

# Будесонид в лечении алкогольного гепатита тяжелого течения: результаты рандомизированного исследования

И.И. Комкова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

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

## Budesonide in treatment of alcohol-induced severe hepatitis: results of randomized trial

I.I. Komkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

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

**Цель исследования.** Определить эффективность и безопасность применения будесонида и преднизолона при *алкогольном гепатите* (АГ) тяжелого течения по динамике воспаления и результатам функциональных печеночных проб, оценить ответ на терапию, а также краткосрочную выживаемость больных.

**Материал и методы.** Для исследования были отобраны 37 пациентов с острым АГ из 3 медицинских центров и рандомизированы в две группы. Первую группу составили 17 больных (7 мужчин, 10 женщин, средний возраст  $46,53 \pm 11,01$  года). Медиана ежедневно употребляемого алкоголя 77 г; 25-й и 75-й процентиля 55 и 96 г; длительность употребления  $13,41 \pm 8,55$  года. Средний балл *индекса Maddrey* (ИМ) – 65,22 (от 37,2 до 145,4). Во вторую группу вошли 20 пациентов (16 мужчин, 4 женщины, средний возраст  $46,5 \pm 11,89$  года). Медиана употребляемого алкоголя 70,55 г/сут (25-й и 75-й процентиля 37 и 88 г), длительность употребления  $16,85 \pm 13,32$  года. Средний балл ИМ – 58,11 (от 32,1 до 121,7). Группы сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам. В первой группе применялся будесонид 9 мг/сут *per os*, во второй – преднизолон 40 мг/сут также *per os*. Критерий ответа на терапию – индекс Lille.

Для статистической обработки данных использовались критерии:  $\chi^2$ , Вилкоксона, Манна–Уитни, метод Каплана–Майера, регрессия Кокса (использование последних двух методов в настоящей статье не отражено).

**Aim of investigation.** To determine efficacy and safety of budesonide and prednisolone at *alcohol-induced hepatitis* (AH) of severe course on development of inflammation and results of the functional hepatic tests, to estimate treatment response and short-term survival rate of patients.

**Material and methods.** Original study included 37 patients with acute AH, that have been selected from 3 medical centers and randomized in two groups. The first group included 17 patients (7 men, 10 women, mean age  $46,53 \pm 11,01$  years). Median of daily alcohol dose was 77 g; 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles were 55 and 96 g; duration of intake  $13,41 \pm 8,55$  years. Mean *Maddrey index* (MI) was 65,22 (37,2 to 145,4). The second group included 20 patients (16 men, 4 women, mean age was  $46,5 \pm 11,89$  years). A median of used alcohol consumption was 70,55 g/day (25<sup>th</sup> 75<sup>th</sup> percentiles were 37 and 88 g), duration of intake –  $16,85 \pm 13,32$  years. Mean MI – 58,11 (32,1 to 121,7). Groups were comparable for main clinical and laboratory features. In the first group oral budesonide 9 mg/day *per os* was applied, in the second – oral prednisolone 40 mg/day. Lille index was used as treatment response criterion.

Following statistical criteria were used for data processing:  $\chi^2$ , Wilcoxon, Mann-Whitney, Kaplan – Mayer method.

**Results.** At comparison of treatment efficacy ( $p=0,810$ ) and short-term survival rate ( $p=0,857$ ) no significant differences were obtained. At treatment safety analysis in the first group *adverse events* (AE) were

**Комкова Инна Игоревна** – аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: drkomkova@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1  
**Komkova Inna I.** – post-graduate student, chair of propedeutics of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: drkomkova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

**Результаты.** При сравнении эффективности лечения ( $p=0,810$ ) и краткосрочной выживаемости ( $p=0,857$ ) значимых различий не получено. При анализе безопасности терапии выявлено: в первой группе *нежелательные явления* (НЯ) встречались в 23,5% случаев (у 4 из 17 пациентов), во второй группе – в 70% (у 14 из 20 пациентов),  $p=0,011$ . Достоверно чаще во второй группе встречался гепаторенальный синдром ( $p=0,033$ ).

**Выводы.** Краткосрочная выживаемость на фоне применения будесонида при алкогольном гепатите тяжелого течения достоверно не отличается от краткосрочной выживаемости на фоне применения преднизолона. При использовании преднизолона выше частота развития НЯ в целом, гепаторенального синдрома в частности.

**Ключевые слова:** алкогольный гепатит тяжелого течения, будесонид, преднизолон, гепаторенальный синдром.

registered in 23,5% of cases (in 4 of 17 patients), in the second group – in 70% (in 14 of 20 patients,  $p=0,011$ ). Hepatorenal syndrome was significantly more frequent in the second group ( $p=0,033$ ).

**Conclusions.** Short-time survival in budesonide and prednisolone group does not differ significantly. At application of prednisolone frequency of AE is higher as a whole, particularly – hepatorenal syndrome.

