

Новые подходы к лечению алкогольного гепатита тяжелого течения

П.Е. Ткаченко¹, А.И. Павлов², И.И. Комкова¹, М.В. Маевская¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

² ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России

New strategies in management of severe alcoholic hepatitis

P.Ye. Tkachenko¹, A.I. Pavlov², I.I. Komkova¹, M.V. Mayevskaya¹, V.T. Ivashkin¹

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State federal government-financed institution «Vishnevsky Third central military clinical hospital» Ministry of Defense of the Russian Federation

Цель исследования. Определить эффективность и безопасность применения S-аденозил-L-метионина для лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения.

Материал и методы. Отобрано 40 человек, страдавших алкогольным гепатитом тяжелого течения, из двух медицинских центров. Больные были рандомизированы на две группы. Первую группу составили 20 пациентов (16 мужчин и 4 женщины, средний возраст 46,85±11,89 года). Медиана ежедневного употребления алкоголя — 71 год, 25-й и 75-й процентиля — 45,5 и 92,0 года соответственно, длительность употребления — 16,85±13,32 года. Средний балл индекса Maddrey (ИМ) — 58,5±26,8.

Aim of investigation. To evaluate efficacy and safety of S-adenosyl-L-methionine for treatment of alcohol-induced hepatitis of high severity.

Material and methods. Overall 40 patients with severe alcoholic hepatitis from two medical centers were selected for the study. Patients were randomly divided in two groups. The first group included 20 patients (16 men, 4 women, mean age 46,85±11,89 years). Median daily alcohol consumption — 71 years, 25-th and 75-th percentiles — 45,5 and 92,0 years respectively, duration of intake — 16,85±13,32 year. The mean score of Maddrey index (MI) was 58,5±26,8. The second group included 20 patients as well (11 men and 9 women, mean age — 46,10±10,47 years). The

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Science, head of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИО инновационной терапии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Maevskaya Marina V. — MD, PhD, professor of chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Павлов Александр Игоревич — доктор медицинских наук, начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России. Контактная информация: Zhospital@mail.ru; 143421, Московская обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское, пос. Новый — госпиталь

Pavlov Alexander I. — MD, PhD, head of the center of gastroenterology and hepatology, Vishnevsky Third central military clinical hospital, Ministry of Defense of Russia. Contact information: Zhospital@mail.ru; 143421, Moscow region, Krasnogorsky region, p/o Arhangelskoye, settlement Novy — hospital

Ткаченко Петр Евгеньевич — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: dr.ptk@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Tkachenko Peter Ye. — post-graduate student, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: dr.ptk@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Во вторую группу вошли также 20 пациентов (11 мужчин и 9 женщин, средний возраст $46,10 \pm 10,47$ года). Медиана употребления алкоголя в сутки составила 73,8 года, 25-й и 75-й процентиля — 64,25 и 80,0 года соответственно, длительность употребления — $16,25 \pm 5,18$ года. Средний балл ИМ составил $79,6 \pm 18,7$. Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам.

Больные первой группы получали преднизолон 40 мг в сутки перорально, второй группы — комбинацию преднизолона 40 мг в сутки перорально и S-аденозил-L-метионина (адомет) 800 мг в сутки внутривенно капельно в течение 7 дней, затем 400 мг 3 раза в сутки перорально до 28 дня терапии. Критерием ответа на лечение служил индекс Lille.

В ходе статистической обработки данных использовались критерии: Уилкоксона, Манна-Уитни, χ^2 . Анализ выживаемости больных проводился с использованием кривой Каплана-Мейера и оценкой значимости по Breslow и LogRank.

Результаты. Ответ на терапию был выше в группе пациентов, получавших преднизолон в сочетании с адометом (95 и 65% соответственно, $p=0,018$). В этой группе отмечена также тенденция к повышению выживаемости по сравнению с группой, получавшей преднизолон (100 и 90%). По частоте развития нежелательных явлений группы достоверно не отличались ($p=0,50$). Гепаторенальный синдром достоверно чаще встречался у больных, получавших преднизолон (20 и 0%, $p=0,03$).

