции: дегидроацетонфосфат + НАД · Н + Н<sup>+</sup> глицеро3-фосфат + НАД<sup>+</sup>.

Повышенная синтез глицеро3-фосфата усиливает эстерификацию жирных кислот и синтез триглицеридов, что служит начальным этапом развития гиперлипидемии и жировой дистрофии печени. Наряду с этим нарастание концентрации НАД · Н сопровождается снижением скорости окисления жирных кислот, что также способствует их отложению в печени [8].

Хроническое употребление алкоголя способствует снижению активности митохондриальных ферментов и разобщению окисления и фосфорилирования в электронотранспортной цепи, приводя к уменьшению синтеза АТФ. В роли непосредственных виновников указанных нарушений выступают ацетальдегид и жирные кислоты. Развитие микровезикулярного стеатоза печени, одного из наиболее тяжелых осложнений АБП, связывают с повреждением ДНК митохондрий продуктами перекисного окисления липидов. В то же время увеличение соотношения НАД · Н : НАД ведет к повышенной синтезу лактата из пирувата, способствует развитию лактатацидоза, наиболее резко выраженного при тяжелых формах острого алкогольного гепатита.

Касаясь вопроса гипоксии и фиброза, следует отметить, что высокая потребность гепатоцитов в кислороде обуславливает прогрессирующее уменьшение концентрации последнего в печеночной дольке от зоны 1 (окружение портальной вены и печеночной артерии) к зоне 3 (окружение печеночной вены). Следовательно, гепатоциты, локализованные в зоне 3, наиболее подвержены последствиям гипоксии — фиброзу и некрозу. Более того, максимальное количество цитохрома P450 2E1 в составе МЭОС участвующего в метаболизме этанола, обнаруживают именно в зоне 3 [9].

Механизмы этанолиндукцированного фиброгенеза до конца не расшифрованы, однако установлено, что при АБП формирование цирроза может происходить именно путем прогрессирования фиброза в отсутствие выраженного воспаления. Важное звено фиброгенеза — активация цитокинов, среди которых особое внимание уделяется трансформирующему

фактору роста β (TGF-β), под воздействием которого происходит трансформация жиронакапливающих клеток Ито в фибробласты, продуцирующие преимущественно коллаген типа 3. Другим стимулятором коллагенообразования служат продукты перекисного окисления липидов [10].

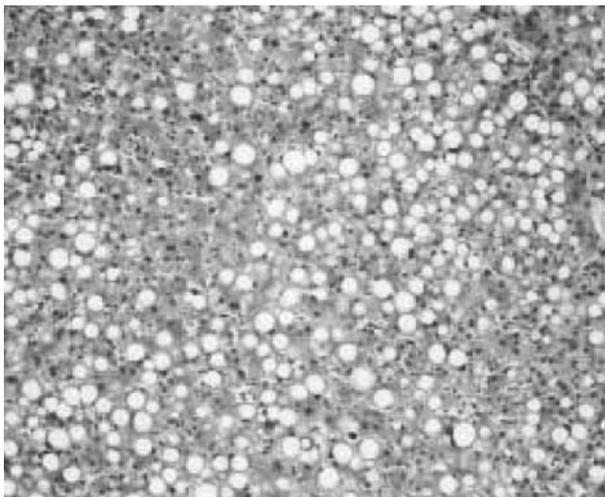
Реакции клеточного и гуморального иммунного ответа играют существенную роль в повреждении печени при злоупотреблении алкоголем. В то же время выраженные иммунологические сдвиги у больных АБП в большинстве случаев обусловлены иными причинами, нежели непосредственное действие этанола (в частности, инфекцией гепатотропными вирусами). Участие гуморальных механизмов проявляется, прежде всего, в повышении уровня сывороточных иммуноглобулинов, преимущественно за счет IgA, и отложении IgA в стенке печеночных синусоидов. Кроме того, в невысоком титре выявляют сывороточные антитела к компонентам ядра и гладким мышцам, а также антитела к неоантигенам (алкогольному гиалину и ацетальдегидбелковым комплексам).

