

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Варганова Дарья Леонидовна

**Разработка методологии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного
гепатита и неалкогольной жировой болезни печени
(мета-анализ)**

14.01.28 - Гастроэнтерология

14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Свистунов Андрей Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор,

Павлов Чавдар Савов

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Кристиан Глууд

Москва - 2020

Введение.....	3
Глава 1. Обзор литературы.....	8
1.1. Эпидемиология алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени.....	8
1.2. Алкогольная болезнь печени	8
1.2.1. Клиника и диагностика алкогольной болезни печени.....	10
1.2.2. Естественное течение алкогольной болезни печени	15
1.3. Неалкогольная жировая болезнь печени	16
1.3.1. Клиника и диагностика неалкогольной жировой болезни печени	18
1.3.2. Естественное течение неалкогольной жировой болезни печени.....	23
1.4. Доказательная медицина как инструмент для выбора терапии	24
1.5. Современные подходы к терапии алкогольного гепатита.....	32
1.6. Современные подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени.....	36
Глава 2. Материалы и методы.....	43
Глава 3. Результаты.....	50
3.1. Применение глюкокортикостероидов при алкогольном гепатите	50
3.1.1. Эффекты терапии. Первичные (основные) показатели эффективности	62
3.1.2. Эффекты терапии. Основные показатели безопасности.....	72
3.1.3. Вторичные (дополнительные) показатели эффективности	76
3.1.4. Дополнительные показатели безопасности.....	78
3.1.5. Анализ лабораторных данных	80
3.1.6. Качество доказательств	81
3.2. УДХК в терапии НАЖБП.....	84
3.2.1. Эффекты терапии. Первичные (основные) показатели эффективности	90
3.2.2. Эффекты терапии. Основные показатели безопасности.....	92
3.2.3. Вторичные (дополнительные) показатели эффективности	93
3.2.4. Дополнительные показатели безопасности.....	93
3.2.5. Анализ лабораторных показателей	94
3.2.6. Качество доказательств	96
Глава 4. Обсуждение результатов	98
Выводы.....	103
Практические рекомендации.....	104
Список сокращений	105
Список литературы	106

Введение

Актуальность и степень разработанности проблемы

В течение последних десятилетий заболевания печени стали одной из социально-значимых проблем. Хроническими заболеваниями печени по данным международных экспертов страдают 844 миллиона человек по всему миру. В зависимости от региона на долю вирусных поражений печени приходится от 2,3% до 9,2%, на долю алкогольной болезни печени приходится от 8,5 до 12%, а на долю неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – от 17 до 46% с превалированием в Западно-Европейских странах и США [245]. Смертность от заболеваний печени в мире составляет 2 миллиона человек в год, из них половина (1 миллион человек) погибает от осложнений терминальной стадии хронических заболеваний печени – цирроза печени [223]. Таким образом, в структуре смертности заболевания печени занимают 11 место по миру в целом и 9 место в странах со средне - высоким и средне - низким уровнем доходов [41].

В Российской Федерации первое место в структуре заболеваний печени занимает НАЖБП (71,6%), частота встречаемости составляет от 27 % до 42 [8,16,220]. Частота встречаемости алкогольной болезни печени (АБП) составляет 17,4 %, занимая 2 место в структуре заболеваний печени [4]. Таким образом, существенный вклад в структуру хронических заболеваний печени вносят неалкогольная жировая болезнь печени и алкогольная болезнь печени, ставя их в ряд социально значимых заболеваний в нашей стране.

Обе нозологические формы поражения печени (НАЖБП, АБП), несмотря на различную этиологию, имеют схожий патогенез - увеличение поступления свободных жирных кислот, повышение синтеза липидов и активности в-окисления липидов в митохондриях гепатоцитов, замедление элиминации триглицеридов из печени, и схожую морфологическую картину: стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз.

Во многом схожи и основные принципы лечения двух болезней, которых врачи придерживаются в своей практике - диета, модификация образа жизни и устранение этиологического фактора – абстиненция (при алкогольном поражении) и медикаментозная коррекция основных звеньев патогенеза с использованием различных препаратов, влияющих на функцию печени, в том числе s-адеметионина, эссенциальных фосфолипидов, урсодезоксихолевой кислоты при НАЖБП [10,13] и глюкокортикостероидов при алкогольном гепатите [14,97,120,121,271].

В настоящее время не существует единых общепринятых мировых клинических рекомендаций по лечению этих заболеваний. Таким образом, отсутствие эффективного препарата в настоящее время создает предпосылки для дальнейших клинических исследований. Но протоколы клинических исследований новых лекарственных препаратов с потенциальным

эффектом в двух группах больных далеки от совершенства. Не всегда эффективность оценивается по влиянию на выживаемость, а безопасность по отсутствию побочного действия. В ряде случаев используются суррогатные маркеры, не отражающие влияния на прогноз и не дающие истинного представления о влиянии лекарственного препарата.

Все вышеперечисленное не позволяет добиться повышения эффективности терапии, равно как и отсутствие единого общепринятого международного стандарта лечения таких больных, базирующегося на результатах систематических обзоров с высоким уровнем методологического качества и использованием жестких критериев оценки Кокрейновского сотрудничества, поэтому исключительно актуальной является разработка методологии оценки эффективности лечения НАЖБП и алкогольного гепатита, позволяющих оптимально использовать лечебные эффекты лекарственных препаратов, улучшить качество и продолжительность жизни и снизить летальность.

Цель исследования

Разработать и применить методику мета-анализа по оценке эффективности и безопасности схем терапии хронических заболеваний печени с использованием результатов терапии ГКС алкогольного гепатита и терапии УДХК неалкогольной жировой болезни печени.

Задачи исследования

1. Предложить оригинальную методику мета-анализа рандомизированных клинических исследований, основанную на оценке эффективности и безопасности схем терапии алкогольного гепатита и НАЖБП, для формирования клинических рекомендаций и планирования клинических исследований новых лекарственных препаратов и оценки достоверности полученных результатов исследований.

2. Применить критерии оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита с назначением глюкокортикостероидов в мета-анализе РКИ.

3. Применить критерии оценки эффективности и безопасности терапии неалкогольной жировой болезни печени с назначением препаратов урсодезоксихолевой кислоты в мета-анализе РКИ.

4. Применить оригинальный вариант проведения последовательного экспертного анализа у пациентов с алкогольным гепатитом и НАЖБП для оценки целесообразности проведения дальнейших РКИ, с целью подтверждения эффективности применяемых препаратов.

Научная новизна

Впервые разработана и применена на практике методология на основе мета-анализа оценки эффективности применения различных схем терапии для лечения алкогольного гепатита и НАЖБП. В качестве критериев оценки применены следующие клинически значимые параметры: показатели смертности, качества жизни, частоты осложнений. Впервые в России применен оригинальный вариант последовательного экспертного анализа как чувствительного анализа результатов, позволяющий избежать статистических ошибок первого и второго типа и оценить целесообразность проведения дальнейших РКИ для подтверждения эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с алкогольным гепатитом и НАЖБП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложена методология оценки эффективности терапии НАЖБП и алкогольного гепатита на основе принципов мета-анализа с последующим внедрением полученных результатов в клиническую практику, формированием рекомендаций для практикующих врачей с целью уменьшения смертности, повышения эффективности терапии, экономии средств федерального бюджета.

Публикации

Результаты работы отражены в 9 печатных работах, из них в журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией - 3 статьи, на английском языке в журналах, входящих в базу данных Scopus - 4 статьи, одна из них – предложения по изменению американских и европейских клинических рекомендаций по алкогольному гепатиту.

Методология и методы исследования

Кокрейновская методология модифицирована и предложен оригинальный метод оценки эффективности и безопасности лечения пациентов с алкогольным гепатитом и НАЖБП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Методика мета-анализа клинических исследований, основывающаяся на критериях эффективности и безопасности, позволяет получить достоверные результаты оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени.

2. Назначение ГКС при лечении тяжелого алкогольного гепатита не влияет на долгосрочный прогноз, выживаемость, качество жизни пациентов, частоту развития серьезных

нежелательных и побочных явлений. ГКС могут быть рекомендованы для терапии пациентов с тяжелым гепатитом с целью улучшения краткосрочной выживаемости (28 дней).

3. Эффективность лечения неалкогольной жировой болезни печени препаратами УДХК требует дальнейшего изучения ввиду отсутствия данных динамики гистологической картины на фоне терапии. Имеющиеся результаты исследований недостаточны для рекомендации УДХК в качестве монотерапии НАЖБП. Терапия не увеличивает частоту побочных эффектов, являясь безопасной.

4. Применение модифицированного последовательного анализа позволяет подтвердить результаты мета-анализа, определяет целесообразность проведения дальнейших клинических исследований применения ГКС при алкогольном гепатите и УДХК при НАЖБП.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов данной работы подтверждается достаточным числом проанализированных исследований (в мета-анализ по применению глюкокортикостероидов были включены 16 РКИ, 1861 участник; в мета-анализ по УДХК были включены 4 РКИ, 510 участников), статистическим анализом полученных результатов, проведением последовательного экспертного анализа, минимизировавшего ошибки 1 и 2 типа. Сформулированные выводы получены в результате диссертационного исследования и соответствуют поставленным целям и задачам.

Материалы диссертации обсуждены и доложены на монотематической конференции академика Ивашкина В.Т., посвященной алкогольному поражению печени (Москва, октябрь 2017), на международной конференции «Кокрейн Россия» (Казань, ноябрь 2017), на школе НАСКИ в рамках всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, октябрь 2018), на симпозиуме «Кокрейн Россия» (Казань, март 2019), на школе НАСКИ в рамках всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, октябрь 2019) на конференции главных гастроэнтерологов ПФО в рамках Межрегиональной научно-практической конференция гастроэнтерологов ПФО «Современная гастроэнтерология: что нужно знать практическому врачу?» (Нижний Новгород, 2-3 июня 2020).

Основные положения диссертационной работы используются при составлении клинических рекомендаций для врачей терапевтов и гастроэнтерологов, в работе терапевтического отделения №2 ГКБ им.С.П.Боткина ДЗМ, гастроэнтерологического отделения ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. Разработанная методология мета-анализа

используется для оценки эффективности и безопасности других групп лекарственных препаратов, применяемых в лечении хронических заболеваний печени.

Апробация диссертационной работы состоялась 09 октября 2020 г. на заседании кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личное участие автора в получении результатов

Автор самостоятельно выполнил систематический обзор отечественной и зарубежной литературы, провел поиск рандомизированных клинических исследований по НАЖБП с использованием УДХК в группе терапии в сравнении с контрольной группой, по алкогольному гепатиту с использованием ГКС в сравнении с контрольной группой, провел мета-анализы, обобщил и проанализировал результаты. Лично автором выполнен последовательный экспертный анализ (TSA) с последующей интерпретацией результатов. Статистическая обработка полученных данных и подготовка публикаций выполнена автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работу иллюстрируют 15 таблиц и 48 рисунков. Список литературы состоит из 380 источников (23 отечественных и 357 зарубежных источников).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифрам научных специальностей 14.01.28 и 14.03.06.

14.01.28 – гастроэнтерология - область науки, изучающая заболевания органов пищеварительной системы, и их лечение. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пунктам 7,12.

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология – область науки, изучающая взаимодействие лекарственных средств с живыми системами посредством химических механизмов, путем связывания с регуляторными молекулами, активацией или ингибированием процессов, происходящих в организме. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пунктам 4,11,12,14.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени

За последние десятилетия число пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени растет повсеместно за счет роста алкогольных и неалкогольных поражений печени при неизменной доле лиц с вирусными поражениями печени. Заболевания печени занимают 9 место в структуре смертности в странах со средне - высоким и средне - низким уровнем доходов [3]. Несмотря на то, что Россия относится к странам с высоким уровнем доходов, смертность от заболеваний печени также находится на 9 месте [4], в Европе — на 3 месте после заболеваний сердечно-сосудистой системы и опухолевых заболеваний [380], ставя эту проблему в список социально значимых.

В мире 5,9% смертей обусловлены АБП. В Европе этот показатель составляет 6,8% [296], в США в структуре смертности от заболеваний печени АБП составила 44,8% [374]. По данным международных экспертов, алкоголь является причиной смерти от цирроза печени в 50% случаев [41]. Частота встречаемости неалкогольной жировой болезни печени в мире по данным ВОЗ составляет от 15 до 46% в популяции: так, в США эта цифра составляет 34% , а в Европе 46 % [358]. В Российской Федерации частота НАЖБП составляет от 27 до 42%, занимая первое место в структуре заболеваний печени (71.6%) [8,9,220]. Она тесно связана с ожирением [164]: у людей с ожирением НАЖБП встречается от 40 до 90% случаев, а распространенность НАСГ среди здоровых лиц составляет 3-16% и 37% в популяции с ожирением, хотя у 7% людей, страдающих НАЖБП, нормальный уровень трансаминаз и отсутствует избыточная масса тела [376].

Ежегодно от вирусного гепатита умирает 1,4 миллиона человек [5], от злоупотребления алкоголем – 3,3 миллиона человек [3,4], а от неалкогольной жировой болезни печени смертность по оценочным данным составляет 6,8% от 1,46 миллиардов пациентов с НАСГ и ожирением [7]. Среди причин в очереди на трансплантацию печени НАЖБП стоит на 2 месте в США [370], а АБП стоит на 2 месте в Европе – 38% [26].

В 2005 году ВОЗ была принята резолюция по борьбе с алкоголем и его воздействием на человека, в 2010 году ВОЗ заявило о проблеме вирусных гепатитов и неалкогольной жировой болезни печени, провозгласив 28 июля Всемирным днем гепатита, акцентируя необходимость всеобъемлющего подхода к профилактике и контролю этих заболеваний, что ставит эту проблему в ряд особенной социальной значимости и привлекает внимание международного научного сообщества.

1.2. Алкогольная болезнь печени

Алкогольная болезнь печени в отличие от НАЖБП - одно из самых древних заболеваний,

ввиду того, что алкоголь появился практически с появлением человечества, и мы находим упоминание о нем в Библии. Морфологически она включает в себя широкий спектр повреждений печени от стеатоза, стеатогепатита, фиброза до цирроза печени и, возможно, развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В генезе АБП в первую очередь играет роль количество, вид, частота и продолжительность приема алкоголя. По количеству алкоголя на душу населения, по данным ВОЗ, в настоящее время лидирует Европа, Россия и Америка, где по оценочным данным доза алкоголя на душу населения составляет 0,9 литра в РФ, 8,4 литра в США и в Европе [3,4]. Считается, что доза, превышающая 8 литров алкоголя на душу населения, представляет угрозу для здоровья нации, то есть РФ находится в высокой зоне риска. По результатам одного из эпидемиологических исследований каждый добавочный литр алкоголя повышает частоту цирроза печени у мужчин на 14%, а у женщин на 8% [94], а доля смертей, обусловленных алкоголем, в мире среди мужчин составляет 7,6%, а среди женщин - 4% в год [4].

За последние десятилетия произошла эволюция взглядов на дозу алкоголя. В исследовании Crabb выявлена прогрессия заболевания при употреблении около 60 грамм алкоголя в сутки [96], в других исследованиях говорится о дозе 40 мг, способствующей развитию цирроза у пациентов [345]. Несколько лет назад международное сообщество [14,271,290] определило пограничную дозу алкоголя в пересчете на чистый этанол (для женщин более 20 грамм, а для мужчин более 30 грамм в сутки) [14,292], которая стала диагностическим критерием для верификации алкогольной болезни печени. На сегодняшний день появились исследования, результаты которых приняты международным сообществом, и в настоящее время в рекомендациях Европейского сообщества по изучению печени (EASL) [121] токсическая доза, определяющая прогрессирование заболевания печени, составляет для женщин 12 грамм, а для мужчин - 24 грамма этанола в сутки [297], в то время как дозой, повышающей риск развития рака, является 10 грамм этанола в сутки [45].

На развитие заболевания печени влияет стиль, или культура, употребления алкоголя. Прием алкоголя между приемами пищи в 2,7 раз повышает риск развития заболевания [213]. Дискуссионным остается вопрос относительно вреда единовременного приема в больших дозах (60 грамм этанола единовременно [298] или 5 доз этанола для мужчин и 4 дозы для женщин) алкоголя в течение 2 часов или в течение недели [203,363].

Относительно вида алкоголя оказалось, что вино менее гепатоксично по сравнению с пивом и другими алкогольными напитками по данным популяционного исследования, проведенного в Дании [51]. Mandayam утверждает, что при злоупотреблении алкоголем не менее 10 лет риск развития цирроза печени составляет 6-41% [222]. К другим факторам риска относят ожирение [257,259], пожилой возраст [74], и женский пол (так как известно, что у

женщин уровень алкогольдегидрогеназы ниже, меньше воды в организме по сравнению с мужчинами, большее количество подкожного жира и различная скорость абсорбции в зависимости от фазы менструального цикла и уровня эстрогенов) [316]. Эстрогены повышают чувствительность к эндотоксинам, проникающим через кишечную стенку под воздействием алкоголя быстрее, и опосредованно вызывают выработку провоспалительных цитокинов купфферовскими клетками, поэтому гепатотоксичная доза и продолжительность приема алкоголя для женщин в 2 раза меньше [316,372].

Большая роль отводится этническому фактору и генетической предрасположенности. При генетическом полиморфизме rs738409 PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing 3) по 148 М аллелю, состоящему из замены изолейцина на метионин, риск развития цирроза увеличивается на 50%, возрастает риск ГЦК [74,327]. Известно, что среди испанцев и афроамериканцев частота развития цирроза выше по сравнению с кавказцами, а среди испанцев выше смертность от заболеваний печени [338]. Гао отдельное внимание уделяет роли нарушения врожденного иммунитета под воздействием алкоголя, которые наряду с сопутствующими вирусным, аутоиммунным гепатитом, НАЖБП ускоряют развитие фиброза печени [136, 244].

1.2.1. Клиника и диагностика алкогольной болезни печени

Выделяют основные формы алкогольной болезни печени, варьирующие от стеатоза до цирроза печени с его осложнениями. Обязательным условием является алкогольный анамнез, выявление которого часто бывает затруднено. Ввиду алкогольного развития личности многие пациенты склонны скрывать, либо не признавать факт злоупотребления алкоголем, поэтому были разработаны шкалы – опросники пациентов и их родственников: опросники CAGE, MAST, AUDIT и др.

При злоупотреблении алкоголем стеатоз печени выявляется в 60-100% случаев [1,24]. Стеатоз печени чаще имеет бессимптомное течение и является случайной находкой, либо имеет неспецифические проявления: астения, диспепсия в виде тошноты и рвоты, тяжесть в правом подреберье. При объективном осмотре выявляется увеличенная гладкая печень с закругленным краем [17]. Лабораторно выявляется незначительный цитолиз, либо нормальные показатели АСТ и АЛТ, холестаза – повышение γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, конъюгированного билирубина и липидов.

Алкогольный стеатогепатит (гепатит) представляет собой следующую стадию, может быть представлен острой и хронической формой. Острый алкогольный гепатит представляет собой острое повреждение печени в результате приема большой дозы алкоголя. Он развивается у 30% больных, злоупотребляющих алкоголем более 3–5 лет, после предшествующего

затянувшегося алкогольного эпизода на любой стадии алкогольной болезни [20] или большого количества принятого алкоголя, и отражает не столько временной интервал, а тяжесть поражения [6], поэтому в зарубежных руководствах термин острый заменен на гепатит тяжелого течения [121].

Алкогольный гепатит имеет яркую клиническую картину, выделяют латентную (бессимптомную), желтушную, холестатическую и фульминантную формы [12]. У 70% пациентов выявляется повышение активности АСТ и АЛТ, у 70-90% пациентов повышение γ -глутамилтранспептидазы [6,12]. При этом уровень АСТ выше, чем АЛТ (коэффициент де Ритиса > 2), что обусловлено алкоголь-индуцированным истощением пиридоксаль-5-фосфата в печени [265,267]. В гемограмме у 80 % пациентов, преимущественно женщин, выявляется макроцитоз [1], тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени, увеличение уровня мочевой кислоты, гипокалиемия, гипомагнемия, повышение гамма глобулинов, иммуноглобулина А, гипоальбуминемия, повышение уровня углеводдефицитного (десализированного) трансферрина.

Латентная форма протекает без яркой клиники, соответствуя своему названию, с незначительным повышением активности сывороточных трансаминаз. При объективном осмотре – увеличенная печень мягкой консистенции.

Желтушная форма характеризуется выраженным астеническим и диспепсическим синдромом в виде тошноты, рвоты, диареи, метеоризма, анорексии; болевой синдром в правом подреберье, возможно лихорадка до фебрильных цифр, потеря веса, желтуха без кожного зуда. Лабораторно чаще всего выявляется цитолиз до 10 норм [18,19], повышение прямой фракции билирубина, лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево, повышение острофазовых показателей – СРБ, ускорение СОЭ. Возможно появление кардиального синдрома в виде аритмии, болевого синдрома и явлений печеночной энцефалопатии: инверсии сна, тремора рук, языка, полинейропатии. Характерно присоединение бактериальных инфекций: пневмония, пиелонефрит, туберкулез, спонтанный бактериальный перитонит, септицемия. При физикальном обследовании печень имеет гладкую поверхность, остается увеличенной, становясь плотной.

Холестатическую форму отличает выраженный кожный зуд, болевой абдоминальный синдром, желтуха, лихорадка, ахоличный кал, темная моча. Лабораторно характерен цитолиз: повышение активности сывороточных трансаминаз, и холестаза: повышение γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина (в основном непрямого), холестерина. Возможно присоединение печеночной энцефалопатии и гепато-ренального синдрома.

Фульминантная форма наиболее неблагоприятная, имеет быстро прогрессирующее течение. Проявляется желтухой, отечно-асцитическим синдромом, нарастающей энцефалопатией вплоть до печеночной комы, отека мозга, почечной недостаточности, анорексии, геморрагического синдрома.

Хронический алкогольный гепатит формируется на фоне неоднократных атак острого гепатита, ряд российских авторов выделяют активный и персистирующий. Персистирующий гепатит сопровождается болевым абдоминальным синдромом, анорексией, отрыжкой, похуданием. Лабораторно – цитолиз, холестаза, «печеночные» стигматы алкогольной интоксикации: гипертрофия слюнных желез, телеангиоктазии, контрактура Дюпиэтрена, гинекомастия, похудание, снижение мышечной массы, атрофия яичек, выпадение волос [69], чаще всего длительность этой стадии при продолжающемся злоупотреблении 5-10 лет. Хронический активный гепатит характеризуется желтухой, гепатоспленомегалией, лабораторно – цитолизом, холестазом, повышением билирубина. Отмечается быстрая прогрессия в цирроз печени, а при повторяющихся эпизодах острого гепатита повышается смертность, причиной которой является печеночно-клеточная недостаточность [6,362].

Большая часть статей и научной литературы посвящены именно алкогольному гепатиту как клинически наиболее важному среди других видов алкогольного поражения печени, самому распространенному, имеющему яркую клиническую картину и являющемуся основной точкой приложения терапии, определяющей последующий прогноз. Именно поэтому для оценки степени тяжести и прогноза при алкогольном гепатите разработан ряд шкал и прогностических индексов, определяющих прогноз заболевания:

модифицированная дискриминантная функция Мадрей (ДФМ, MDF), прогностическая шкала для определения тяжести заболевания [219]. ДФМ вычисляется по формуле, учитывающей разность между показателями протромбинового времени пациента и контрольным значением, уровень билирубина [83]. При показателе ≥ 32 – тяжелый гепатит и высокий риск смерти в течение месяца 30%-50%. [192,227] Риск повышается при сочетании с печеночной энцефалопатией.

Шкала Чайльд – Пью - Таркотта используется для оценки тяжести цирроза печени и определения прогноза, при показателе > 9 баллов, 3-х месячная выживаемость составляет 20% [176].

Шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease) используется для оценки показаний к трансплантации печени, она учитывает уровень креатинина и билирубина сыворотки, а также показатель коагуляции - Международное Нормализованное Отношение (МНО). При показателе > 11 неблагоприятный прогноз аналогичен таковому при показателе ДФМ ≥ 32 [323], показатель ≥ 21 прогнозирует риск 20% смертности в течение 90 дней [118,331,335].

Кроме того, у пациентов с алкогольным гепатитом для оценки тяжести их состояния применяется шкала Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis score - GASH), при показателе ≥ 9 выживаемость к 84 дню составляет 38% [133]; и шкала ABIC, которая применяется и для оценки прогноза острого алкогольного гепатита. Шкала ABIC учитывает уровень сывороточного билирубина, креатинина, МНО, и возраст пациента [116]. Было доказано, что 3-х месячная выживаемость определяется данным показателем: показатель менее 6,71 определяет 100% выживаемость, показатель от 6,71 до 9,0 коррелирует с выживаемостью в 70 % а показатель более 9.0 прогнозирует 25% выживаемость.

Шкала Lille (Лилля) применяется для определения дальнейшей целесообразности продолжения терапии глюкокортикостероидами. Индекс Лилля определяется до начала терапии, и через 7 дней от ее старта. Формула учитывает возраст пациента, уровень альбумина и билирубина на момент поступления, протромбиновое время и уровень билирубина на 7-ые сутки, а также наличие почечной недостаточности (показатель $< 0,45$ свидетельствует о выживаемости 25% в течение месяца) [212].

Другим важным прогностическим признаком является острое повреждение почек: повышение сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл или на 50% ассоциировано со снижением 90 дневной выживаемости [34]. При выявлении синдрома системного воспалительного ответа или назначении неселективных в-блокаторов в начале терапии повышается вероятность развития острого повреждения почек [322].

Цирроз развивается у 40% пациентов с патологией печени, индуцированной приемом алкоголя [294]. У пациентов с алкогольным компенсированным циррозом печени при продолжении приема спиртных напитков 5 –ти летняя выживаемость снижается с 89 до 68% [12]. Характеризуется быстрой прогрессией, ранним развитием портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии, полиорганных поражений [82] и сопутствующих заболеваний: полинейропатии, энцефалопатии, кардиомиопатии, хронического панкреатита, нефропатии.

В настоящее время обсуждается роль биомаркеров, свидетельствующих об алкогольном генезе заболевания. К ним относятся этилглюкуронид мочи и волос (который используется для контроля абстиненции), этилсульфат мочи и фосфатидилэтанол, углеводно-дефицитный трансферрин. Этилглюкуронид и этилсульфат выводятся с мочой, в которой определяются в течение 3 суток, могут обнаруживаться в крови и волосах - до месяца, чувствительность составляет 89%, специфичность 99%, а период полувыведения при поражении почек увеличивается [336]. Фосфатидилэтанол крови имеет чувствительность 91%, специфичность 77%, обнаруживается в течение 10-14 дней, концентрация в крови женщин выше, чем у мужчин [337]. Углеводно-дефицитный трансферрин обнаруживается в крови в течение 2-3 недель, чувствительность от 21 до 50 %, специфичность 100%, но при наличии цирроза печени

результат может быть ложным[55].

Методы визуализации алкогольной болезни печени необходимы для определения наличия стеатоза, наличия и стадии фиброза печени, наличия осложнений, широко используется компьютерная и магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование. Несмотря на низкую чувствительность и специфичность, сонографическое исследование позволяет визуализировать стеатоз при поражении 20-30% печени, в то время как магнитно-резонансная томография и спектрометрия позволяют определить не менее 5% стеатоза печени [190].

Для определения фиброза печени у пациентов с алкогольным поражением применяется транзиентная эластография, которая продемонстрировала высокую корреляцию с данными гистологических исследований[253,263]. Мета-анализ использования этого метода, проведенный Павловым Ч.С. с соавторами в 2016 году предлагает использование транзиентной эластографии для исключения продвинутого фиброза(F3-4)[282]. Ограничение использования транзиентной эластографии обусловлены ложно завышенными показателями плотности печени ввиду активного воспалительного процесса, холестаза, а не фиброза[253]. Использование магнитно-резонансной эластографии при алкогольном поражении печени является перспективным методом, но в настоящее время продолжает исследоваться ввиду неоднозначности полученных результатов[263].

Неинвазивные лабораторные методы определения стадии фиброза печени, используемые при алкогольном поражении печени:

- калькулятор фиброза (FIB-4), учитывающий возраст, АСТ, АЛТ, тромбоциты. Показатель FIB-4 > 1.45 свидетельствует о вероятном фиброзе;

- Fibro Meter учитывает уровень альфа-2-макроглобулина, γ -глутамилтранспептидазы, мочевины, протромбиновый индекс и количество тромбоцитов;

- индекс продвинутого фиброза (Enhanced Liver Fibrosis - ELF) включает в себя гиалуриновую кислоту, N-терминальный пропептид коллагена 3 типа (PIIINP) и тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 (TIMP-1). Значение ELF $\geq 7,7$ свидетельствует в пользу фиброза;

- PGAA индекс включает в себя протромбиновое время, уровень альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина A1, γ -глутамилтранспептидазы;

- Гиалуриновая кислота входит в состав гликозаминогликана экстрацеллюлярного матрикса, имеет высокую корреляцию с гистологическими результатами фиброза печени.

Биопсия печени показана при сомнении в диагнозе, стадии заболевания печени, а также в рамках проведения клинических исследований. На стадии стеатоза для алкогольного поражения характерны макровезикулярный стеатоз, при окраске гематоксилин – эозином - тельца Мэллори

(алкогольный гиалин)[24]. При гепатите присоединяется балонная дистрофия, воспалительная нейтрофильная инфильтрация, мегамитохондрии, печеночный холестаза; при присоединении инфекции может выявляться каналикулярный или дуктулярный стаз [276]. Для фульминантного гепатита характерны жировая и балонная дистрофия гепатоцитов, лобулярная инфильтрация лейкоцитами с очагами фокального некроза, наличие телец Мэллори, перисинусоидальный фиброз[17,19]. К воспалительно-некротическим изменениям, отложению железа на стадии цирроза присоединяется перипериллюлярный и перисинусоидальный фиброз, микронодулярный, а на поздних стадиях - макронодулярный цирроз. Морфологические отличия гистологической картины АБП от НАЖБП можно сгруппировать в таблицу 1[310].

Таблица 1. Морфологические отличия АБП от НАЖБП

Характеристика	НАЖБП	АБП
Тельца Мэллори	Редко	Характерно
Гликогенированное ядро	Характерно	Редко
Дуктулярная пролиферация	Менее значимое	Менее значимое
Фиброз/цирроз	Менее значимое	Значимое
Флебосклероз	Редко	Характерно
Каналикулярный холестаза	Редко	Характерно
Склерозирующий гиалиновый некроз	Редко	Характерно
Пенистая дегенерация	Редко	Характерно

1.2.2. Естественное течение алкогольной болезни печени

Естественное течение алкогольного поражения печени важно для понимания особенностей течения и прогноза заболевания. Исследование естественного течения затруднено ввиду сложности получения данных о частоте, дозе и продолжительности приема алкоголя, поэтому популяционные исследования немногочисленны. Ретроспективное наблюдательное исследование, проведенное в Америке, продемонстрировало стабильную распространенность алкогольной болезни печени 8% на протяжении 15 лет, в то время как пропорция пациентов с продвинутым фиброзом F3 выросла с 2,2% до 6,6 % [103]. В 2020 году Parker провел анализ всех доступных популяционных исследований пациентов с верифицированным алкогольным поражением печени[280]. В исследовании у 27% пациентов наблюдался стеатоз, у 24% - стеатогепатит, у 27% (19–46%) - фиброз и у 26% (19–36%) - цирроз печени. В 9-ти исследованиях проводились парные биопсии с временным интервалом в 7 лет, и прогрессия до цирроза наблюдалась в 1% случаев у пациентов с нормальной гистологической картиной (95%

ДИ 0–8%), 3% при стеатозе (95% ДИ 2–4%), 10% (95% ДИ 6–17%) при стеатогепатите, 8% при фиброзе (95% ДИ 3–19%). Смертность от причин, связанных с алкоголем составляла 6% в год, от заболевания печени 1%, от стеатогепатита 14,8% в год. Данные крайне гетерогенны, и требуются дальнейшие наблюдательные исследования.

Естественное течение алкогольной болезни печени схематично можно представить следующим образом (рисунок 1)[194]:

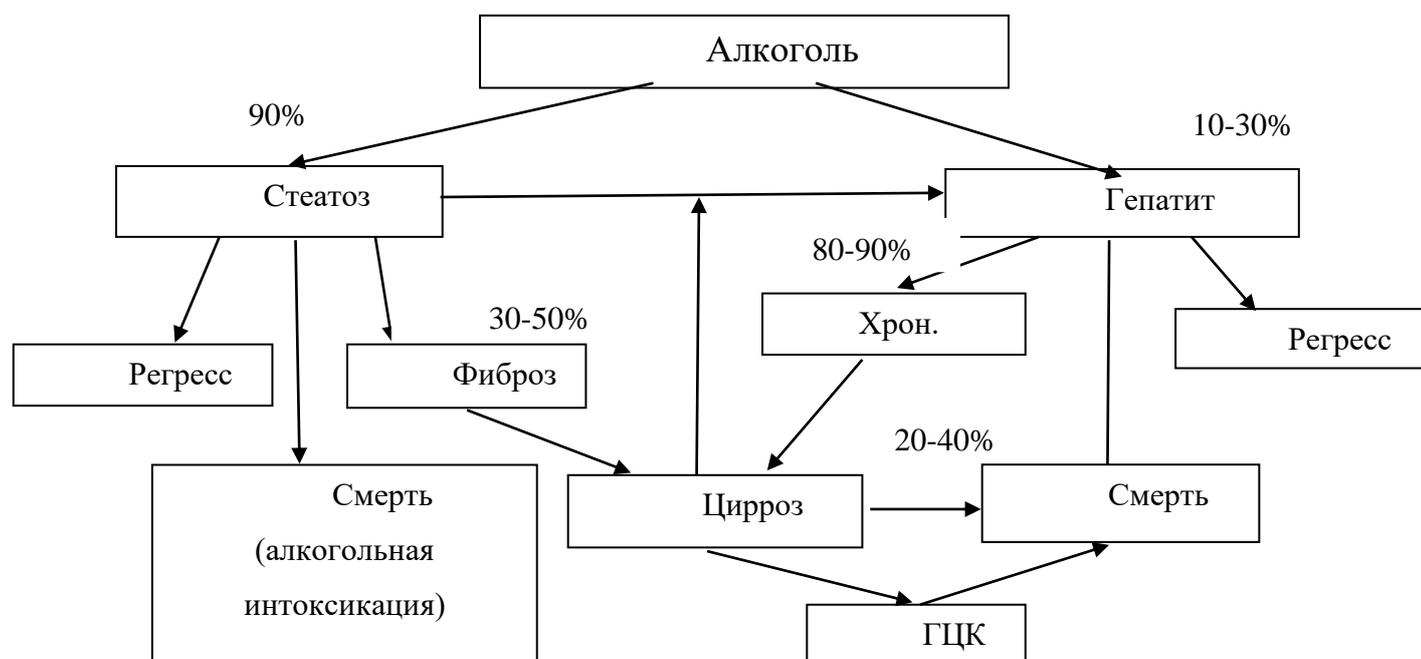


Рисунок 1. Естественное течение АБП.