Выводы. Назначение пациентам с алкогольным гепатитом тяжелого течения комбинации преднизолона и адомета повышает ответ на лечение corticosterоидами, способствует снижению краткосрочной летальности и по сравнению со стандартной терапией достоверно реже приводит к развитию гепаторенального синдрома.

Ключевые слова: алкогольный гепатит тяжелого течения, S-аденозил-L-метионин, преднизолон, гепаторенальный синдром.

Алкогольная болезнь печени (АБП) представляет серьезную проблему во всем мире. При этом алкогольная зависимость считается одним из самых сложных и опасных заболеваний в связи с огромными медико-социальными, морально-этическими, экономическими и духовными потерями. Ущерб от алкоголя связан с медицинскими расходами, снижением производительности труда, преждевременным уходом из жизни. Затраты здравоохранения на лечение таких больных доходят до 26 миллиардов долларов в год. Ежегодно по разным оценкам до 2,5 миллиона человек умирает от причин, так или иначе связанных с алкоголем, причем четверть из них погибает непосредственно от АБП [12]. Россия входит в пятерку стран-лидеров по количеству потребляемого алкоголя на душу населения, которое по последним оценкам ВОЗ составляет 15,76 л этанола в год [11].

median of alcohol consumption per day was 73,8 years, 25-th and 75-th percentiles — 64,25 and 80,0 years respectively, duration of use — $16,25 \pm 5,18$ year. The mean MI was $79,6 \pm 18,7$. Groups were comparable by basic clinical and laboratory features.

Patients of the first group received prednisolone 40 mg/day orally, patients of the second group received combination of prednisolone 40 mg/day orally and S-adenosyl-L-methionine (Adomet) 800 mg/day as intravenous infusions for 7 days, followed by 400 mg tid orally up to the 28 day of treatment. Lille index was utilized as treatment response criterion.

During statistical data analysis Wilcoxon, Mann-Whitney and chi-square criteria were used. The survival analysis was done using Kaplan-Meier curve with Breslow and LogRank significance estimation.

Results. Treatment response was higher in the group of patients receiving prednisolone in combination to Adomet (95 and 65% respectively, $p=0,018$). In this group the trend to increase survival was marked in comparison to the group receiving prednisolone monotherapy (100 and 90%). The rate of adverse events did not differ ($p=0,50$) significantly between two groups. Hepatorenal syndrome was significantly more frequent in patients receiving prednisolone (20 and 0%, $p=0,03$).

Conclusions. Prescription of prednisolone and Adomet combination at severe alcohol-induced hepatitis increases the treatment response rate to corticosteroids, promotes decrease of short-term mortality and results in significantly less frequent development of hepatorenal syndrome as compared to standard therapy.

Key words: severe alcohol-induced hepatitis, S-adenosyl-L-methionine, prednisolone, hepatorenal syndrome

В общей структуре заболеваний печени алкогольное поражение занимает второе место, уступая лишь неалкогольной жировой болезни печени. Основываясь на клинических и морфологических критериях, выделяют три основные формы АБП: стеатоз, гепатит и цирроз [1]. Стеатоз печени в 90% развивается у лиц, потребляющих спиртные напитки в токсических дозах, и имеет тенденцию к регрессу при соблюдении абстиненции. Продолжение злоупотребления алкоголем приводит в 10–20% случаев к прогрессированию заболевания до стеатогепатита, а затем к фиброзу и циррозу печени.

Наибольшую опасность для жизни пациента представляет алкогольный гепатит тяжелого течения, летальность при котором достигает 40% в течение месяца [7]. В основе данного состояния лежит массивный выброс провоспалительных цитокинов, прежде всего $TNF\alpha$, в ответ на стимуляцию куп-

феровских клеток липополисахаридами бактерий, попавшими в системный кровоток в результате нарушения проницаемости кишечной стенки [4]. Кроме того, наблюдается неконтролируемое образование активных форм кислорода, происходящее на фоне истощения антиоксидантных систем печени [6].