**Key words:** alcohol-induced hepatitis of severe course, budesonide, prednisolone, hepatorenal syndrome.

Употребление спиртных напитков – один из важных аспектов нашей культуры и стиля жизни. Хорошо известно, что чрезмерное употребление алкоголя нередко приводит к возникновению тяжелой соматической и психиатрической патологии. Существует прямая связь между систематическим употреблением алкоголя и повреждением внутренних органов.

К числу основных органов-мишеней относятся печень, в которой происходят патологические изменения, приводящие к развитию *алкогольной болезни печени* (АБП). Это заболевание проявляется тремя последовательными стадиями – стеатозом, гепатитом и циррозом [1, 8, 15, 28]. Однако в исследованиях показано, что только у 10–35% лиц длительно, систематически употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах, развивается *алкогольный гепатит* (АГ) и только у 8–20% из них – *цирроз печени* (ЦП) [16]. Следуя данной статистике, вероятность развития алкоголь-ассоциированной болезни печени связана как с характеристикой самого организма человека – пол [22, 32], возраст, полиморфизм метаболизирующих алкоголь ферментов [21], так и с наличием таких факторов, как ожирение [19, 20, 26, 27, 31], инфицирование вирусами гепатитов В и С [5, 7, 13, 14].

В настоящее время разработан ряд прогностических индексов и шкал (MELD, Maddrey, GASH, ABIC) для выделения из общей когорты пациентов с АБП группы лиц с алкогольным гепатитом тяжелого течения. Жизненный прогноз этих лиц оценивается как неблагоприятный и, согласно международным рекомендациям [3, 6, 25, 29], таким пациентам оправдано назначение преднизолона. Известно, что применение системных *глюкокортикостероидов* (ГКС) сопряжено с целым рядом побочных эффектов, а эффективность их ограничена [4, 6, 9,

12]. Все вышеизложенное определяет актуальность дальнейшего изучения данного вопроса, необходимость поиска альтернатив в терапии с целью повышения ее эффективности и снижения частоты побочных явлений. В качестве исследуемого препарата нами был выбран топический глюкокортикостероид будесонид, с успехом применяемый сегодня как альтернатива преднизолону при лечении таких заболеваний, как аутоиммунный гепатит, воспалительные заболевания кишечника.

**Цель исследования:** оценить ответ на терапию будесонидом и преднизолоном при лечении алкогольного гепатита тяжелого течения краткосрочную выживаемость больных; сравнить эффективность препаратов по динамике воспаления и результатам функциональных печеночных проб. Сравнить безопасность применения двух препаратов.

## Материал и методы исследования

В анализ были включены 472 пациента с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, находившихся на обследовании и лечении в трех медицинских центрах (клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова, ФГУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневского Минобороны России», ГКБ № 20 г. Москвы) в период 2010–2012 гг. включительно. Из них 179 больных имели алкогольную природу заболевания [18]. Среди обследованных 37 соответствовали критериям АГ тяжелого течения [25] и были включены в настоящее рандомизированное проспективное исследование.

Критерии включения:

– злоупотребление алкоголем в анамнезе согласно установкам ВОЗ [27];

— результаты скрининг-тестов AUDIT и CAGE, определяющие наличие признаков злоупотребления алкоголем [17];

— возраст старше 18 лет;

— пациенты мужского и женского пола;

— наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

— пациенты с установленным диагнозом гепатоцеллюлярной карциномы или опухоли другой локализации;

— больные, принимавшие непосредственно перед текущей госпитализацией индукторы синтеза глутатиона (S-аденозилметионин), эссенциальные фосфолипиды, препараты урсодезоксихолевой кислоты, пентоксифиллин;

— несоблюдение абстиненции на время проведения лечения;

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

— психиатрические заболевания в анамнезе;

— инфекционные заболевания;

— наличие другого хронического заболевания печени (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, гемохроматоз, болезнь Вильсона);

— употребление наркотических средств.

Диагноз ЦП устанавливался на основании данных физикального [2, 11], лабораторного и инструментального обследования пациентов. Алкогольный анамнез изучался с помощью опроса больных и их ближайших родственников. Пациентам было предложено заполнить стандартизированные опросники CAGE и AUDIT. Также выяснялись дневная доза алкоголя, тип предпочитаемых спиртных напитков, длительность их приема, стиль употребления. Доза алкоголя в миллилитрах пересчитывалась в граммы с помо-

щью формулы Widmark:  $Об.\% \times 0,8 =$  количество алкоголя в граммах на 100 мл алкогольного напитка. Употребление  $\geq 40$  г чистого этанола в день для мужчин и  $\geq 20$  г для женщин считалось опасным [16].