1.3. Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени характеризуется инсулинорезистентностью, накоплением жира в гепатоцитах, наличием стеатоза при гистологическом исследовании более, чем 5% гепатоцитах. НАЖБП включает в себя спектр заболеваний от стеатоза до стеатогепатита с исходом в цирроз печени, и ГЦК.

Патогенез НАЖБП полностью не изучен, существует множество версий, механизмов и факторов риска[75,199]. На смену длительно существовавшей гипотезе «двойного удара», предложенной в 1998 году пришла теория мультифакториального патогенеза НАЖБП («множественных ударов»)[39]. Многие авторы считают НАЖБП печеночным проявлением метаболического синдрома[33], который является конгломератом факторов риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно - сосудистых заболеваний [22, 54, 178]. Сахарный диабет 2 типа повышает риск развития НАЖБП и прогрессии НАСГ, в свою очередь НАЖБП повышает риск осложнений у пациентов с диабетом 2 типа[210,272]. Развитие НАЖБП тесно связано с проблемой современного питания и образа жизни: высококалорийная пища, «фаст-фуд»,

большое количество насыщенных жиров и рафинированных углеводов, сладкие напитки, высокое потребление фруктозы [49,125], малоподвижный образ жизни [140] ведут к избыточной массе тела. В исследовании Tanne[342] у людей с избыточным весом была показана взаимосвязь ночного апноэ с инсулинорезистентностью, стеатозом с высоким индексом некроза и фиброза гистологически[40, 342]. Среди остальных факторов риска выделяют этнический фактор: у испанцев, азиатов и афро-американцев встречаемость НАЖБП выше, но у последних течение более благоприятное, реже развивается цирроз печени[242]. Большая роль принадлежит генетической предрасположенности: в ретроспективном когортном исследовании пациентов с НАЖБП у 18% была выявлена первая линия родства [369]. Известно, что при мутации по PNPLA3 аллелю чаще наблюдается фиброз, а при продвинутом фиброзе мутация в этом гене повышает риск гепатоцеллюлярной карциномы [327]. Однонуклеотидный полиморфизм ряда генов определяет активность лобулярного воспаления, степень фиброза, активность по шкале НАЖБП [85,184]. Риск развития НАЖБП при избыточной массе тела у мужчин и женщин равен [376], но у мужчин до 50 лет частота заболеваемости выше[16,127], что может быть обусловлено еще одним независимым фактором риска в этой группе – курением[160]. В период менопаузы растет заболеваемость у женщин[307], а на седьмом десятке различия стираются[66,127,144]. Роль гормонального фактора подтверждается еще и тем, что у женщин в репродуктивном возрасте при синдроме поликистозных яичников, сопряженном с инсулинорезистентностью и ожирением, на фоне гиперандрогенемии развивается НАЖБП [182]. Все вышеизложенное делает НАЖБП многофакторным заболеванием, важной отличительной особенностью которого является отсутствие употребления алкоголя[293], и обязательное исключение вторичных причин ее развития: генетических нарушений, вирусных поражений (гепатита С), как осложнение течения заболеваний других органов и систем, ятрогенных причин – на фоне приема определенных лекарственных препаратов, токсинов [188].

1.3.1. Клиника и диагностика неалкогольной жировой болезни печени

НАЖБП имеет три составляющих: стеатоз, стеатогепатит и цирроз печени. В РФ в структуре НАЖБП преобладает жировой гепатоз - 80,3% амбулаторных пациентов терапевтического профиля, стеатогепатит- 16,8%, и только у 2,9% обратившихся пациентов диагноз верифицируется на стадии цирроза [8].

НАЖБП чаще имеет неспецифическую клинику в виде «синдрома правого подреберья», проявляющегося в виде дискомфорта, тяжести в правом подреберье, не связанного с приемом пищи, иногда астенического синдрома в виде повышенной утомляемости, слабости; или характеризуется бессимптомным течением, обнаруживаясь при диспансеризации, плановых

медицинских осмотрах, при обследовании по поводу обращений по другим заболеваниям, в том числе при появлении последствий метаболического синдрома в виде артериальной гипертензии, гипергликемии. Реже заболевание диагностируется на поздней стадии – на стадии цирроза печени, когда появляется характерная клиника гепато-депрессивного синдрома, синдрома портальной гипертензии: отечно-асцитического синдрома, энцефалопатии, геморрагического синдрома, желтухи, гепатоспленомегалии, гинекомастии.

Часто НАЖБП диагностируется после физикального обследования, при котором выявляется гепатомегалия - печень чаще мягкой консистенции, признаки ожирения, дорсоцервикальной липогипертрофии, что коррелирует с активностью стеатогепатита [88], при фиброзе, а затем циррозе печени - печень становится плотной, край заостряется, присоединяется пальмарная и плантарная эритема, симптом «банкноты», телеангиоэктазии, трофические изменения кожи и нарушение трофологического статуса по типу «квашиноркор» или «маразм», асцит, отеки, расширение вен передней брюшной стенки.

Лабораторно наиболее часто выявляется цитолиз: повышение сывороточных трансаминаз АСТ и АЛТ не более 4-5 норм, чаще за счет АЛТ, но не всегда активность АЛТ коррелирует со степенью выраженности воспаления, пороговые значения показателей АЛТ (>60 ЕД/л) и АСТ (>35,2 ЕД/л) [311]. В ряде клинических исследований описана корреляция АЛТ с морфологическими критериями стеатоза, АСТ и γ -глутамилтранспептидазы с морфологическими критериями стеатогепатита [310]. При морфологических критериях фиброза чаще отмечается повышение активности АСТ, а уровень коэффициента де Ритиса составляет не больше 1,3[119]. Лабораторно возможно повышение γ -глутамилтранспептидазы щелочной фосфатазы не более 2 раз, повышение уровня ферритина при нормальном насыщении трансферрина, а также повышение билирубина до 2 норм за счет непрямой фракции.

При биохимическом анализе проводится оценка липидного спектра: определяется снижение уровня липопротеидов высокой плотности и повышение уровня триглицеридов. Проводится анализ уровня глюкозы и инсулина, инсулинорезистентность определяется с помощью нескольких формул: гомеостатической модели – НОМА homeostasis model assessment, индекса Caro, показателя QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index), учитывающих уровень глюкозы и инсулина натощак. В пользу инсулинорезистентности говорит показатель НОМА > 2,27; индекса Caro < 0,33 и QUICKI < 0,357 [249].

Для диагностики стеатогепатита используется определение фрагментов цитокератина – 18 (СК-18), выделяющиеся при клеточной гибели М65 фрагменты или при апоптозе - М30 фрагменты, имеющие высокую точность при НАСГ (66% чувствительности, 82% специфичности) [100,195], снижение уровня адипонектина, коррелирующего со степенью некро-воспалительных изменений в печени [38]. Для оценки тяжести стеатогепатита –

используется шкала NashTest, а для оценки и диагностики стеатоза используются такие шкалы как SteatoTest, FattyLiverIndex(в пользу НАЖБП свидетельствует результат от 30 до 60).

Для оценки и диагностики фиброза как предиктора прогрессии используются следующие показатели:

- калькулятор фиброза (FIB-4), FibroMeter, индекс продвинутого фиброза (Enhanced Liver Fibrosis- ELF), упоминавшиеся выше;
- Fibromax учитывает уровень альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1, γ -глутамилтранспептидазы, гаптоглобина и общего билирубина;
- FibroTest учитывает уровень гамма-глобулина, активность АСТ, количество тромбоцитов (> 2.25 – говорит в пользу фиброза);

Для установления продвинутого фиброза F3 статистически подтверждена точность шкалы BARD(показатель ≥ 2) и индекса фиброза (NFS $> 0,676$) [165], который используется для прогнозирования смертности:

- шкала BARD учитывает коэффициент де Ритиса ($\geq 0.8 = 2$ балла); наличие сахарного диабета (1 балл); ИМТ ≥ 28 кг/м² = 1 балл;
- индекс фиброза (NFS) учитывает возраст, наличие инсулинорезистентности, уровень альбумина, коэффициент де Ритиса и количество тромбоцитов [38].

Многими авторами лабораторные показатели признаются суррогатными маркерами[142,275], но они включены в скрининг [11, 86, 126].

Для визуализации в качестве скрининга используется ультразвуковое исследование, имеющее высокую специфичность до 97% и чувствительность от 60 до 94%[218]. При сонографическом исследовании выявляются гепатомегалия, гетерогенность и диффузное увеличение эхогенности паренхимы; феномен дистального затухания эхо-сигнала. Но значимыми ограничениями в определении стеатоза сонографически являются высокий ИМТ >40 и стеатоз <20 % [308]. Поэтому для точной диагностики стеатоза прибегают к другим неинвазивным методам – магнитно-резонансной и компьютерной томографии[21,266]. Чувствительность и специфичность компьютерной томографии по данным исследователей находится в широком диапазоне от 73% до 95%, но даже использование болюсного контрастирования для количественной оценки малоинформативно в отличие от магнитно-резонансной томографии [351], которая имеет чувствительность 80% и специфичность от 95% до 100% в зависимости от выраженности стеатоза. Для количественной оценки выраженности стеатоза в настоящее время используется протонная магнитно-резонансная спектроскопия или спектроскопия по водороду(¹H-MPC), основанная на определении характерных для запасов триглицеридов сигналов протонного резонанса[166, 239]. Диагноз НАЖБП правомочен при определении $>5,6\%$ пораженной ткани, специфичность метода

сравнима с морфологическим исследованием и составляет 96% [23,95].

Для неинвазивной диагностики фиброза также применяется эластометрия и транзистентная эластография, чувствительность которой составляет 70%, специфичность - 84% [81]. Метод основан на измерении скорости распространения сдвиговой волны, генерируемой аппаратом Fibroscan, позволяющей оценить эластичность и плотность печеночной ткани. Максимальная диагностическая точность эластометрии на 3 стадии F3 (92,5%) и 4 стадии F4 (96%) фиброза была показана у пациентов в исследовании Павлова Ч.С. [21]. Результаты исследования при транзистентной соноэластографии коррелируют со степенью стеатоза, при которой для 1 степени характерно поражение менее 5 % ткани печени, для 2-ой - до 32%, а для 3-ей степени до 100% . Показатели эластичности печени, полученные данным методом, сопоставимы с результатами морфологической оценки по системе METAVIR. По данным Ferraioli стадии фиброза F0-F1 - соответствует интервал 4,5-9,3 кПА; F2- интервал 5,6-13,0 кПА; F3 интервал 8,9- 12,0 кПА; F4 интервал 8,0-22,5 кПА [130]. По данным Bonder интервал фиброза F0-F1 составляет ≤ 7 кПА; F2 ≤ 7.5 кПА ; F3 ≤ 10 кПА; F4 ≤ 14 кПА [62]. Транзистентная соноэластография сопоставима с МРТ спектроскопией [86], хотя последняя является более чувствительной в диагностике стеатоза и фиброза печени по сравнению с транзистентной эластографией ($P < 0.0001$) [281]. МР спектроскопия и МР эластография имеет высокую чувствительность 85,4% и специфичность 88,4% в спектре дифференциации различных стадий фиброза печени [305], и может без помех применяться у тучных пациентов. В настоящее время по результатам исследований Karlas для определения степени фиброза и стеатоза применяется неинвазивный метод параметра контролируемого затухания (controlled attenuation parameter) [180]. При диагностике 3-й и 4-й стадии фиброза высокую диагностическую точность (AUROC = 0,97) показала акустическая импульсно-волновая эластография [373].

Клинически, лабораторно и различными методами визуализации невозможно дифференцировать стеатоз и НАСГ, не всегда неинвазивные методы дают полную информацию и в случае продвинутого фиброза F2 «золотым стандартом» является пункционная биопсия печени, хотя в отличие от неинвазивных методик, оценивающих больший объем печеночной ткани, данный метод ограничен биоптатами и имеет ряд ограничений.

Впервые неалкогольный стеатогепатит как отдельный вид описал Ludwige в 1980 году. Морфологически он был похож на ранее описанный стеатогепатит у пациентов с алкогольным анамнезом [215]. Практически через два десятилетия Matteoni предложил гистологическую шкалу для НАЖБП, согласно которой морфологически выделялись основные подгруппы по основным признакам: стеатоз, стеатоз с некро-воспалительными изменениями, в 3 группе присоединялся такой признак как баллонная дистрофия, в 4-ой - фиброз, появление телец Мэллори [19, 233], причем пациенты из 3 и 4 группы погибали чаще. Почти одновременно Brunt

предложил свою систему оценки НАЖБП, базировавшуюся в большей степени на локализации фиброза - перисинусоидальный/перицеллюлярный, портальный, мостовидный или цирроз[71]. В 2005 году комитет морфологов (NASH-CRN) модифицировал эту классификацию, предложив полуколичественную шкалу (NAS)(Таблица 2) для морфологической оценки степени и распространенности стеатоза, воспаления, степени и стадии фиброза у больных НАЖБП: стеатоз (0–3),баллонная дистрофия (0–2), и лобулярное воспаление (0–3), согласно которой диагноз НАСГ маловероятен при результате от 0 до 2 баллов, 3-4 балла – «серая зона», возможно наличие НАСГ у пациента; ≥ 5 – вероятный диагноз НАСГ. Спустя несколько лет эта же группа ученых выявила, что бальная система не всегда соответствует диагнозу НАСГ[70].

Таблица 2. Шкала оценки активности НАЖБП (NAS)

Стеатоз (%)	Баллонная Дистрофия	Лобулярное воспаление	Портальное воспаление
< 5 % (0 балл) крунокапельный	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
5-33%(1 балл) крупно и мелкокапельный	Слабая	< 2 фокусов	Минимальное
34-66 %(2 балла) крупно и мелкокапельный	Умеренная/выраженная	2-4 фокуса	Умеренное
> 66% (3 балла)		>4 фокусов (3 балла)	Умеренное
Фиброз	1a, b: зона 3 ацинуса 1c: портальный фиброз 2: зона 3 ацинуса+ портальный/перипортальный фиброз 3: фиброзные септы 4: ложные дольки, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз)		

Впоследствии Bedossa шкалу SAF для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП, которая включает в себя гистологическую оценку стеатоза(S, стетатоз), активности воспаления - лобулярное воспаление и баллонная дистрофия (А, активность), стадию фиброза печени (F,фиброз) [52] (таблица 3).

Таблица 3.Шкала полуколичественной оценки SAF

Параметр	Выраженность изменений	Оценка
----------	------------------------	--------

S: стеатоз (0-3)	<5	0
	5-33	1
	33-66	2
	>66	3
A: активность (0-4)	Баллонная дистрофия	
	Нет	0
	скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	то же, но встречаются и увеличенные клетки, и их, как минимум, в 2 раза больше, чем нормальных	2
	Лобулярное воспаление (≥ 2 воспалительных клеток при увеличении $\times 20$)	
	Нет	0
	<2 фокусов в пределах 1 дольки	1
	>2 фокусов в пределах 1 дольки	2
F: фиброз (0-4)	Нет	0
	перисинусоидальный ИЛИ портальный фиброз 1a - зона 3 ацинуса легкой степени перисинусоидальный фиброз 1b - зона 3 ацинуса средней степени перисинусоидальный фиброз 1c – портальный фиброз	1
	перисинусоидальный и портальный фиброз без мостовидного	2
	перисинусоидальный, портальный и мостовидный фиброз	3
	Цирроз	4

Для НАЖБП гистологически характерен стеатоз $> 5\%$, преимущественно макровезикулярный (крупнокапельный), при котором описано накопление триглицеридов в виде вакуолей внутри цитоплазмы, отесняющих ядро к периферии. Внутридольковые инфильтраты из полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов и лимфоцитов, стеатоз, баллонная дистрофия и фиброз в 3 зоне ацинуса [162], который может прогрессировать в цирроз печени с исчезновением баллонной дистрофии и стеатоза [73]. Выделяют мелкокапельный (микровезикулярный) стеатоз менее характерный для НАЖБП, при котором множество мелких вакуолей жира расположены вокруг центрально расположенного ядра гепатоцита, чаще

развивающийся вторично на фоне токсических воздействий. Возможен смешанный вариант стеатоза печени. Часто встречаются при НАСГ тельца Мэлори, ацинарные липогранулемы, оптически пустое вакуолизированное ядро, мегамитохондрии, перицеллюлярный фиброз, ацидофильные тельца[261], дуктулярная реакция, характерная для фиброза[53], но единственного патогномоничного гистологического признака, характерного для НАСГ не существует[73].

Диагноз НАСГ сомнителен при выявлении следующих гистологических признаков: уменьшение долькового воспаления и фиброза по отношению к портальному, крупнокапельной жировая дистрофия, охватывающая менее 30% ацинуса, изолированная мелкокапельная жировая дистрофия, или тотальный стеатоз печени (при котором необходимо исключить дефицит кислой лизосомальной липазы).

Прогностически неблагоприятным фактором, предиктором смертности при НАЖБП является прогрессия синусоидального фиброза в 3 зоне ацинуса в сочетании с перипортальным фиброзом 2 стадии в мостовидный фиброз – 3 стадии или цирроз печени[377].

Биопсия – единственный метод, который с высокой точностью позволяет дифференцировать стеатоз и стеатогепатит, но является инвазивным методом, что ограничивает его использование ввиду риска осложнений.

1.3.2. Естественное течение неалкогольной жировой болезни печени

НАЖБП является медленно прогрессирующим заболеванием, в то время как на стадии фиброза прогрессия идет быстрее. У пациентов со стеатозом печени фиброз прогрессирует на 1 стадию каждые 14 лет, а у пациентов со стеатогепатитом - каждые 7,7 лет [328], хотя возможна прогрессия при стеатозе и за короткий период - 6 лет [234]. В последней работе Bertot, проанализировав исследования, базировавшиеся на результатах повторных биопсий, заключил, что у трети пациентов с НАЖБП и НАСГ временной интервал прогрессии фиброза и регрессии у 20% пациентов составляет от 2,2 до 13,8 лет [56]. Риск развития цирроза печени по результатам 20-летнего наблюдения пациентов со стеатозом составляет до 4 %[123] при наличии факторов риска, а при стеатогепатите за 9 лет – 25%, за 13 лет – 10% [122].

Смертность в группе НАЖБП выше по сравнению с общей популяцией [28] за счет печеночной декомпенсации при прогрессии стеатогепатита и фиброза [129, 318]. В группе с активным стеатогепатитом смертность выше (25.56 на 1000 человеко-лет), чем в группе со стеатозом (15.44 на 1000человеко-лет)[375]. В своем когортном мета-анализе 8,5 миллионов человек Younossi ZM показал рост за последние годы частоты ГЦК в исходе НАЖБП на 9% которая является 3 причиной, вызывающей ГЦК, причем в группе со стеатогепатитом частота

составляет 5,29 на 1000 человеко-лет, а в группе стеатоза 0.44 на 1000 человеко-лет[375]. Но, к сожалению, если ГЦК в исходе НАЖБП привело к трансплантации, на сегодняшний день появляется все больше исследований, указывающих на возможность развития НАЖБП после трансплантации de novo [27, 138].

На рисунке 2 схематично представлено естественное течение НАЖБП.

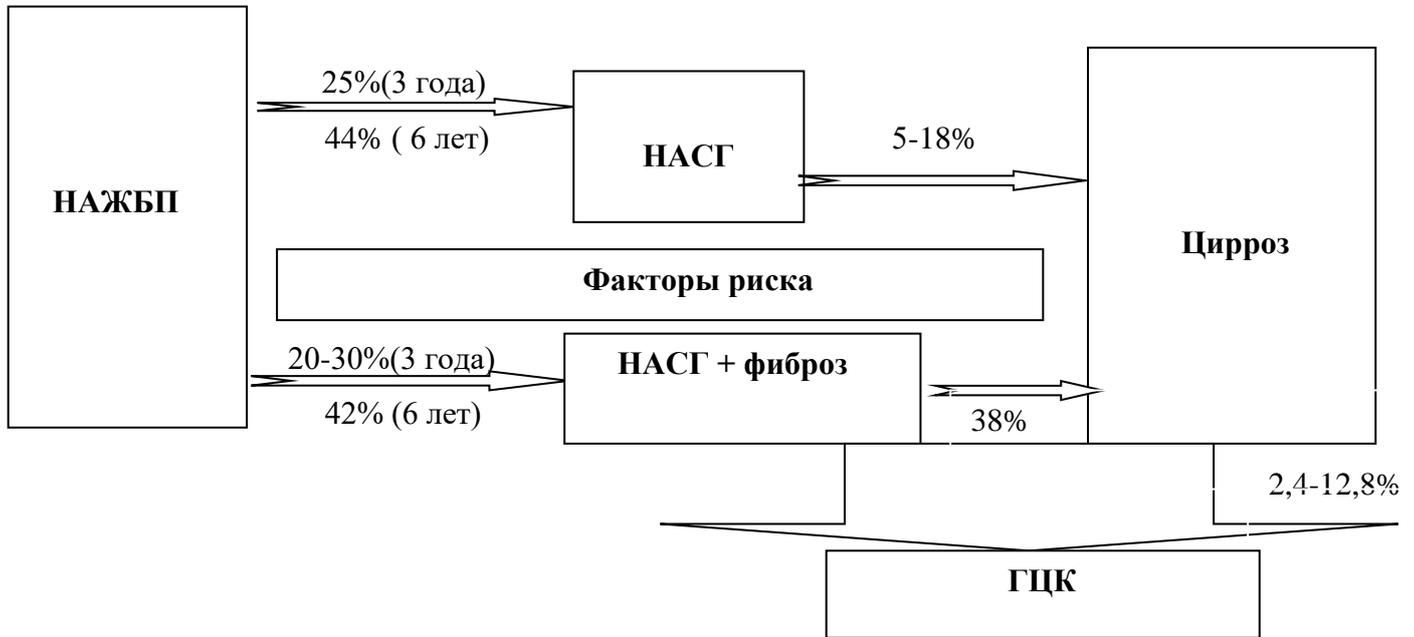


Рисунок 2. Естественное течение НАЖБП [39].

1.4. Доказательная медицина как инструмент для выбора терапии

В современном медицинском сообществе повсеместно используются принципы доказательной медицины в вопросе выбора терапии и принятии квалифицированного решения для каждого конкретного пациента. Принципы доказательной медицины объединяют клинический опыт, ценности и интересы пациентов с новыми научными данными[114,309], чтобы избежать разрыва между новыми эффективными медицинскими технологиями и реальной клинической практикой.

Одним из родоначальников доказательной медицины является шотландский врач Арчи Кокрейн. В 1979 году он первый заговорил о необходимости организации разработки постоянно обновляемых обзоров, в основе которых в качестве общепризнанного стандарта, генерирующего наивысший уровень доказательств, положены рандомизированные клинические исследования (РКИ)[87]. Так появилось первое клиническое руководство по перинатальным проблемам, оно объединило данные всех РКИ и дало оценку проводимого лечения[87]. В 1993 году появилось Кокрейновское сообщество, а с 1996 года каждый мог получить доступ к систематическим обзорам и мета-анализам Кокрейновской библиотеки в электронном виде с

помощью интернет-ресурсов.

Основные принципы доказательной медицины состоят в признании того, что не все доказательства должны признаваться равными, а клиническая практика должна базироваться только на лучших. Кроме того, истина состоит не в поиске подтверждающих гипотезу фактов и исследований, а в оценке всей совокупности доступных данных с критической оценкой положительных и отрицательных аспектов.

Возвращаясь к истории создания методологии, необходимо отметить, что в том же 1979 году на другом континенте канадскими учеными была предложена оценка эффективности терапии в зависимости от качества полученных доказательств (СТФРНЕ), выделяющая 3 уровня доказательств[80]: I уровень: доказательства, полученные как минимум из одного РКИ; II-1 уровень - данные когортных исследований, или исследований типа «случай-контроль» от нескольких центров или групп исследователей. II-2 уровень: доказательства, полученные из сравнительных исследований. Результаты неконтролируемых экспериментов (такие, как результаты введения пенициллина в 1940-х годах) также могут рассматриваться как доказательства такого типа. III уровень: мнения уважаемых авторитетных авторов, основанные на клиническом опыте, наблюдательных исследованиях, отчетах экспертных комитетов.

Чуть позже в 1989 году появилась похожая шкала в Америке, оценивающая качество доказательств с учетом возможности устранения риска ошибки и сопутствующих факторов (USPSTF)[146]. Затем в 1995 году появилось новое руководство, в котором были использованы предыдущие уровни доказательств, но добавлен один, поставленный на вершину – систематические обзоры и мета-анализы[43]. Позже в 1999 году в Оксфорде была разработана новая шкала, где уже было 5 уровней доказательств и множественные подуровни, и был разработан метод корректировки уровня доказательств с учетом качества исследований[268]. В дальнейшем эта шкала была модифицирована и в настоящее время носит название пирамиды иерархии доказательств Оксфордского центра доказательной медицины. Схематичное изображение пирамиды доказательств представлено на рисунке 3(адаптировано из Murad [254]).



Рисунок 3. Пирамида доказательств

Постоянная эволюция методологии доказательной медицины шла параллельно с эволюцией мировоззрения научного сообщества, и была признана ограниченность доказательств при отсутствии сочетания критической оценки доказательств с предпочтениями пациентов при принятии решения. Иными словами, одним из основополагающих принципов доказательной медицины является приоритет интересов пациентов, их первостепенная роль при принятии клинического решения, таким образом постулируя, что доказательства крайне важны, но недостаточны для принятия решения. Именно поэтому эволюция взглядов доказательной медицины нашла свое отражение в поиске инструмента для критической оценки методологического качества работ с учетом вышеизложенных принципов, и в 2005 году появилась система оценки рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation - Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций [42]), быстро получившая повсеместное распространение и продолжающая оставаться наиболее актуальной ввиду ее постоянного усовершенствования рабочей группой.

Эволюционируют и взгляды на пирамиду иерархии доказательств: в 2011 году Murad предложил новое видение пирамиды доказательств, в которой появились волнистые линии, отражающие подход системы GRADE, то есть факторы, повышающие и понижающие уровень достоверности доказательств, которые учитываются при написании мета-анализа. Автор также обратил внимание на другую модификацию пирамиды, которая предлагает использовать мета-анализ клинических исследований в качестве инструмента (линзы) для оценки достоверности доказательств и вопроса их последующего применения (рисунок 4).

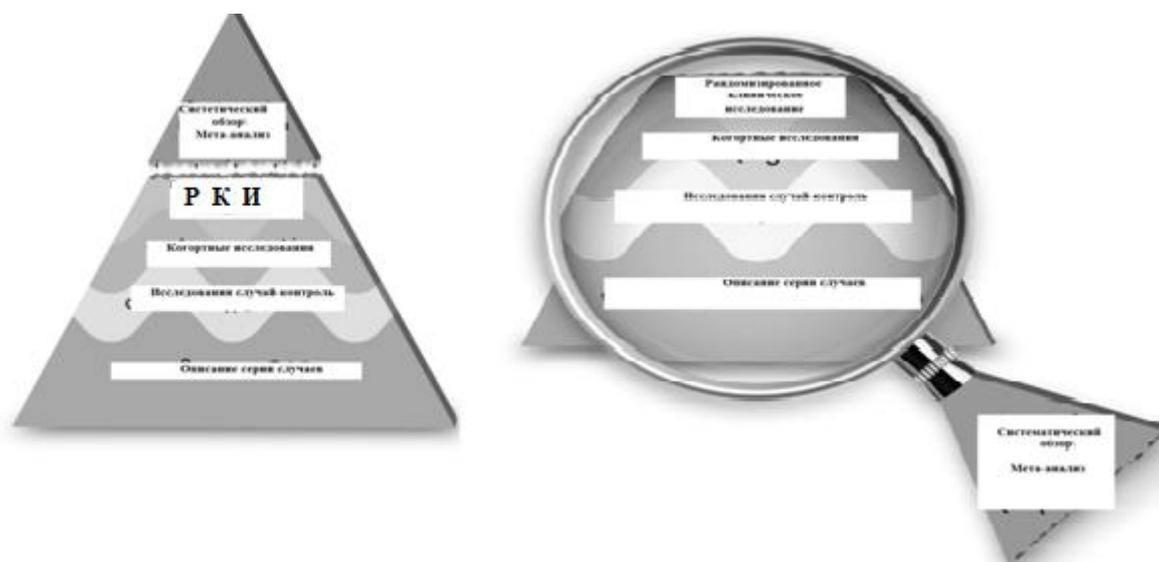


Рисунок 4. Пирамида доказательств Murad

Гайят, один из разработчиков системы GRADE, предложил свое видение и сравнение пирамиды доказательств и системы GRADE (рисунок 5) [114].

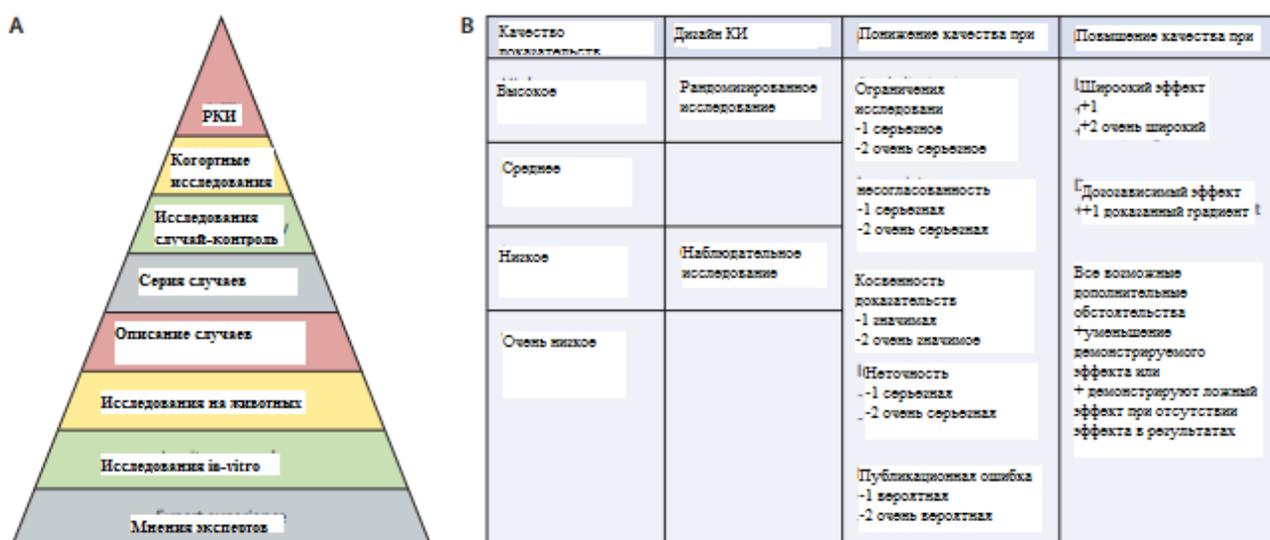


Рисунок 5.Соотношение пирамиды доказательств и системы GRADE

Совершенный вид системы GRADE имеет простой дизайн, позволивший сделать ее простым инструментом оценки качества доказательств, риска ошибки, широко и эффективно используемой в 18 странах мира более 90 организациями для принятия решений в здравоохранении[247]. Она рекомендована к использованию ВОЗ, Агентством США по исследованиям и качеству здравоохранения (AHRQ) и Национальным институтом здравоохранения (NICE) в Англии, Национальным советом по здравоохранению и медицинским исследованиям в Австралия. Кроме того, именно GRADE используется Кокрейновским сообществом, методологическое качество работ которого имеет высокий стандарт и, несмотря на стремительную эволюцию методологических подходов, придерживается высоких современных требований к методологическому качеству работ[50].

В нашей стране также рекомендована к использованию система GRADE для оценки «уровня убедительности рекомендаций» и система OCEBM для оценки «уровня достоверности доказательств» при написании клинических рекомендаций. Нужно отметить, что последняя не включает оценку методологического качества включенных исследований, в то время как система GRADE является прекрасным инструментом для оценки методологического качества, достоверности доказательств и учитывает интересы, ценности пациентов; стоимость терапии и источники финансирования[147]. В настоящее время при написании клинических рекомендаций обязательным является использование этих систем, но не все отечественные рекомендации составлены с учетом этих требований, поэтому продолжается активное внедрение этой системы, ее усовершенствование, равно как и во всем мире продолжается усовершенствование методологии.

В современном мире было проведено немало сравнительных работ по оценке инструментов оценки достоверности доказательств отечественными и зарубежными авторами[2,250] в которых было наглядно доказано преимущество системы GRADE,

результаты этих работ по сравнению приведены в таблице ниже (таблица 4):

Таблица 4

Уровни достоверности доказательств	STPHE (1976)	USPSTF (1989)	ANHMRC (1995)	OCEBM (1999)	GRADE (2004)
Уровень I	Должны проводиться РКИ	Должны проводиться РКИ	Систематический анализ релевантных РКИ	1. Систематический анализ релевантных РКИ с гомогенными результатами 2. Систематический анализ РКИ с узкими ДИ 3. Исследования соответствующие принципам «все или ничего»	1. РКИ без серьезных ограничений 2. Наблюдательное исследование, основанное на прямых доказательствах с отсутствием больших угроз валидности и очень широким относительным риском (OR > 5 или OR < 0.2)
Уровень II	1. Нерандомизированные КИ хорошего дизайна 2. Когортные исследования или исследования случай-контроль	1. Нерандомизированные КИ хорошего дизайна 2. Когортные исследования хорошего дизайна или исследования	РКИ хорошего дизайна	1. Систематический анализ когортных исследований, результаты которых гомогенны 2. Когортные исследования	1. РКИ с серьезными ограничениями или непоследовательностью результатов исследований 2. Квазирандо

	с хорошим дизайном, преимущественно из более чем 1 центра или исследовательской группы	«случай-контроль», преимущественно из одного или более центра, или исследовательской группы		или РКИ низкого качества	мизированные РКИ
	3.Исследования с временными сериями или результаты неконтролируемых исследований	3.Множественные исследования с временными сериями или драматическими результатами в неконтролируемых исследованиях		3.Экологические исследования или исследования исходов	3.Наблюдательные исследования, основанные на прямом доказательстве с широким ОР (>2 ли < 0.5), или дозозависимый ответ, или сопутствующие препараты, уменьшающие эффект
Уровень III	Мнение экспертов, базирующееся на клиническом опыте, доклады экспертных комитетов, или описательных исследований	Мнение экспертов, базирующееся на клиническом опыте, доклады экспертных комитетов, или описательных исследований,	1. Псевдо РКИ с хорошим дизайном	1.Систематический обзор исследований случай-контроль с гомогенными результатами	1.РКИ с очень серьезными ограничениями
			2. Когортные, исследования случай-контроль, или нарушенная временная серия случаев с группой контроля	2.Исследования случай-контроль	2.Наблюдательные исследования, не имеющие силы, или серьезных ограничений

		описание клинических случаев	3.Сравнитель ные исследования с исторической группой контроля, или прерванное исследование временного ряда без группы контроля		
Уровень IV			Исследова ния серии случаев, послетестовы еили до и послетестов ые исследования	Исследова- ния случай- серия или когортные исследования низкого качества или исследования случай- контроль	1.РКИ с очень серьезными ограничения ми и непоследова- тельными результатами 2.Наблюда тельные исследования с серьезными ограничения ми
Уровень V				Мнение экспертов без явной крити- ческой оцен- ки или осно- ванное на физиологии,	

				стендовых исследова- ниях «первого принципа»	
--	--	--	--	--	--

Все проведенные работы однозначно признают преимущество системы GRADE. Как видно из представленной таблицы, у предыдущих систем было много недостатков, включая отсутствие разделения между качеством доказательств и силой рекомендаций, отсутствие прозрачности в отношении суждений и отсутствие явного признания ценностей и предпочтений пациентов, лежащих в основе рекомендаций [325]. Как признают сами разработчики системы GRADE, преимущество заключается в четком разделении оценки достоверности и силы рекомендаций, с четкими критериями понижения и повышения качества доказательств, с видимым процессом трансформации от доказательств к рекомендациям. Она может использоваться организаторами здравоохранения и управляющими организациями, является неотъемлемой частью при написании систематических обзоров. Но фактор субъективизма все-таки присутствует, хотя данные свидетельствуют о том, что эти суждения после соответствующей методологической подготовки приводят к достоверной оценке качества доказательств [255].