На сегодняшний день возможности медикаментозного лечения ограничиваются применением кортикостероидов или пентоксифиллина [16]. В большинстве стран предпочтение отдается кортикостероидам (преднизолон 40 мг/сут либо метипред 32 мг/сут перорально), назначение которых сопряжено с большим риском развития инфекционных осложнений и гепаторенального синдрома по сравнению с пентоксифиллином [2]. При этом показатели краткосрочной выживаемости больных и ответа на лечение при использовании этих препаратов примерно одинаковые [10].

Учитывая важную роль оксидативного стресса в развитии алкогольного гепатита тяжелого течения, нам представляется обоснованной терапия, направленная на восполнение запасов основного антиоксиданта печени — глутатиона [13, 19]. S-аденозил-L-метионин (SAMe, адомет), являясь его предшественником, показал свою эффективность в ряде исследований у пациентов с АБП [18]. Его назначение приводило к нормализации биохимических параметров, уменьшению холестаза, а также способствовало улучшению общего самочувствия больных.

Данное исследование было проведено для оценки ответа на терапию адометом в комбинации с преднизолоном в сравнении со стандартной терапией кортикостероидами, а также для сравнения частоты развития инфекционных осложнений.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе двух центров — Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и ФГБУ 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Минобороны России. Пациенты, находящиеся на ста-

ционарном лечении в отделении гепатологии и 14-м гастроэнтерологическом отделении указанных медицинских центров, были рандомизированы на две группы. В *группе А* больные получали стандартную терапию преднизолоном в дозе 40 мг/сут. Пациенты *группы В* также получали преднизолон в аналогичной дозе, но кроме этого им назначался адомет 800 мг/сут внутривенно капельно.

На 7-й день лечения согласно международным рекомендациям ведения алкогольного гепатита тяжелого течения оценивался индекс Lille, служащий критерием успешности терапии кортикостероидами. Пациенты обеих групп, набравшие менее 0,45 балла, продолжали прием преднизолона суммарно до 28-го дня лечения. Больных группы *В* переводили с внутривенного приема адомета на пероральный в дозе 1600 мг/сут. Результат более 0,45 балла по индексу Lille расценивался как отсутствие ответа на лечение кортикостероидами [14]. Пациентам с такими показателями проводилось постепенное снижение преднизолона до полной отмены. При этом больные группы *А* продолжали получать симптоматическую терапию, а в группе *В* внутривенное введение адомета было также заменено на его пероральный прием в дозе 1600 мг/сут.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациента старше 18 лет;
- употребление алкоголя в токсических дозах на протяжении, как минимум, 3 мес до госпитализации;
- наличие алкогольного гепатита тяжелого течения (показатель дискриминантной функции Маддрей — 32 и более баллов).

Критерии исключения:

- наличие у пациента другого хронического заболевания печени (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, гемохроматоз, болезнь Вильсона);
- онкологические заболевания любой локализации;
- прием гепатопротективных препаратов (гептрал, эссенциальные фосфолипиды, силимарин);
- прием урсодезоксихолевой кислоты;

Таблица 1

Основные показатели на момент начала исследования

| Показатель | Группа | | Уровень значимости p | |
|--|---------|---------|---------------------------|-------|
| | А, n=20 | В, n=20 | | |
| Пол, мужчины/женщины | 16/4 | 11/9 | 0,91 (критерий χ^2) | |
| Средний возраст, лет | 46,85 | 46,10 | 0,855 | 0,839 |
| Количество алкоголя в сутки, г | 70,85 | 73,80 | 0,853 | 0,357 |
| Длительность употребления спиртных напитков, лет | 16,95 | 16,25 | 0,725 | 0,431 |
| AUDIT, баллы | 13,75 | 15,90 | 0,347 | 0,309 |
| Дискриминантная функция Maddrey, баллы | 58,5 | 79,64 | 0,06 | 0,04 |
| MELD, баллы | 23,4 | 23,25 | 0,546 | 0,87 |