Со стороны клеточных механизмов отмечается циркуляция цитотоксических лимфоцитов у больных острым алкогольным гепатитом. CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоциты обнаруживаются также в воспалительных печеночных инфильтратах наряду с повышенной мембранной экспрессией молекул HLA I и II классов. В роли антигенов мишеней, по-видимому, также выступают продукты взаимодействия метаболитов этанола и клеточных структур. Это подтверждается корреляцией количества ацетальдегидбелковых комплексов в биоптатах печени с параметрами активности заболевания [3].

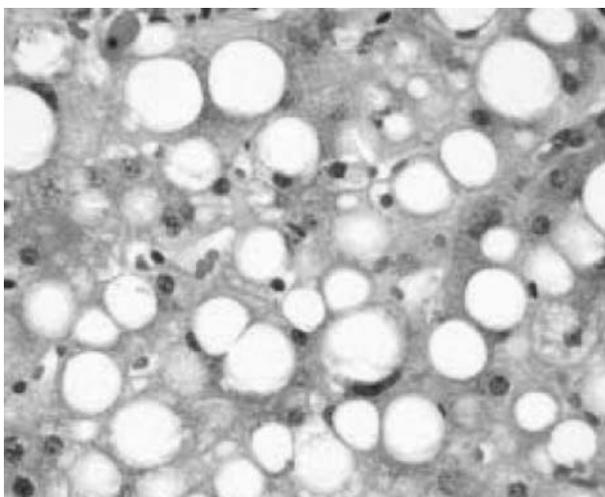
У больных АБП выявляют повышенные концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-2, IL-6, ФНО-α, которые участвуют во взаимодействии иммунокомпетентных клеток. Кроме того, ФНО-α и IL-8 (фактор хемотаксиса нейтрофилов) через стимуляцию продукции активных форм кислорода и NO вызывают повреждение клеток-мишеней, обуславливая картину полиорганной недостаточности при остром алкогольном гепатите. На стадии ЦП в качестве мощного стимулятора перечисленных цитокинов присоединяется бактериальный эндотоксин, в избыточных количествах проникающий в системную циркуляцию благодаря повышенной проницаемости кишечной стенки [17].

АБП имеет определенные морфологические особенности. Так, при жировой дистрофии (стеатозе печени) жировые включения локализуются преимущественно во 2-й и 3-й зонах печеночной дольки. В более тяжелых случаях жир распределяется диффузно. В большинстве случаев включения имеют крупные размеры (макровезикулярный стеатоз). Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с повреждением митохондрий, поэтому при нем наблюдается уменьшение количества митохондриальной ДНК в гепатоцитах (рис. 1).

При развернутой картине острого алкогольного гепатита гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии. Практически обязательное присутствие последней послужило поводом для введения термина «алкогольный стеатогепатит» (рис. 2). Тельца Мэллори при окраске гематоксилином и



**Рис. 1. Алкогольний стеатоз**



**Рис. 2. Алкогольний гепатит**

эозином представляют собой пурпурно-красные цитоплазматические включения, состоящие из конденсированных промежуточных микрофиламентов цитоскелета. Имеется в той или иной степени выраженный фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон. Типичным признаком является лобулярная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами с участками фокального некроза. В различной степени выражен внутриспеченочный холестаз [2].

Цирроз в начальной стадии обычно микронодулярный. Формирование узлов происходит относительно медленно вследствие ингибирующего действия алкоголя на регенерацию печени. В ряде случаев признаков выраженного сопутствующего воспаления не наблюдается, что позволяет предположить возможность развития ЦП через стадию перивенулярного фиброза. На поздних стадиях цирроз нередко приобретает черты макронодулярного, что ассоциировано с повышением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Для определения тяжести гепатита чаще всего применяют так называемый коэффициент Мэддрей, вычисляемый как  $4,6 \times$  разность между протромбиновым временем у больного и в контроле + сыворо-

точный билирубин (ммоль/л). Считается, что у больных со значением этого коэффициента более 32 вероятность летального исхода превышает 50%.