Доказательная медицина развила и внедрила в практику клинические руководства и рекомендации еще в 1980-х годах, и сегодня для принятия клинических решений мы пользуемся клиническими рекомендациями, в основе которых лежат высококачественные данные исследований, которые становятся доступными благодаря систематическим обзорам и мета-анализам.

Таким образом, уровень достоверности доказательств – степень уверенности в истинности результатов научных исследований и уровень убедительности рекомендаций (достоверность качества доказательств) являются основополагающими при написании клинических рекомендаций, в основе которых лежат мета-анализы. Мета-анализы представляют собой качественное резюме, качественно и количественно систематизирующие результаты РКИ, оценивающие уровень доказательств, их методологическое качество с помощью различных протоколов и шкал. Именно поэтому при оценке различных терапевтических тактик на это основополагающее звено и ориентируется медицинское сообщество [92].

1.5.Современные подходы к терапии алкогольного гепатита

Мировые национальные клинические рекомендации по лечению алкогольной болезни печени постулируют следующие основополагающие принципы терапии[14,120,121,326].

В первую очередь, на всех стадиях заболевания основным является абстиненция (высокий уровень доказательства), при которой происходит нормализация лабораторных показателей и морфологических параметров, уменьшение портальной гипертензии, улучшение выживаемости [64,72,135,214,277], причем значительное улучшение наблюдается быстро: так в одном из исследований уже в течение 3 месяцев у 66% пациентов наблюдалась значительная положительная динамика [357].Считается, что стеатоз регрессирует при абстиненции за 4-6 недель, хотя только 27% пациентов с алкогольным поражением печени гистологически показали нормализацию печеночной ткани. При длительном наблюдении в течение полутора лет у 18% пациентов наблюдалась прогрессия цирроз печени, а у остальных пациентов морфологически оставался алкогольный гепатит[17,134].

Во всех рекомендациях обсуждается вопрос психотерапевтической, психосоциальной помощи, когнитивной бихевиоральной терапии, которые способствуют длительной абстиненции и помогают устранить тягу к злоупотреблению алкоголем (высокий уровень доказательств, А1) [183].

В качестве лекарственной профилактики рецидивов алкогольных эпизодов может рассматриваться назначение акампросата или баклофена ввиду низкого риска гепатотоксичности [30](опциональный уровень рекомендаций в связи с низким уровнем доказательства). Бензодиазепины могут назначаться коротким курсом не более 10 - 14 дней ввиду высокого риска развития энцефалопатии, (высокий уровень доказательств, А1).

Важное значение придается коррекции трофологического статуса. На протяжении десятилетий нутритивной поддержке всегда придавалось большое значение – ввиду усиленного катаболизма и снижения энергетической и питательной ценности пищи, рекомендуется восполнение белкового дефицита из расчета 1 грамм на 1 кг веса. Обсуждался вопрос энтеральной нутритивной поддержки с использованием назо-гастрального зонда, проведено клиническое исследование в сравнении с ГКС, которое не показало улучшения выживаемости, поэтому преимущество остается за полноценной диетой[77]. В отечественных клинических рекомендациях нутритивная поддержка должна составлять не менее 2000 килокалорий в сутки, при этом содержание белка должно составлять от 1 грамма на 1 килограмм массы тела пациента, в европейских рекомендациях суточный калораж должен рассчитываться $\geq 35-40$ ккал\кг массы тела и 1,2-1,5 г\кг массы тела белка (А2), в то время как в американских рекомендациях – опциональный уровень рекомендаций в связи с низким уровнем

доказательства, но с доказанным эффектом.

Глюкокортикостероиды

Европейские рекомендации постулируют с высоким уровнем доказательства (A1) назначение преднизолона 40 мг\сутки или метилпреднизолон 32мг\кг в сутки пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом в отсутствие активной инфекции с целью снижения краткосрочной летальности, тем не менее они не влияют на долгосрочный прогноз [121]. В рекомендациях американской ассоциации кортикостероиды также рекомендованы при тяжелом алкогольном гепатите при отсутствии противопоказаний к их назначению (сильная рекомендация, средний уровень доказательств [326]). В отечественных рекомендациях в терапию первой линии также входит преднизолон в аналогичной дозировке, во всех рекомендациях указана необходимость составления последующего прогноза терапии ГКС с использованием модели Лилля (A1, сильный уровень доказательств). При отсутствии эффекта от терапии ГКС должен проводиться тщательный отбор для трансплантации печени (A1, сильный уровень доказательств) [14].

Среди препаратов второй линии с низким уровнем доказательств, либо с низким методологическим качеством для лечения алкогольного гепатита часто используются витамины и микроэлементы, дефицит которых выражен при хронической алкогольной интоксикации (фолиевая кислота, витамин Е, цинк, пиридоксин, цианокобаламин и тиамин), хотя их эффективность не доказана ни в одном клиническом исследовании [76].

Ингибиторы ФНОα

Один из механизмов, индуцирующих воспалительный процесс - дисбаланс и нарушение синтеза цитокинов, поэтому применение антицитокиновой терапии патогенетически оправдано для снижения уровня провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-α. С этой целью в клинических исследованиях применяли моноклональные антитела - ингибиторы ФНО-α – инфликсимаб и этанерцепт. Так, в одном из исследований пациентам с тяжелым гепатитом (ДФМ>32) назначался инфликсимаб в одной группе, а в группе сравнения ГКС, при анализе результатов - не было отмечено никакой разницы во влиянии на выживаемость [333], в другом исследовании был показан рост смертности в группе инфликсимаба от инфекционных осложнений [258]. Boetticher при назначении этанерцепта и плацебо в группе контроля не выявил различий в период наблюдения 1 месяц и отметил увеличение смертности от инфекционных осложнений в период полугодового наблюдения [61].

Гранулоцитарный колонестимулирующий фактор

Во всех рекомендациях упоминается об использовании данной группы препаратов как стимуляторов гемопоэза, высвобождения стволовых клеток (CD34), способствующих регенерации печеночной ткани. В клинических исследованиях, проведенных в Индии,

сравнивающих эффективность стандартной терапии комбинацию с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором [137, 330]. Авторы исследований показали улучшение выживаемости в группе терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, но дальнейшие исследования, проведенные в группе пациентов с сопутствующим циррозом печени, выявили отрицательную тенденцию, в связи с чем данная стратегия лечения не рекомендована [334].

Антиоксиданты

Другим препаратом, снижающим выработку провоспалительных цитокинов, в том числе ингибирующим фосфодиэстеразу и модулирующим транскрипцию ФНО- α является пентоксифиллин. В исследованиях было показано его положительное влияние на уменьшение частоты развития гепато-ренального синдрома и снижения смертности [32]. В других исследованиях у пациентов с тяжелым гепатитом (ДФМ > 32) на фоне цирроза печени не было выявлено различий [198] между пентоксифиллином и плацебо. При сравнении терапии пентоксифиллином и глюкокортикостероидами частота гепаторенального синдрома в группе пентоксифиллина оставалась меньше [191], в другом исследовании при сравнении комбинации с глюкокортикостероидами не было получено убедительных данных преимущества комбинированной терапии по сравнению с назначением только ГКС [229, 230]. Кокрейновский мета-анализ Rambaldi [368] не показал достоверного влияния пентоксифиллина на снижение смертности, поэтому он не включен в европейские рекомендации, а в американских - носит опциональный уровень рекомендаций в связи с низким уровнем доказательства.

N-ацетилцистеин назначался как антиоксидант, в одном из исследований при совместном назначении его с ГКС месячная выживаемость была лучше ($P=0.006$), хотя к полугоду данное преимущество исчезало ($P=0.07$) [264]. В большинстве исследований не было получено убедительных данных по его влиянию на выживаемость [246]. Европейские рекомендации рекомендуют назначение коротким курсом – 5 дней парентерально совместно с ГКС (A2). Американские рекомендации считают необходимым дальнейшие исследования перспективного препарата [329].

S- Адеметионин

В терапии часто используются препараты S- адеметионина, участвующего в реакциях, при дефиците которого нарушается синтез глутатиона - антиоксиданта, уменьшающего токсичность свободных радикалов, образующихся при воздействии алкоголя. Mato J.M. показал у пациентов с алкогольным циррозом печени классов А и В по Child-Pugh достоверное увеличение выживаемости при длительном приеме адеметионина по сравнению с плацебо [232].

Стероиды

В терапии алкогольного гепатита использовались также анаболические стероиды –

оксандролон, не показавшие достоверного влияния на выживаемость[289].

Обоснование выбора ГКС для проведения мета-анализа

Глюкокортикостероиды длительное время применяются для лечения алкогольного гепатита, начиная с 70-х годов, когда первые клинические исследования показали улучшение прогноза у пациентов при их назначении[83,167,291] и прежде всего, алкогольного гепатита тяжелого течения (ДФМ >32), преднизолон оставался препаратом выбора и был включен в основные международные рекомендации[14,97,121]. Глюкокортикостероиды - это стероидные гормоны, синтезируемые и секретируемые надпочечниками в ответ на стресс, либо вводимые из вне в рамках терапии[314]. Терапия глюкокортикостероидами подавляет воспалительный процесс путем ингибирования факторов транскрипции таких, как активаторный белок 1(AP-1) и NF-κB [48], в результате чего уменьшается уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов: интерлейкина-8,6 и ФНО-α, растворимой внутриклеточной молекулы адгезии -1 в венозной крови печени, снижается экспрессия молекулы внутриклеточной адгезии 1 на мембранах гепатоцитов [332,341].

В 1950 г. за открытие в 1934 году глюкокортикоидных гормонов и создание на их основе препаратов П. Хенч, Т. Рейхштейн и Э. К. Кендалл были удостоены Нобелевской премии в области медицины. В терапии алкогольного гепатита глюкокортикостероиды - стали широко применяться с конца 60 – х годов в США –Wells[364] провел клиническое исследование, получив эффект от терапии ГКС. Вдохновившись положительными результатами, Helman [167] провел свое клиническое исследование, положившее начало широкому повсеместному использованию кортикостероидов в терапии алкогольных поражений печени. Результаты последующих РКИ показывали крайне противоречивые результаты. За последние десятилетия было опубликовано множество статей, систематических обзоров, мета-анализов рандомизированных клинических исследований [90,106,217] в попытках найти истину и выявить целесообразность назначения ГКС и частоту побочных эффектов. Авторы объясняли свои разнящиеся выводы относительно результатов различными режимами назначения глюкокортикостероидов, качеством исследований, характеристиками участников и клиническим спектром заболевания. Reynolds [300] пришел к выводу, что лечение кортикостероидами может помочь только пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом, характеризующимся печеночной энцефалопатией, высоким уровнем билирубина в сыворотке, удлинненным протромбиновым временем. Imperiale [173] пришел к выводу, что глюкокортикостероиды уменьшают краткосрочную смертность у людей с тяжелым алкогольным гепатитом, сопровождавшимся печеночной энцефалопатией, но при отсутствии желудочно-кишечного кровотечения. Daures в 1991 году [105], пришел к выводу, что для подтверждения пользы и вреда глюкокортикостероидов у пациентов с тяжелым алкогольным

гепатитом необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования. Christensen[91] и Rambaldi [290] не смогли найти достаточных доказательств, подтверждающих целесообразность применения глюкокортикостероидов у людей с алкогольным гепатитом, в том числе сопровождающимся печеночной энцефалопатией. Rambaldi [290], анализируя данные шести РКИ, включавших 249 пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, применив методику последовательного анализа заключил, что глюкокортикостероиды не улучшают общую выживаемость, отметив, что необходимое количество участников для окончательных выводов должно составить 2420. Используя модель Lillie, Mathurin в 2011 году провел мета-анализ индивидуальных данных пациентов с тяжелым гепатитом из пяти отобранных РКИ и пришел к выводу, что глюкокортикостероиды улучшают 28-дневную выживаемость [231]. Данная выборка, вероятно, не полностью отражает картину всей популяции, но эти результаты были использованы при составлении ведущих международных рекомендаций по терапии алкогольной болезни печени[120, 271]. В последующем было проведено масштабное исследование STORAN, результаты которого легли в основу современных европейских и американских рекомендаций[121, 349].

Таким образом, среди препаратов первой линии для лечения тяжелого алкогольного гепатита всеми признаны глюкокортикостероиды, но, учитывая противоречивость результатов предыдущих мета-анализов и данные последнего масштабного исследования, все это стало причиной проведения настоящего мета-анализа, целью которого явилась оценка эффективности глюкокортикостероидов и безопасности терапии у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом.

1.6.Современные подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время, несмотря на развитие фармакологической отрасли, появление множества новых препаратов, огромного количества клинических исследований, не существует единых рекомендаций по терапии НАЖБП. Ввиду сложности патогенеза[75], терапия должна быть направленной на основные звенья патогенеза, коррекцию составляющих метаболического синдрома: коррекцию инсулинозистентности; уменьшение воспаления и фиброгенеза, ликвидацию оксидативного стресса[22, 33, 170, 179, 306, 355, 365].

Последние европейские клинические рекомендации использовали систему GRADE [126], обновленные американские рекомендации в 2018 году представляют собой практическое руководство, в них не представлен уровень доказательств[86],использованы данные РКИ как доказательная база, равно как и в отечественных рекомендациях, где уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций представлен для некоторых положений[13].

В качестве первоочередной меры всеми руководствами признано изменение образа жизни (В1-2 в европейских рекомендациях): гипокалорийная диета и повышение физической активности [49,171,351], приводящие к регрессии изменений в печени [283,315]. Так, при потере 5% массы тела уменьшался стеатоз, а при потере > 7% массы тела наблюдалось улучшение по шкале NAS [359].

Во всех руководствах и рекомендациях обсуждается вопрос когорты пациентов, которым необходима терапия, и практически все руководства говорят о необходимости терапии, в первую очередь компонентов самого метаболического синдрома – ожирения, гиперлипидемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Фармакологические препараты рекомендованы при гистологически подтвержденном стеатогепатите, выраженных воспалительных изменениях, фиброзе F>2, но назначение препаратов должно быть тщательно взвешенным ввиду гепатоксичности многих препаратов и учитывая межлекарственные взаимодействия, так как у пациентов с метаболическим синдромом присутствует высокая коморбидность [113].

Пациентам с НАЖБП и повышенной массой тела рекомендовано изменение образа жизни, диета и физическая активность (средний уровень убедительности доказательств, В1).

Препараты для коррекции инсулинорезистентности

Для коррекции метаболического синдрома назначаются инсулинсинтетайзеры:

1) бигуаниды: метформин 1200 мг в сутки в клинических исследованиях не показал улучшения морфологической картины при стеатогепатите [207], хотя наблюдалось уменьшение инсулинорезистентности и улучшение сывороточных аминотрансфераз, в частности АЛТ [274]. В некоторых исследованиях доказана роль метформина в предотвращении ГЦК у пациентов с сахарным диабетом $P < 0,001$ [58,379];

2) тиазолидоны в клинических исследованиях показали уменьшение стеатоза, в частности – росглитазон, но не было выявлено никакого влияния на некро-воспалительный компонент, равно как и на фиброз [294]. Пиоглитазон 30-45 мг/сут показал улучшение по шкале NAS ($P < 0,001$) у пациентов с сахарным диабетом [101], и без нарушения углеводного обмена [31], и уменьшение фиброза печени ($P = 0,039$) [100].

Пиоглитазон – единственный препарат, рекомендованный европейскими рекомендациями (В2), а в американских - пиоглитазон рекомендован только пациентам с НАСГ гистологически подтвержденной, равно как и в российских.

Агонисты глюкагон подобного пептида 1 типа

Новый класс препаратов, секретрирующийся в кишечнике, снижает уровень глюкозы, стимулируя выработку инсулина, снижая выработку глюкагона, подавляет аппетит. Данная группа препаратов упоминается во всех рекомендациях, но в настоящее время не

рекомендована, потому что имеют малую доказательную базу ввиду небольшого количества исследований, малой выборки. В клинических исследованиях гистологически отмечалось разрешение стетатогепатита, не отмечалось влияния на фиброз[39].

Антиоксиданты, цитопротекторы

Роль витамина Е в настоящее время крайне противоречива, ввиду того, что предыдущие клинические исследования продемонстрировали серьезные нежелательные явления в виде увеличения частоты рака предстательной железы - 1.6 на 1 000 человеко-лет[186], геморрагического инсульта[321] и повышению смертности [59], хотя последующие мета-анализы не подтвердили увеличения риска смертности [25]. В исследовании PIVENS на фоне витамина Е (800- 1000 мг/сутки) отмечено улучшение морфологии в виде уменьшения стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии при НАСГ в 2 раза ($P < 0,001$) и нормализация сывороточных аминотрансфераз $P < 0.001$ [37,312].

Препарат противопоказан при сахарном диабете и циррозе печени, также рекомендован европейскими рекомендациями с признанием отсутствия доказательной базы (B2), в американских рекомендациях он рекомендован только при гистологически подтвержденном диагнозе.

Липидоснижающие препараты (статины)

Такие же противоречивые данные при исследовании статинов: эзетимиб показал эффективность в пилотном исследовании[279], а в последующем – эффект сопоставим с плацебо[211], и препарат противопоказан при циррозе печени. Статины, кроме отечественных, также упоминаются в европейских (B1) и американских рекомендациях как препараты, нормализующие липидный спектр, снижающие кардио-васкулярный риск при отсутствии доказанного влияния на печеночную ткань.

УДХК

Урсодезоксихолевая кислота обладает цитопротективным, иммуномодулирующим действием за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,2,4,6; ФНО α , ИФН γ), антиоксидантным и антифибротическим, антиапоптотическим эффектом, в многочисленных исследованиях показало улучшение биохимических параметров, гистологически уменьшение воспаления ($P = 0.011$)[206]. Американскими рекомендациями препараты УДХК не показаны, равно как и европейскими, в отечественных они рекомендованы к назначению.

Агонист фарнезоидного X рецептора

Обетихолевая кислота в РКИ показала уменьшение стеатогепатита и фиброза морфологически ($P = 0.0002$)[262], хотя при этом наблюдалось увеличение содержания триглицеридов и холестерина ЛПНП, снижением ЛПВП в крови. Пока не рекомендовано назначение ее американскими и европейскими рекомендациями до получения дальнейших

данных о безопасности ее применения, в нашей стране данный препарат не зарегистрирован.

Существует ряд препаратов, которые не входят в международные рекомендации, но исследования в области их применения продолжаются.

Пентоксифин

В клинических исследованиях показал снижение аминотрансфераз ($P < 0.00001$) [201,356], при морфологическом исследовании – улучшение по шкале NAS лобулярного воспаления ($P < 0.00001$), при том, что не продемонстрировал эффекта на стеатоз, баллонную дистрофию и фиброз, ввиду небольшого количества пациентов и гетерогенности групп, необходимы дальнейшие исследования. Данный препарат также не рекомендован при декомпенсированном циррозе печени.

Орлистат

В исследованиях, применявших орлистат и контролировавших гистологическую картину, улучшение по шкале NAS отмечено с уменьшением массы тела $> 9\%$ ($P = 0.03$) [163,378], но эффект был сопоставим с плацебо.

Адеметионин

S-адеметионин – производное аденозинтрифосфата и незаменимой аминокислоты метионина, участвующей в основных биохимических реакциях, протекающих в печени, необходимых для синтеза фосфатидилхолина и липопротеинов очень низкой плотности, участвующих в гомеостазе липидов и текучести мембран, поддержании соотношения фосфотидилхолина и фосфотидилэтаноламинов, которое играет ключевую роль в прогрессии стеатоза в стеатогепатит [65, 208]. В мета-анализе показано достоверное снижение сывороточных трансфераз ($P < 0.0001$) на фоне приема адеметионина [343], но гистологически убедительных данных получено не было.

Фосфолипиды

Эссенциальные фосфолипиды имеют способность восстанавливать целостность клеточных мембран, обладают антиоксидантным свойством. Именно на этих свойствах базировались ученые при проведении РКИ для выявления противовоспалительного эффекта. В результате было получено лабораторно – уменьшение активности трансаминаз ($P < 0.01$) и гистологическое улучшение [102]. В западных рекомендациях этот препарат не упоминается.

Глицирризиновая кислота

Глицирризиновая кислота обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектом, но при проведении РКИ влияния на лабораторные и морфологические показатели выявлено не было [240]. В зарубежных рекомендациях препарат не упоминается ввиду отсутствия доказательной базы.

Гипотензивные препараты

Препараты назначаются пациентам с метаболическим синдромом, при котором часто встречается артериальная гипертензия[224]. Препараты, оказывающие влияние на ренин-ангиотензиновую систему назначаются ввиду того, что в звездчатых клетках находится аналогичная система, участвующая в процессе фиброгенеза, отвечая за апоптоз. При назначении препаратов группы сартанов в РКИ было показано уменьшение активности трансаминаз($P < 0.001$) в группе сартанов. Морфологически телмисартан в отличие от валсартана в большей степени уменьшает выраженность стеатоза и баллонной дистрофии по шкале NAS($P < 0.01$) и фиброз($P < 0.001$), не влияя на лобулярное воспаление[139].

Хирургическое лечение

Среди множества оперативных методов лечения ожирения: билиопанкреатическое шунтирование, продольная резекция желудка, гастрошунтирование - лучше всего зарекомендовала себя бариатрическая хирургия, с помощью которой пациенты теряют вес, нивелируются метаболические нарушения, стеатогепатит ($P = 0.015$) и фиброз[228] – рекомендовано европейскими (B1) и американскими рекомендациями, так как критерии включения, конечные точки, методы анализа в исследуемых группах пациентов весьма гетерогенны.

Обоснование выбора УДХК для проведения мета-анализа

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) была открыта более 100 лет назад, а синтезирована в 1954 году Kanazawa в Токио и в 1957 году вышла на фармацевтический рынок под названием «Urso» и стала широко использоваться в странах тихоокеанского бассейна благодаря известным на протяжении столетий в китайской медицине гепатотропным свойствам[221]. Японский ученый Maniko упоминает, что в Японии впервые опубликован опыт клинического применения препарата УДХК в 1961 году: Ishida описал клинико-лабораторное улучшение у пациентов с хроническими гепатитами в наблюдательных исследованиях, в последующем эти результаты неоднократно воспроизводились в других исследованиях в Японии[221]. Затем в 1972 году появились публикации об использовании УДХК в целях растворения конкрементов в желчном пузыре[104], а в 1985 году Leuschner повторил исследование УДХК при гепатитах уже в Европе[205]. Следующей точкой приложения УДХК стало исследование роли препарата при аутоиммунных холестатических заболеваниях печени[287], в рамках комплексной терапии гепатита С [360], профилактике ГЦК[344]. В 1996 году Laurin и Lindor опубликовали результаты пилотного исследования с потрясающим морфологическим улучшением, но результаты последующих клинических исследований Dufour [117] и Leuschner[206], представившего результаты парных биопсий печени не оправдали ожиданий, противоречивыми были результаты последующих РКИ. Кокрейновский анализ был проведен в 2012 году, но

целью его было изучение влияния УДХК при холестатических заболеваниях печени, а именно – при первичном билиарном циррозе печени[304]. Поэтому на сегодняшний день нет однозначного ответа о целесообразности использования УДХК при НАЖБП, что и явилось причиной выбора препарата для оценки эффективности и безопасности использования при данной нозологии. В последние десятилетия ученые всего мира в связи с повсеместной эпидемией НАЖБП изучали применение УДХК в терапии стеатогепатита, но точка так и не была поставлена, и по сей день продолжается открытие новых свойств этой молекулы и поиск точек приложения в терапии метаболического синдрома [196,352].

Европейские и американские рекомендации не рекомендуют к использованию, не ссылаясь на данные мета-анализов, а лишь на данные отдельных РКИ, в то время как в отечественном руководстве по НАЖБП она рекомендована со ссылками на отдельные РКИ, что и послужило причиной выбора этого препарата для проведения мета-анализа.

УДХК представляет собой эндогенную гидрофильную третичную желчную кислоту, относящуюся к кислым стероидам, содержащуюся в небольшом количестве (до 4 %) в составе желчи человека, но не синтезирующейся в печени. В организме УДХК синтезируется в тонкой кишке в результате бактериальной 7 β -эпимеризации хенодезоксихолевой кислоты (7-альфа-литохолевой кислоты) при участии нормальной кишечной микрофлоры[44], затем всасывается через слизистую оболочку в толстой кишке, попадая в портальную вену и связываясь с альбумином, липопротеидами циркулирует в крови[84], затем через специальные транспортеры NTCP и OATP на синусоидальной части гепатоцита проникает в клетку[193]. В гепатоците происходит конъюгация с глицином или таурином, и транспорт через билиарную часть гепатоцита в протоки через молекулу транспортер BSEP, затем УДХК попадает в тонкий кишечник и через механизм энтерогепатической циркуляции пополняет пул желчных кислот. При приеме лекарственных форм, содержащих УДХК, от 30 до 60% УДХК поглощается в кишечнике, причем практически 80% в тонкой кишке и около 20% в толстой кишке, увеличивая долю УДХК в составе желчи, что меняет ее свойства[302].

На сегодняшний день УДХК при НАЖБП используется ввиду ряда свойств: способности вытеснять цитотоксические желчные кислоты, опосредованно подавлять выработку противовоспалительных цитокинов, уменьшать активность перекисного окисления липидов активировать клеточные антиапоптотические механизмы антиапоптоза за счет снижения концентрации в гепатоцитах ионизирующего кальция, в результате препятствуя выходу из митохондрий цитохрома С и блока каспаз поддерживается нормальная функциональная активность митохондрий [36,57, 131]. Кроме того, при НАЖБП возрастает концентрация ФНО- α , клинически были получены данные о снижении ее уровня при назначении УДХК[260]. Известна роль конъюгированной с таурином УДХК в снижении стресса эндоплазматического

ретикулума[273], повышении чувствительности к инсулину печеночной ткани[181]. Исследователи предполагают, что нормализация секреции инсулина происходит при взаимодействии УДХК с G-белком клеточных мембран гепатоцитов и энтероцитов, а в результате взаимодействия УДХК с ядерными фарнезоидными рецепторами X (FXR) этих клеток активируется обмен углеводов и липидов[226]. Учитывая механизм действия УДХК, можно предположить ее высокую эффективность в терапии НАЖБП.

Резюмируя вышесказанное, на сегодняшний день, несмотря на схожие патогенез и морфологические изменения, единый универсальный подход к терапии не разработан, не существует единых рекомендаций по терапии или они разнятся. В связи с чем был проведен настоящий мета-анализ для решения спорных клинических вопросов эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита кортикостероидами, а неалкогольной жировой болезни печени препаратами УДХК.

Глава 2. Материалы и методы

Для оценки эффективности и безопасности терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени, руководствуясь принципами доказательной медицины, согласно которой разрешение клинически сложных вопросов возможно только при получении наиболее убедительных существующих доказательств путем сбора, оценки и систематического обзора научной литературы [309] в качестве материалов были отобраны только рандомизированные клинические исследования (РКИ), поскольку рандомизация - единственный способ предотвращения системных различий между основными анализируемыми характеристиками участников в разных интервенционных группах.

Для решения поставленной задачи и ответа на конкретные вопросы об эффективности и безопасности применения ГКС при алкогольном гепатите, применения УДХК при НАЖБП использовалась методология Кокрейновского сотрудничества. Сперва четко были определены задачи исследования и основные составляющие – PICO (Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes) - участники, терапия, сравнение, исходы, определяющие критерии включения и исключения. В начале формулировались критерии для определения типа участников, включенных в исследования и способы верификации диагноза, которые должны быть широкими, чтобы охватить разнообразие исследований, но и в то же время достаточно узкими, чтобы гарантировать получение ответа на поставленные вопросы. Определялся вид вмешательства – терапия с четким описанием дозировки, способа, частоты введения исследуемого препарата, продолжительность терапии, период последующего наблюдения, а также сопутствующая терапия, оценивалась вероятность межлекарственного взаимодействия, либо различного воздействия на пациентов. Выбор методики сравнения: активное вещество, или плацебо, или отсутствие вмешательства. Выбирались оцениваемые конечные точки – искомые результаты, используемые для оценки неблагоприятных последствий, а также результаты, используемые для оценки положительного эффекта. Выводы о последствиях рассматриваемых вмешательств базировались на конечных исходах. В целом, определялись не более трех основных оцениваемых исходов, один из которых обязательно должен был включать, по крайней мере один нежелательный результат и один положительный (для оценки положительных и отрицательных эффектов соответственно).

После определения основных параметров (PICO), производился поиск рандомизированных клинических исследований с использованием российских баз данных, международных баз данных Гепато-Билиарной группы Кокрейна, центрального регистра Кокрейна по контролируемым исследованиям, веб-ресурсов, посвященных КИ: MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Expanded (Royle 2003), LILACS Clinical Trial.gov, EMA

(European Medicines Agency www.ema.europa.eu), Международной платформы клинических исследований ВОЗ(www.who.int/ictrp), FDA (Food and Drug Administration, www.fda.gov), eLibrary, всех доступных литературных источников, запросов к фармацевтическим компаниям о наличии проводящихся или планируемых клинических исследований. Поиск проводился с использованием высокочувствительной методики поиска Кокрейна. Все статьи и тезисы, посвященные клиническим исследованиям, после удаления дублирующих записей анализировались на соответствие всем критериям включения и полноту представленной информации. Клинические исследования отбирались вне зависимости от года, языка, страны проведения. Квази – рандомизированные и наблюдательные исследования включались для оценки побочных эффектов и вреда терапии.

Во всех исследованиях была проведена оценка методологии согласно рекомендациям Руководства Кокрейна по написанию систематических обзоров[168], Гепато-Билиарной группы Кокрейн, методологическим исследованиям[320,243,185,303,216,317,371].

Вначале в каждом исследовании оценивались выборка, ослепление, выборочное представление, полнота представления данных и другие параметры (публикационное смещение, финансовая заинтересованность). Выборка в каждом исследовании оценивалась по двум параметрам - генерации случайной последовательности и сокрытию распределения по группам. При оценке генерации случайной последовательности - анализировался метод, использованный для генерации последовательности распределения, оценивался риск ошибки. Риск ошибки (смещения) в исследовании оценивался как низкий, если генерация последовательности была проведена с помощью таблицы случайных чисел, или генерации случайных чисел компьютером. Жеребьевка, тасование карточек, подбрасывание монет, игральные кости были достаточными, если их выполнил независимый человек, не вовлеченный в исследование. Неясный риск ошибки, если авторы исследования не указали метод. Высокий риск, если генерация последовательности не была случайной.

При оценке сокрытия распределения оценивался метод, используемый авторами для сокрытия последовательности распределения, который не позволял предугадать возможность распределения в ту или иную группу терапии до или во время включения в исследование. Низкий риск ошибки подразумевал невозможность предугадать распределение участников (центральное, независимое рандомизированное контролируемое распределение: исследователи не знали о последовательности распределения). Неясный риск систематической ошибки - при котором авторы исследования не описали метод, из чего предположительно распределение вмешательства были предусмотрены. Высокий риск ошибки понимает вероятность того, что исследователи, знали последовательность распределения.

Ослепление оценивалось по ослеплению всех участников и персонала, оценивающего результаты. В каждом исследовании оценивался риск ошибки: низкий риск ошибки определялся, если никто из участников или персонала не знал о терапии, или ослепление было неполным, но не могло повлиять на результат. Неясный риск ошибки – при недостаточной информации. Высокий риск ошибки подразумевает отсутствие ослепления, или его нарушение.

При оценке результатов, низкий риск ошибки постулировался, если персонал, анализирующий результаты, был ослеплен, или при отсутствии ослепления – этот факт не мог влиять на измерение результата. Неясный риск ошибки подразумевает недостаток информации, а высокий риск – отсутствие ослепления оценки результата, или измерение результата зависело от отсутствия ослепления.

Полнота представления данных оценивалась по полноте представления данных о результатах и выборочному представлению данных. Оценивалась полнота представления данных, риск ошибки определялся как низкий, если отсутствие данных не вызывало отклонения в исходах терапии, в исследовании использовались методы для обработки отсутствующих данных. Неясный риск ошибки - недостаточно информации. Высокий риск ошибки постулировался, если результаты искажались из-за отсутствия данных.

При оценке выборочного представления результатов, низкий риск ошибки определялся при наличии информации по всем результатам, ранее описанным в протоколе КИ при его наличии, и регистрации до проведения КИ. Неясный риск: не все заранее определенные результаты были представлены полностью, или было неясно, были ли зарегистрированы данные об этих результатах или нет. Высокий риск – отсутствие информации по одному или нескольким исходам, заявленным заранее.

Исследование оценивали, как имеющее низкий, неясный или высокий риск ошибки на основе определений, описанных выше. Мы включили оценку риска ошибки, объединяющую все области, и решили, что исследования имеют низкий риск ошибки, если ни один из доменов испытания не был оценен как имеющий неясный или высокий риск смещения; и высокий риск ошибки, если риск ошибки был оценен как неясный или высокий по одному или нескольким доменам [168].

Оценка различий в риске ошибки необходима для понимания и объяснения гетерогенности результатов. Высокая вероятность ошибки может исказить результат, привести к недооценке или переоценке результатов исследования[111].К высокой вероятности ошибки отнесены были исследования, выполненные без процедуры рандомизации или с нечетко описанной процедурой рандомизации и выборки, при неопределенности в предоставлении информации о ослеплении персонала, участников или отсутствии ослепления, при непредоставлении информации о результатах исследования или выборочном их представлении.