Отобранные для исследования пациенты с АГ тяжелого течения ( $n=37$ ) были рандомизированы в две группы методом конвертов: группа А — получавшие будесонид в дозе 9 мг/сут, группа Б — контрольная, в которой больным назначали преднизолон в дозе 40 мг/сут перорально согласно международным рекомендациям от 2012 г. [25, 29]. Все пациенты в течение периода исследования соблюдали режим абстиненции, получали симптоматическую терапию (антисекреторные, ферментные препараты, калийсберегающие диуретики, альбумин, — при необходимости лактулозу, L-орнитин-L-аспартат). Как минимум, трижды выполнялись клинический и биохимический анализы крови: 1) при поступлении после рандомизации (тогда же оценивалась тяжесть алкогольного гепатита с помощью индексов Maddrey, MELD [2]), 2) через 7 дней от начала терапии, когда с помощью индекса Lille оценивался эффект проводимого лечения, и 3) спустя 28 дней от начала лечения.

Инструментальное обследование включало УЗИ органов брюшной полости с определением размеров и структуры печени, селезенки, диаметра сосудов портальной системы, эзофагогастродуоденоскопию с оценкой состояния вен пищевода и кардиального отдела желудка с целью диагностики портальной гипертензии. В ряде случаев проводилась компьютерная томография органов брюшной полости, при отсутствии противопоказаний — пункционная биопсия печени. Однако, согласно проведенным исследованиям, пункционная биопсия печени не является обязательным исследованием для установления диагноза алкогольного заболевания печени, иногда она

Таблица 1

Основные исходные демографические показатели и прогностические индексы у пациентов двух групп

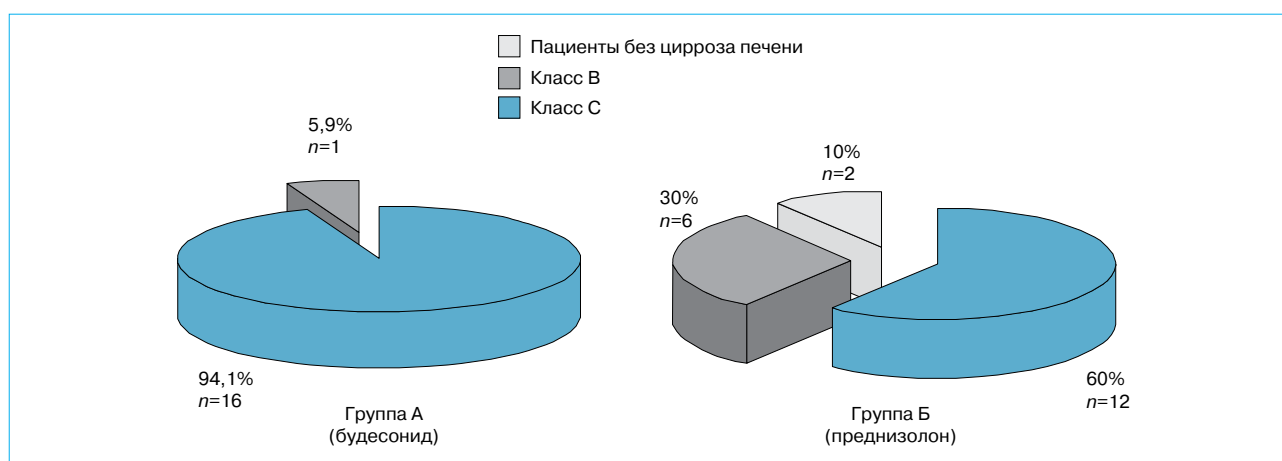
| Показатель                                       | Группа       |              | Уровень значимости, р         |                                   |
|--------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|                                                  | А,<br>$n=17$ | Б,<br>$n=20$ |                               |                                   |
| Пол, м/ж                                         | 7/10         | 16/4         | 0,014<br>(критерий $\chi^2$ ) | 0,018<br>(точный критерий Фишера) |
| Средний возраст, лет                             | 46,53        | 46,75        | 0,954*                        | 0,867**                           |
| Количество алкоголя в сутки, г                   | 88           | 70,55        | 0,188*                        | 0,152**                           |
| Длительность употребления спиртных напитков, лет | 13,41        | 16,85        | 0,367*                        | 0,361**                           |
| AUDIT, баллы                                     | 16,82        | 13,85        | 0,160*                        | 0,106**                           |
| Индекс Maddrey, баллы                            | 65,22        | 58,11        | 0,454*                        | 0,394**                           |
| MELD, баллы                                      | 23,6         | 23,2         | 0,761*                        | 0,784**                           |