Таблица 2

Основные лабораторные показатели пациентов двух групп в начале исследования

| Показатель | Группа | | U-тест Манна–Уитни | t-критерий Стьюдента |
|---------------------------|---------|---------|-----------------------|-------------------------|
| | A, n=20 | B, n=20 | | |
| Эритроциты, млн/мкл | 2,91 | 2,97 | 0,483 | 0,432 |
| Гемоглобин, г/л | 104,45 | 113,95 | 0,177 | 0,151 |
| Лейкоциты, тыс/мкл | 12,88 | 13,68 | 0,443 | 0,623 |
| Тромбоциты, тыс/мкл | 167,39 | 157,07 | 0,582 | 0,398 |
| Цветовой показатель | 1,06 | 1,09 | 0,067 | 0,096 |
| СОЭ, мм/ч | 28,9 | 52,8 | 0,01 | 0,008 |
| АлАТ, ЕД/л | 54,25 | 46,4 | 0,64 | 0,429 |
| АсАТ, ЕД/л | 121,55 | 138,0 | 0,987 | 0,772 |
| ЩФ, ЕД/л | 138,26 | 273,95 | 0,001 | 0,001 |
| ГГТП, ЕД/л | 244,75 | 378,74 | 0,201 | 0,152 |
| Альбумин, мг/дл | 26,58 | 25,4 | 0,125 | 0,237 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 254,48 | 263,8 | 0,334 | 0,784 |
| Креатинин, мг/дл | 1,05 | 1,0 | 0,933 | 0,255 |
| Глюкоза ммоль/л | 5,78 | 5,14 | 0,359 | 0,227 |
| Протромбиновое время, с | 21,9 | 28,2 | 0,001 | 0,005 |

• хронические заболевания органов и систем в стадии декомпенсации (декомпенсированная сердечная, почечная, дыхательная недостаточность и др.);

- психические заболевания в анамнезе;
- употребление психоактивных веществ;
- несоблюдение абстиненции во время проведения исследования.

При поступлении в стационар проводился сбор анамнеза и общий осмотр. У пациентов с АБП выяснение алкогольного анамнеза может вызывать психологический дискомфорт и чувство вины, что приводит к занижению реального количества потребляемых спиртных напитков. В ходе исследования нами использовались специально разработанные опросники CAGE и AUDIT [9], позволяющие оценить количество употребляемого алкоголя и наличие алкогольной зависимости. Также проводились беседы с родственниками пациентов, в результате чего составлялось комплексное представление о характере приема и длительности употребления спиртных напитков. Доза алкоголя рассчитывалась при помощи формулы Widmark: об.% этанола \times 0,8 = количество алкоголя в граммах на 100 мл алкогольного напитка [17]. Гепатотоксическая доза расценивалась как употребление ≥ 40 г чистого этанола в день для мужчин и ≥ 20 г – для женщин [3]. Степень печеночной энцефалопатии определялась при помощи теста связи чисел.

При поступлении выполнялись общий, биохимический анализы крови, а также анализ коагулограммы. После получения результатов были рассчитаны прогностические индексы MELD

и Maddrey [8, 15], назначена соответствующая дизайну исследования терапия. На 7-й и 28-й день повторно выполнены общий и биохимический анализы крови, на 7-й день терапии проведена оценка индекса Lille.

Всем пациентам при поступлении выполнялись ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, при необходимости – компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки, а также лечебно-диагностический лапароскопический биопсия печени было затруднено в связи со снижением свертываемости крови и низким показателем протромбинового индекса.