После сбора данных, данные вносились в программное обеспечение Review Manager 5 (RevMan 2014)[299] для проведения мета-анализа в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве Кокрейна[168]. Все исходы делили на дихотомические и непрерывные. Для дихотомических использовали отношение рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОР - показатель, отображающий отношение риска в группе терапии к риску в контрольной группе с 95% ДИ, а для непрерывных использовали разницу средних (РС) с 95% ДИ. При проведении мета - анализа применяли модель фиксированных и модель случайных эффектов[108,111]. При равных результатах, полученных с использованием различных моделей, предпочтение отдавали результату с более широким ДИ, при статистически значимых расхождениях в результатах, представляли результат, ближайший к нулевому эффекту [175]. Если необходимый размер информации достигался при оценке трех первичных точек оценки, значение P как статистически значимое составляло 0,025 или менее.

Результаты исследований и мета-анализов представляли графическими схемами. Для представления результатов, полученных только из одного РКИ, для дихотомических данных использовали критерий Фишера[132], а для непрерывных данных - критерий Стьюдента[339]. При отсутствии данных, авторам РКИ направлялись запросы о предоставлении информации, если ответ не был получен, то проводился статистический анализ всех рандомизированных пациентов с последующим проведением анализа чувствительности.

Недостающие данные для оценки первичных точек в исследовании рассматривали в двух аспектах, распределяя участников в группу неудачи или успеха терапии, проводя анализ случая, благоприятствующий экспериментальному вмешательству (сценарий «лучший-худший»), когда ни один из участников, выбывших из группы терапии, не умер, либо не отметил нежелательных явлений, а все участники, которые выбыли из контрольной группы, либо погибли, либо отметили нежелательные явления. Второй вариант - «худший – лучший»: все участники, которые выбыли из группы терапии погибли, либо у них развились серьезные нежелательные явления, но ни один из контрольной группы не погиб, не отметил нежелательных явлений или других изучаемых негативных результатов терапии. Для непрерывных результатов (в данном мета-анализе - качество жизни) проводился «лучший - худший» анализ, предполагавший, что все участники из экспериментальной группы имели положительный результат (среднее значение группы плюс 1 стандартное отклонение (SD)); а участники с отсутствующими результатами в контрольной группе имели негативный исход (среднее значение группы минус 1 SD), а в случае «худшего- лучшего» анализа - все участники группы терапии имели негативный результат (минус 1 SD); а у участников контрольной группы при отсутствии результатов - лучший исход (среднее значение группы плюс 1 SD)[175].

При получении клинически и статистически гетерогенных результатов, использовался критерий количественной оценки неоднородности I^2 [169], вычисляющийся из основных результатов, полученных в мета-анализе по формуле $I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$, где Q – Кокрейновская статистическая гетерогенность и df степень свободы. Значение 0% указывает на отсутствие гетерогенности, а высокие значения показывают возрастающую гетерогенность. Удобство использования I^2 состоит в возможности анализа разных типов данных, для интерпретации неоднородности использовалось руководство Кокрейна[168]:

- от 0% до 40%: может быть не важно;
- от 30% до 60%: умеренная неоднородность;
- 50% - 90%: существенная неоднородность;
- 75% - 100%: значительная неоднородность.

* Важность значения I^2 определяется величиной и направлением эффектов, силой доказательства гетерогенности. В зависимости от количества РКИ добавлялись ковариации, которые могут объяснить гетерогенность модели метарегрессии для нивелирования гетерогенности.

Метод последовательного экспертного анализа Кокрейн (Trial Sequential Analysis-TSA) применяли для дихотомических и непрерывных данных [348, 353] ввиду того, что кумулятивный мета-анализ подвержен риску возникновения случайных ошибок из-за разреженных данных, и повторного использования накопленных данных [367]. TSA позволяет избежать риска ошибок I типа (ложно положительных) и II типа (ложно отрицательных) даже при недостаточном количестве участников или малом количестве РКИ при 95% ДИ или 5% пороге статистической значимости мета-анализа. Для этого производили расчет количества участников, статистически необходимый для обнаружения или опровержения эффекта вмешательства или терапии (DARIS) [67,68,347,366]. В мета-анализе DARIS для дихотомических данных определяли по соотношению событий в контрольной группе с предположением относительного снижения риска на 20% от риска, наблюдаемого во включенных исследованиях (RRR, OCP); риск ошибки I типа определяли как 2,5% при трех первичных конечных точках или 1% при проведении дополнительных анализов[175], риск ошибки II типа принимали за 20%, рассчитывали показатель разнообразия D^2 включенных исследований в метаанализ (статистической значимости). Для непрерывных данных (качество жизни) оценивали DARIS с использованием минимальной соответствующей разницы в 10% от среднего ответа, наблюдаемого в контрольной группе; альфа - 2,5%[175]; бета - 20%; и разнообразие, как оценивалось в ходе испытаний в метаанализе [366]. При проведении TSA даже при отсутствии гетерогенности I^2 в мета-анализе, может наблюдаться разнообразие эффекта D^2 , отражающее истинную гетерогенность [348]. Основополагающее предположение

TSA заключается в том, что тестирование статистической значимости может выполняться каждый раз, когда к мета-анализу добавляется новое КИ, они вносятся в соответствии с годом публикации и в алфавитном порядке – по фамилии первого автора. На основе DARIS строили последовательные границы мониторинга для определения пользы, вреда или тщетности терапии [348,367], предлагавшие скорректированные доверительные интервалы и ограниченные пороговые значения для статистической значимости, когда размер требуемой информации с учетом разнообразия и соответствующее количество необходимых испытаний для мета-анализа не были достигнуты. Эти границы определяли статистический вывод, который можно сделать в отношении кумулятивного мета-анализа, который не достигал DARIS: если граница последовательного мониторинга пользы или вреда пересечена до достижения DARIS, могут быть получены твердые доказательства и дальнейшие КИ могут быть излишними. Однако, если граница не пересечена, скорее всего, необходимо продолжать дальнейшие КИ, чтобы обнаружить или отклонить определенный эффект терапии. Однако, если кумулятивная Z-кривая пересекает границы мониторинга отсутствия эффекта, дальнейших КИ не требуется. Z-значение является статистическим тестом и $|Z| = 1,96$ соответствует $P = 0,05$; чем выше значение Z, тем ниже значение P.

Кроме того, проводили анализы подгрупп: РКИ с низкой и высокой вероятностью ошибки, межгрупповые анализы различных нежелательных явлений, различного пути и дозы введения, в тех РКИ, где были включены участники с циррозом, проводили межгрупповой анализ пациентов с циррозом и без него. Для оценки качества совокупных данных проводили анализ, основанный на степени доказательства, с помощью программного обеспечения GRADE [146]. Качество доказательств учитывало риск предвзятости, косвенности доказательств, неоднородность данных, неточность оценок эффекта (широкие ДИ) [175] и риск смещения публикации, которые могли снизить уровень доказательств [47,148-159,255].

Уровень доказательства определяли как «высокий», «умеренный», «низкий» или «очень низкий»:

- высокий: исследование указывает на вероятный эффект; низкая вероятность отличия эффекта;
- умеренный: исследование дает хорошее представление о вероятном эффекте; умеренная вероятность отличия эффекта;
- низкий: исследование дает некоторые указания на вероятный эффект; высокая вероятность различия эффекта;
- очень низкий: исследование не дает указания на вероятный эффект; высокая вероятность существенного отличия эффекта.

Достоверность доказательств и уровень достоверности отдельно оценивали для каждого

важного исхода. Система GRADEpro на сегодняшний день наиболее полная и объективная система оценки качества доказательств, являющейся единой на международном уровне. Таким образом, методология Кокрейн, система оценки уровня доказательств GRADE позволяет свести к минимуму погрешности и получить объективную доказательную оценку технологии или вмешательства для определения глобальной стратегии в дальнейшем, позволяющей не только уменьшить летальность, прогнозировать клинические исходы, но и определить целесообразность затрат государства.

Глава 3. Результаты

3.1. Применение глюкокортикостероидов при алкогольном гепатите

Критерии включения

В мета-анализ были включены все доступные РКИ в любом формате и на всех языках за все предыдущие годы, где пациентам с алкогольным гепатитом в группе терапии назначались ГКС, а в группе контроля - плацебо или отсутствовало вмешательство. Поиск квази-рандомизированных или наблюдательных исследований, соответствовавших критериям поиска для оценки вреда ГКС оказался безуспешным.

Включались пациенты с алкогольным гепатитом, верифицированным в соответствии с клиническими или биохимическими критериями в соответствии с каждым РКИ. Тяжесть алкогольного гепатита определялась преимущественно дискриминантной функцией Мадррея[219], значение ДФМ < 32 и отсутствие желудочно-кишечного кровотечения соответствовало гепатиту средней тяжести, а тяжелому алкогольному гепатиту на любой стадии соответствовала ДФМ ≥ 32 или появление спонтанной энцефалопатии, также тяжелый алкогольный гепатит мог манифестировать с желудочно-кишечного кровотечения, печеночной энцефалопатии, цирроза (класс С по Чайльд-Пью), асцита, гепато-ренального синдрома, гипонатриемии или спонтанного бактериального перитонита. Если исследователи не оценивали ДФМ, то тяжесть определялась оценкой авторов.

Допускалось назначение ГКС в любом режиме, дозе, длительности, внутрь или паренерально. Не исключались исследования, в которых пациенты получали дополнительную терапию при условии, если она была идентична в обеих группах.

Точки оценки были разделены на первичные и вторичные относительно эффективности и безопасности.

Первичные показатели эффективности:

- смертность в течение 3 месяцев после рандомизации;
- смертность к концу терапии, в течение года после рандомизации (posthoc);
- качество жизни.

Первичные показатели безопасности:

- серьезные нежелательные явления (СНЯ). Согласно международному руководству конференции по гармонизации в практике по клиническим исследованиям (ICH-GCP)[174], серьезное нежелательное явление определяется как летальный исход, состояние, представляющее угрозу жизни, требующее госпитализации или ее продления, ведущее к стойкой или частичной инвалидизации, недееспособности,

врожденным дефектам или аномалиям. Все остальные нежелательные явления отнесены были к менее серьезным.

Вторичный показатель эффективности

- смертность в результате заболевания печени в течение 3 месяцев после рандомизации;

Вторичные показатели безопасности:

- количество пациентов с различными осложнениями в течение 3 месяцев после рандомизации (т.е. асцит, гепато-ренальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит, желудочно-кишечное кровотечение, печеночная энцефалопатия, желтуха, сепсис, синдром системного воспалительного ответа, гепатоцеллюлярная карцинома, или комбинация состояний).
- количество пациентов с нежелательными явлениями, развившимися в течение 3 месяцев после рандомизации

Проводился анализ лабораторных данных:

- количество пациентов с повышением печеночных ферментов, определенных исследователями;
- количество пациентов со снижением протромбинового индекса, определенных исследователями;
- количество пациентов со снижением сывороточного альбумина, определенных исследователями.

Поиск РКИ проводился с использованием российских баз данных, международных баз данных Гепато-Билиарной группы Кокрейн(18 января 2019года), центрального регистра Кокрейна по контролируемым исследованиям (CENTRAL; 2019, выпуск 1), Science Citation Index Expanded Web of Science(1900 на 18 января 2019), Embase Ovid (1974 на 18 января 2019), MEDLINE Ovid (1946 на 18 января 2019), (Royle 2003), LILACS, ClinicalTrial.gov, EMA (European Medicines Agency www.ema.europa.eu), Международной платформы клинических исследований ВОЗ(www.who.int/ictrp), FDA (Food and Drug Administration ,www.fda.gov), eLibrary, литературных источников, запросов к фармацевтическим компаниям о наличии проводящихся или планируемых клинических исследованиях (январь 2019). Для поиска использовались ключевые слова: глюкокортикостероиды, алкогольный гепатит и контролируемое клиническое исследование.

При электронном поиске были отобраны 1682 ссылки (рисунок 7) , из которых после анализа и исключения дублированных ссылок и не соответствовавших критериям включения оставлены 37, относившихся к 16 РКИ, полностью соответствовавших критериям включения. 14 РКИ были представлены журнальными публикациями(Blitzer 1977[60]; Bories

1987[63];Campra 1973[79]; Carithers 1989[83]; De 2014 [107]; Depew 1980 [109]; Helman 1971[167]; Maddrey 1978[219]; Mendenhall 1984 [235]; Porter[289]; Ramond 1992[291]; Shumaker 1978[324]; Theodossi1982[346]; Thursz 2015[350])и 2 исследования представлены тезисами (Mendenhall 1977[236]; Richardet 1993[301]).Поиск не выявил квази-рандомизированных или наблюдательных исследований. Повторный поиск при анализе ссылок публикаций результатов не дал.

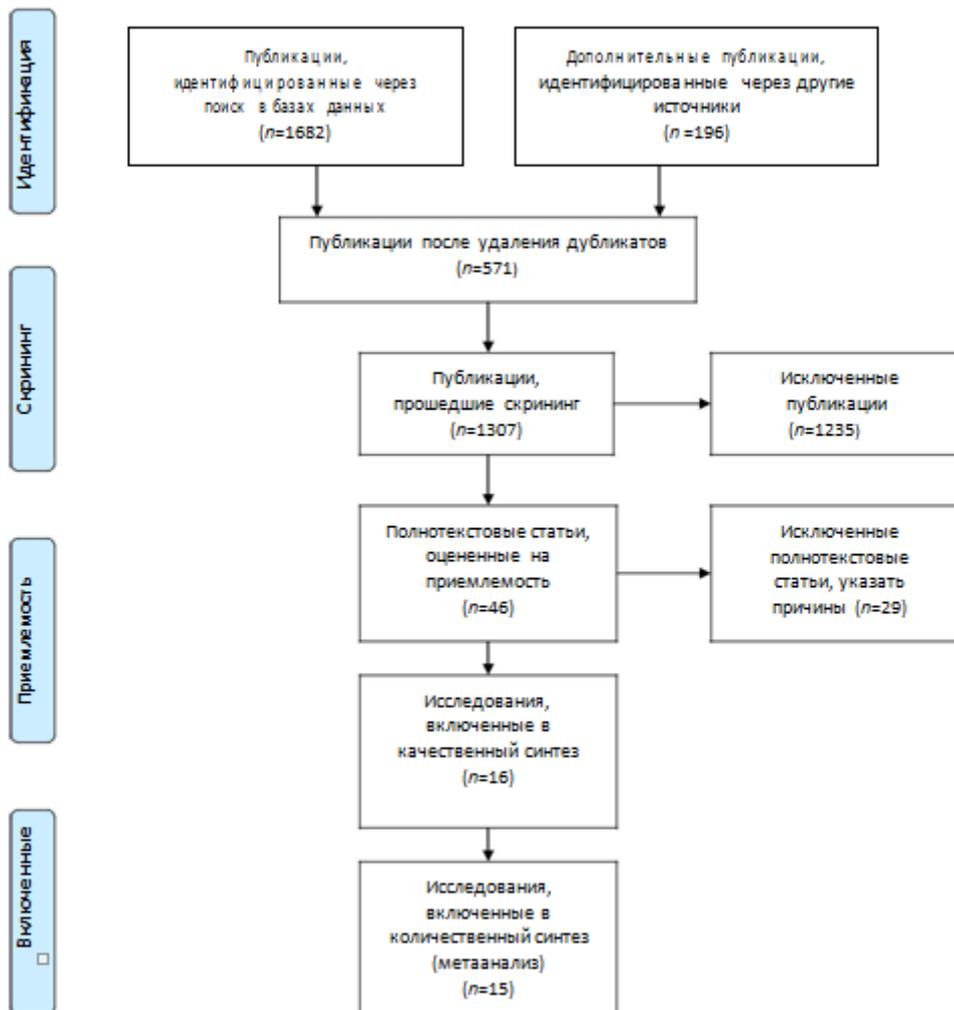


Рисунок 7. Отбор статей для анализа

Все 16 РКИ соответствовали критериям включения (см.таблицу 8), из них в обоих исследованиях Mendenhall были 3 группы терапии, исследование Thursz2015 было факториальным 2x2,и исследование Richardet с перекрестным дизайном, остальные были с параллельным дизайном. Исследования проводились в различных странах – во Франции (n = 3),Индии (n = 1), Великобритании (n = 2) и США (n = 10).Число рандомизированных во всех исследования участников было 1884, причем ряд пациентов из пилотного исследования Mendenhall 1977 были включены в исследование Mendenhall 1984. Во всех исследованиях указывался возраст участников (от 25 до 70 лет), пол участников (65% были мужчинами), но

некоторые исследования включали только мужчин (Blitzer 1977; De 2014; Mendenhall 1977; Mendenhall 1984). Пациенты в исследование включались на различной стадии алкогольной болезни печени – от гепатита до цирроза печени (Blitzer 1977; Bories 1987; Campra 1973; Depew 1980; Helman 1971; Maddrey 1978; Mendenhall 1984; Porter 1971; Ramond 1992; Theodossi 1982; Thursz 2015), но только один исследователь De 2014 представил информацию о стадии заболевания: он включил пациентов с алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени. В исследовании Helman 1971 обязательным критерием включения была биопсия перед началом и после завершения терапии, в 5 –ти исследованиях биопсия не проводилась (Carithers 1989; De 2014; Mendenhall 1977; Mendenhall 1984; Theodossi 1982), в остальных 9-ти исследованиях гистологическое исследование проводилось при отсутствии противопоказаний. У всех рандомизированных пациентов отсутствовала терапия ГКС в предыдущие 3 месяца, было повышение активности печеночных ферментов, удлиненное протромбиновое время, повышение сывороточного билирубина и указание на алкогольный анамнез, недавний эпизод.

Период набора в КИ составлял от одного до 5 лет с медианой в 3 года (Blitzer 1977; Bories 1987; Campra 1973; Carithers 1989; De 2014; Depew 1980; Mendenhall 1977; Maddrey 1978; Mendenhall 1984; Thursz 2015). Первое исследование Campra начал в 1966 году, а последнее, опубликованное Thursz, начато в 2011 и завершено в 2014 году; в настоящее время закончено исследование NCT03160651, начатое в США в июне 2017 года, но результаты пока не опубликованы.

Период наблюдений в исследованиях Mendenhall 1984, De 2014 и Thursz 2015 составил по меньшей мере год, в то время как остальные исследователи наблюдали за пациентами до выписки из больницы или летального исхода, со средним сроком наблюдения 63 дня (от 28 до 120 дней). Данные 15 исследований были использованы для мета-анализа. Автору исследования с перекрестным дизайном Richardet 1993 был отправлен запрос, оставшийся без ответа, поэтому данные этого исследования не могли использоваться для включения в мета-анализ. В 15-ти анализируемых исследованиях, у 182 пациентов был верифицирован гепатит средней тяжести, а у 1679 – тяжелый алкогольный гепатит; 927 пациентов были рандомизированы в группу терапии глюкокортикостероидами, а 934 – в группу контроля (плацебо или отсутствие терапии). В группе терапии назначались глюкокортикостероиды в виде преднизолона, или в эквивалентной ему дозе – метилпреднизолон. Глюкокортикостероиды назначались в различных режимах, на различный срок. В зависимости от состояния пациента ГКС назначались в разных формах: препарат назначался только парентерально всем пациентам в исследовании Theodossi 1982, так как они находились в тяжелом состоянии, некоторым пациентам при невозможности глотать по тяжести состояния (Carithers 1989; Ramond 1992; Shumaker 1978), с последующим переводом на таблетированные формы – в исследовании Porter 1971. Глюкокортикостероиды назначались в

дозировке менее 40 мг преднизолона в сутки внутрь в таблетированной форме в двух исследованиях (Blitzer 1977; Campra 1973), в остальных 12-ти исследованиях доза преднизолона была равной или составляла 40 мг в сутки (Bories 1987; Carithers 1989; De 2014; Depew 1980; Helman 1971; Mendenhall 1977; Maddrey 1978; Mendenhall 1984; Ramond 1992; Richardet 1993; Shumaker 1978; Thursz 2015).

Средняя продолжительность лечения составила 28 дней: от 3 дней (Theodossi 1982) минимальной до 12 недель (De 2014) максимальной продолжительности терапии: 7 дней (Richardet 1993), 3 недели (Mendenhall 1977), четыре недели (Ramond 1992; Thursz 2015), 26 дней (Blitzer 1977), один месяц (Bories 1987; Maddrey 1978; Mendenhall 1984), пять недель (Carithers 1989; Shumaker 1978), шесть недель (Campra 1973; Depew 1980; Helman 1971), 45 дней (Porter 1971). Доза преднизолона постепенно уменьшалась с последующей отменой (Blitzer 1977; Campra 1973; Carithers 1989; Depew 1980; De 2014; Helman 1971; Mendenhall 1977; Maddrey 1978; Mendenhall 1984; Porter 1971; Shumaker 1978).

В 12 РКИ в контрольной группе назначалось идентичное плацебо (Blitzer 1977; Carithers 1989; Depew 1980; De 2014; Helman 1971; Mendenhall 1977; Maddrey 1978; Mendenhall 1984; Porter 1971; Ramond 1992; Shumaker 1978; Thursz 2015), а в 4 исследованиях (Bories 1987; Campra 1973; Richardet 1993; Theodossi 1982) в контрольной группе не проводилось вмешательство.

В качестве сопутствующей терапии назначался пентоксифиллин в обеих группах в исследованиях De 2014 и Thursz 2015, по мнению самих исследователей, межлекарственного взаимодействия между ГКС и пентоксифиллином отмечено не было.

Конечные точки (исходы) оценивали через 3 месяца после рандомизации в 5 КИ (Bories 1987; De 2014; Helman 1971; Mendenhall 1977; Thursz 2015), в 12 РКИ конечные точки оценивали на момент выписки или в конце терапии (Blitzer 1977; Bories 1987; Campra 1973; Carithers 1989; Depew 1980; Helman 1971; Maddrey 1978; Porter 1971; Ramond 1992; Richardet 1993; Shumaker 1978; Theodossi 1982). В трех исследованиях конечные исходы были оценены через год (De 2014; Mendenhall 1984; Thursz 2015).

Качество жизни оценивалось только в одном исследовании Thursz 2015 через 3 месяца и через год после рандомизации по Европейской шкале качества жизни – 5 (EQ-5D), зарегистрированной в EudraCT 2009-013897-42 и ISRCTN 88782125.

Лабораторные данные не были анализированы ввиду отсутствия пригодных для мета-анализа данных в исследованиях.

Характеристика исследований представлена в таблице 5.

Таблица 5. Характеристика исследований, включенных в мета-анализ

РКИ (авторы, год)	Страна	Группы	Число участни ков	Терапия (препарат,доза, путь введения)	Продол жительн ость терапии	Период наблюдения (после рандоми- зации)
Blitzer 1977	США	ГКС	17	Преднизолон 40 мг внутри – 14 дней, 20 мг – 4 дня, 10 мг – 4 дня, 5 мг – 4 дня	26 дней	9 недель
		Контроль	16	Плацебо		
Bories 1987	Франци я	ГКС	24	Преднизолон 40 мг внутри	1 мес	3 месяца
		Контроль	21			
Campra 1973	США	ГКС	22	Преднизолон 0,5 мг/кг внутри – 3 нед, 0,25 мг/кг – 3 нед	6 нед	47 дней
		Контроль	28			48 дней
Carithers 1989	США	ГКС	36	Метилпреднизолон 32 мг/кг внутри или внутривенно (эквивалентно 40 мг преднизолона)	5 нед	Момент выписки
		Контроль	31	Плацебо		
De 2014	Индия	ГКС	31	Преднизолон 40 мг внутри – 4 нед, затем снижение по 5 мг в неделю до отмены	12 нед	12 мес
		Контроль	31	Плацебо		
Derew 1980	США	ГКС	15	Преднизолон 40 мг внутри – 4 нед, снижение 14 дней	6 нед	6 нед
		Контроль	13	Плацебо		
Helman 1971	США	ГКС	20	Преднизолон 40 мг внутри – 4 нед,	6 нед	4 мес

				снижение 14 дней		
		Контроль	17	Лактоза (плацебо, 40 мг)		
Maddrey 1978	США	ГКС	25	Преднизолон 40 мг внутри	28–32 дня	До момента выписки
		Контроль	32	Плацебо		
Mendenhall 1977	США	ГКС	12	Преднизолон 60 мг в день внутри 5 дней, затем снижение 16 дней	21 день	До момента выписки
		Контроль	17	Плацебо		
Mendenhall 1984	США	ГКС	90	Преднизолон 60 мг в день – 4 дня, 40 мг в день – 4 дня, 30 мг – 4 дня, 20 мг – 4 дня, 10 мг – неделя, 5 мг – неделя	21 дней	До 1 года
		Контроль	88	Плацебо		
Porter 1971	США	ГКС	11	6-метил- преднизолон (или Медрол) 40 мг в день (эквивалентно 50 мг преднизолона) парентерально 10 дней внутри с постепенной снижением дозы (каждый 2-й день на 4 мг с 11-го по 18-й день, затем по 2 мг с 19-го по 30-й день, затем каждый 3-й день по 2 мг с 31-го по 45-й день	45 дней	45 дней

		Контроль	9	Плацебо (лактоза)		
Ramond 1992	Франция	ГКС	33	Преднизолон (солупред) 40 мг внутри или внутривенно	28 дней	8 нед
		Контроль	32	Плацебо		
Shumaker 1978	США	ГКС	12	6-метилпреднизолон 80 мг/день 4–7 дней внутри или парентерально, затем снижение в течение 4 нед	5 нед	До момента выписки
		Контроль	15	Плацебо		
Theodossi 1982	Велико- британи я	ГКС	28	Метилпреднизолон 1 г в день (эквивалентно преднизолону 1,25 г)	3 дня	До момента выписки 24,2 дня 28,1 дня
		Контроль	32			
Thursz 2015	Велико- британи я	ГКС	551	Преднизолон 40 мг внутри	28 дней	1 год
		Контроль	55 2	Плацебо		

Исключены были 29 КИ, не соответствовавшие критериям включения, в двух из которых (Lesesne1978[204]; Cabre 2000[78]) в группе терапии использовалась нутритивная поддержка, хотя по данным Feinberg 2017[128] данный вид терапии не влияет на смертность и частоту СНЯ, тем более, что оба КИ были крайне немногочисленны, а нутритивная поддержка все же является вариантом терапии. Подробно причина исключения представлена в таблице 6.

Таблица 6. Характеристика КИ, исключенных из мета-анализа, причина.

РКИ (авторы, год)	Причины исключения
Alvarez 2004 [35]	Наблюдательное исследование (серия пациентов). Тринадцать участников с тяжелым алкогольным гепатитом получали системные ГКС и

	энтеральное питание
Cabré 2000[77,78]	РКИ сравнения ГКС и энтерального питания (2000 ккал в день химически определенной полимерной энтеральной диеты, обогащенной аминокислотами с разветвленной цепью)
Christensen 1981[90,91]	Квазирандомизированное КИ
Copenhagen 1969[93]	Мета-анализ
Daures 1991[105]	Мета-анализ
Dhanda 2016 [112]	Проспективное исследование: когорта пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, получавших стероиды, – частота и значимость инфекции
Dominguez 2009[115]	Проспективное исследование, изучавшее уровень хемокинов и их связь с гистологическими изменениями у пациентов с алкогольным гепатитом
Galambos 1984[134]	Сообщается о КИ в статье через личные контакты в рамках Shumaker 1978
Gill 1984 [141]	В ходе исследования рандомизировано 10 пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом; терапия преднизолоном, тестостероном и аминокислотами
Goldis 2000 [143]	Наблюдательное исследование (серия пациентов); авторы использовали контрольную группу из того же центра
Hozo 1996[172]	В исследовании рандомизированы пациенты с алкогольным циррозом печени; прием ГКС по сравнению с плацебо
Imperiale 1990[173]	Мета-анализ
Lee 2016[202]	Систематический обзор
Lesesne 1978[204]	РКИ: сравнение ГКС и нутритивной поддержки у пациентов с алкогольным гепатитом. Участники получали ГКС плюс разрешение употреблять пищу по своему усмотрению или не более 600 ккал в день в виде внутривенной глюкозы, в то время как контрольная группа получала калорийные добавки не менее 1600 ккал в день
Moreno 2014[246]	Многоцентровое исследование с двумя группами сравнения интенсивного энтерального питания с полноценным питанием в обеих группах, получавших преднизолон

Morris 2005 [248]	Наблюдательное исследование
Naganuma 2014[256]	КИ сравнения гранулоцитофереза и лейкоцитофереза для лечения тяжелого алкогольного гепатита
Naveau 2004[257]	РКИ: сравнение инфликсимаба с плацебо. Все участники также получали преднизолон
Phillips 2001[284]	КИ сравнения антиоксидантов и ГКС
Poynard 1991[288]	Мета-анализ
Reynolds 1989[300]	Обзор литературы по алкогольному гепатиту
Schlichting 1976[319]	Квазирандомизированное КИ
Spahr 2001[332]	КИ: лабораторных и гистологических изменений на фоне стероидов .Все участники получали ГКС
Spahr 2002 [333]	РКИ: сравнение инфликсимаба с плацебо Все участники также получили преднизолон
Stewart 2002[337]	РКИ: участников исследования стратифицировали по полу и применению ГКС, а затем рандомизировали участников по получению антиоксидантов по сравнению с плацебо
Szabo 2018[340]	КИ сравнения ГКС с анакинрой + пентоксифиллин + цинк
Tygstrup 1979[354]	Мета-анализ

Методологию проведения включенных в мета-анализ РКИ оценивали по следующим параметрам:

- Смещение выборки оценивалось по генерации случайной последовательности и сокрытию распределения по группам.

Генерация случайной последовательности

Риск смещения в восьми РКИ определили как низкий (Blitzer 1977; Campra 1973; Carithers 1989; De 2014; VMaddrey 1978; Porter 1971; Ramond 1992; Thursz 2015) , в остальных РКИ риск смещения оценен неопределенным, так как процедура описана неясно (Bories 1987; Depew 1980; Helman 1971; Mendenhall 1977; Mendenhall 1984; Richardet 1993; Shumaker 1978; Theodossi 1982).

Соккрытие распределения по группам

Риск смещения в пяти исследованиях был расценен как неопределенный (Bories 1987; De 2014; Depew 1980; Mendenhall 1977; Richardet 1993), в остальных – минимальный, процедура сокращения распределения описана четко.

- Ослепление оценивалось по ослеплению участников и персонала, оценивающего исходы:

Ослепление участников

Высокий риск смещения выявлен в 3 исследованиях (Bories 1987; Campra 1973; Theodossi 1982), где отсутствовало ослепление - плацебо, в одном РКИ риск смещения оценен как неопределенный, несмотря на наличие плацебо (Richardet 1993), в остальных риск ошибки минимальный.

Ослепление персонала, оценивающего исходы

Высокий риск смещения определен только в одном исследовании - Carithers 1989, в 4 РКИ процедура ослепления на всех стадиях описана четко и риск смещения минимальный (De 2014; Porter 1971; Shumaker 1978; Thursz 2015), в остальных 10-ти РКИ риск смещения – неопределенный.

- Полнота представления данных

Неполно представлены данные в четырех клинических исследованиях (Blitzer 1977; Porter 1971; Theodossi 1982; Thursz 2015-только для показателей через год после рандомизации), поэтому риск смещения оценен как высокий, в исследовании Richardet 1993 – неясный риск, в остальных исследованиях риск смещения низкий.

- Выборочное представлении данных

В трех исследованиях риск смещения определен как высокий по причине выборочно представленных данных (Helman 1971; Mendenhall 1977; Mendenhall 1984), в исследовании Richardet 1993 – неопределенный, в остальных – низкий.

- Другие потенциальные ошибки:

Наличие конфликта интересов. Все исследования, кроме одного Thursz 2015, были проведены при вероятной спонсорской поддержке фармацевтических компаний, которые предоставляли исследуемый препарат, поэтому уровень ошибки оценен как высокий.

Не было обнаружено других потенциальных рисков ошибки. Только два исследования (Mendenhall 1977; Richardet 1993) были напечатаны в форме тезисов, в результате чего риск ошибки был истрактован как неясный.

Более подробно данные представлены в таблице 7.

	риск	риск	риск	риск	риск	риск
--	------	------	------	------	------	------

3.1.1. Эффекты терапии. Первичные (основные) показатели эффективности

Летальность в течение 3 месяцев после рандомизации

В группе терапии умерло 258 из 927 пациентов(27.8%), а в контрольной группе умерло 279 из 934 пациентов(29.9%). Убедительных данных о влиянии глюкокортикостероидов на смертность получено не было (ОР 0.90, 95% ДИ 0.70 до 1.15; пациентов = 1861; КИ = 15; I² = 45% - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов; рисунок 9).

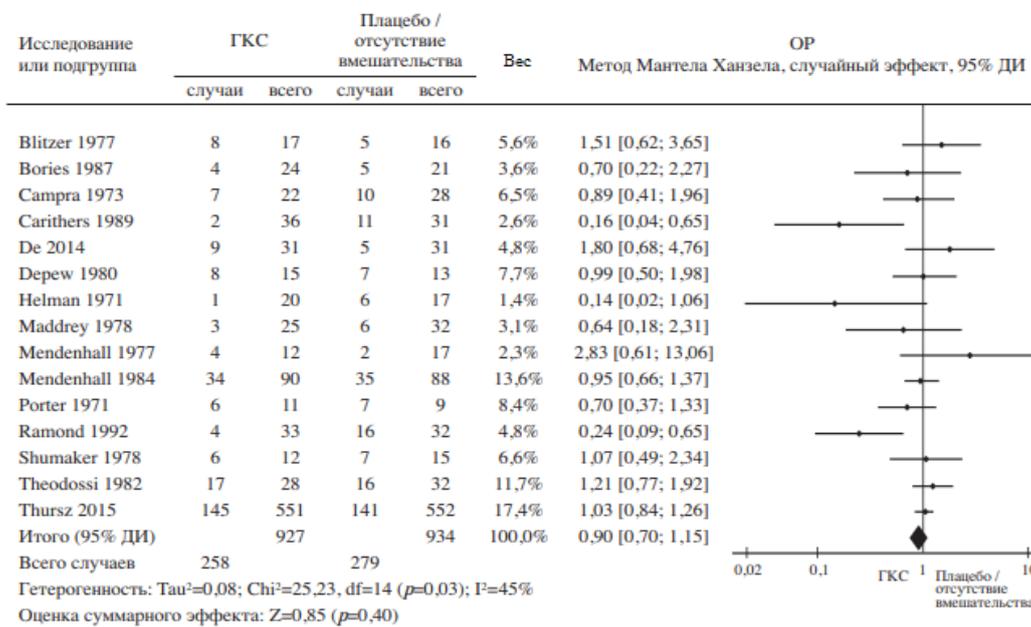


Рисунок 9. Летальность в срок до 3 месяцев после рандомизации

При проведении последовательного анализа был получен схожий результат, при котором суммарная Z-линия (синяя линия) не пересекает последовательные пограничные линии пользы или вреда, не входит в пограничную область последовательного мониторинга (наклонные красные прерывистые линии), включающего 20% снижение относительного риска эффекта вмешательства (RRR) (Рисунок 10). Количество участников, которых необходимо пролечить составило 6734 человека, рассчитывалось исходя из 30% смертности в контрольной группе, ошибка I типа составила 1%, II типа – 20% (мощность критерия 80%), гетерогенность между исследованиями – 67%. ДИ составил 0.36-2.32. Качество доказательства низкое. Зеленые линии на рисунке – границы $\alpha = 5\%$, соответствующее Z-значению +1,96 и -1,96 и соответствует $P = 0,05$.