\*t-критерий Стьюдента, \*\*U-тест Манна–Уитни

Таблица 2

Основные исходные лабораторные показатели у пациентов двух групп

| Показатель                     | Группа             |                    | <i>t</i> -критерий Стьюдента | U-тест Манна—Уитни |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|
|                                | А,<br><i>n</i> =17 | Б,<br><i>n</i> =20 |                              |                    |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 3,09               | 2,97               | 0,584                        | 0,583              |
| Гемоглобин, г/л                | 111,54             | 104,45             | 0,339                        | 0,446              |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$     | 13,54              | 12,88              | 0,788                        | 0,648              |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$    | 196,24             | 167,39             | 0,361                        | 0,361              |
| Цветовой показатель            | 1,09               | 1,07               | 0,453                        | 0,273              |
| АлАТ, ЕД/л                     | 52,76              | 54,25              | 0,888                        | 0,843              |
| АсАТ, ЕД/л                     | 147,29             | 121,55             | 0,296                        | 0,615              |
| ЩФ, ЕД/л                       | 145,76             | 138,26             | 0,666                        | 0,924              |
| ГГТП, ЕД/л                     | 242,41             | 244,75             | 0,966                        | 0,692              |
| Альбумин, мг/дл                | 2,34               | 2,78               | 0,054                        | 0,053              |
| Общий билирубин, мг/дл         | 11,65              | 14,91              | 0,365                        | 0,474              |
| Креатинин мг/дл                | 1,04               | 1,74               | 0,164                        | 0,428              |
| Глюкоза, мг/дл                 | 83,76              | 105,07             | 0,076                        | 0,128              |
| Протромбиновое время, с        | 25,72              | 22,58              | 0,200                        | —                  |

Рис. 1. Распределение пациентов обеих групп по классам цирроза печени с использованием шкалы Child–Pugh ( $p=0,195$ , критерий  $\chi^2$ )

лишь ухудшает жизненный прогноз пациента в условиях гипокоагуляции. В нашем исследовании биопсия была выполнена одному больному.

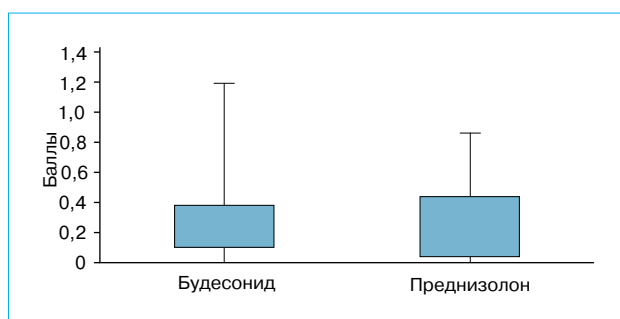
Обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SPSS, Ver. 17.0. Применялись параметрические и непараметрические статистические методы: *t*-критерий Стьюдента, критерии Манна—Уитни, Вилкоксона,  $\chi^2$ . Выживаемость больных оценивали с помощью метода Каплана—Майера с оценкой значимости по Breslow и Log-Rank. За уровень достоверности статистических показателей принимали  $p<0,05$  [10].

Нами выделены следующие основные критерии эффективности и безопасности изучавшихся препаратов:

— эффективность (выживаемость в течение 40 дней),

— безопасность (количество и профиль нежелательных явлений).

Дополнительным критерием эффективности служили лабораторные показатели: изме-

Рис. 2. Ответ на терапию ГКС ( $p=0,730$ , U-тест Манна—Уитни)