Особого внимания заслуживает новый маркер алкогольной интоксикации — безуглеводистый трансферрин, повышение концентрации которого в крови происходит при регулярном приеме 60 г и более этанола в сутки. Он специфичен в 90% случаев [10, 19].

Успех лечебных мероприятий при АБП во многом определяется своевременным установлением ее стадии, что позволяет адекватно назначить терапию. Лекарственная терапия иногда становится решающим фактором в улучшении жизненного прогноза пациента.

Принципиально важен при всех формах АБП отказ от алкоголя (этиотропная терапия). Пятилетняя выживаемость больных компенсированным алкогольным ЦП составляет 90%, в то время как при продолжении употребления алкоголя она снижается до 70%. Проблема алкогольной зависимости решается в симбиозе пациент + гепатолог + психиатр, при этом последним осуществляется психологическая коррекция и фармакологическое лечение, направленное на изменение «алкогольного» поведения. К сожалению, данная проблема далека от разрешения, и около 70% пациентов возвращаются к приему токсических доз этанола после 6 мес отказа от спиртного, а из больных, воздерживающихся 2 года, 40% снова начинают употреблять алкоголь.

**Лечение алкогольного стеатоза.** Для лечения алкогольного стеатоза считается достаточным только воздержание от алкоголя. Доказана эффективность урсодезоксихолевой кислоты в дозе 13–15 мг/сут (в сочетании с витамином Е по 1200 мг/сут) при неалкогольном стеатозе и стеатогепатите, возникающих на фоне метаболического синдрома, однако нет доказательной базы, подтверждающей их эффективность при алкогольном стеатозе [1].

**Лечение острого алкогольного гепатита (ОАГ).** Помимо полного прекращения употребления алкоголя, большое значение придает своевременной коррекции трофологического статуса. Эндогенная нутритивная недостаточность, которая обусловлена снижением запасов гликогена в печени, усугубляется экзогенным истощением больных, восполняющих энергетический дефицит «пустыми» алкогольными калориями в условиях повышенной потребности в питательных веществах, витаминах и микроэлементах [8].

С. Mendenhall и соавторы выявили ту или иную степень дефицита питания практически у каждого больного АБП. При этом тяжесть поражения коррелировала с выраженностью трофологической недостаточности. В связи с этим важным компонентом лечения является адекватное поступление питательных веществ. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 калорий в сутки с содержанием 1 г белка на 1 кг массы тела и достаточным количеством витаминов (особенно группы В и фолиевой кислоты).

Значение парентерального и энтерального питания у больных ОАГ оценивали в ряде проспективных клинических исследований: адекватное питание улучшает общее состояние организма, функциональные пробы печени, но не снижает раннюю смер-

ность больных ОАГ. Однако в других исследованиях был показан четкий эффект в плане снижения смертности в связи с адекватной пищевой поддержкой. В последних сравнительных исследованиях показано, что коррекция питания столь же эффективна, сколь и терапия глюкокортикоидами [6].

Мета-анализ 13 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований продемонстрировал клиническую эффективность кортикостероидов у больных тяжелым алкогольным гепатитом: 4-недельный курс метилпреднизолона в дозе 32 мг/сут почти вдвое снижает летальность больных в течение 1 мес при значении коэффициента Мэддрей > 32. Влияние стероидной терапии на выживаемость сохраняется в течение года и нивелируется на протяжении 2 лет, что связано преимущественно с прогрессированием фонового цирроза печени. Эти данные касаются выживаемости во время госпитализации, так как различия между основной и контрольной группами нивелируются через 1—2 года, что обусловлено фоном ЦП.

Таким образом, для лечения больных ОАГ используют преднизолон в дозе до 40 мг/сут или метилпреднизолон в эквивалентных дозах в течение 4 нед. Необходимости в более длительном курсе глюкокортикоидов при ОАГ нет. Кроме того, в начале лечения возможна пульс-терапия преднизолоном (1000 мг внутривенно 3 сут подряд) [14].