Пациентам обеих групп помимо использования назначаемых в рамках исследования препаратов осуществлялась симптоматическая терапия, направленная на коррекцию отечно-асцитического синдрома, печеночной энцефалопатии, полинейропатии, портальной гипертензии и других нарушений. Проводились инфузии альбумина, витаминов группы В, назначались диуретики, L-орнитин-L-аспартат, бета-блокаторы, антибактериальные препараты.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы «SPSS», Ver. 17.0. Для оценки количественных показателей применялись t-критерий Стьюдента, тест Уилкоксона, критерий Манна–Уитни, качественных показателей – критерий χ^2 . Также проводился анализ выживаемости больных с использованием кривой Каплана–Мейера и оценкой значимости

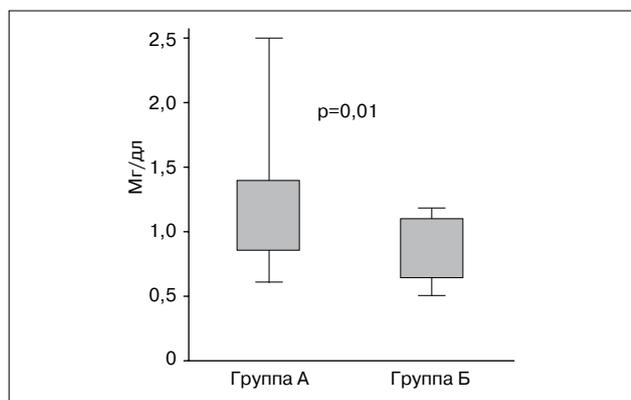


Рис. 1. Значения креатинина на 28-й день

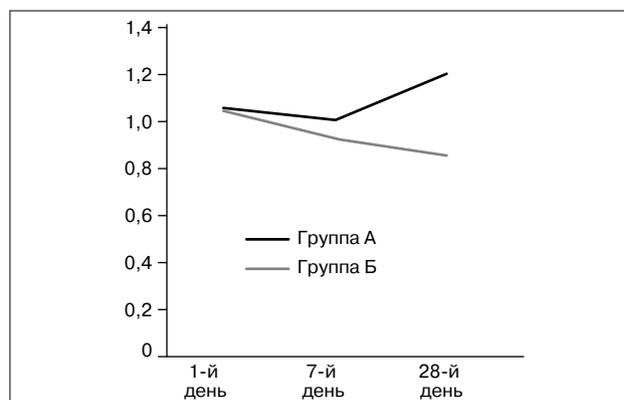


Рис. 2. Динамика уровня креатинина

по Breslow и LogRank. За уровень достоверности статистических показателей принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

За время исследования было проанализировано 462 больных, находящихся на стационарном лечении, включая 167 больных с алкогольным поражением печени. Принять участие в исследовании было предложено 43 пациентам с алкогольным гепатитом тяжелого течения, 3 пациента выбыли из исследования по причине несоответствия критериям включения. После рандомизации были сформированы группы А и В по 20 человек в каждой. По основным демографическим показателям группы достоверно не отличались (табл. 1).

Необходимо отметить, что пациенты группы В имели более высокий средний балл по прогностическому индексу Maddrey, согласно которому показатель 32 и более баллов соответствует алкогольному гепатиту тяжелого течения. Значимых различий в параметрах общего и биохимического анализов крови в двух группах не выявлено (табл. 2). Исключение составляли *скорость оседания эритроцитов* (СОЭ), которая была достоверно выше в группе В ($p=0,011$), щелочная фосфатаза и протромбиновое время, среднее значение которых также было выше у пациентов группы В ($p=0,001$ и $0,005$ соответственно). Прогностический индекс MELD, характеризующий тяжесть печеночной недостаточности, по группам значимо не отличался ($p=0,87$).