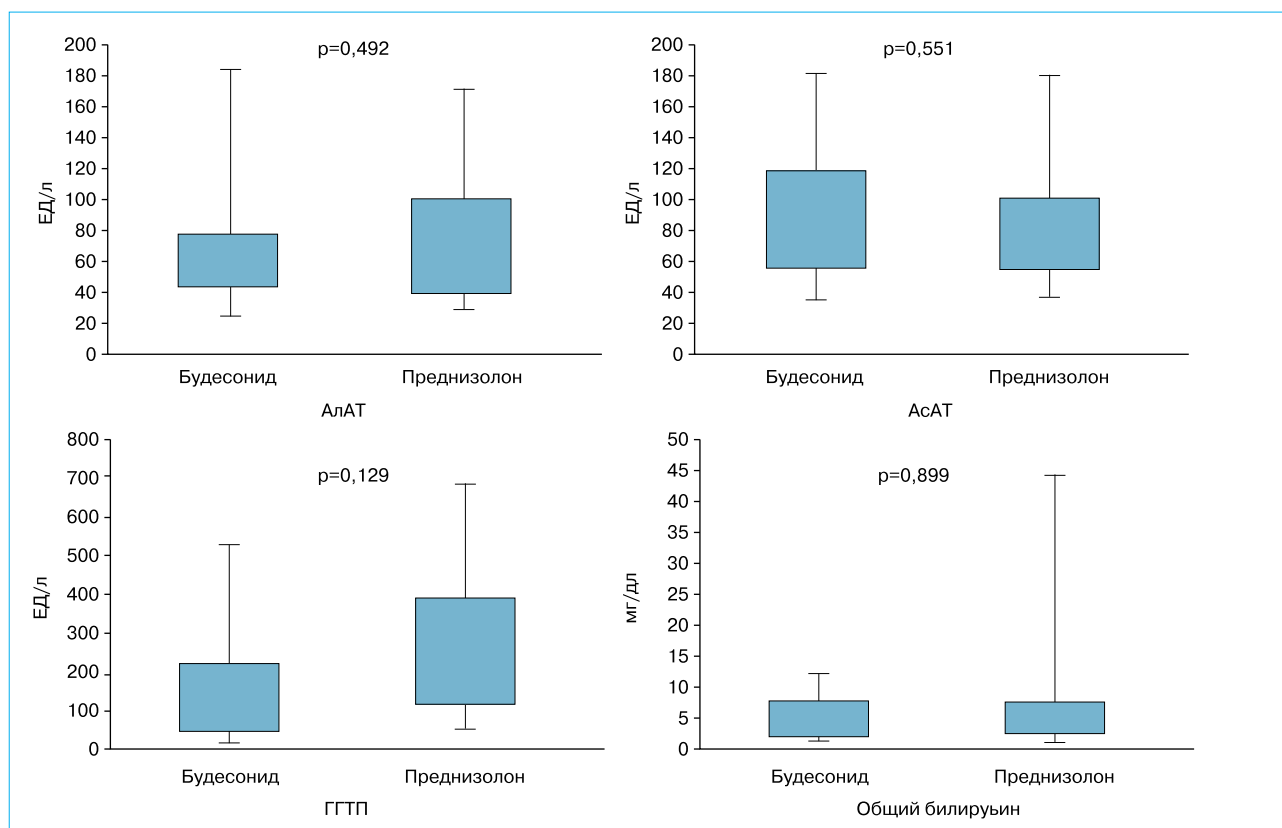


Рис. 3. Основные лабораторные показатели на 28-й день лечения

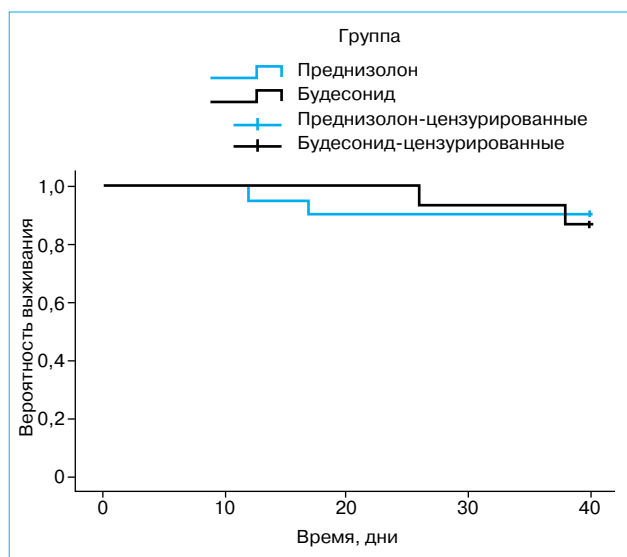


Рис. 4. Вероятность выживания пациентов с ОАГ в течение ближайших 40 дней (метод Каплана–Майера)

нение уровней *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), *щелочной фосфатазы* (ЩФ), общего билирубина.

В группу А (будесонид) вошли 17 пациентов (двое впоследствии были исключены), в группу Б (преднизолон) — 20 пациентов. В табл. 1 и 2

представлены их исходные демографические и лабораторные данные.

Из табл. 1 видно, что группы статистически достоверно различались по полу: в группе А преобладали женщины, в группе Б — мужчины. Однако, если для дозы алкоголя и длительности его употребления имелись достоверные различия между полами (женщинам требуется достоверно меньшая доза ежедневно принимаемого алкоголя и меньшая длительность его употребления для развития АБП по сравнению с мужчинами) [22, 32], то в плане эффективности и безопасности терапии ГКС данных о различиях между полами нет. Поэтому выявленное отличие не влияло на результат исследования.

По остальным признакам, включая тяжесть алкогольного гепатита, которую мы оценивали с помощью прогностических индексов Maddrey [24] и MELD [30], достоверных отличий не найдено.

В лабораторных показателях статистически достоверных отличий также нет (см. табл. 2).

Практически все пациенты группы А имели ЦП класса С по шкале Child–Pugh, в группе Б у двух человек *острый алкогольный гепатит* (ОАГ) развился без цирроза, у остальных пациентов также преобладал класс С цирроза печени. Достоверных различий по этому признаку получено не было (рис. 1).