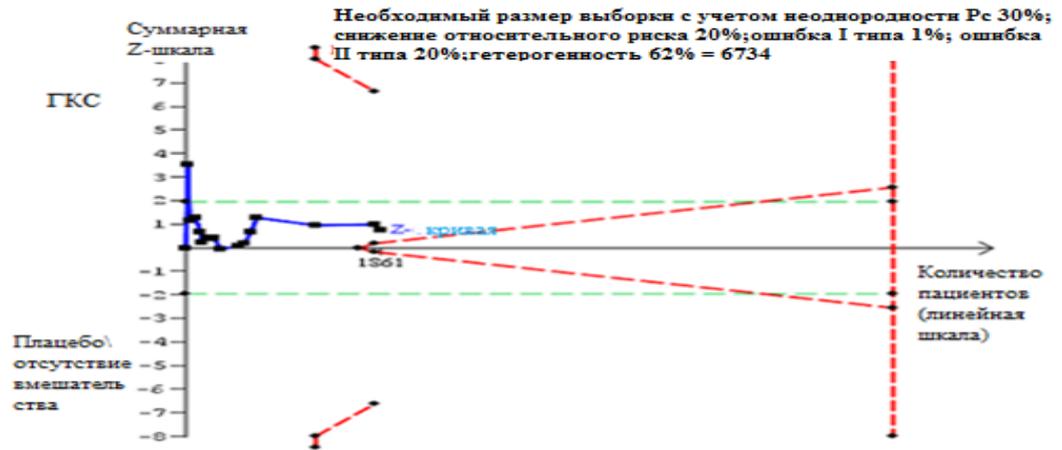


Рисунок 10.Последовательный анализ летальности в срок до 3 месяцев после рандомизации

Для оценки риска публикационных смещений, используя тест Harbord[161],был построен воронкообразный график, на котором не было получено убедительных доказательств ошибки ($P=0.31$) (рисунок 11).

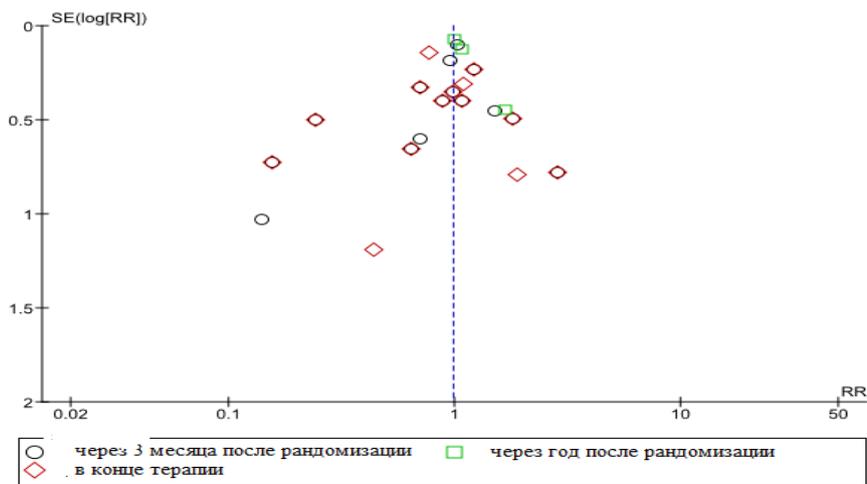


Рисунок 11.Риск публикационного смещения

Чувствительный анализ «лучший – худший»

При анализе летальности до 3 месяцев после рандомизации по сценарию «лучший – худший» были получены разные результаты: с моделью случайных эффектов - отсутствие влияния ГКС (ОР 0.82, 95% ДИ 0.64 - 1.05; $I^2 = 47\%$), модель фиксированных эффектов показала преимущество назначения ГКС (ОР 0.74, 95% ДИ 0.65 - 0.84; $I^2 = 47\%$; рисунок 12). Гетерогенность в обоих случаях – средняя.

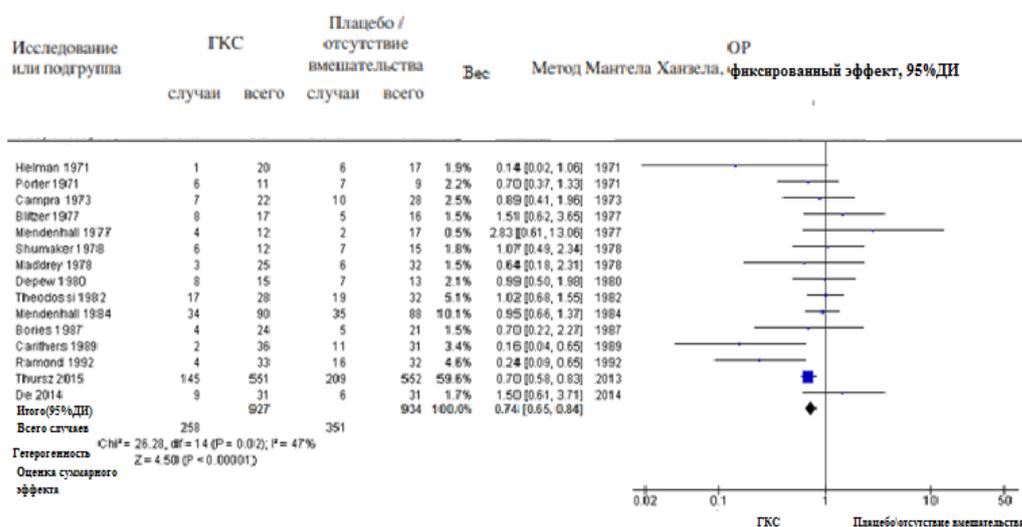


Рисунок 12. Летальность в срок до 3 месяцев после рандомизации (чувствительный анализ «лучший – худший»)

Чувствительный анализ «худший–лучший»

При анализе летальности в течение 3 месяцев после рандомизации по сценарию «худший–лучший» были получены разные результаты: с моделью случайных эффектов - отсутствие влияния ГКС (ОР 0.97, 95% ДИ 0.73 - 1.29; $I^2 = 62\%$), модель фиксированных эффектов показала вред назначения ГКС (ОР 1.21, 95% ДИ 1.06 - 1.37; $I^2 = 62\%$; рисунок 13)

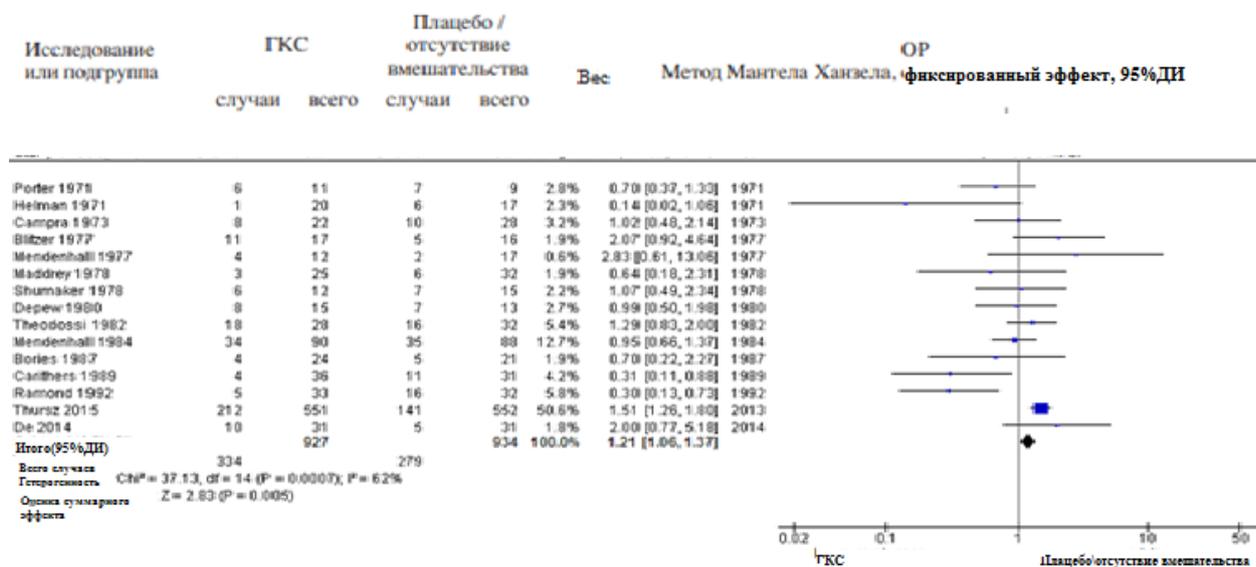


Рисунок 13. Летальность в срок до 3 месяцев после рандомизации (чувствительный анализ «худший – лучший»)

Летальность в конце терапии (анализ posthoc)

Средняя продолжительность лечения составила 28 дней (от 3 дней до 12 недель). В группе терапии глюкокортикостероидами умерло 162 из 907 участников (17%), а в группе контроля умерли 202 из 917 участников (22%). Таким образом, убедительных данных о влиянии терапии ГКС на летальность в течение 28 дней получено не было (ОР 0.87, 95% ДИ 0.66 - 1.15; пациентов = 1824; КИ = 14; $I^2 = 42%$ - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов; рисунок 14).

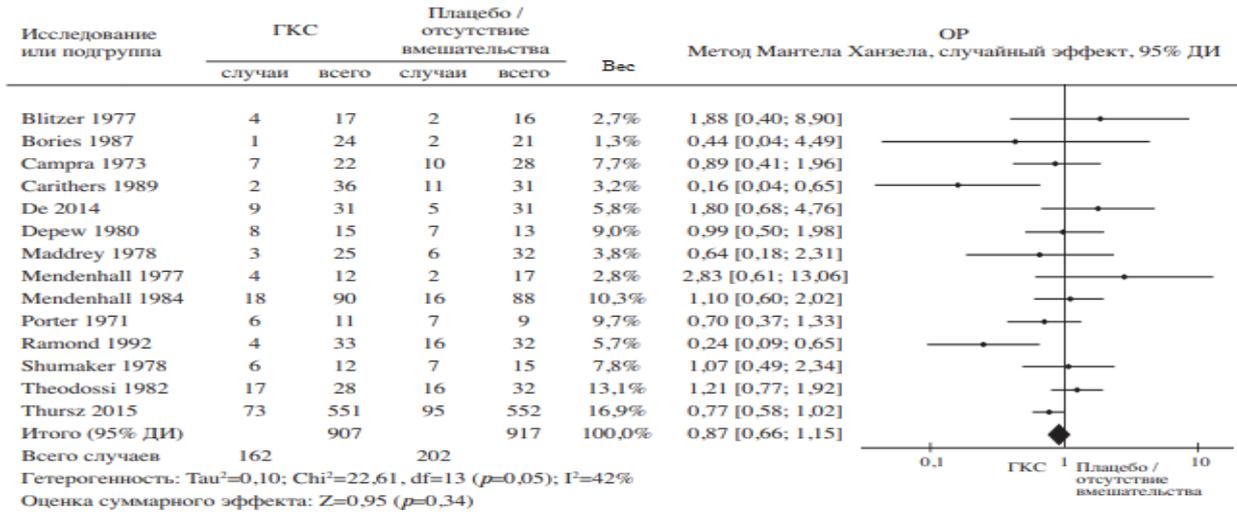


Рисунок 14. Летальность в конце терапии

При проведении последовательного анализа был получен схожий результат, при котором суммарная Z-линия не пересекает последовательные пограничные линии пользы или вреда, не входит в пограничную область последовательного мониторинга, включающего 20% снижение относительного риска эффекта вмешательства (RRR) (рисунок 15). Количество участников, которых необходимо пролечить составило 9342 человека, рассчитывалось исходя из 22 % смертности в контрольной группе, ошибка I типа составила 1 %, II типа – 20% (мощность критерия 80%), гетерогенность между исследованиями 59%, ДИ составил 0.29 - 2.68. Качество доказательств очень низкое. Зеленые линии на рисунке – границы $\alpha = 5%$, соответствующее Z-значению +1,96 и -1,96 и соответствует $P = 0,05$.

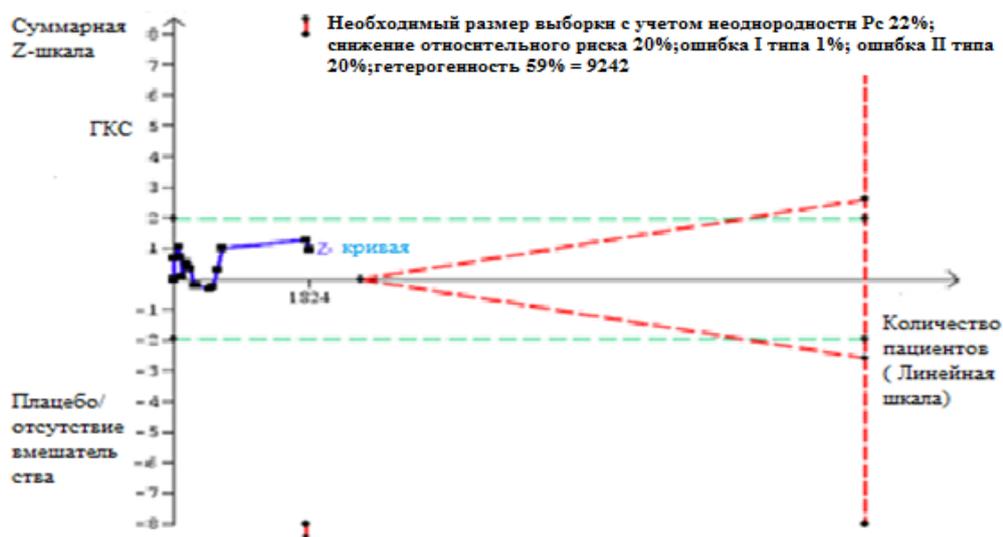


Рисунок 15.Последовательный анализ летальности в конце терапии

Смертность через год после рандомизации (анализ post hoc)

В трех клинических исследованиях пациенты наблюдались не менее года после рандомизации (De 2014; Mendenhall 1984; Thursz 2015). В группе терапии умерли 274 из 668 (41%) участников, а в группе контроля 265 из 664 (40%). Через год после рандомизации убедительных данных о влиянии терапии глюкокортикостероидами на летальный исход получено не было (ОР 1.03, 95% ДИ 0.91 - 1.17; пациентов= 1343; КИ= 3; $I^2 = 0\%$ -отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов; рисунок 16).

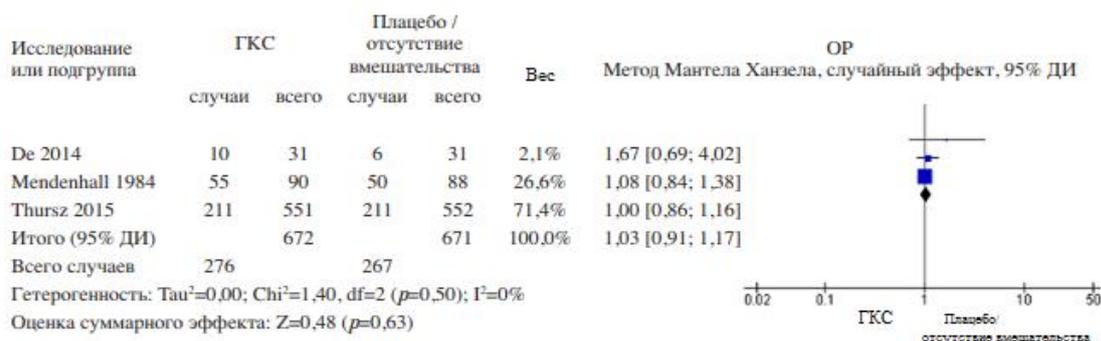


Рисунок 16.Летальность через год после рандомизации

При проведении последовательного анализа был получен схожий результат, при котором суммарная Z-линия вошла в пограничную область последовательного мониторинга отсутствия эффекта терапии (красные прерывистые наклонные линии), что исключает 20% снижение относительного риска эффекта вмешательства и исключает необходимость дальнейших КИ (RRR)(рисунок 17), в то же время кумулятивная Z-кривая (синяя линия) не пересекала границы последовательного мониторинга пользы или вреда (красные наклонные внешние

линии). Количество участников, которых необходимо пролечить составило 1695 человека, рассчитывалось исходя из 40 % смертности в контрольной группе, ошибка I типа составила 1 %, II типа – 20% (мощность критерия 80%), гетерогенность отсутствовала. ДИ составил 0.85 - 1.25. Качество доказательств среднее. Зеленые линии на рисунке – границы $\alpha = 5\%$, соответствующее Z-значению +1,96 и -1,96 и соответствует $P = 0,05$.

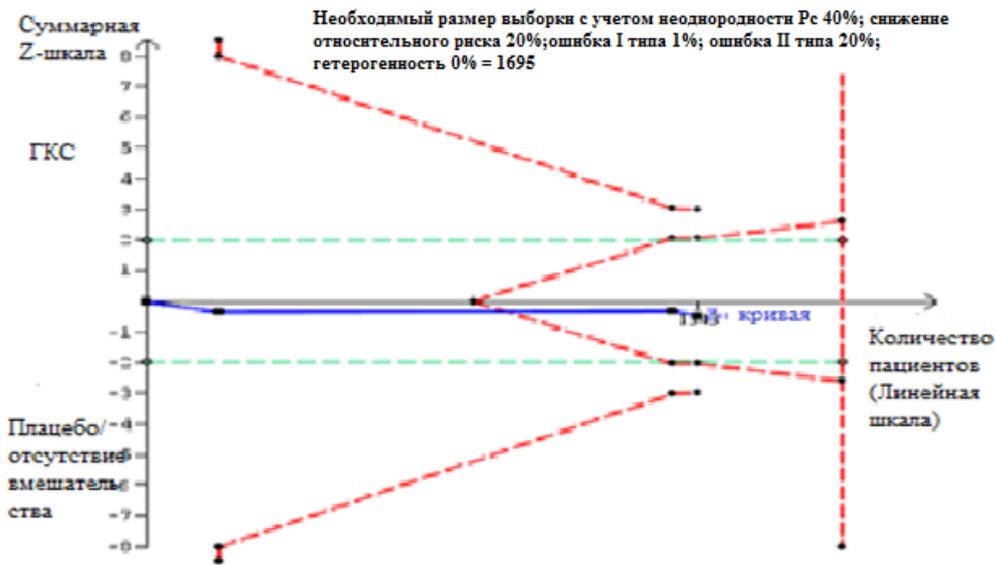


Рисунок 17. Последовательный анализ летальности через год после рандомизации.

Межгрупповые анализы летальности

Проводились межгрупповые анализы летальности в срок до 3 месяцев после рандомизации по наличию риска ошибки, конфликта интересов, тяжести гепатита, доз ГКС, наличия или отсутствия цирроза, гепато-ренального синдрома, асцита.

Межгрупповой анализ летальности в исследованиях с низким и высоким риском смещения

Единственное исследование с низким риском ошибки – исследование Thursz 2015, при проведении анализа не было выявлено существенной разницы ($P = 0.32$) между группой с низким риском ошибки (ОР 1.03, 95% ДИ 0.84 - 1.26; пациентов = 1103; КИ = 1; $I^2 = 0\%$) и высоким риском ошибки (ОР 0.86, 95% ДИ 0.63 - 1.17; пациентов = 758; КИ = 14; $I^2 = 48\%$; модель случайных эффектов; рисунок 18).

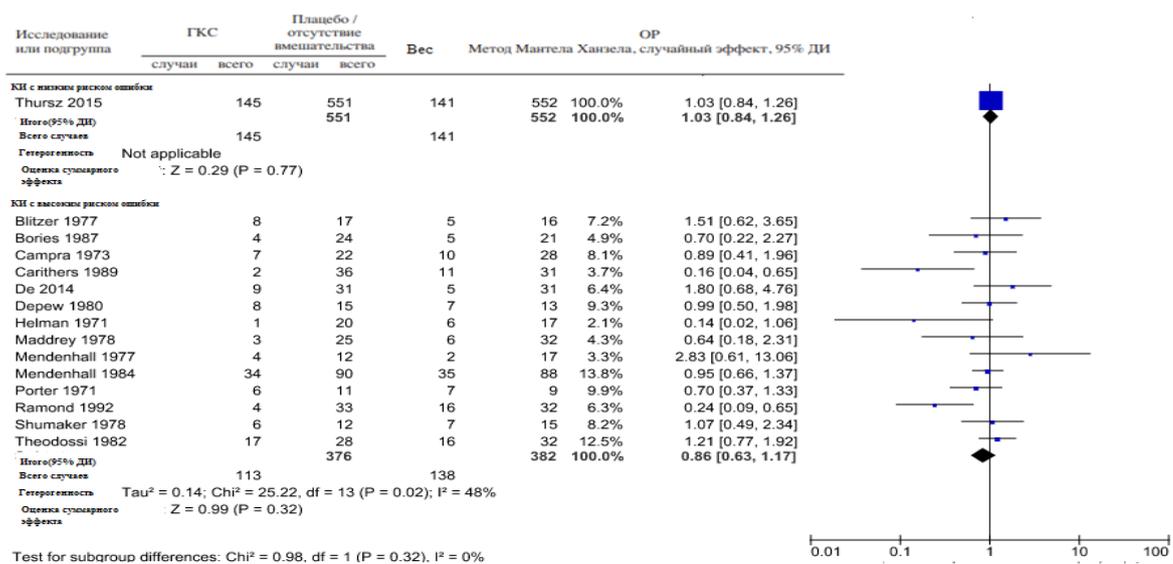


Рисунок 18. Анализ летальности через 3 месяца после рандомизации между группами КИ с низким и высоким риском ошибки

Проводились межгрупповые анализы летальности в срок до 3 месяцев после рандомизации в зависимости от наличия конфликта интересов.

При проведении анализа не было выявлено существенной разницы ($P = 0.32$) между группой с отсутствием финансовой заинтересованности, где было единственное исследование Thursz 2015 (ОР 1.03, 95% ДИ 0.84 - 1.26; пациентов = 1103; КИ = 1; $I^2 = 0\%$) и группой с высоким риском ошибки (ОР 0.86, 95% ДИ 0.63 - 1.17; пациентов = 758; КИ = 14; $I^2 = 48\%$; модель случайных эффектов; рисунок 19).

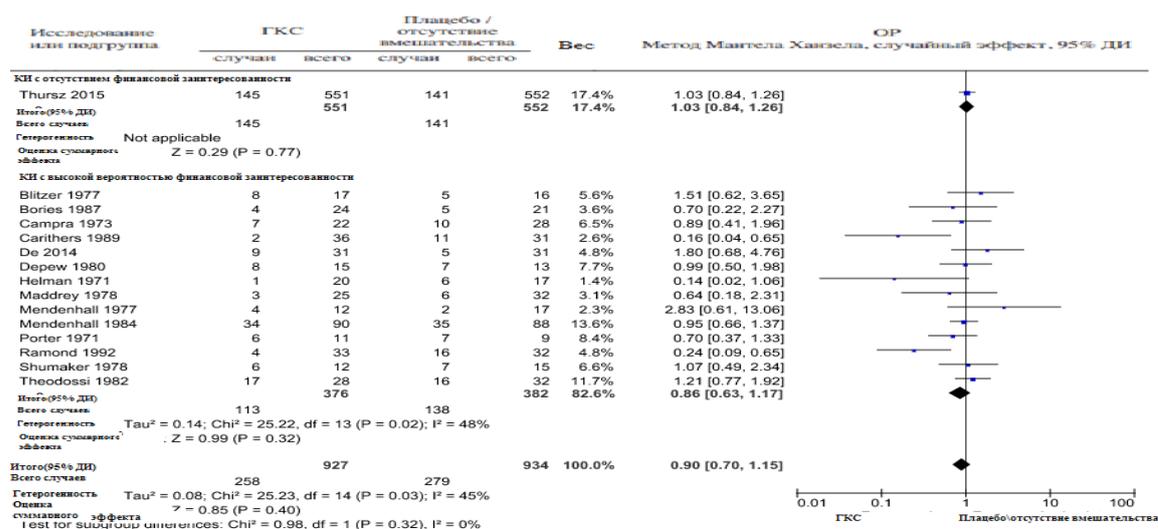


Рисунок 19. Анализ летальности через 3 месяца после рандомизации между группами КИ с низким и высоким риском финансовой заинтересованности

Сравнительный анализ летальности в течение 3 месяцев после рандомизации между группами КИ с алкогольным гепатитом средней тяжести (ДФМ ≤ 32) и тяжелым гепатитом (ДФМ > 32).

При проведении анализа не было выявлено существенной разницы ($P = 0.75$) между группами с тяжелым гепатитом (ОР 0.92, 95% ДИ 0.73 - 1.16; пациентов= 1679; КИ = 14; $I^2 = 37\%$) и средней тяжести (ОР 1.02, 95% ДИ 0.58 - 1.80; пациентов = 182 КИ = 4; $I^2 = 0\%$; модель случайных эффектов; рисунок 20).

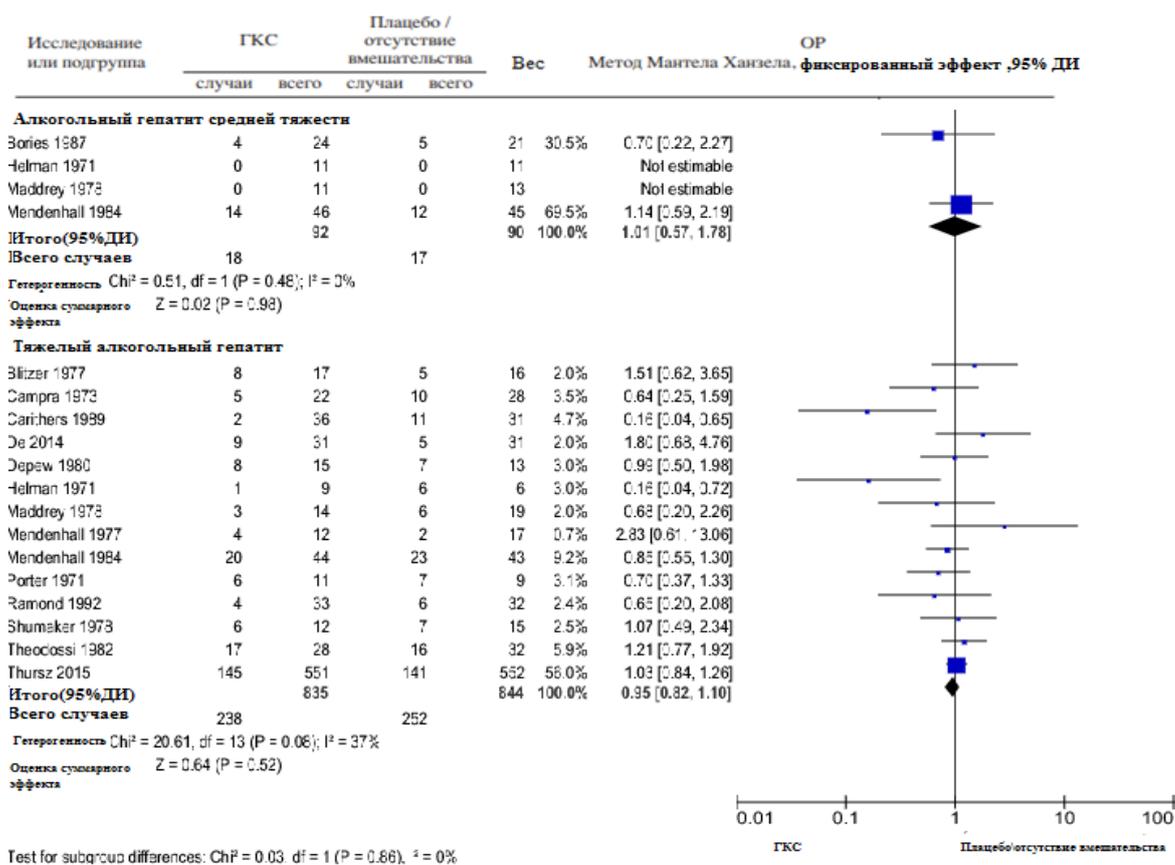


Рисунок 20. Летальность в зависимости от тяжести гепатита в срок до 3 месяцев после рандомизации

Сравнительный анализ КИ с различными дозами ГКС: менее или равной 40 мг или более 40 мг

При проведении анализа не было выявлено существенной разницы ($P = 0.22$) между группами пациентов, получавших ГКС ≤ 40 мг (ОР 0.75, 95% ДИ 0.50 - 1.14, пациентов = 1547; КИ = 10; $I^2 = 58\%$) и получавших ГКС в дозировке более 40 мг (ОР 1.02, 95% ДИ 0.79 - 1.30; пациентов = 314; КИ = 5; $I^2 = 0\%$; модель случайных эффектов; рисунок 21).

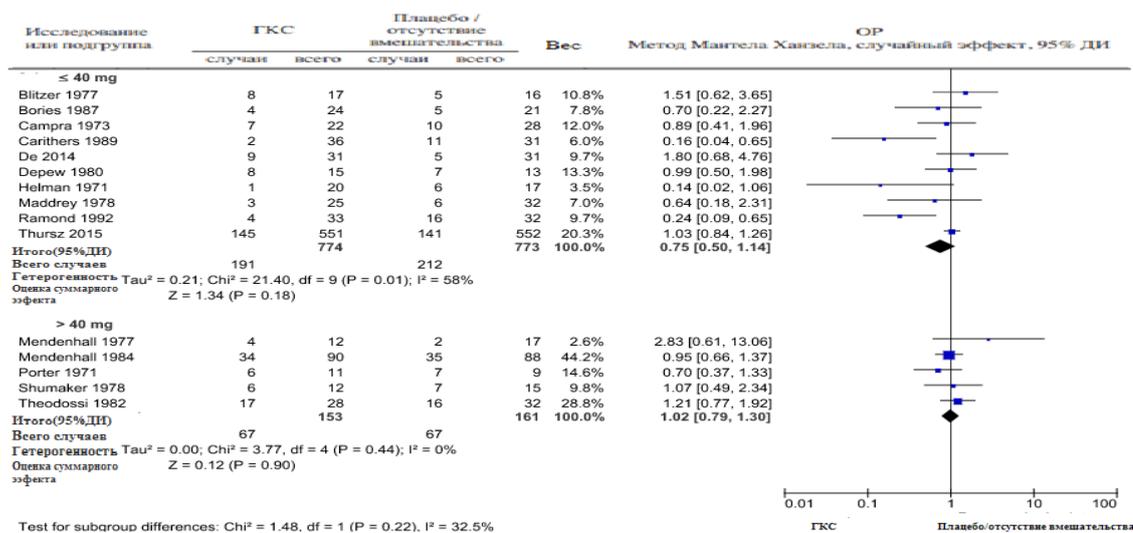


Рисунок 21. Летальность в зависимости от дозировки преднизолона в срок до 3 месяцев после рандомизации

Сравнительный анализ летальности в исследованиях в зависимости от наличия цирроза печени

При проведении анализа не было выявлено существенной разницы ($P = 0.83$) между КИ, включавшими пациентов с отсутствием цирроза печени (ОР 0.79, 95% ДИ 0.18 - 3.48; пациентов = 123; КИ = 3; $I^2 = 77\%$) и с его наличием (ОР 0.92, 95% ДИ 0.74 - 1.16; пациентов = 1738; КИ = 12; $I^2 = 35\%$ модель случайных эффектов; рисунок 22).

Только Bories 1987 и De 2014 классифицировали цирроз печени в соответствии со шкалой Чайльд-Пью, в то время как другие исследователи не уточняли класс цирроза печени, поэтому межгрупповой анализ в зависимости от класса цирроза печени по Чайльд-Пью провести было невозможно.

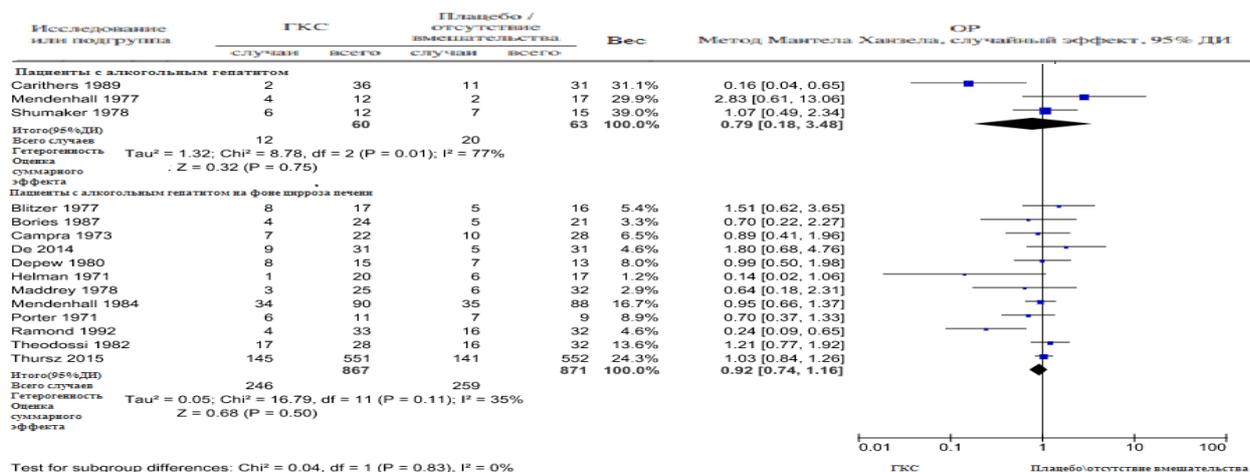


Рисунок 22. Летальность в зависимости от дозировки преднизолона в срок до 3 месяцев после рандомизации

Сравнительный анализ летальности в зависимости от наличия гепато-ренального синдрома

При проведении анализа не было выявлено существенной разницы ($P = 0.64$) между КИ, включавшими пациентов без гепато-ренального синдрома (ОР 1.00, 95% ДИ 0.85 - 1.17) и с его наличием (ОР 0.56, 95% ДИ 0.05 - 6.49; модель случайных эффектов; рисунок 23). В ряде исследований четкого описания не предоставлялось Blitzer 1977; Bories 1987; Mendenhall 1977; Mendenhall 1984; Ramond 1992.