Особый интерес представляет пентоксифиллин, который наряду с улучшением реологических свойств мембран эритроцитов ингибирует продукцию ФНО- $\alpha$  — ключевого провоспалительного фермента в цитокиновом каскаде алкогольиндуцированного повреждения печени. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании показано, что у больных ОАГ с индексом Мэддрей > 32 4-недельное применение пентоксифиллина (по 400 мг 3 раза в 1 сут) сопровождалось почти двукратным снижением летальности (24,5% в группе пентоксифиллина и 46,1% в группе плацебо). При этом гепаторенальный синдром был причиной смерти 50% больных из группы пентоксифиллина и 92% больных — плацебо [20]. Следовательно, пентоксифиллин является альтернативой глюкокортикоидов у больных ОАГ с гепаторенальным синдромом, однако необходимы исследования для выбора оптимального лечения.

В последнее время накоплены данные о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе АБП, что явилось основанием для внедрения в клиническую практику препаратов с антицитокиновыми свойствами. Клиническую эффективность при тяжелых формах алкогольного гепатита продемонстрировали химерные антитела к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб). В открытом неконтролируемом исследовании показана более чем 80% выживаемость при 15-месячном наблюдении при применении инфликсимаба. Известно, что терапия им может сопровождаться инфекционными осложнениями, поэтому ее возможности ограничены при индексе Мэддрей > 55 [18]. Другой серьезный побочный эффект инфликсимаба — подавление регенераторной активности гепатоцитов. Поэтому требуется дальнейшее изучение эффективности антител к ФНО- $\alpha$  при ОАГ.

Не меньший интерес представляет этанерсепт, препятствующий связыванию ФНО- $\alpha$  с мембранным рецептором. Это перспективный препарат, поскольку в пилотном исследовании продемонстрирована 92% 30-суточная выживаемость [13]. Антибактериальные препараты при тяжелом ОАГ назначают не только для профилактики осложнений, но и для уменьшения эндотоксемии, которая способствует стимуляции клеток Купфера и усилению секреции ими ФНО- $\alpha$ . Лейкоцитоз и лихорадка рассматриваются в качестве маркера бактериальной инфекции даже без явного очага инфекции. Из антибактериальных средств предпочтение отдают цефалоспорином II-III поколения и амоксициллину/клавуланату. Для подавления эндотоксинпродуцирующей кишечной микрофлоры применяют пероральные фторхинолоны в комбинации с метронидазолом [22].

Поскольку гепаторенальный синдром является одной из основных причин гибели больных ОАГ, то появившиеся в последние годы новые возможности в плане лечения данного синдрома (сочетание инфузий альбумина с вазоконстрикторами орнипрессином и терлиприпсином) позволяют рассчитывать на улучшение выживаемости больных ОАГ, протекающим с почечной недостаточностью [15].

Наряду с патогенетическими препаратами в последние годы активно используют MARS (molecular adsorbents recycling system). Ключевым моментом этой технологии является перенос через высокопроницаемую диализную мембрану токсинов, имеющих сродство с альбумином, из крови на акцептор. Акцептором выступает донорский человеческий альбумин, циркулирующий в замкнутом контуре. Водорастворимые низкомолекулярные вещества удаляются по градиенту концентрации, как при диализе. Эта методика активно применяется при фульминантной печеночной недостаточности, позволяя в ряде случаев полностью реабилитировать больных. В редких случаях она является своеобразным мостом к трансплантации печени при тяжелом ОАГ [12].