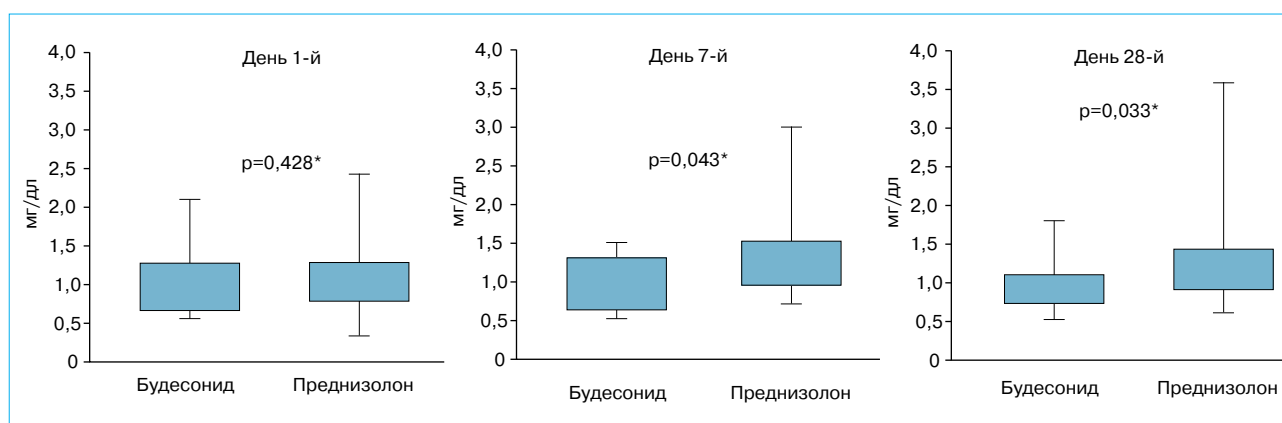


Рис. 5. Динамика уровня креатинина в двух группах в процессе лечения ГКС

\*U-тест Манна–Уитни

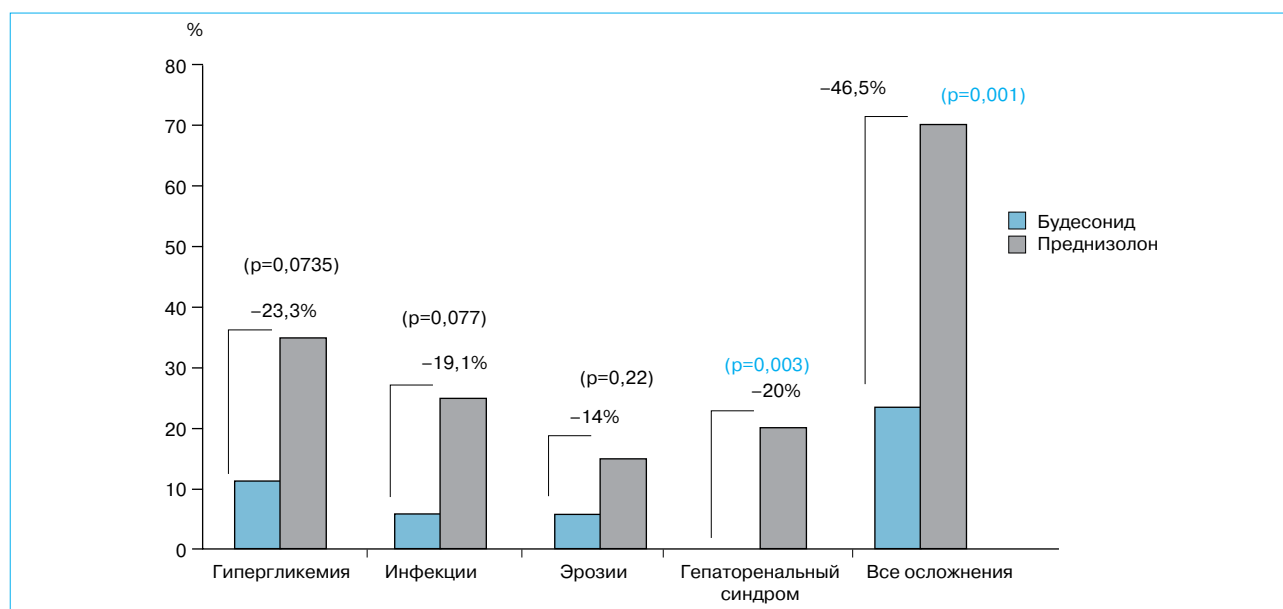


Рис. 6. Нежелательные явления терапии преднизолоном и будесонидом

Итак, исходные данные двух групп оказались сопоставимы по основным параметрам.

### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно международным рекомендациям, через 7 дней от начала лечения мы рассчитывали индекс Lille. Ответ на терапию ГКС наблюдался в 71,4% случаев (у 25 из 35 пациентов). Количество лиц, не ответивших на лечение, в группе А равнялось трем (20%), в группе Б — семи (35%). Достоверных отличий в ответе на прием исследуемых препаратов не выявлено (рис. 2).

В ходе анализа лабораторных данных на момент окончания терапии отсутствовали достоверные различия в динамике таких показателей, как АлАТ ( $p=0,492$ , U-тест Манна–Уитни), АсАТ ( $p=0,551$ , U-тест Манна–Уитни), ГГТП ( $p=0,129$ , U-тест Манна–Уитни), уровень

общего билирубина ( $p=0,899$ , U-тест Манна–Уитни) — рис. 3.