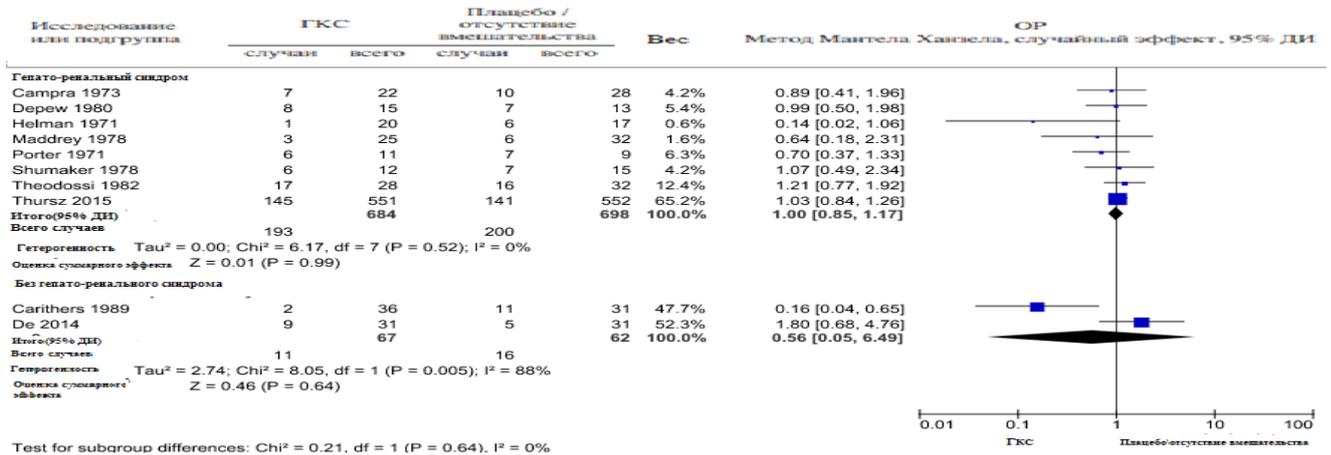


Рисунок 23. Летальность в зависимости от наличия гепато-ренального синдрома в срок до 3 месяцев после рандомизации

Сравнительный анализ КИ с тяжелым алкогольным гепатитом в зависимости от наличия асцита

Возможно было проанализировать данные только тех РКИ, авторы которых подтверждали наличие у пациентов асцита (RR 0.82, 95% ДИ 0.60 - 1.12; пациентов = 729; КИ = 13; $I^2 = 48\%$), так как не были представлены данные в исследовании Mendenhall 1977; Thursz 2015 они не были включены в анализ (рисунок 24).

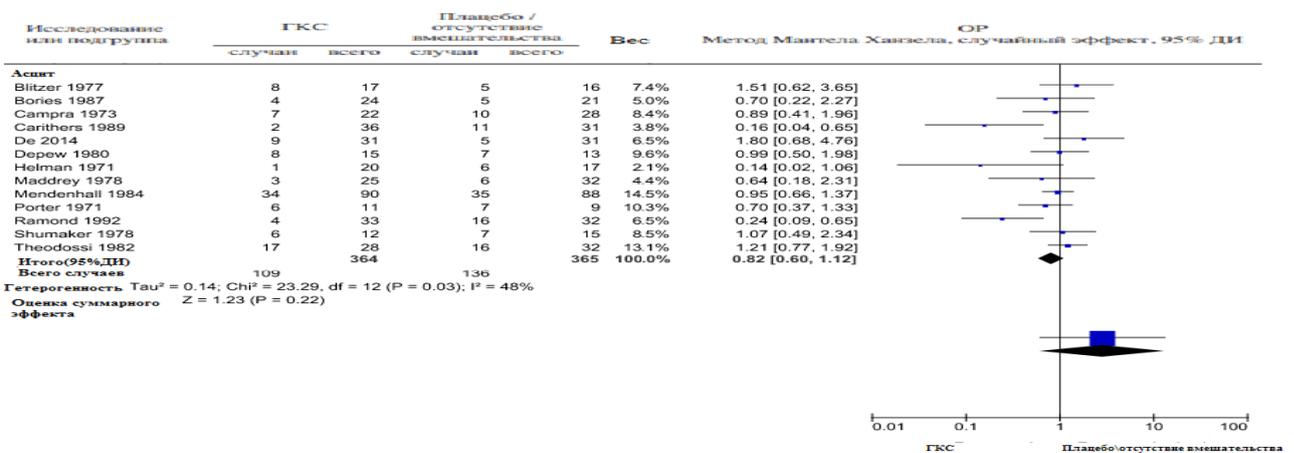


Рисунок 24. Летальность в зависимости от наличия асцита в срок до 3 месяцев после рандомизации

Качество жизни

Единственное исследование, в котором была проведена оценка качества жизни у пациентов с алкогольным гепатитом – это последнее крупномасштабное исследование Thursz 2015. Исследователи использовали для оценки валидированную Европейскую Шкалу оценки Качества Жизни – 5D-L3 (EQ-5D-3L) и оценивали качество жизни через 3 месяца и год после рандомизации. При анализе данных с использованием t-критерия Стьюдента, нами не было получено достоверной разницы между группами терапии и контроля ни через 3 месяца с включения пациентов в исследование (РС -0.04 баллов; 95% ДИ -0.11 до 0.03), ни через год (РС 0.00баллов; 95% ДИ -0.11 до 0.10). Качество доказательств низкое (рисунок 25).

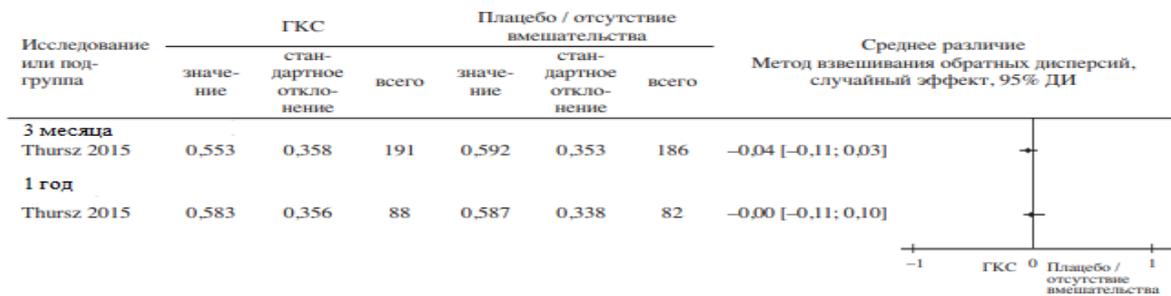


Рисунок 25. Качество жизни

3.1.2. Эффекты терапии. Основные показатели безопасности

Серьезные нежелательные явления

Авторы всех включенных в мета-анализ исследований сообщали о развитии у пациентов серьезных нежелательных явлений. В группе терапии глюкокортикостероидами серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 38% (361 человек из 927), а в группе контроля 36% (338 из 934 человек). Терапия ГКС достоверного влияния на частоту развития СНЯ не продемонстрировала (ОР 1.05, 95% ДИ 0.85 - 1.29; пациентов = 1861; КИ = 15; $I^2 = 36%$ - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов; рисунок 26).

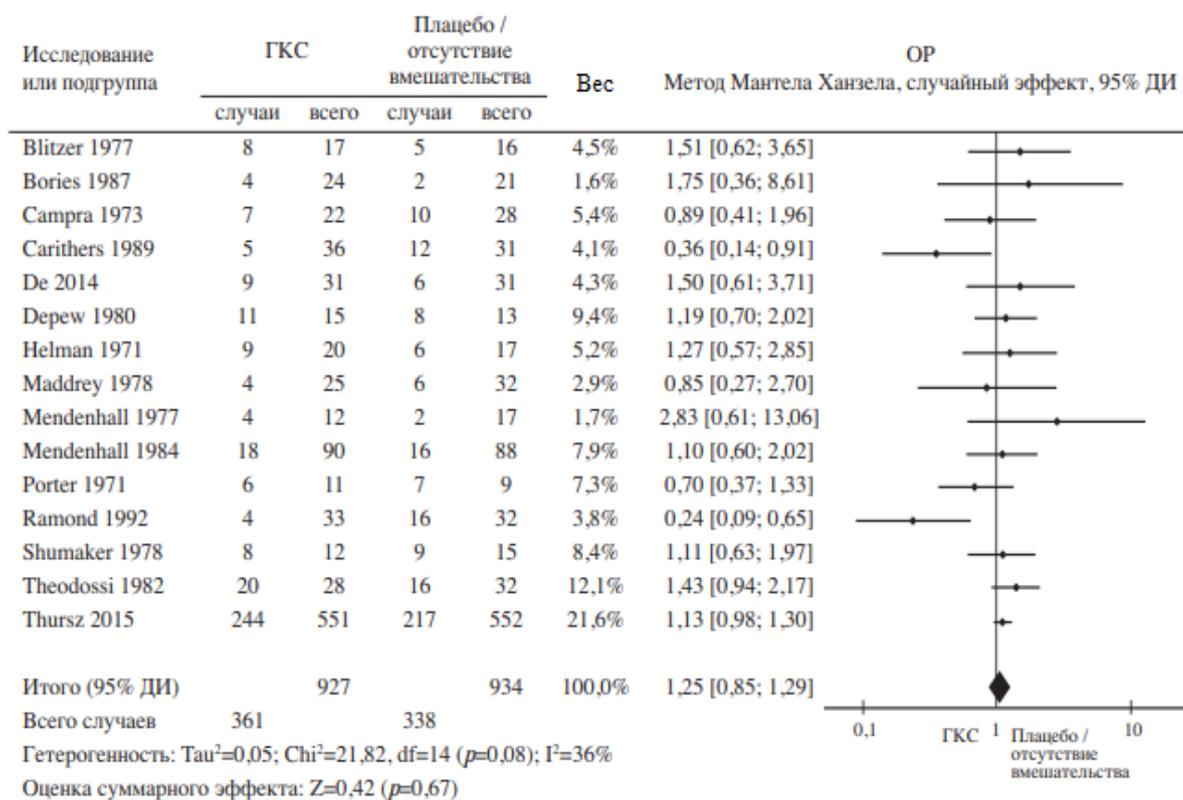


Рисунок 26. Серьезные нежелательные явления

Аналогичный результат был получен при последовательном анализе, при котором суммарная Z-линия не пересекает последовательные пограничные линии пользы или вреда, но входит в пограничную область последовательного мониторинга отсутствия эффекта терапии (красные прерывистые наклонные линии), что исключает 20% снижение относительного риска эффекта вмешательства и исключает необходимость дальнейших КИ (RRR)(рисунок 27). Количество участников, которых необходимо пролечить составило 6566 человек, рассчитывалось исходя из 36 % развития СНЯ в контрольной группе, ошибка I типа составила 1 %, II типа – 20%(мощность критерия 80%), гетерогенность - 70%. ДИ составил 0.60 - 1.82. Качество доказательства низкое. Зеленые линии на рисунке – границы $\alpha = 5\%$, соответствующее Z-значению +1,96 и -1,96 и соответствует $P = 0,05$.

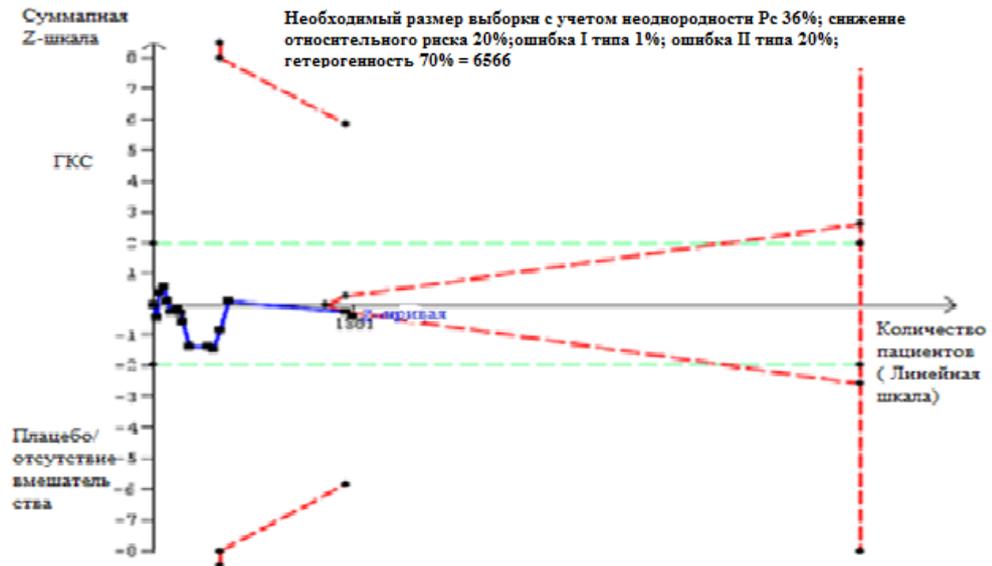


Рисунок 27. Последовательный анализ серьезных нежелательных явлений

Серьезные нежелательные явления, встречавшиеся наиболее часто в 14 включенных исследованиях отражены в таблице 8 с указанием числа пациентов с тем или иным осложнением. В таблице 9 отражены данные исследования Thursz 2015 с указанием числа этих осложнений (количество пациентов указано не было).

Таблица 8. Количество пациентов с наиболее часто встречающимися СНЯ во время терапии

Исследование	Желудочно-кишечное кровотечение		Гепатorenальный синдром		Септицемия		ГЦК	
	ГКС	плацебо	ГКС	Плацебо	ГКС	плацебо	ГКС	плацебо
Blitzer 1977	3	2		2	2 грибковый			1
Bories 1987	3	3		2				
Campra 1973	3	5		4				
Carithers 1989	2	4			1			
De 2014	2	3	3		3	1		
Depew 1980	2	1			2	1		
Helman 1971				3				
Maddrey 1978	1	1	3	6				

Mendenhall 1977	Нет данных							
Mendenhall 1984								2
Porter 1971	4	2						
Ramond 1992	1	2			1	1		
Shumaker 1978	3	3				2		
Theodossi 1982	11	6			7	6		

Таблица 9. Наиболее часто встречающиеся СНЯ (Thursz 2015)

Тип СНЯ	Группа ГКС	Плацебо
Желудочно-кишечное кровотечение + кровотечение из ВРВП	40	28
Инфекции	74	43
- пневмония	38	17
-сепсис	14	14

Чувствительный анализ СНЯ по сценарию «лучший – худший»

При проведении анализа частоты возникновения СНЯ по сценарию «лучший – худший» не было получено убедительных данных о влиянии терапии на частоту их развития ни с использованием модели случайных эффектов (ОР 0.82, 95% ДИ 0.64 до 1.05; пациентов = 1861; $I^2 = 47%$ (средняя гетерогенность), ни с применением модели фиксированных эффектов (ОР 0.99, 95% ДИ 0.89 до 1.11; пациентов = 1861; $I^2 = 28%$ - незначительная гетерогенность; рисунок 28).

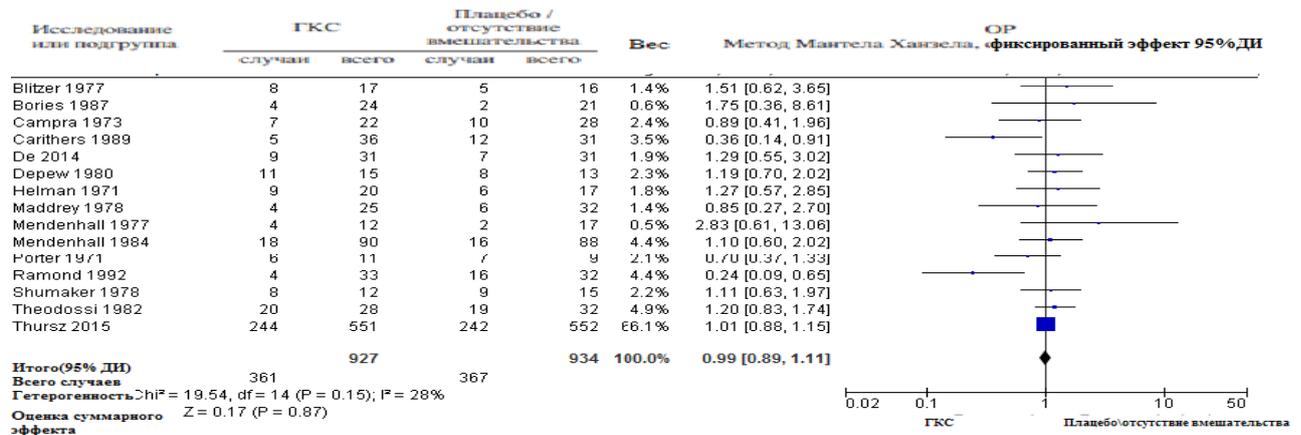


Рисунок 28. Чувствительный анализ СНЯ по сценарию «лучший – худший»

Чувствительный анализ СНЯ «худший-лучший»

При анализе по сценарию «худший-лучший» с использованием модели случайных эффектов не было отмечено убедительных данных, свидетельствующих о влиянии ГКС на частоту развития и возникновения СНЯ в группе терапии (ОР 1.11, 95% ДИ 0.91 до 1.36; $I^2 = 38\%$), в то время как при применении модели фиксированных эффектов четко прослеживалось увеличение числа нежелательных явлений (ОР 1.18, 95% ДИ 1.05 до 1.31; пациентов= 1861; $I^2 = 38\%$; рисунок 29).

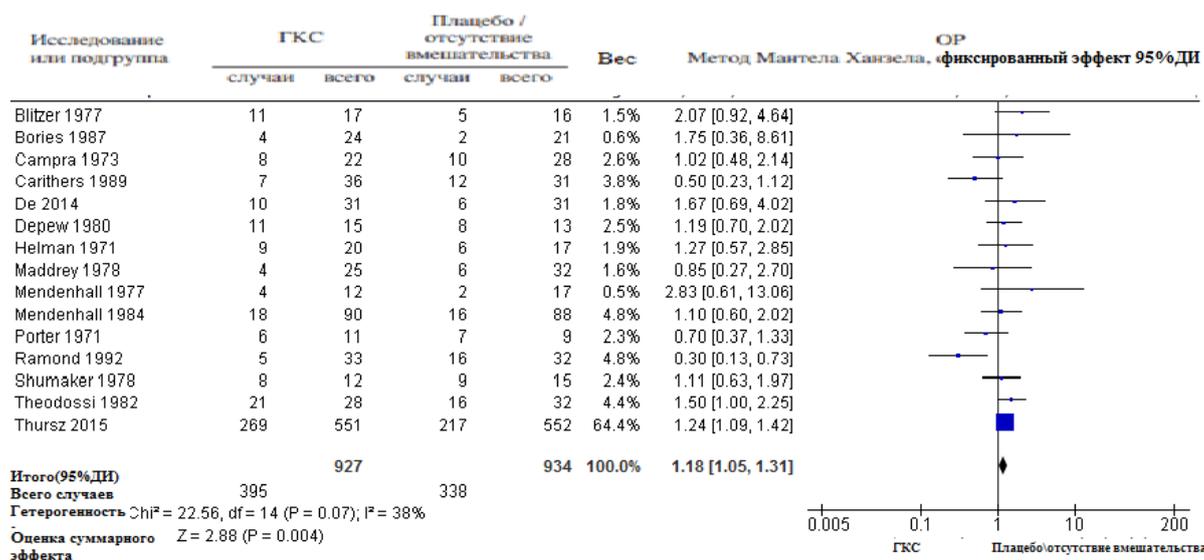


Рисунок 29. Чувствительный анализ СНЯ по сценарию «худший – лучший»

3.1.3. Вторичные (дополнительные) показатели эффективности

Смертность в течение 3 месяцев после рандомизации, обусловленная патологией печени

В группе терапии умерли 257 из 927 (27.7%) пациентов, а контрольной группе 279 из 934 (29.9%) пациентов. Убедительных данных о влиянии ГКС на смертность не было выявлено (ОР 0.89, 95% ДИ 0.69 до 1.14; пациентов= 1861; $\text{KI} = 15$; $I^2 = 46\%$ - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов; рисунок 30).

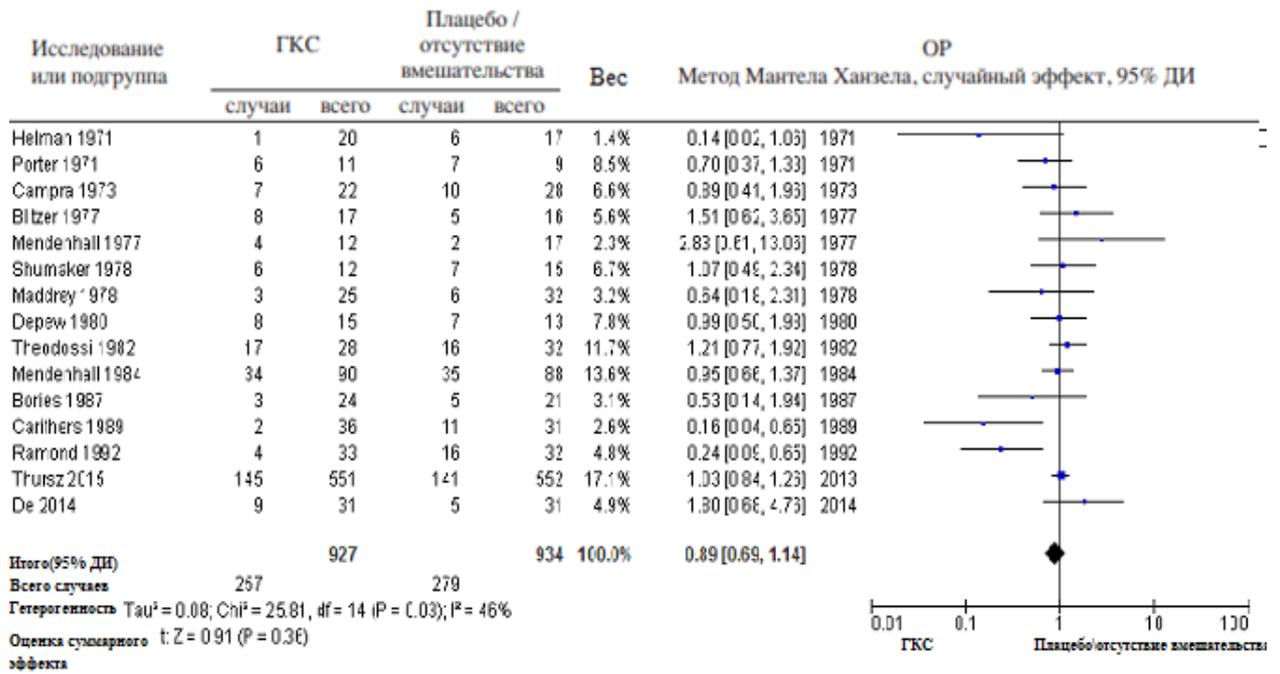


Рисунок 30. Смертность в результате заболевания печени в течение 3 месяцев после рандомизации

Последовательный анализ дал похожий результат - суммарная Z-линия не пересекает последовательные пограничные линии пользы или вреда, не входит в пограничную область последовательного мониторинга, включающего 20% снижение относительного риска эффекта вмешательства (RRR)(рисунок 31). Количество участников, которых необходимо пролечить составило 8059 человек, рассчитывалось исходя из 30 % смертности в контрольной группе, ошибка I типа составила 1 %, II типа – 20%(мощность критерия 80%), гетерогенность 68%. ДИ 0.32 до 2.45. Качество доказательств низкое. Зеленые линии на рисунке – границы $\alpha = 5\%$, соответствующее Z-значению +1,96 и -1,96 и соответствует $P = 0,05$.

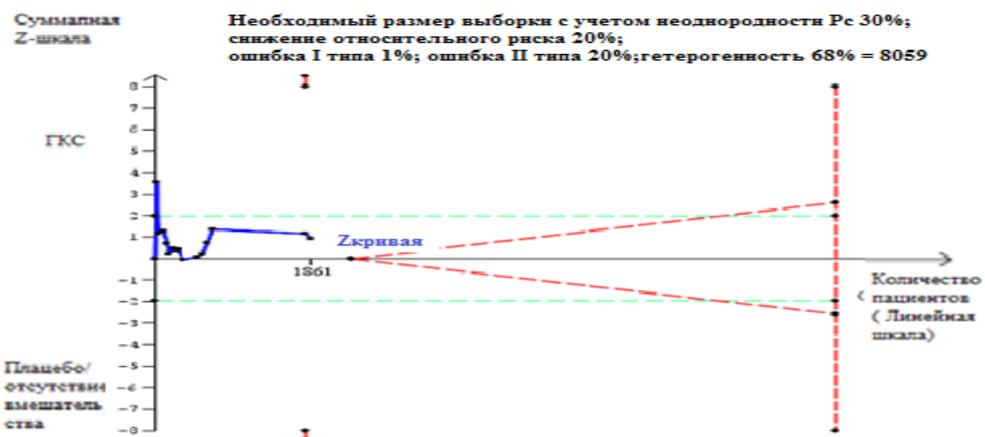


Рисунок 31. Последовательный анализ смертности в результате заболевания печени в течение 3 месяцев после рандомизации.

3.1.4. Дополнительные показатели безопасности

Различные осложнения, развившиеся в течение 3 месяцев после рандомизации

У 47% (440 из 927) пациентов, получавших терапию, развивались более одного осложнения, в то время как в группе контроля показатель составил 44%(414 из 934 человек). Таким образом, мета-анализ не выявил достоверного влияния терапии на частоту развития осложнений (ОР 1.04, 95%ДИ 0.86 до 1.27; пациентов = 1861; КИ = 15; $I^2 = 42\%$ - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов ; рисунок 32).

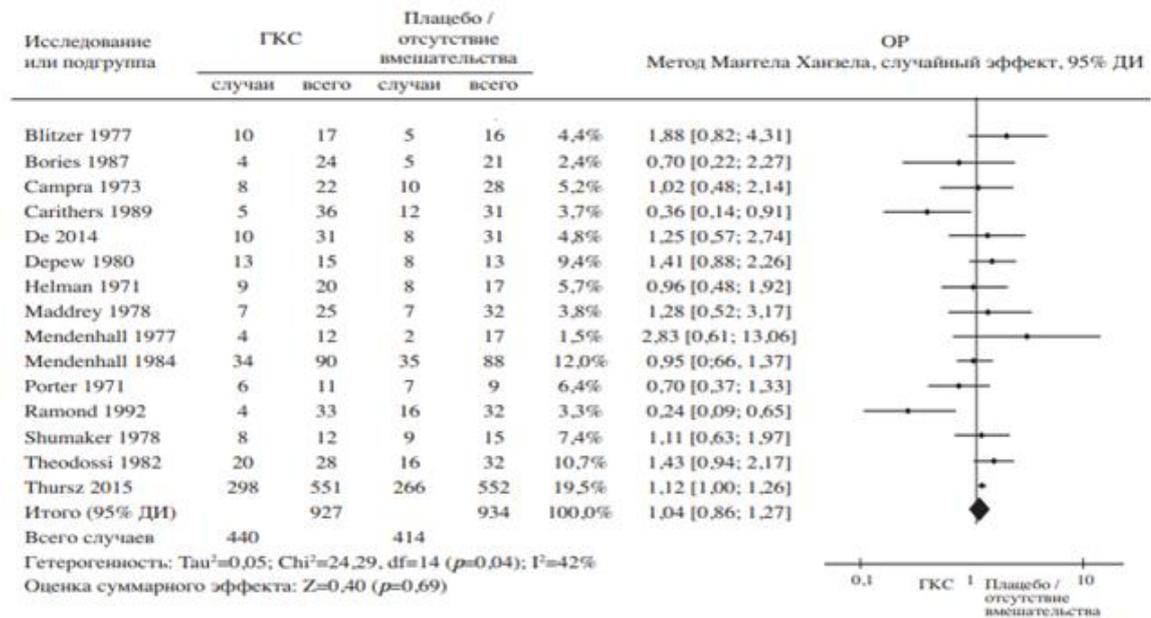


Рисунок 32. Количество пациентов с различными осложнениями, развившимися в течение 3 месяцев после рандомизации

Последовательный анализ подтвердил этот результат - суммарная Z-линия не пересекает последовательные пограничные линии пользы или вреда, непересекает внутреннюю границу области последовательного мониторинга, включающего 20% снижение относительного риска эффекта вмешательства (RRR)(рисунок 33). Количество участников, которых необходимо пролечить составило 5887 человек, рассчитывалось исходя из 44 % различных осложнений в контрольной группе, ошибка I типа составила 1 %, II типа – 20%(мощность критерия 80%), гетерогенность 75%. ДИ 0.63 до 1.63. Качество доказательств очень низкое. Зеленые линии на рисунке – границы $\alpha = 5\%$, соответствующее Z-значению +1,96 и -1,96 и соответствует $P = 0,05$.

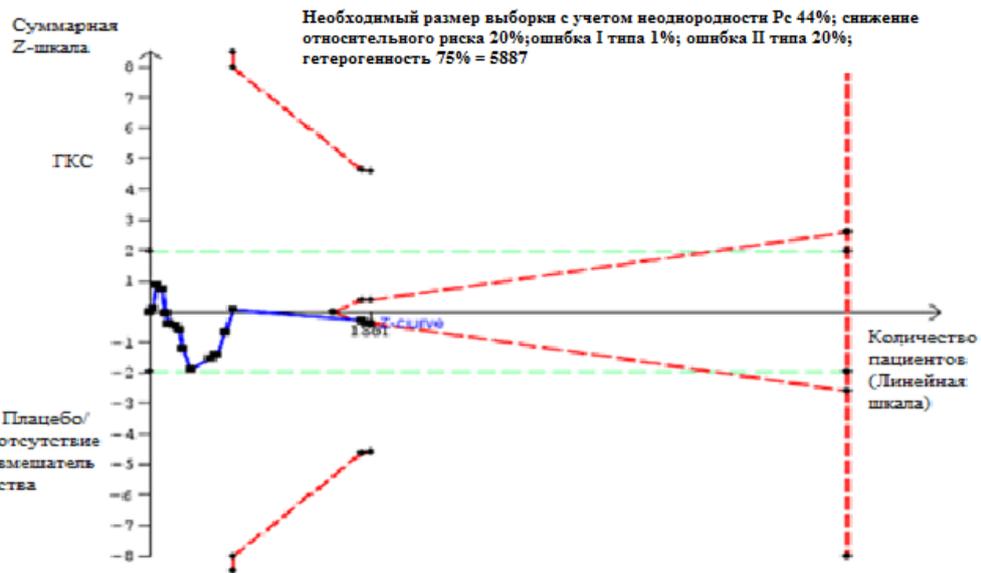


Рисунок 33. Последовательный анализ различных осложнений, развившихся в течение 3 месяцев после рандомизации

Нежелательные явления, развившиеся в течение 3 месяцев после рандомизации

Только четверо исследователей предоставили данные о развитии нежелательных явлений, таких как синдром Кушинга, головокружение, грибковые поражения. Данных о влиянии ГКС на частоту появления нежелательных явлений отмечено не было (ОР 1.99, 95% ДИ 0.72 до 5.48; пациентов = 160; КИ = 4; $I^2 = 0\%$ - отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов; рисунок 34).

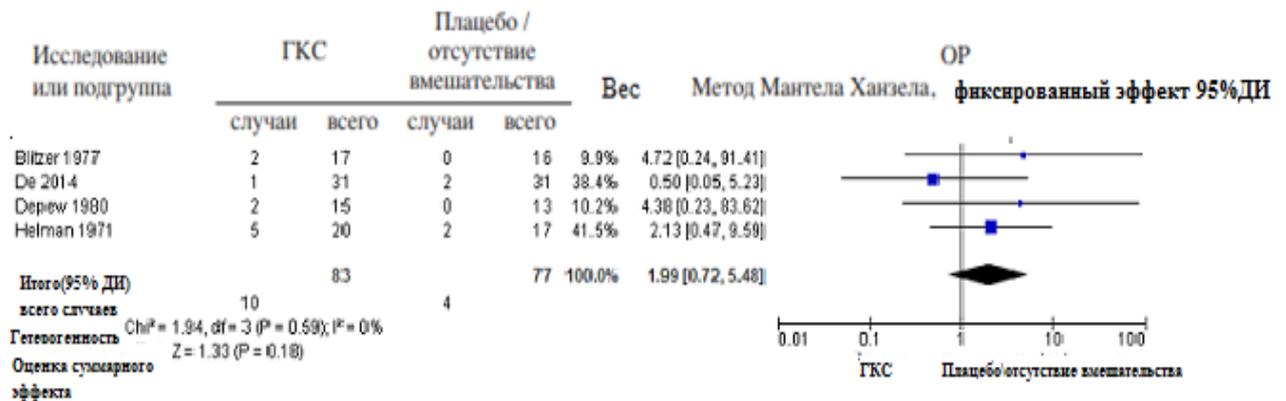


Рисунок 34. Количество пациентов с нежелательными явлениями, развившимися в течение 3 месяцев после рандомизации

Похожий результат был получен при последовательном анализе - суммарная Z-линия не пересекает последовательные пограничные линии пользы или вреда, не входит в пограничную область последовательного мониторинга, включающего 50% снижение относительного риска эффекта вмешательства (RRR) (рисунок 35). Количество участников, которых необходимо пролечить составило 2698 человек, рассчитывалось исходя из 5 % нежелательных явлений в

контрольной группе, ошибка I типа составила 1 %, II типа – 20%(мощность критерия 80%), гетерогенность отсутствовала. ДИ 0.01 до 249.60. Качество доказательств очень низкое. Зеленые линии на рисунке – границы $\alpha = 5\%$, соответствующее Z-значению $+1,96$ и $-1,96$ и соответствует $P = 0,05$.



Рисунок 35. Последовательный анализ нежелательных явлений, развившихся в течение 3 месяцев после рандомизации

3.1.5. Анализ лабораторных данных

Ни один из исследователей не представил индивидуальных данных пациентов, отражающих динамику изменения уровня печеночных ферментов, протромбинового индекса и сывороточного альбумина на фоне терапии, поэтому проведение анализа не было возможным. Некоторые данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 Лабораторные данные

	Печеночные ферменты (АСТ, АЛТ) к концу терапии					
	ГКС			Плацебо		
	Значение	SD	Количество участников	Значение	SD	Количество участников
Campra 1973	62.5	3.72	22	79.2	5.83	28
Maddrey 1978	34.5	4	23	41.7	4.1	27

Theodossi 1982	164.0	-	28	118	-	32
Carithers 1989	74.9	4.19	36	119.9	7.79	31

3.1.6. Качество доказательств

Качество совокупности доказательств оценивалось по шкале GRADE, представленное в таблице 11.

Таблица 11. Шкала GRADE

Показатели	Сравнительные риски* (95% ДИ)		Относитель- ный эффект (95% ДИ)	Количество исследова- нии, участников	Качество доказа- тельств
	Предполагаемы й риск	Соответству ющий риск			
	Плацебо	ГКС			
Летальность до 3 месяцев после рандомизации	299 на 1000	278 на 1000 (210 - 344)	ОР 0.90 (0.70 - 1.15)	1861 (15 РКИ)	⊕⊕⊕⊕ ¹ очень низкий
Качество жизни до 3 месяцев после рандомизации	0.592	0.553 (0.502 - 0.604)	SD-0.04; (-0.11 - 0.03)	377 (1РКИ)	⊕⊕⊕⊕ ² низкий
Серьезные НЯ	362 на 1000	381 на 1000 (398- 467)	ОР 1.05 (0.85 - 1.29)	1861 (15 РКИ)	⊕⊕⊕⊕ ³ очень низкий
Смертность, связанная с заболеваниями печени в течение 3 месяцев после	299 на 1000	267 на 1000 (207 - 341)	ОР 0.89 (0.69 - 1.14)	1861 (15 РКИ)	⊕⊕⊕⊕ ⁴ очень низкий

рандомизации					
Различные осложнения, развившиеся в течение 3 месяцев после рандомизации	444 на 1000	462 на 1000 (382 - 564)	ОР 1.04 (0.86 - 1.27)	1861 (15 РКИ)	⊕⊕⊖⊖ ⁵ очень низкий
Пациенты с нежелательным и явлениями, развившимися в течение 3 месяцев после рандомизации	52 на 1000	104 на 1000 (38 - 285)	ОР 1.99 (0.72 - 5.48)	160 (4 РКИ)	⊕⊕⊖⊖ ⁶ очень низкий

Примечания. * – предполагаемый риск (средний риск группы контроля во всех исследованиях) представлен в примечании ниже. Соответствующий риск (и его 95% ДИ) основан на предполагаемом риске в сравниваемой группе и относительном эффекте терапии (и его 95% ДИ).