Согласно шкале Child–Pugh, оценивающей стадию цирроза печени, распределение в группе А было следующим: класс В–6 пациентов (30%), класс С–12 (60%), у 2 (10%) больных алкогольный гепатит тяжелого течения протекал в отсутствие сформированного цирроза печени. В другой обследуемой группе распределение было таким: класс В–1 пациент (5%), класс С–19 (95%). Оценка проводилась только на

основании лабораторных и клинических данных при отсутствии морфологической верификации. Рассматривая алкогольный гепатит тяжелого течения в рамках концепции острой печеночной недостаточности на фоне хронической, следует сказать, что снижение функциональных печеночных показателей, на основании которых осуществляется подсчет баллов по шкале Child–Pugh, может носить, и зачастую носит, обратимый характер.

Через неделю после начала терапии были повторно выполнены общий и биохимический анализы крови для оценки исследуемых данных в динамике. Значимые различия между группами отмечались по уровню аспарагиновой аминотрансферазы: 98 ЕД/л в группе А и 128 ЕД/л в группе В ($p=0,041$). Средние значения общего билирубина в группах А и В статистически достоверно не различались и составляли 189 и 167 мкмоль/л соответственно ($p=0,74$). В группе А на терапию преднизолоном ответили 13 пациентов, в то время как в группе В, где помимо преднизолона больные получали адомет, этот показатель отмечен у 19 пациентов (65 и 95% соответственно, $p=0,018$).

При анализе инфекционных осложнений получены следующие результаты. В группе А у 2 больных диагностирована внутрибольничная пневмония (10%), у 2–спонтанный бактериальный перитонит (10%), у 2–микоз пищевода (10%), у 1–острый гнойный бронхит (5%). В группе В у 1 пациента диагностирована внебольничная пневмония (5%), у 3–внутрибольничная пневмония (15%), у 1–мочевая инфекция (5%), у 1–спонтанный бактериальный перитонит, *Cl. difficile*-ассоциированная болезнь (5%). Достоверных различий между группами по количеству инфекционных осложнений не обнаружено ($p=0,50$). В группе А у 4 человек развился гепаторенальный синдром (20%), в то время как в группе В ни одного случая данного осложнения зафиксировано не было ($p=0,03$).

Летальность в группе А составила 10%. У одного из умерших в процессе лечения выявлены внутрибольничная двусторонняя полисегментарная

бронхопневмония, микоз пищевода, еще у одного — кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, гепаторенальный синдром. В группе В летальных исходов не было. При оценке выживаемости методом Каплана—Мейера статистически значимых различий по Breslow и LogRank не отмечалось ($p=0,15$). В то же время определялась тенденция к повышению выживаемости в группе получавших адометионин в комбинации с преднизолоном.

На момент окончания наблюдения группы статистически достоверно различались по уровню креатинина (рис. 1 и 2), щелочной фосфатазы и лейкоцитов. В группе А показатели креатинина на 28-й день терапии составляли 1,17 мг/дл, щелочной фосфатазы — 131 ЕД/л, лейкоцитов — 12,06 тыс/мкл. В группе В уровень креатинина был значимо ниже — 0,85 мг/дл ($p=0,013$), а щелочной фосфатазы и лейкоцитов — выше (257 ЕД/л, $p=0,002$ и 16,75 тыс/мкл, $p=0,008$ соответственно).

Следует указать на некоторые вопросы, которые планируется изучить в дальнейшем и тем самым усилить обоснованность полученных результатов. В частности, как было сказано выше, пациентам не выполнялась пункционная биопсия печени с последующим морфологическим подтверждением диагноза. Помимо этого, исследование характеризовалось относительно небольшими аналитическими выборками, которые будут увеличиваться по мере проведения работы.

Таким образом, стоит еще раз подчеркнуть эффективность и безопасность сочетанного использования преднизолона и адомета в лечении алкогольного гепатита тяжелого течения, что позволяет рассматривать применение данной терапии в практических условиях и в рамках клинических исследований.

Выводы

1. В случае, когда критерием эффективности лечения служил ответ на терапию согласно индексу Lille, комбинированное лечение адометионином и преднизолоном имело преимущество перед стандартной терапией преднизолоном ($p=0,018$).