Летальность в обследованных группах составила 13,5%, что согласуется с данными, приводимыми в литературе [23]. Из 35 пациентов, завершивших лечение, умерли четверо (двое в группе А и двое в группе Б), что соответствовало 13,4 и 10%. Проанализировав жизненный прогноз, мы не получили статистически достоверной разницы в уровне выживаемости больных ( $p=0,810$ , Log-Rank;  $p=0,857$ , Breslow) — рис. 4.

Частым осложнением цирроза, в том числе алкогольной этиологии, является гепаторенальный синдром, что оценивается в первую очередь по уровню креатинина сыворотки крови. Перед началом лечения различий по этому показателю между группами не было, однако уже спустя неделю отмечалась достоверная разница. К концу терапии она не только сохранялась, но и несколько нарастала (рис. 5). Это дает основания счи-



тать, что будесонид эффективен в предотвращении развития гепаторенального синдрома.

В нашем исследовании мы столкнулись с такими нежелательными явлениями, как развитие гипергликемии, присоединение инфекций, развитие гепаторенального синдрома, появление геморрагических эрозий пищевода и желудка (рис. 6).

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что различия в развитии гипергликемии находятся на пороге достоверности ( $p=0,0735$ , критерий  $\chi^2$ ). В группе будесонида у 2 пациентов выявлено стойкое повышение содержания сахара в крови на фоне терапии, которое, однако, не потребовало коррекции. В группе преднизолона повышение уровня сахара зафиксировано у 7 пациентов — у 2 с сопутствующим сахарным диабетом II типа, что потребовало увеличения дозы сахароснижающих препаратов. Различия в присоединении инфекции также находились на пороге значимости ( $p=0,077$ , критерий  $\chi^2$ ). В группе будесонида у одного пациента диагностирована внутрибольничная двусторонняя полисегментарная бронхопневмония. В группе преднизолона в 2 случаях развилась внутрибольничная двусторонняя полисегментарная бронхопневмония, в 2 зарегистрирован микоз пищевода и в одном случае — обострение хронического бронхита с фебрильной лихорадкой и большим количеством гнойной мокроты. По такому признаку, как наличие геморрагических эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки достоверных различий не установлено ( $p=0,19$ , критерий  $\chi^2$ ). Достоверной была разница по частоте развития гепаторенального синдрома ( $p=0,003$ , критерий  $\chi^2$ ): на фоне приема будесонида не было зафиксировано ни одного случая данного осложнения, тогда как в

группе преднизолона он развился у 4 пациентов. При суммарной оценке всех побочных явлений получены различия с высоким уровнем значимости ( $p=0,011$ , критерий  $\chi^2$ ;  $p=0,034$ , точный критерий Фишера), что говорит о большей безопасности применения будесонида по сравнению с преднизолоном.

## Выводы

Краткосрочная выживаемость на фоне применения будесонида при алкогольном гепатите тяжелого течения при оценке методом Каплана—Майера достоверно не отличается от краткосрочной выживаемости на фоне применения преднизолона ( $p=0,810$  Log-Rank,  $p=0,857$  Breslow,  $p=0,834$  Tarone-Ware).

При анализе безопасности терапии выявлены следующие различия: в группе пациентов, леченных будесонидом, осложнения встречались в 23,5% случаев (у 4 из 17 больных), в группе получавших преднизолон — в 70% (у 14 из 20 пациентов) —  $p=0,011$ , критерий  $\chi^2$ . Достоверно чаще во второй группе обнаруживался гепаторенальный синдром ( $p=0,033$ , критерий  $\chi^2$ ).

Учитывая отсутствия статистически значимых различий в краткосрочной выживаемости на фоне применения преднизолона и будесонида, последний также может быть рекомендован для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения.

Согласно результатам проведенного исследования следует считать будесонид препаратом выбора для терапии больных алкогольным гепатитом тяжелого течения при исходном нарушении толерантности к глюкозе, сопутствующих инфекциях, при развитии гепаторенального синдрома.

## Список литературы

1. Байкова И.Е., Никитин И.Г., Гогова Л.М. Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. журн. 1057.
1. Baykova I.Ye., Nikitin I.G., Gogova L.M. Alcohol-induced liver disease // Rus. med. zhurn. 1057.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: Изд. Дом «М-вести», 2005.
2. Liver diseases and biliary tracts: Manual for physicians / ed.: V.T. Ivashkin. — 2 ed. — M.: Publishing house «M-Vesti», 2005.
3. Бугеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 5. — С. 4–10.
3. Bugeverov A.O., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Differential approach to treatment of alcohol-induced liver diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2005. — Vol. 15, N 5. — P. 4–10.
4. Зейтц Гельмут. Алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 4. — С. 62–64.
4. Helmut Seitz. Alcoholic liver disease // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2001. — Vol. 11, N 4. — P. 62–64.
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — С. 85–118.
5. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Alcoholic and viral liver diseases. — M.: Litterra, 2007. — P. 85–118.
6. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени // Фарматека. — 2005. — 1 (97). — С. 48–55.
6. Kalinin A.V. Alcohol-induced liver disease // Farmateka. — 2005. — 1 (97). — P. 48–55.
7. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л. Алкоголь и хроническая HCV-инфекция // Информ. бюл.: Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. — 2001. — № 1 (8). — С. 11–14.
7. Lopatkina T.N., Tanaschuk Ye.L. Alcohol and chronic HCV-infection // Inform. bjul.: Virusnye gepatity. Dostizheniya i perspektivy. — 2001. — N 1 (8). — P. 11–14.
8. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 1. — С. 4–8.
8. Mayevskaya M.V. Alcoholic liver disease // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2001. — N 1. — P. 4–8.
9. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 6. — С. 1–10.