GRADE (Рабочая группа уровней доказательств):

высокое качество: исследование дает очень хорошее указание на вероятный эффект; низкая вероятность отличия эффекта;

умеренное качество: исследование дает хорошее представление о вероятном эффекте; умеренная вероятность отличия эффекта;

низкое качество: исследование дает указания на предполагаемый эффект, высокая вероятность отличия эффекта;

очень низкое качество: исследование не дает достоверного указания на возникновение эффекта; очень высокая вероятность отличия.

Качество доказательств

¹Снижено на 3 уровня: 1 уровень ввиду риска систематической ошибки (высокий риск смещения во всех РКИ, кроме Thurs); 1 – из-за неоднородности данных (умеренная гетерогенность: $I^2=45\%$); 1 – из-за неточности оценок эффекта (не достигнут оптимальный размер информации).

²Снижено на 2 уровня: 1 уровень из-за риска систематической ошибки; 1 уровень из-за неточности оценок эффекта (менее 400 участников).

³Снижено на 3 уровня: 1 уровень из-за риска систематической ошибки (высокий риск ошибки во всех РКИ, кроме [49]); 1 – из-за неоднородности данных (умеренная гетерогенность: $I^2=36\%$); 1 – из-за неточности оценок эффекта (не достигнут оптимальный размер информации).

⁴Снижено на 3 уровня: 1 уровень из-за риска систематической ошибки (высокий риск ошибки во всех РКИ, кроме [49]); 1 из-за неоднородности данных (умеренная гетерогенность: $I^2=46\%$); 1 из-за неточности оценок эффекта (не достигнут оптимальный размер информации).

⁵Снижено на 3 уровня: 1 уровень из-за риска систематической ошибки(высокий риск ошибки во всех РКИ, кроме [49]); 1 из-за неоднородности данных (умеренная гетерогенность: $I^2=41\%$); 1 из-за неточности оценок эффекта (не достигнут оптимальный размер информации).

⁶Снижено на 4 уровня: 1 уровень из-за риска систематической ошибки(высокий риск ошибки во всех РКИ, кроме [49]); 1 из-за неоднородности данных; 1 из-за неточности оценок эффекта (не достигнут оптимальный размер информации),1 из-за публикационной ошибки (только 4 РКИ с небольшим количеством участников репортировали о нежелательных явлениях).

Качество доказательств отражает только качество включенных испытаний, и этот факт не обеспечивает уверенность в выводах. Было оценено общее качество доказательств как очень низкое и низкое для всех результатов, и среднее только для показателя летальности в течение года после включения в исследование. Снижение по шкале GRADE качества доказательств проводилось из-за высокой вероятности систематической ошибки, гетерогенности данных: умеренная с $I^2 = 41\%$ до 46% . Дополнительно понижение уровня достоверности доказательств было обусловлено косвенностью доказательств, несогласованностью результатов исследований и неточностью определения эффекта, публикационным смещением.

Таким образом, учитывая полученные из системы оценки качества доказательств GRADE данных, на основании мета-анализа и последовательного экспертного анализа, можно говорить, что положительное влияние ГКС на выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом сомнительно - по результатам полученным в анализе – ГКС на длительный прогноз не влияет, возможно ксть влияние на краткосрочный прогноз, есть тенденция к повышению риска развития СНЯ по данным последовательного анализа, но увеличения других НЯ отмечено не было. Несмотря на низкое качество доказательств, из результатов анализа следует, что КИ с высоким риском ошибки переоценивают преимущества и недооценивают вред вмешательства ввиду недостаточно четкого и полного представления данных.

3.2. УДХК в терапии НАЖБП

С целью оценки эффективности и безопасности терапии препаратов УДХК больным НАЖБП проведен мета-анализ результатов рандомизированных клинических исследований.

Критерии включения

В мета-анализ были включены все доступные РКИ в любом формате и на всех языках за все предыдущие годы, где пациентам с неалкогольным гепатитом в группе терапии назначались УДХК, а в группе контроля - плацебо или отсутствовало вмешательство. Поиск квази-рандомизированных или наблюдательных исследований, соответствовавших критериям поиска для оценки вреда УДХК оказался безуспешным.

Включались пациенты с НАЖБП, верифицированным в соответствии с клиническими или биохимическими критериями в соответствии с каждым клиническим исследованием.

Допускалось назначение УДХК в любом режиме, дозе, длительности приема, и пути приема. Не исключались исследования, в которых пациенты получали дополнительную терапию при условии, что она была идентична в обеих группах.

Точки оценки были разделены на первичные и вторичные относительно эффективности и безопасности.

Первичные показатели эффективности:

- смертность
- морфологическая динамика изменений ткани печени

Первичные показатели безопасности:

- серьезные нежелательные явления,

которые были определены в соответствии с международным руководством конференции по гармонизации в практике по клиническим испытаниям (ICH-GCP)[174], как смерть, состояние, представляющее угрозу жизни, требующее госпитализации или ее продления, ведущее к стойкой или частичной инвалидизации, недееспособности, врожденным дефектам или аномалиям. Все остальные нежелательные явления отнесены были к менее серьезным.

Вторичной точкой оценки был определен следующий показатель эффективности:

- качество жизни

Вторичные показатели безопасности:

- нежелательные явления

Проводился анализ динамики лабораторных (суррогатных) показателей цитолиза и холестаза[142]:

- изменение активности АЛТ;

- изменение активности АСТ;
- динамика γ -глутамилтранспептидазы;
- динамика щелочной фосфатазы.

Поиск РКИ проводился с использованием российских баз данных, международных баз данных Гепато-Билиарной группы Кокрейна (май 2018года), центрального регистра Кокрейна по контролируемым исследованиям, Science Citation Index Expanded Web of Science, MEDLINE, Embase, ClinicalTrial.gov, EMA (European Medicines Agency www.ema.europa.eu), LILACS, Международной платформы клинических исследований ВОЗ (www.who.int/ictrp), FDA (Food and Drug Administration, www.fda.gov), литературных источников, запросов к фармацевтическим компаниям о наличии проводящихся или планируемых клинических исследований (октябрь 2017). Для поиска использовались ключевые слова: Урсодезоксихолевая кислота, НАЖБП и контролируемое клиническое испытание.

В результате поиска во всех доступных информационных источниках было получено 594 ссылки, после анализа и исключения дублированных ссылок и не соответствовавших критериям включения оставлены 5, соответствовавшие 4 РКИ, полностью соответствовавших критериям включения, представленные журнальными публикациями (Dufour 2006 [117]; Leushner 2010[206]; Lindor2004 [209]; Ratziu 2011[295]. Повторный поиск при анализе ссылок публикаций результатов не дал. Исключены были 21 КИ, не соответствовавшие критериям включения (рисунок36).

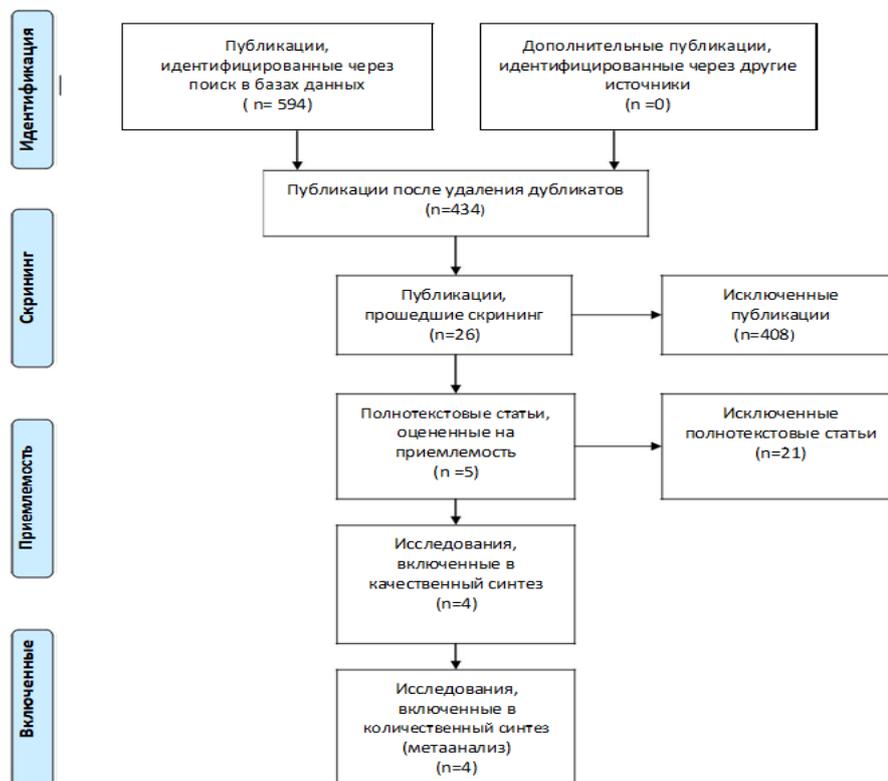


Рисунок 36. Отбор статей для анализа

Все 4 РКИ соответствовали критериям включения, представляя собой РКИ с параллельным дизайном. Исследования проводились в различных странах – по одному РКИ во Франции и Швейцарии, два совместных исследования - одно в Германии и Греции, другое в Канаде и США. В результате 518 человек в возрасте от 18 до 75 лет были рандомизированы в четырех клинических исследованиях, среди них 62% были мужчинами. Стадии заболевания печени допускались от стеатоза до продвинутого фиброза и цирроза, но в исследования, как оказалось, вошли только пациенты со стеатозом и стеатогепатитом. Диагноз устанавливался клинически с использованием лабораторных критериев (повышение активности печеночных проб цитолиза и холестаза), инструментальных рутинных методов - ультразвуковое обследование, и путем гистологического исследования ткани печени. Морфологический анализ проводился при отсутствии противопоказаний и являлся обязательным критерием включения во всех исследованиях. Период набора в КИ составлял от 3 до 10 лет с медианой в 4,5 года: первое исследование Lindor начал в 1994 году, а последнее опубликованное Ratziu начато в 2005 и завершено в 2008 году.

Период наблюдений в исследованиях составил от года до двух, с повторным гистологическим исследованием в конце периода наблюдения. Данные для мета-анализа были доступны во всех исследованиях. В анализируемых исследованиях 254 пациента были рандомизированы в группу терапии УДХК, а 256 - в группу контроля (плацебо или отсутствие терапии). В группе терапии УДХК препарат назначался внутрь на различный срок и в различных дозировках. Препарат УДХК имеет только пероральную форму, поэтому во всех исследованиях он назначался внутрь, варьировалась только кратность приема от одного до нескольких раз в сутки. В группе терапии участники получали разную дозу препарата: от минимальной 13-15 миллиграмм на килограмм (Dufour 2006; Lindor 2004) до 23-28 миллиграмм на килограмм (Leushner 2010) и до высокой дозы в исследовании Ratziu 2011, составлявшей от 28 до 35 миллиграмм на килограмм веса участника. В группе контроля участники всех РКИ получали идентичное плацебо. Средняя длительность лечения составляла 18-ть месяцев: от года (Ratziu 2011) до 2-х лет (Dufour 2006; Lindor 2004).

Характеристика исследований представлена в таблице 12.

Таблица 12. Характеристика исследований, включенных в мета-анализ

РКИ (автор, год)	Страна	Группы	Число участников (возраст)	Терапия, доза, форма выпуска	Длительность терапии, месяцев	Длительно сть периода наблюдения

						ния (после рандомиза ции), месяцы
Dufour 2006	Швейцари я	УДХК	18 (47±12)	УДХК 12–15 мг/кг в сутки (капсулы по 250 мг) + плацебо идентичное	24	24
		Контроль	15 (44±14)	Плацебо + плацебо		
Leuschner 2010	Германия, Греция	УДХК	94 (18–75)	УДХК 23–28 мг/кг в сутки в 3 приема (таблетки по 500 мг)	18	18
		Контроль	91 (18–75)	Плацебо идентичное		
Lindor 2004	США, Канада	УДХК	80 (18–75)	УДХК 13–15 мг/кг в сутки (таблетки)	24	24
		Контроль	86 (18–75)	Плацебо идентичное		
Ratziu 2011	Франция	УДХК	62 (>18)	УДХК 28–35 мг/кг в сутки (таблетки по 500 мг)	12	12
		Контроль	64 (>18)	Плацебо идентичное		

После изучения всех исследований исключены было 21 исследование, не соответствовавшее критериям включения, несколько китайских исследований в которых в качестве сравнения назначались растительные препараты и травы, которые не могут считаться отсутствием вмешательства. Подробно причина исключения по каждому исследованию представлена в таблице 13.

Таблица 13. Характеристика КИ, исключенных из мета-анализа

РКИ (автор, год)	Причина исключения
Adams 2005 [29]	Последовательное исследование биопсий печени у пациентов, включенных в РКИ с разными режимами терапии
Balmer 2009 [46]	КИ, в котором проводилось исследование уровней адипонектина у пациентов со стеатогепатитом на фоне приема УДХК
Cicek 2004 [89]	КИ, сопоставляющее терапию гемфиброзилом и УДХК
Cruz 2012 [98]	КИ, сравнивавшее терапию пробиотиками и УДХК
Ersoz 2005 [125]	КИ, сравнивавшее терапию витаминами Е и С с препаратами УДХК
Fan 2008 [128]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и препараты китайской медицины
Ji 2008[177]	КИ по терапии китайскими травами и УДХК
Kiyici 2003 [187]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и аторвастатин
Klyarytskaya 2015 [15]	Открытое проспективное исследование: 1-я группа — УДХК, витамин Е, аторвастатин, 2-я группа — УДХК, витамин Е, аторвастатин, лозартан
Laurin 1996 [197]	КИ; сравнение терапии УДХК и клофибратом
Lee 2014 [200]	КИ:сравнение УДХК и бифенил диметил дикарбоксилата
Marschall, 2011[225]	КИ применения УДХК при морбидном ожирении
Méndez-Sánchez 2004 [237]	КИ; УДХК и плацебо, отсутствие биопсии
Mudaliar 2013 [251]	КИ использования обетихоловой кислоты
Mueller 2012[252]	КИ; УДХК и контроля у пациентов с морбидным ожирением, отсутствие биопсии
Oh 2016 [269]	КИ применения УДХК с примесями у пациентов с НАЖБП при отсутствии морфологического исследования
Oliveira 2017	КИ применения N-ацетилцистеина в комбинации с УДХК и/или с

[270]	метформином
Parikh 2015[278]	Открытое сравнительное исследование у пациентов с НАЖБП витамина Е и УДХК
Popescu 2015 [285]	КИ, сравнивавшее рифаксимин и УДХК
Poupon 1987[287]	КИ терапии УДХК пациентов с ПБЦ
Virstyuk 2015 [361]	КИ, сопоставлявшее пиоглитазон и УДХК

Методологию проведения включенных в мета-анализ РКИ оценивали по следующим, ранее описанным, параметрам:

- Смещение выбоки. Смещение выборки оценивали по генерации случайной последовательности и сокрытию распределения по группам.

Генерация случайной последовательности

Риск смещения во всех клинических исследованиях оценен как неясный, так как процедура описана крайне неопределенно.

Соккрытие распределения по группам

Риск смещения в двух клинических исследованиях оценили как неясный (Leushner 2010; Ratziu 2011), в двух других риск смещения признали низким, так как процедура была четко описана исследователями Dufour 2006 и Lindor 2004.

- Ослепление оценивалось по ослеплению участников и персонала, оценивающего исходы.

Ослепление участников

Риск ошибки минимальный во всех четырех исследованиях (Dufour 2006; Lindor 2004; Leushner 2010; Ratziu 2011).

Ослепление персонала, оценивающего исходы

Низкий риск смещения определен во всех исследованиях - процедура ослепления на всех стадиях описана ясно.

- Полнота представления данных

Данные представлены полно в двух исследованиях (Leushner 2010; Ratziu 2011), риск смещения в этих исследованиях низкий, в остальных клинических исследованиях риск ошибки признан высоким.

- Выборочное представление данных

В двух исследованиях риск смещения определен как высокий, данные представлены выборочно (Dufour 2006; Lindor 2004), в двух других – низкий.

- Другие потенциальные ошибки

Все исследования были проведены при спонсорской поддержке фармацевтических компаний, поставлявших исследуемый препарат исследователям, поэтому риск смещения оценен как высокий ввиду вероятной финансовой заинтересованности. Других рисков смещения выявлено не было.

- Риск публикационного смещения.

Оценить риск публикационного смещения с помощью воронкообразного графика и проведения теста Эгера, не представляется возможным - данный метод неинформативен при малом количестве клинических исследований[168].

Таблица 14. Риск смещения

РКИ (Автор, год)	Генерация случайной последовательности	Маскировка	Ослепление участников	Ослепление персонала, оценивающего исходы	Неполные данные	Выборочное представление данных	Конфликт интересов
Dufour 2006	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Leushner 2010	Неясный риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Высокий риск
Lindor 2004	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Ratziu 2011	Неясный риск	Неясный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Высокий риск

3.2.1. Эффекты терапии. Первичные (основные) показатели эффективности

Летальность

В исследовании Lindor 2004, включенном в анализ, описан единственный летальный исход, причиной которого явился острый коронарный синдром (инфаркт миокарда), но исследователь не указал терапию у этого пациента. Анализ летальности не был произведен за отсутствием данных.

Гистологическая картина

В трех исследованиях были представлены данные для оценки морфологических изменений на фоне лечения. Гистологическая активность оценивалась исследователями с применением модифицированной шкалы оценки НАЖБП (NAFLD- activity score (NAS)) 2005 года или с помощью шкалы 1999 года Brunt-Matteoni, оценка проводилась в начале и в конце терапии.

При оценке динамики морфологических показателей в обеих группах — терапии и контроля — убедительного влияния УДХК на морфологическую картину не получено (РС - 0.08, 95% ДИ -0.30 до - 0.13; пациентов= 325; КИ= 3; I² = 0% - отсутствие гетерогенности; модель фиксированный эффектов; рисунок 37).

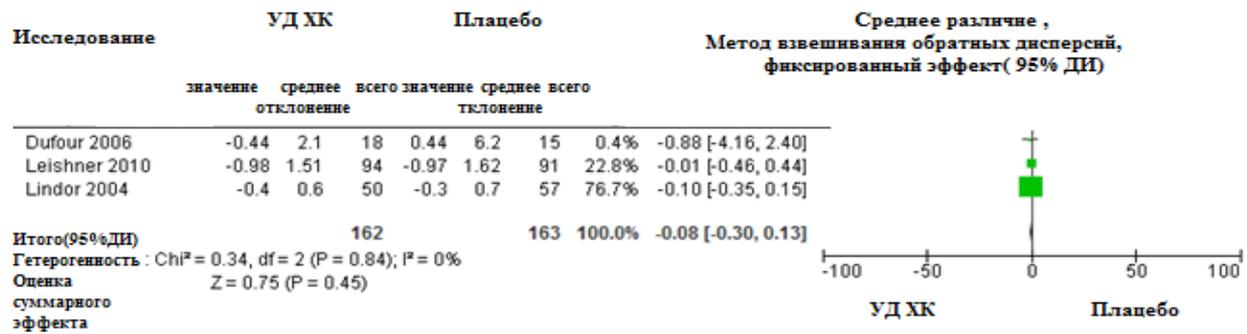


Рисунок 37. Динамика гистологической картины

При оценке динамики морфологических критериев воспаления убедительного влияния приема УДХК на воспалительные изменения получено не было (РС -0.13, 95% ДИ -0.40 до 0.13; пациентов= 323; КИ= 3; I² = 43%- умеренная гетерогенность; модель фиксированных эффектов; рисунок 38).



Рисунок 38. Динамика воспаления

При оценке динамики морфологических критериев стеатоза убедительного влияния приема УДХК на стеатоз печени получено не было (РС -0.05; 95% ДИ -0.20 до 0.10; пациентов= 325; КИ= 3; I² = 0% - гетерогенность отсутствует; модель случайных эффектов; рисунок 39).



Рисунок 39.Динамика стеатоза

При оценке динамики морфологических критериев фиброза убедительного влияния приема УДХК на фиброз получено не было (РС 0.11; 95% ДИ -0.00 до 0.22; пациентов= 323; КИ= 3; $I^2 = 0\%$ - гетерогенность отсутствует; модель случайных эффектов; рисунок 40).

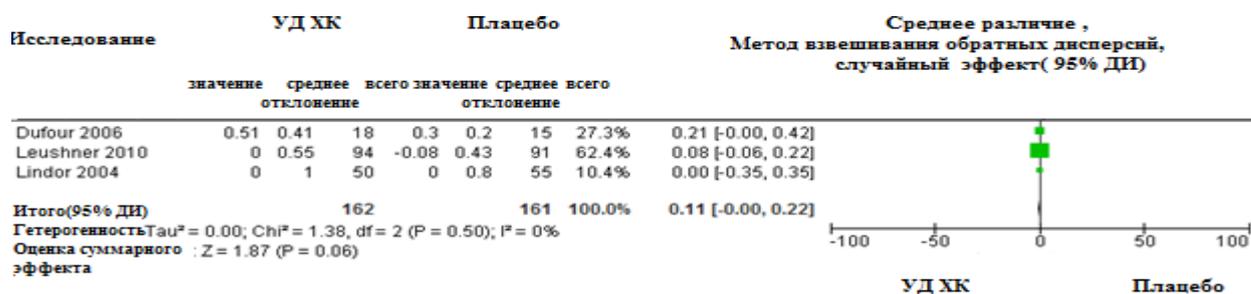


Рисунок 40.Динамика фиброза

3.2.2. Эффекты терапии. Основные показатели безопасности

Серьезные нежелательные явления

В исследованиях Lindor 2004 и Ratziu 2011 регистрировались серьезные нежелательные явления: у 9 % в группе терапии(13 из 142 участников) и у 6 % в группе контроля (9 из 150 человек), при проведении анализа не было получено убедительных данных о влиянии терапии УДХК на частоту их развития (ОР 1.45, 95% ДИ 0.65 до 3.21; пациенты = 292; КИ = 2; $I^2 = 0\%$ - отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов; рисунок 41).

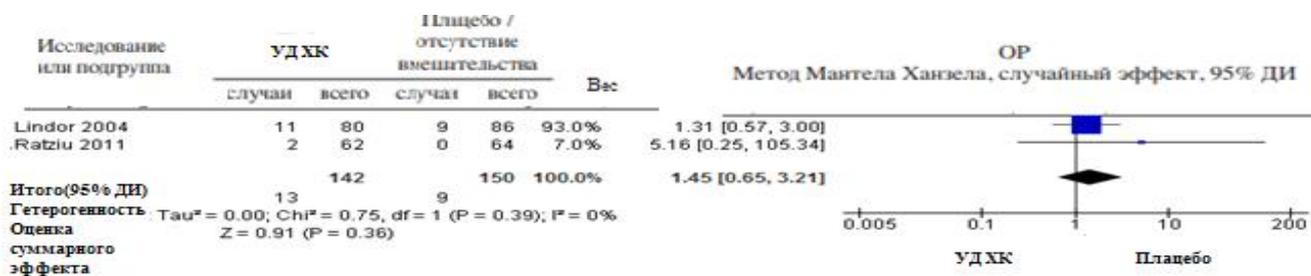


Рисунок 41.Серьезные нежелательные явления

При проведении последовательного анализа был получен схожий результат, при котором суммарная Z-линия вошла в пограничную область последовательного мониторинга (красные прерывистые наклонные линии), что исключает 20% снижение относительного риска эффекта

вмешательства и исключает необходимость дальнейших КИ (RRR), достигнув DARIS (рисунок 42), в то же время кумулятивная Z-кривая (синяя линия) не пересекала границы последовательного мониторинга пользы или вреда (красные наклонные внешние линии). Расчет количества участников проводился, исходя из 6 % частоты СНЯ в контрольной группе, ошибка I типа составила 2,5 %, II типа – 20% (мощность критерия 80%), гетерогенность отсутствовала. ДИ составил 0.85 - 1.25. Качество доказательств низкое. Зеленые линии на рисунке – границы $\alpha = 5\%$, соответствующее Z-значению $+1,96$ и $-1,96$ и соответствует $P = 0,05$.

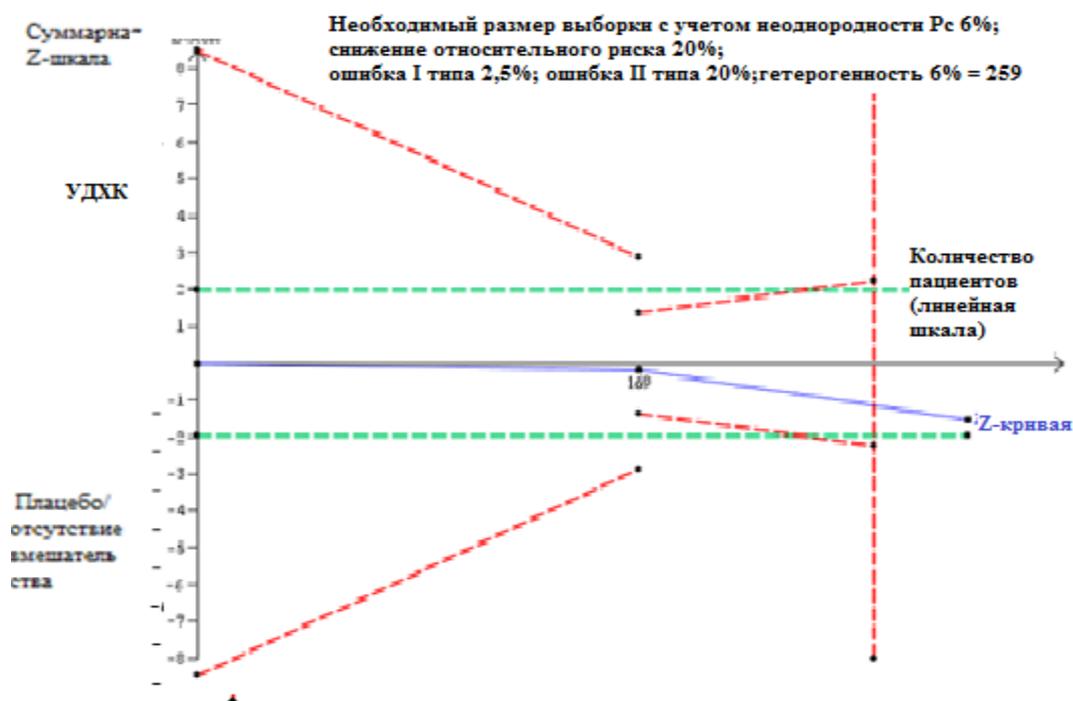


Рисунок 42. Серьезные нежелательные явления. Последовательный экспертный анализ

3.2.3. Вторичные (дополнительные) показатели эффективности

Качество жизни. Оценка качества жизни не проводилась ни в одном из включенных клинических исследований.

3.2.4. Дополнительные показатели безопасности

Нежелательные явления регистрировались и отражались в исследованиях в обеих группах (терапии и контроля) (рисунок 29). В группе терапии нежелательные явления были зарегистрированы у 13,4% (34 из 254 участников), а в группе контроля у 8,2% участников (21 из 256), но разница недостоверная (ОР 1.5, 95% ДИ 0.73 до 3,16; пациенты = 510; КИ = 4; $I^2 = 36\%$ - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов; рисунок 43)

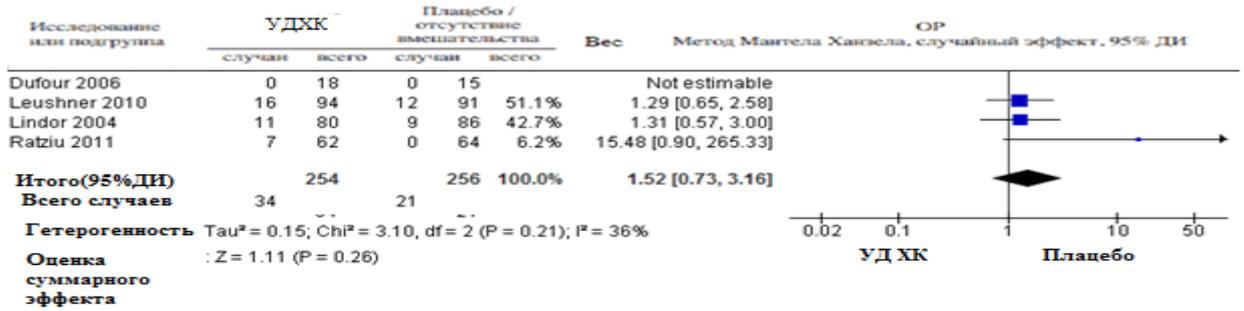


Рисунок 43. Нежелательные явления

При проведении последовательного анализа - суммарная Z-линия вошла в пограничную область последовательного мониторинга (красные прерывистые наклонные линии), что исключает 20% снижение относительного риска эффекта вмешательства и исключает необходимость дальнейших КИ (RRR), в то же время кумулятивная Z-кривая (синяя линия) не пересекала границы последовательного мониторинга пользы или вреда (красные наклонные внешние линии)(рисунок 44). Расчет количества участников проводился, исходя из 7% частоты СНЯ в контрольной группе, ошибка I типа составила 2,5%, II типа – 20%(мощность критерия 80%) , гетерогенность отсутствовала. ДИ составил 0.76 - 2.18. Качество доказательств низкое. Зеленые линии на рисунке – границы $\alpha = 5\%$, соответствующее Z-значению +1,96 и -1,96 и соответствует $P = 0,05$.

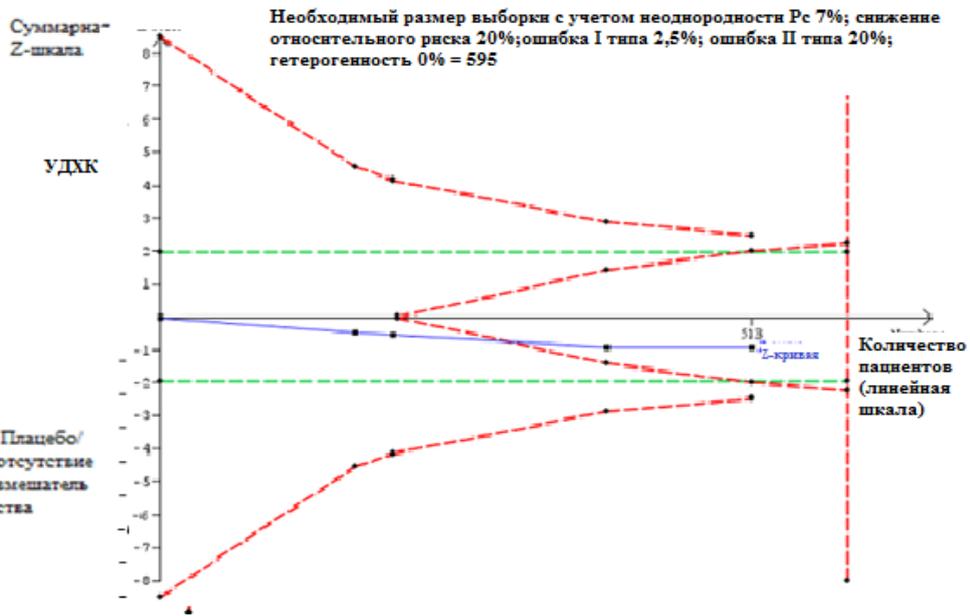


Рисунок 44. Нежелательные явления. Последовательный экспертный анализ.

3.2.5. Анализ лабораторных показателей

Были проанализированы основные показатели, представленные в клинических

исследованиях, а именно: показатели цитолиза (активность АСТ,АЛТ) и холестаза (γ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза).

При анализе активности АЛТ на начало терапии он был повышен, во всех исследованиях, на фоне терапии отмечалось снижение показателя АЛТ в обеих группах, без достоверного отличия в группе терапии УДХК и контроля (РС -11,27; 95% ДИ -26,79 до 6,24, пациенты = 428, КИ = 3, $I^2=60\%$ - существенная гетерогенность; модель случайных эффектов ; рисунок 45).

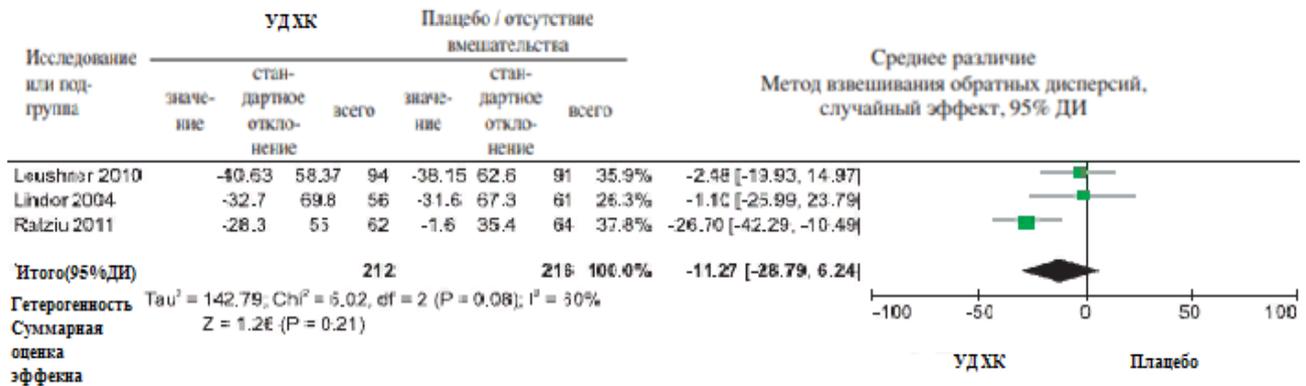


Рисунок 45.Динамика АЛТ на фоне терапии.

При анализе динамики АСТ также отметилась снижение показателя в обеих группах, но без достоверного отличия между группой терапии УДХК и контрольной группой (РС-1,94; 95%ДИ -9,67 до 5,8, число участников 304, исследований 2; $I^2=0\%$ - отсутствие гетерогенности;модель случайных эффектов; рисунок 46).