2. Частота развития инфекционных осложнений значимо не отличалась у пациентов обеих групп. Гепаторенальный синдром достоверно чаще диагностировался у больных, получавших преднизолон, по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию ($p=0,03$).

3. Отчетливо выявлена тенденция к повышению выживаемости в группе больных, получавших адометионин в сочетании с преднизолоном, однако статистически достоверных различий по краткосрочной выживаемости при оценке методом Каплана—Мейера получено не было ($p=0,15$), что можно объяснить недостаточным количеством наблюдений.

Список литературы

- Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: ООО «Изд. Дом «М-вести», 2005.
- Liver and biliary diseases: Manual for doctors / Ed. V.T. Ivashkin. 2nd ed. M.: LLC «Publishing house M-Vesti», 2005.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практических врачей. М.: Литтерра, 2009.
- Ivashkin V.T., Buyeverov A.O. Rational pharmacotherapy in hepatology: Manual for practitioners. M.: Litterra, 2009.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени. Клиническая гастроэнтерология гепатология 2005; 5:8-13.
- Ivashkin V.T., Buyeverov A.O., Maevskaya M.V. Differential approach to treatment of alcohol-induced liver diseases. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2005; 5:8-13.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. С. 85-118.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Alcoholic and viral liver diseases. — М.: Литтерра, 2007. Р. 85-118.
- Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(6):1-10.
- Maevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T. Algorithm of management of alcohol-induced liver disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(6):1-10.
- Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени. Рос мед вестн 2002; 7(1).
- Khazanov A.I. Alcoholic liver disease. Ros med vesti 2002; 7 (1).
- Ashwani K., Singal, Patrick S., Kamath, Gregory J., Gores, Vijay H., Shah. Alcoholic hepatitis: Current challenges and future directions. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12:555-64.
- Botta F., Giannini E., Romagnoli P., Fasoli A., Malfatti F., Chiarbonello B., Testa E., Rizzo D., Colla G., Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. Gut 2003; 52(1):134-9.
- Bradley K.A., Bush K.R., McDonnell M.B., Malone T., Fihn S.D. Screening for problem drinking: comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test J Gen Intern Med 1998; 13(6):379-88.
- Cynthia L. Vuittonet, Michael Halse, Lorenzo Leggio, Samuel B. Fricc hione, Michael Brickley, Carolina L. Haass-Koffler, Tonya Tavares, Robert M. Swift, George A. Kenna. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease Am J Health-Syst Pharm 2014; 71(1).
- <http://gtmarket.ru/ratings/rating-countries-alcohol-consumption/info>
- Ki Tae Suk, Moon Young Kim, Soon Koo Baik. Alcoholic liver disease: Treatment World J Gastroenterol 2014; 20(36):12934-44.
- Lee T.D., Satta M.R., Mendler M.H., Bottiglieri T., Kanel G., Mato J.M., et al. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis. Alcohol Clin Exp Res 2004; 28(1):173-81.

14. *Louvet A., Naveau S., Abdelnour M., Ramond M.J., Diaz E., Fartoux L., Dharancy S., Texier F., Hollebecque A., Serfaty L., Boleslawski E., Deltenre P., Canva V., Pruvot F.R., Mathurin P.* The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45(6):1348-54.
15. *Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S., et al.* Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75:193-9.
16. *Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L., et al.* Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60:255-60.
17. *Posey D., Mozayani A.* The estimation of blood alcohol concentration: Widmark revisited. *Forensic Sci Med Pathol* 2007; 3(1):33-9.
18. *Quentin M., Anstee, Christopher P., Day.* S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol* 2012. 57:1097-109.
19. *Rajender K., Chawla, Walter H., Watson, Charles E., Eastin, Eun Y. Lee, Jack Schmidt, Craig J. McClain* S-adenosylmethionine deficiency and TNF- α in lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Am J Physiol* 1998; 275 (Gastrointest. Liver Physiol. 38):125-9.