9. *Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T.* Algorithm of alcoholic liver disease management // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2007. — Vol. 17, N 6. — P. 1–10.
10. *Наследов А.* SPSS 19 профессиональный статистический анализ данных. — СПб.: Питер, 2011.
10. *Nasledov A.* SPSS 19 professional statistical data analysis. — SPb.: Peter, 2011.
11. *Подымова С.Д.* Болезни печени. — М.: Медицина, 1993. — 548 с.
11. *Podymova S.D.* The liver diseases. — M.: Medicine, 1993. — 548 p.
12. *Хазанов А.И.* Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. вести. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 18–24.
12. *Khazanov A.I.* Alcohol-induced liver disease // Ros. med. vesti. — 2002. — Vol. 7, N 1. — P. 18–24.
13. *Хазанов А.И.* Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 6–15.
13. *Khazanov A.I.* Modern issues of viral and alcoholic liver diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2002. — Vol. 12, N 2. — P. 6–15.
14. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г.* и др. Значение основных и добавочных этиологических факторов в развитии HCV- и HBV-циррозов печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 4. — С. 8–12.
14. *Khazanov A.I., Vasil'ev A.P., Pekhtashev S.G.* et al. Value of main and added etiological factors in development HCV-and HBV-liver cirrhoses // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2001. — Vol. 11, N 4. — P. 8–12.
15. *Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А.* и др. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевание печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 43–52.
15. *Khazanov A.I., Plyusnin S.V., Belyakin S.A.* et al. Chronic alcohol intoxication and liver disease // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2009. — Vol. 19, N 1. — P. 43–52.
16. *Bellentani S, Saccocio G, Costa G,* et al. Drinking habits as cofactor of risk for alcohol induced liver damage. Gut. 1997; 41:845–50.
17. *Bush KR, Bradley KA, McDonell MB,* et al. Screening for problem drinking: Comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory care quality improvement project. J Gen Intern Med. 1998; 13 (6):379–88.
18. *Espinoza P, Ducot B, Pelletier G,* et al. Interobserver agreement in the physical diagnosis of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci. 1987; 32 (3):244–7.
19. *Fernández-Checa JC.* Alcohol-induced liver disease: when fat and oxidative stress meet. Ann Hepatol. 2003; 2(2):69–75.
20. *Hart C, Morrison D, Batty G,* et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. BMJ. 2010; 340:1240.
21. *Jonsson E, Nilsson T.* Alcohol consumption in monozygotic and dizygotic pairs of twins. Nord Hyg Tidskr. 1968; 49 (1):21–5.
22. *Limuro Y, Frankenberg M, Arteel G,* et al. Female rats exhibit greater susceptibility to early alcohol-induced liver injury than males. Am J Physiol. 1997; 272:1186–94.
23. *Louvet A, Naveau S, Abdelnour M,* et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatology. 2007; 45 (6):1348–54.
24. *Maddrey WC, Carithers RL Jr, Herlong HF,* et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. Ann Intern Med. 1989; 110:685–90.
25. *Maturin P, Lucey MR.* Management of alcoholic hepatitis. J. Hepatol. 56, suppl. 1.
26. *Naveau S, Cassard-Doulcier AM, Njiké-Nakseu M,* et al. Harmful effect of adipose tissue on liver lesions in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol. 2010; 52(6):895–902. Epub 2010 Mar 24.
27. *Naveau S, Giraud V, Borotto E,* et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. Hepatology. 1997; 25(1):108–11.
28. *O'Connor PG, Schottenfeld RS.* Patients with alcohol problems. N Engl J Med. 1998; 338 (9):592–602. Review.
29. *O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ,* et al. Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines. Hepatology. 2010; 51(1):307–28.
30. *Sheth M, Riggs M, Patel T.* Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. BMC Gastroenterol. 2002; 2:2.
31. *Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A.* Obesity affects the liver — the link between adipocytes and hepatocytes. Digestion. 2011; 83(1–2):124–33. Epub 2010 Nov 1.
32. *Yin M., Ikejima K., Wheeler M,* et al. Estrogen is involved in early alcohol-induced liver injury in rat enteral feeding model. Hepatology. 2000; 31:117–23.