*Лечение алкогольного цирроза печени* предусматривает в целом применение стандартной для ЦП любой этиологии терапии: назначение лактулозы, L-орнитина-L-аспартата, невсасывающихся антибиотиков, мочегонных препаратов, осуществление первичной и вторичной фармакологической профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Оценка возможностей медикаментозной терапии сопряжена с рядом трудностей, так как, с одной стороны, необходимы длительные клинические исследования, а с другой — нет уверенности в том, что больные полностью прекратили прием алкоголя. В таком случае критериями эффективности лекарственных средств становятся оценка выраженности синдромов портальной гипертензии, печеночноклеточной недостаточности, частота их осложнений и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Изучена эффективность препаратов различных классов при алкогольном ЦП. В крупном контролируемом клиническом исследовании A. Rambaldi и соавторов, продолжавшемся 14 лет, 5-летняя выживаемость в группе больных, принимающих колхицин (ингибитор синтеза коллагена), составила 75% про-

тив 34% в групі з використанням плацебо (при цьому у ряду пацієнтів відмічено не тільки зменшення фіброза, но і исчезновение ЦП), тоді як в мета-аналізі 14 клінічних досліджень у 1150 хворих не відмічено впливу препарату на смертність, частоту ускладнень, біохімічну активність, гістологічну картину [16].

Універсальним компонентом клітинних мембран є фосфотидилхолін, який чутливий до окислювального стресу, здатний впливати на етаноліндукований фіброз внаслідок зниження активності зв'язаних з клітинкою і, можливо, підвищення активності колагенази. Однак в проспективному плацебоконтрольованому дослідженні у 789 хворих з вираженим алкогольним фіброзом (без ЦП) впродовж 2-річного лікування не було відмічено гістологічного улучшення [10].

Ефективність урсодезоксихолевої кислоти, приймаємої впродовж 4 тижнів при алкогольному ЦП, продемонстрована в плацебоконтрольованому клінічному дослідженні, де було зареєстровано зниження рівнів білірубину, сировоточних трансаміназ,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, щелочної фосфатази [1]. К сожалению, інших досліджень по оцінці ефективності урсодезоксихолевої кислоти при алкогольному ЦП немає. Даний препарат представляє потенціально ефективним для лікування цієї категорії хворих, в зв'язі з чим вимагається продовження клінічних досліджень.

Повищення антиокислювального потенціалу клітин може досягатися з допомогою S-аденозил-L-метионіну (1200 мг/сут). Однак хоча в плацебоконтрольованому

рандомізованому дослідженні з участю 123 хворих алкогольним ЦП відмічено зниження смертності і потреби в трансплантації печінки в разі застосування S-аденозил-L-метионіну до 16% в порівнянні з 30% в групі плацебо, різниця не досягла статистичної значимості [21].

Трансплантація печінки хворим з алкогольним її ураженням в країнах Європи і США є другою за частотою показанням до трансплантації печінки після ЦП в разі хронічного вірусного гепатиту С. Мінімальний період відмови від прийому алкоголю перед трансплантацією печінки повинен становити не менше 6 міс. Трьохрічна виживаемість хворих алкогольним ЦП, перенеслих трансплантацію печінки, не відрізняється від такої при холестатических і вірусних ураженнях печінки. Іменно з-за високої частоти повернення до вживання алкоголю 5- і 10-річна виживаемість при АБП нижче, ніж при інших нозологічних формах ураження печінки. Одним з спірних питань залишається показання до трансплантації печінки. Вважається, що операція показана хворим алкогольним ЦП класу С за системою Child-Pugh [11].

Таким чином, знання особливостей патогенезу АБП лежать в основі патогенетичного підходу до лікування цього захворювання. Сьогодні існують широкі можливості для терапії різних форм АБП. Перспективи лікування зв'язують з розробкою і впровадженням в клінічну практику антифібротических препаратів і нових протизапальних засобів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Надинская М.Ю.* Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // *Consilium medicum*.— 2003.— № 6.— С. 318—22.
2. *Некрасова Т.П.* Морфологические особенности алкогольного поражения печени // *Гепатологический форум*.— 2005.— № 4.— С. 14—18.
3. *Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Сторожаков Г.И.* Иммуные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени // *Гепатологический форум*.— 2005.— № 4.— С. 8—11.
4. *Подымова С.Д.* Алкогольная болезнь печени: механизмы прогрессирования, патогенетическая терапия // *Лечащий врач*.— 2001.— № 5—6.— С. 16—19.
5. *Халтурина Д.А.* Алкоголь и наркотики как важнейшие факторы демографического кризиса в России и Украине // <http://www.adic.org.ua/sirpatip/periodicals/anti/anti-20.htm>.
6. *Cabre E., Rodriguez-Iglesias P., Caballeria J. et al.* On behalf of the Spanish Group for the Study of Alcoholic Hepatitis. Shortand long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial // *Hepatology*.— 2000.— N 32.— P. 36—42.
7. *Devanshi S., Mark D. Gorrell, Cordoba S. et al.* Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis // *J. Hepatol*.— Vol. 45, N 2.— 2006.— P. 306—320.
8. *Lieber C.S.* Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over the last 50 years // *Rocz. Akad. Med. Biolymst*.— 2005.— N 50.— P. 7—20.
9. *Lieber C.S., Weiss D.G., Morgan T.R., Paronetto F.* Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis // *Am. J. Gastroenterol*.— 2006.— N 101 (7).— P. 1500—1508.

10. *Lieber C.S.* New concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatments // *Curr. Gastroenterol. Rep*.— 2004.— N 6 (1).— P. 60—65.
11. *McCallum S., Masterton G.* Liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review of psychosocial selection criteria // *Alcohol*.— 2006.— N 41 (4).— P. 358—363.
12. *Mitzner S., Stange J., Klammt S., Risler T. et al.* Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS, results of a prospective, randomized, controlled clinical trial // *Liver Transpl*.— 2000.— Vol. 6, N 3.— P. 277—286.
13. *Narayanan Menon K.V., Stadheim L., Kamath P.S. et al.* A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis // *Am. J. Gastroenterology*.— 2004.— N 99.— P. 255—260.
14. *O'Shea R., McCullough A.J.* Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis // *Hepatology*.— 2006.— N 4, Vol. 44.— P. 633—636.
15. *Ortega R., Gines P., Uriz J. et al.* Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: result of a prospective, nonrandomized study // *Hepatology*.— 2004.— N 36.— P. 941—948.
16. *Rambaldi A., Gluud C.* Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis // *Cochrane Database Syst. Rev*.— 2001.— N 3.— CD002148.
17. *Swiatkowska-Stodulska R., Bakowska A., Drobinska-Jurowicka A.* Interleukin-8 in the blood serum of patients with alcoholic liver disease // *Med. Sci. Monit*.— 2006.— N 12 (5).— P. 215—220.
18. *Tilig H., Jalan R., Kaser A. et al.* Anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // *Hepatology*.— 2003.— N 38.— P. 419—425.
19. *Thabuta D., Naveaub S., Charlottetec F., Massarda J.* The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of

alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 44, N 6.— P. 1175—1185.

20. *Tome S., Lucey M.R.* Review article: current management of alcoholic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— N 1, Vol. 19 (7).— P. 707—714.

21. *Wakim-Fleming J., Mullen K.D.* Long-term management of alcoholic liver disease // *Clin. Liver Dis.*— 2005.— N 9 (1).— P. 135—149.

22. *Zhang F.K., Zhang J.Y., Jia J.D.* Treatment of patients with alcoholic liver disease // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*— 2005.— N 4 (1).— P. 12—17.

## **АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ: НАУКОВІ ДОСЯГНЕННЯ І КЛІНІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ**

**О.Я. Бабак**

У статті наведено дані про патогенетичні механізми розвитку алкогольної хвороби печінки, описано терапевтичну стратегію лікування алкогольного гепатиту та цирозу печінки. Узагальнено результати клінічних досліджень з позицій доказової медицини.

## **ALCOHOLIC LIVER DISEASE: SCIENTIFIC ATTAINMENTS AND CLINICAL PERSPECTIVES**

**O.Ya. Babak**

Modern information about pathogenic mechanisms of development of alcoholic liver disease, therapeutic strategy of alcoholic hepatitis and cirrhosis are represented in the article. The results of clinical researches are generalized from positions of evidential medicine.