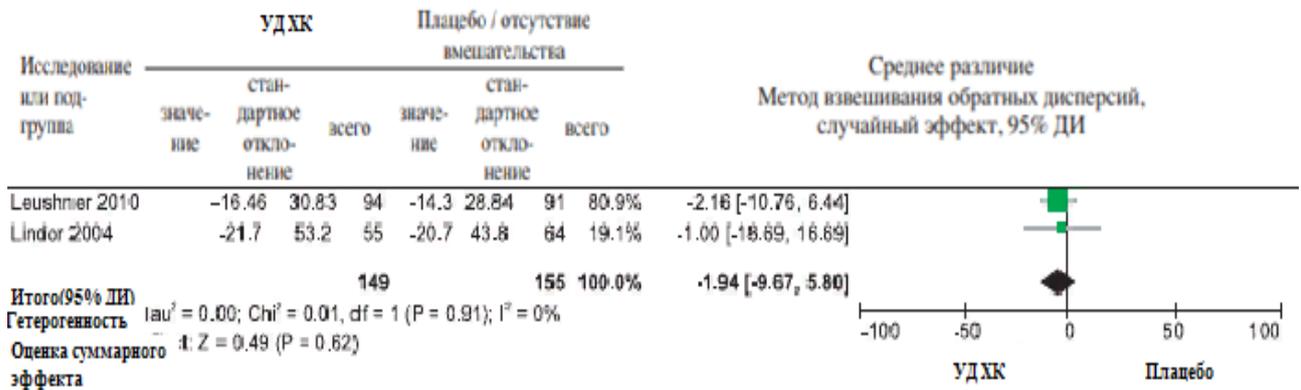


Рисунок 46.Динамика АСТ на фоне терапии

Динамика γ -глутамилтранспептидазы отражена лишь в 2 РКИ - Leushner 2010 г., Lindor 2004г. – отмечено статистически достоверное снижение показателя в группе терапии по сравнению с группой контроля(РС -33,16;ДИ -49,1до -17,21; число участников 249; исследований 2; $I^2=0\%$ - отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов;рисунок 47).

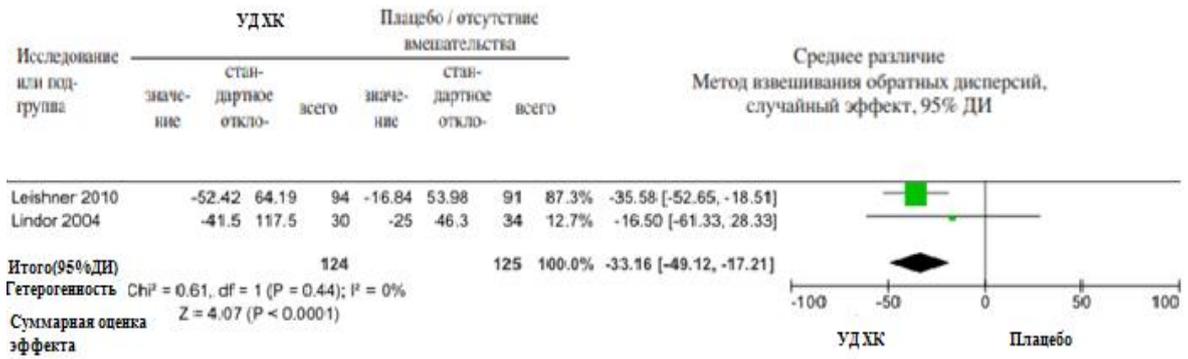


Рисунок 47.Динамика γ -глутамилтранспептидазы на фоне терапии.

При оценке динамики щелочной фосфатазы в тех же исследованиях не было выявлено влияния терапии препаратами УДХК на их изменение (РС -0,68; ДИ -11,39 до 10,02; пациенты = 299; КИ = 2; I²=0%, отсутствует гетерогенность; модель случайных эффектов; рисунок 48).

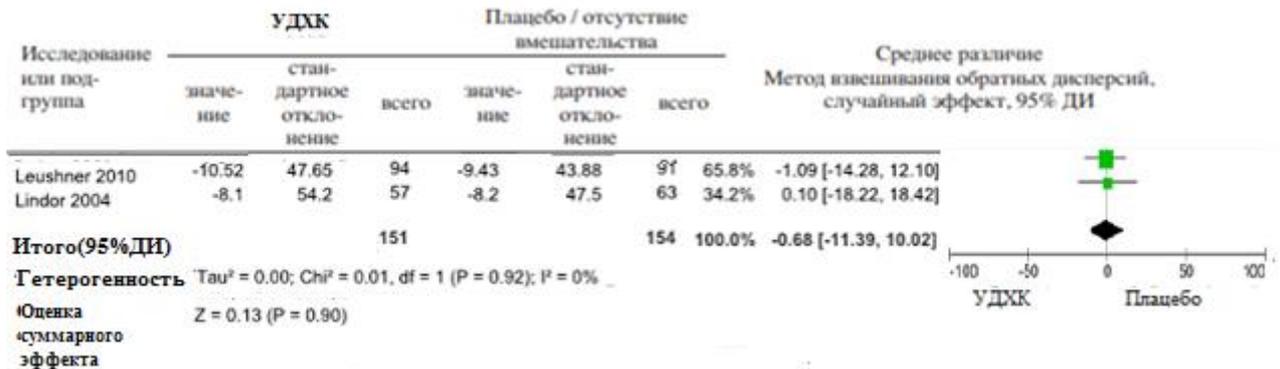


Рисунок 48.Динамика щелочной фосфатазы на фоне терапии

Ввиду отсутствия индивидуальных данных пациентов, включенных в исследования, анализ лабораторных показателей и их динамики был затруднен.

3.2.6. Качество доказательств

Качество совокупности доказательств оценивалось по шкале GRADE, представленной в таблице 15.

Таблица 15.Шкала GRADE

Показатели	Сравнительные риски* (95% ДИ)		Относительный эффект (95% ДИ)	Количество исследований, участников	Качество доказательств
	Предполагаемый	Соответствующий			
	Плацебо	УДХК			
Серьезные нежелательные	60 на 1000	91 на 1000	1,45 (ДИ 0,65–3,21)	292 (2 РКИ)	⊕⊕⊖⊖ Низкое ¹

явления					
Нежелательные эффекты	82 на 1000	134 на 1000	1,52 (ДИ 0,73–3,16)	510 (4 РКИ)	⊕⊕⊖⊖ Низкое ²

Примечания. * — предполагаемый риск (средний риск группы контроля во всех исследованиях) представлен в примечании ниже. Соответствующий риск (и его 95% ДИ) основан на предполагаемом риске в сравниваемой группе и относительном эффекте терапии (и его 95% ДИ).

GRADE (Рабочая группа уровней доказательств):

- **высокое качество:** исследование дает очень хорошее указание на вероятный эффект; низкая вероятность отличия эффекта;
- **умеренное качество:** исследование дает хорошее представление о вероятном эффекте; умеренная вероятность отличия эффекта;
- **низкое качество:** исследование дает указания на предполагаемый эффект, высокая вероятность отличия эффекта;
- **очень низкое качество:** исследование не дает достоверного указания на возникновение эффекта; очень высокая вероятность отличия.

¹ — снижено на 2 уровня: 1 уровень за счет высокого риска систематической ошибки в РКИ, 1 — несогласованность результатов исследований (широкие доверительные интервалы).

² — снижено на 2 уровня: 1 уровень за счет высокого риска систематической ошибки в РКИ, 1 — несогласованность результатов исследований (широкие доверительные интервалы).

Общее качество доказательств расценено как низкое. Снижение по шкале GRADE обусловлено высоким риском смещения выборки, несогласованности результатов исследований, что подтверждалось широкими доверительными интервалами, гетерогенностью, также ограничивающими факторами явилась малая выборка (небольшое количество исследований и пациентов в них), выборочное представление результатов исследований.

Таким образом, учитывая полученные из системы оценки качества доказательств GRADE данные, на основании результатов анализа 4-х исследований, которые удовлетворяли критериям включения в данное исследование и последовательного экспертного анализа, можно говорить, что назначение УДХК при НАЖБП не ведет к повышению частоты нежелательных явлений, не влияет на выживаемость, демонстрируя безопасность препарата. Доступная информация не позволяет оценить качество жизни. Данные динамики морфологических изменений в ткани печени недостаточны для подтверждения наличия или отсутствия влияния препарата на гистологические изменения. На фоне терапии УДХК отмечена нормализация лабораторных параметров, отражающих активность цитолиза (АЛТ) и холестаза (ГГТ) в печени. Таким образом, можно говорить о хорошем профиле безопасности препаратов УДХК.

Глава 4. Обсуждение результатов

В последние десятилетия в связи с высокой заболеваемостью алкогольным гепатитом и неалкогольной жировой болезнью печени, ухудшающих качество жизни пациентов и повышающими смертность, в связи с отсутствием общепринятых стандартов терапии этих нозологий, особенно актуальной становится проблема выбора терапии с учетом принципов доказательной медицины. На сегодняшний момент времени в здравоохранении отсутствует единая система оценки эффективности медицинских технологий, поэтому задачей данной работы являлась разработка и применение методологии оценки наиболее распространенных медицинских вмешательств при алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени с учетом этиопатогенетических особенностей лекарственных препаратов. Методология должна была соответствовать принципам доказательной медицины, быть основанной на данных РКИ, оценивать их качество и качество предоставленной информации, возможность делать четкие выводы на основании вышеизложенного.

В отсутствие на сегодняшний день открытого доступа к индивидуальным данным пациентов для повторного анализа и проведения оценки других параметров при оценке лекарственного воздействия максимально использовалась информация, предоставленная исследователями.

Наиболее остро стоит вопрос применения системных ГКС при тяжелом алкогольном гепатите, поэтому данная проблема была освещена первой. При анализе использования ГКС при алкогольном гепатите проведена оценка влияния на выживаемость (анализ летальности в конце терапии) с медианой в 28 дней, где достоверной разницы между группами терапии и контроля не было получено, а при последовательном экспертном анализе на графике наблюдается тенденция к смещению Z-линии в сторону нулевой линии, что говорит об отсутствии разницы, хотя число пациентов, включенных в исследование недостаточно для однозначных выводов (DARIS), что оставляет перспективу для проведения дальнейших КИ. Однако целесообразность необходимости проведения дальнейших исследований сомнительна. Последнее крупномасштабное КИ, включившее в себя более 1000 пациентов, подтвердило выводы проведенного мета-анализа, продемонстрировало меньшую смертность к 28-ому дню терапии в группе ГКС (14% в группе терапии, и 17% в группе контроля), но статистически недостоверную [349]. Говоря об улучшении прогноза и снижении смертности к 28-ому дню на фоне стероидов, Mathurin продемонстрировал цифры 12% против 34% в группе контроля, базировавшихся на 5-ти исследованиях, проведенных ранее. Два исследования (Carithers и Ramond) были проведены по схожему дизайну с четко обозначенными критериями

исключения: отсутствием инфекционных осложнений, желудочно-кишечного кровотечения и поражения почек (креатинин не выше 136 ± 20 ммоль/л - Ramond и не выше 175 ммоль/л Carithers). Исследователи подчеркивали, что их целью было найти группу пациентов, ответивших бы на терапию ГКС: Carithers говорит о том, что, вероятно, пациентам стало лучше не от назначения терапии, а на фоне абстиненции и естественного регресса, он отмечает высокую вероятность ошибки I типа (распределение тяжело больных пациентов преимущественно в группу контроля) и ошибки II типа, которая была обусловлена небольшой выборкой. С этим удалось справиться в нашей работе, проведя TSA, исключив ошибки подобного рода. В КИ Theodossi (смертность в группе контроля составила 57%) были включены пациенты в крайне тяжелом состоянии, в том числе с высоким билирубином, гепато-ренальным синдромом, которых перевели из других больниц, считая невозможным их вылечить. В исследовании Mendenhall были исключены женщины, которые, как предполагалось [79] на тот момент, могут ответить на терапию ГКС в отличие от мужчин. Кроме того, смертность в исследованиях, включавших пациентов с активным туберкулезом или подозрением на него, была выше. Исследование Thurzs и по численности, и по дизайну, ответило на все вопросы, поставив таким образом точку. Последний мета-анализ индивидуальных данных 956 пациентов из 6 РКИ по терапии ГКС алкогольного гепатита, написанный Louvet с соавторами [212] включил группу пациентов из исследования Thurzs [349], Cabre [78], Phillips [284]. Результаты показали снижение краткосрочной смертности в конце терапии, но отсутствие влияния в течение 6-ти месяцев и года наблюдения. Различия результатов с представленным мета-анализом, можно объяснить тем, что вновь была отобрана популяция с отсутствием осложнений, в двух исследованиях в контрольной группе пациентам давалось не плацебо, а витамины и энтеральное питание, не проведена оценка качества доказательства.

После отдельного представления результатов проведенных исследований, мета-анализов, в проведенном нами мета-анализе, включившем все имеющиеся за 50 лет исследования, могу резюмировать, исходя из полученных результатов, отсутствие статистически достоверного влияния ГКС на долгосрочный прогноз при тяжелом гепатите.

Не менее важный показатель, столь часто ассоциирующийся с использованием ГКС - число серьезных нежелательных явлений. В данном мета-анализе они были зарегистрированы у 38% пациентов в группе терапии и 36% в группе контроля. Достоверного влияния ГКС на частоту развития СНЯ не было выявлено, хотя при проведенном экспертном анализе, четко наметилась тенденция к повышению частоты их развития в группе терапии, которая вероятнее всего и является таковой с учетом риска публикационных ошибок и отсутствием предоставления полной информации о частоте возникновения СНЯ исследователями, низким уровнем достоверности для однозначных выводов и, вероятно, они просто не были учтены, что

ярко продемонстрировал Thurgz, подробно описав все побочные эффекты, среди которых доминировали серьезные инфекции - 13% в группе преднизолона против 7 % в группе контроля, и с течением времени число СНЯ заметно увеличивалось, часто приводя к смертельным исходам – 35% от всех инфекционных осложнений. Thurgz также описал высокую частоту желудочно-кишечных кровотечений, ставших причиной смерти - 40 % в группе терапии и 28 % группы контроля. Острая почечная недостаточность явилась причиной гибели у 15% пациентов в группе терапии, и у 5 % в группе контроля.

При анализе смертности через 3 месяца после рандомизации был получен такой же результат - смертность в обеих группах не имела достоверных различий, но кривая последовательного анализа сохраняет тенденцию к увеличению смертности в группе терапии, о чем пишет и Thurgz, утверждая, что к сроку 90 дней эффекта от стероидов не отмечалось - а к длительному сроку до года по результатам нашего мета-анализа и последовательного анализа TSA – ГКС не влияют на прогноз, ставя точку в вопросе влияния стероидов на долгосрочный прогноз.

Кроме серьезных нежелательных явлений, ряд авторов описывали нежелательные явления и различные осложнения терапии, причем крайне скудно, но не потому что они отсутствовали, а по причине других более важных конечных исходов для исследователей. Среди описываемых побочных явлений были головокружение, гипергликемия, кандидозные поражения кожи, кушингоидный синдром. Мета-анализ не показал существенного увеличения нежелательных явлений на фоне ГКС.

Описанное в одном исследовании качество жизни оставалось без существенных различий между группами терапии и контроля вне зависимости от сроков наблюдения (3 месяца и год после рандомизации), хотя уровень достоверности низкий, что обусловлено небольшим размером выборки – менее 400 человек, потому что исследование STORAN было прекращено раньше времени из-за его нерентабельности и отсутствия влияния стероидов на качество жизни.

Для оценки эффективности терапии НАЖБП среди множества препаратов был выбран препарат урсодезоксихолевой кислоты как один из наиболее распространенных и вызывающих дискуссии. Профиль безопасности оценивался по частоте возникновения серьезных нежелательных явлений на фоне терапии, которая не отличалась от таковой в группе контроля. Нежелательные явления в виде диспепсии описывались авторами исследований, но даже высокие дозы УДХК не вызывали их роста.

В КИ большое внимание уделялось суррогатным маркерам – биохимическим параметрам - изменение динамики активности АСТ и АЛТ, а также показателей холестаза. Так, в исследовании Leushner 2010г. отсутствовала значимая положительная динамика АЛТ, а в исследовании Ratziu 2011г. была зафиксирована нормализация АЛТ в группе терапии по

сравнению с плацебо ($P < 0.0001$). По результатам исследований Lindor 2004г. и Dufour 2006г. отмечена тенденция к положительной динамике показателя АЛТ. В исследованиях Lindor 2004г. и Leushner 2010 г. отсутствовала значимая положительная динамика АСТ. При анализе показателей холестаза Leushner 2010 г., Lindor 2004г. отметили нормализацию показателя на фоне терапии, которая была подтверждена в данной работе ($P < 0,0001$). Те же исследователи не отметили положительного влияния препарата на нормализацию щелочной фосфатазы по сравнению с контрольной группой. Все авторы отметили высокий профиль безопасности препарата, что подтверждено результатами данного мета-анализа и последовательного экспертного анализа. Данная работа подтвердила заключение авторов исследований.

Оценка эффективности использования УДХК по морфологической картине была проведена лишь в 3 исследованиях (Dufour, Leushner, Lindor). Результаты исследования Lindor 2004 не продемонстрировали изменений морфологических критериев воспаления и фиброза, но автор отметил уменьшение стеатоза к концу лечения в обеих группах ($P < 0,0001$). Dufour 2006 также не выявил значимой положительной динамики морфологических критериев воспаления и фиброза на фоне терапии. Исследование Leushner 2010 показало достоверное уменьшение лобулярного воспаления в группе терапии препаратами УДХК ($P = 0.002$), при отсутствии динамики морфологических критериев фиброза и стеатоза. В исследовании Ratziu 2011 морфологическое исследование печени проводилось только в начале исследования, а для повторной оценки через 6 и 12 месяцев терапии автор использовал неинвазивные методы (Fibrotest, Actitest), которые продемонстрировали уменьшение фиброза на фоне лечения УДХК через полгода терапии на 18%, а через год на 10,5 %, а в группе контроля фиксировали дальнейшее прогрессирование фиброзных изменений.

Изученные данные гистологического исследования на фоне терапии препаратами УДХК достоверно не отличались от изменений в контрольной группе, кроме исследования Leushner 2010 г., использовавшего высокие дозы препарата УДХК. Отсутствие доказательства не отрицает возможный противовоспалительный эффект, что согласуется с полученными ранее экспериментальными данными о механизмах положительного воздействия препарата на регуляцию экспрессии HLA-антигенов класса I, продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и реакцию перекисного окисления [189]. Малое количество РКИ, неполное представление данных и небольшое количество участников не позволяют сделать однозначные выводы об эффективности УДХК, для чего необходимы новые плацебо-контролируемые РКИ высокого качества, соответствующие требованиям международных руководств.

Таким образом, использовалась восьмиэтапная процедура проверки результатов мета-анализа: представлялся только самый консервативный результат при 95% ДИ и статистически достоверном p ; анализировались причины существенной статистической неоднородности с

использованием подгруппового и чувствительного анализа; при выборе из множества конечных точек руководствовались первичными заранее определенными конечными точками, дабы не быть увлеченными в сторону полученными результатами; проводилось вычисление требуемых размеров выборки - DARIS (априори необходимое количество участников для мета-анализа, чтобы сделать окончательные выводы) для всех конечных точек с использованием TSA, с пристальным вниманием изучались результаты последовательного анализа. Использовался анализ подгрупп и анализ чувствительности для оценки потенциального риска систематической ошибки; оценивался риск смещения публикации (для ГКС); давалась клиническая оценка статистически значимых результатов обзора.

Проведенная работа открывает возможности использования данной методологии с учетом современных принципов доказательной медицины в оценке метода лечения и выборе оптимальной терапии.

Выводы

1. Предложенный метод мета-анализа с индивидуальными критериями оценки терапии алкогольного гепатита и неалкогольной жировой болезни печени детально характеризует эффективность и безопасность лекарственной терапии алкогольного гепатита и НАЖБП. Для оценки терапии алкогольного гепатита применялись критерии эффективности (выживаемость, качество жизни) и критерии безопасности (частота серьезных нежелательных и побочных эффектов). Для оценки терапии НАЖБП использовались критерии эффективности (выживаемость, качество жизни, динамика гистологической картины) и критерии оценки безопасности (частота серьезных нежелательных и побочных явлений). Оценка уровня достоверности доказательств проведена с использованием шкалы GRADE.

2. По результатам мета-анализа использования ГКС при алкогольном гепатите (15 РКИ - 1861 участник) не получено убедительных данных об эффективности назначения препарата. Назначение терапии ГКС не показало влияния на выживаемость ни через 3 месяца после рандомизации (ОР 0,90; 95% ДИ 0,70–1,15; $n=1861$; $I^2=45\%$ - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов), ни в конце терапии (ОР 0,87; 95% ДИ 0,66–1,15; $n=1824$; $КИ=14$; $I^2=42\%$ - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов), ни через год после рандомизации (ОР 1,03; 95% ДИ 0,91–1,17; $n=1343$; $КИ=3$; $I^2=0$ - отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов). Препарат не продемонстрировал влияния на качество жизни пациентов ни через 3 месяца (СР -0,04 балла; 95% ДИ от -0,11 до 0,03), ни через год после рандомизации (СР 0,00 балла; 95% ДИ от -0,11 до 0,10).

Мета-анализ оценки безопасности ГКС при алкогольном гепатите не выявил увеличения частоты серьезных нежелательных явлений (ОР 1,05; 95% ДИ 0,85–1,29; $n=1861$; $КИ=15$; $I^2=36\%$ - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов) и побочных явлений (ОР 1,04; 95% ДИ 0,86–1,27; $n=1861$; $I^2=42\%$ - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов).

3. При оценке эффективности терапии НАЖБП препаратами УДХК в анализируемых РКИ (4 РКИ – 510 участников) не выявлено летальности. Препарат не показал достоверного влияния на гистологические изменения в ткани печени (РС -0,08; 95% ДИ -0,3 - 0,13; $n=362$; $КИ=3$; $I^2=0\%$ - гетерогенность отсутствует; модель фиксированных эффектов). Мета-анализ оценки безопасности УДХК не выявил увеличения частоты серьезных нежелательных явлений (ОР 1,45, 95% ДИ 0,65 - 3,21; $n=292$; $КИ=2$; $I^2=0\%$ - отсутствие гетерогенности; модель случайных эффектов) и нежелательных явлений (ОР 1,52; 95% ДИ 0,73 - 3,16; $n=510$; $КИ=4$; $I^2=36\%$ - средняя гетерогенность; модель случайных эффектов).

4. Применение модифицированного последовательного анализа для оценки эффективности терапии при алкогольном гепатите показало, что дальнейшие РКИ не изменят

долгосрочный прогноз терапии. При оценке безопасности терапии ГКС наметилась тенденция к повышению частоты осложнений в группе терапии, что требует дальнейшего подтверждения.

Применение модифицированного последовательного экспертного анализа для оценки эффективности терапии при НАЖБП с использованием УДХК не проводилось ввиду отсутствия данных по смертности и сопоставимых данных по гистологическим параметрам. При оценке безопасности терапии НАЖБП доказана безопасность, что не требует дальнейшего подтверждения.

Практические рекомендации

1. Для оценки результатов большого количества РКИ с противоречивыми данными целесообразно применять мета-анализ лекарственных препаратов, что позволяет получить достоверную информацию об их практическом применении.

2. Назначение ГКС пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом возможно для улучшения краткосрочной выживаемости(28 дней) при отсутствии риска развития серьезных нежелательных явлений.

3. Назначение УДХК при НАЖБП возможно при наличии признаков холестаза (ГГТ).

Список сокращений

- АБП – алкогольная болезнь печени
- АЖБП - алкогольная жировая болезнь печени
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспарагинаминотрансфераза
- ВОЗ - Всемирная Организация здравоохранения
- ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГКС - глюкокортикостероиды
- ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома
- ДИ – доверительный интервал
- ДФМ(MDF) – дискриминантная функция Маддрей
- ИФН - интерферон
- КИ – клиническое исследование
- ЛПВП-липопротеины высокой плотности
- ЛПНП- липопротеины низкой плотности
- МНО – международное нормализованное отношение
- НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени
- НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
- ОР – отношение рисков
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- РС – разница средних
- СНЯ - серьезные нежелательные явления
- СРБ – С – реактивный белок
- УДХК – Урсодезоксихолевая Кислота
- ФНО- α (TNFα)- фактор некроза опухолей альфа
- DARIS – скорректированное разнообразие необходимого размера информации (diversity-adjusted required information size)
- FXR - фарнезоидный рецептор X
- RRR – относительное снижение риска
- TSA – последовательный экспертный анализ (Trial Sequential Analysis)

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит. //Клиническая гепатология - 2008- 4 (2)- С.3-10.
2. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н. А., Авксентьева М. В. , Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации// Медицинские технологии: оценка и выбор- 2012- 4- С.10-24.
3. Всемирная Организация Здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире. //Информационные бюллетени ВОЗ, май 2018.<https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. Всемирная Организация Здравоохранения. Доклад «Алкоголь и Здоровье», 2014 год. Global status report on alcohol and health 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf.
5. Всемирная Организация Здравоохранения. Шестьдесят седьмая сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения. Женева, 19-24 мая 2014 г. Резолюции и решения. // http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-EC1/A67_2014_REC1-ru.pdf
6. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание. Под. ред В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М: ГЭОТАР. - Медиа 2011; 480.
7. Глобальные Практические Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации «Неалкогольная Жировая Болезнь Печени и Неалкогольный Стеатогепатит», июнь 2012 год. // www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/nafl-d-nash-russian-2012.pdf
8. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии – 2014 – Т. 24. (4)-С. 32-38.
9. Естественное движение населения в разрезе субъектов РФ за январь-декабрь 2016 года. Госкомстат.// http://www.gks.ru/free_doc/2016/demo/edn12-16.
10. Ивашкин В. Т., Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) // www.rsrls.ru/files/Guidelines-RSLS-NASH-2016-01-03.pff
11. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) // М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009.
12. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М: Издательский дом М-Вести 2005.

13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии - 2016- Т. 2- №26- С.24-42
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2017- Т. 27- №6- С.20-40.
15. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., Максимова Е.В. Сравнение различных схем лечения у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015 — №7 — С. 12–17.
16. Комова А. Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2014- № 5- С. 5-8.
17. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Дичева Д.Т. и др. Алкогольная болезнь печени. // Клиническая Гепатология - 2012 - № 8 (2) – С. 33-40
18. Маевская М.В., М.А. Морозова, В.Т. Ивашкин. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии - 2007 - Т. 17 - № 6 -С. 1-10.
19. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии - 2011- №1- С.4-10.
20. Майер К.П. Гепатиты и последствия гепатита. М.: Гэотар, 2004. с. 720.
21. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В., Никонов Е.Л., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней // Русский медицинский Журнал - 2010- 28: 1742.
22. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр, 2009 г.) // Практическая медицина – 2010 , сентябрь – 5(44)- С.81-101.
23. Терновой С.К., Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В. Применение магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с неалкогольной жировой инфильтрацией печени.// Клиническая медицина - 2015- 93 (6)-С. 62—67.

24. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей.// М., Издательский дом "Гэотар-мед", 2002.
25. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all cause mortality: a meta analysis. // *Curr Aging Sci.*- 2011-4:158–170.
26. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) // *Journal of Hepatology* -2012- Sep; 57(3):675-88.
27. Adam, R., Karam, V., Cailliez, V., O Grady, et al.. Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. // *Transpl Int.*- 2018-31:1293-1317
28. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. // *Gastroenterology* - 2005 - 129:113–121.
29. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. // *J Hepatol.*-2005- 42(1):132–138.
30. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. // *Lancet* – 2007 - 370: 1915- 1922.
31. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis.// *Gastroenterology*– 2008- 135:1176–1184.
32. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double blind, placebo-controlled trial. // *Gastroenterology* - 2000 - 119:1637– 1648
33. Aline de Piano, Débora Estadella, Lila M. Oyama, Eliane B Ribeiro, Ana R Dâmaso and Claudia M da Penha Oller do Nascimento, Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), a Manifestation of the Metabolic Syndrome: New Perspectives on the Nutritional Therapy. // *Endocrinol Metab Synd.* -2014 - 3(3):1-11.
34. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, García E, Michelena J, Cárdenas A, Guevara M, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis.// *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012 - 10: 65-71.
35. Alvarez MA, Cabre E, Lorenzo-Zuniga V, Montoliu S, Planas R, Gassull MA. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*- 2004- 16:1375-80.

36. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM, Steer CJ, Rodrigues CM. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. // *J Lipid Res* - 2009 - 50(9):1721-34.
37. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. // *Postgrad Med J*. - 2019- 95(1129):601-611.
38. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. // *Hepatology* -2007- 45: 846–54.
39. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. // *Lancet* -2016-387:679-690.
40. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Lévy P, Bouillot JL, Basdevant A, Bedossa P, Clément K, Pépin JL. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. // *J Hepatol.* – 2012- 56:225-233.
41. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS, Burden of Liver Diseases in the World// *Journal of Hepatology*- 2019- 70(1): 151-171
42. Atkins D, Briss PA, Eccles M. et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: Pilot study of a new system. // *BMC Health Serv.Res.*- 2005- 5(25).
43. Australian National Health and Medical Research Council (ANHMRC) National Health and Medical Research Council (NHMRC) (1995) Guidelines for the Development and Implementation of Clinical Practice Guidelines, 1st edn, Australian Government Publishing Service, Canberra
44. Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. Part I. *Dig Dis Sci* –1982 - 27:737 -761.
45. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis.// *Br J Cancer* – 2015- 112:580–593.
46. Balmer M, Schmitter K, Dufour JF. The effect of ursodeoxycholic acid (UCDA) in combination with vitamin E on adipokines in patients with NASH. // *J Hepatol.*- 2008- 48(2):337.
47. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence.// *Journal of Clinical Epidemiology*- 2011- 64(4):401-6.
48. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases.// *N Engl JMed*- 1997- 336:1066-71.
49. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD.// *Clin Liver Dis.* -2014- 18: 91–112.
50. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I (2010) Seventy-Five Trials and Eleven Systematic

Reviews a Day: How Will We Ever Keep Up? // *J.PLoS Med* – 2010 - 7(9): e1000326.

51. Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. // *Hepatology* – 2002 -35:868-875.
52. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. // *Hepatology* - 2012- 56:1751–9.
53. Bedossa P. Histological Assessment of NAFLD. // *Dig Dis Sci.*- 2016-61:1348-1355.
54. Bellentani S., Dalle G.R., Suppini A., Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach // *Hepatology*.— 2008.— 47: 746—754.
55. Berlakovich GA, Soliman T, Freundorfer E, Windhager T, Bodingbauer M, Wamser P, et al. Pretransplant screening of sobriety with carbohydrate-deficient transferrin in patients suffering from alcoholic cirrhosis. // *Transpl Int*- 2004- 17: 617- 621
56. Bertot L. C., Adams L. A. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. // *International Journal of Molecular Sciences* – 2016- 17(5), 774: 1-12.
57. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. // - 2006 Jun- 3(6):318-28.
58. Bhalla K, Hwang BJ, Dewi RE, Twaddel W, Goloubeva OG, Wong KK, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis. // *Cancer Prev Res (Phila)* – 2012- 5:544–552.
59. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. // *JAMA* 2007- 297: 842–857.
60. Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, Phillips MM, Fessel JM, Conn HO. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. // *Digestive Diseases* – 1977 - 22(6):477-84.
61. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of Etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. // *Gastroenterology* - 2008 - 135:1953-1960.
62. Bonder A, Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2014- 16(2):372-43.
63. Bories P, Guedj JY, Mirouze D, Yousfi A, Michel H. Prednisolone treatment of alcoholic hepatitis: forty-five patients [Traitement de l'hepatite alcoolique aigue par la prednisolone. Quarante-cinq malades]. // *La Presse Medicale*- 1987- 16:769-72.
64. Borowsky SA, Strome S, Lott E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics. // *Gastroenterology* - 1981 - 80 : 1405 – 9 .
65. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-

molecular basis of a pleiotropic molecule. // *Am J Clin Nutr.* -2002 Nov- 76(5):1151S-7S.

66. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk.// *Int J Cardiol.* – 2013- 167: 1109-1117.

67. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. // *Journal of Clinical Epidemiology* – 2008 - 61:763-9.

68. Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive-Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. // *International Journal of Epidemiology* – 2009 - 38(1):287-98.

69. Bruha R., Dvorak K., Petrtyl J. Alcoholic liver disease.// *World J Hepatol* – 2012 - 4 (3): 81-90.

70. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings.// *Hepatology*- 2011- 53(3):810–820.

71. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions.// *Am.J. Gastroenterol.* - 1999 Sep- 94(9):2467-74.

72. Brunt PW, Kew MC, Scheuer PJ et al. Studies in alcoholic liver disease in Britain. Clinical and pathological patterns related to natural history. // *Gut* - 1974 - 15: 52 – 8 .

73. Burt AD, Lackner C, Tiniakos DG. Diagnosis and Assessment of NAFLD: Definitions and Histopathological Classification.// *Semin Liver Dis.*- 2015 - 35:207-220.

74. Burza MA, Molinaro A, Attilia ML, Rotondo C, Attilia F, Ceccanti M, Ferri F, et al. PNPLA3 I148M (rs738409) genetic variant and age at onset of at-risk alcohol consumption are independent risk factors for alcoholic cirrhosis.// *Liver Int.* - 2014- 34: 514-20.

75. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). // *Metabolism*- 2016- 65:1038-1048.

76. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D, Davidson BR, Thiele M, Gluud LL, Gurusamy KS (2017). Pharmacological interventions for alcoholic liver disease (alcohol-related liver disease): an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(3), [CD011646]. DOI: 10.1002/14651858.CD011646.pub2

77. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abdad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernades Banares F, et al. Effects of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial.// *Gastroenterology* – 1990 - 98:715–720

78. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, et al. Shortand long-term outcome of severe

alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. //Hepatology – 2000- 32: 36–42.

79. Campra JL, Hamlin EM Jr, Kirshbaum RJ, Olivier M, Redeker AG, Reynolds TB. Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial// Annals of Internal Medicine – 1973 - 79(5):625-31.

80. Canadian Task Force on Preventive Health Care.The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. // Can Med Assoc J. -1979-121:1193-1254.

81. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete?// Cleve Clin J Med.- 2010-77(8):519-27.

82. Carithers RL, McClain C. Alcoholic liver disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Feldman: Sleisinger & Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier - 2010: chap 84.

83. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. // Annals of Internal Medicine – 1989 - 110:685-90.

84. Ceryak S, Bouscarel B, Fromm H. Comparative binding of bile acids to serum lipoproteins and albumin. // J Lipid Res – 1993 - 34 (10): 1661—1674.

85. Chalasani N, Guo X, Loomba R, Goodarzi MO, Haritunians T, Kwon S, Cui J, Taylor KD, Wilson L, Cummings OW. Genome-wide association study identifies variants associated with histologic features of nonalcoholic Fatty liver disease. //Gastroenterology- 2010-139:1567-1576.

86. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J. E., Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison S.A., Brunt E.M, Sanyal A.J. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases//Hepatology -2018- 67(1): 846–54.

87. Chalmers I. The Cochrane Collaboration: Preparing, Maintaining, and Disseminating Systematic Reviews of the Effects of Health Care. // Annals of the New York Academy of Sciences- 1993- 703: 156-165. doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb26345.

88. Cheung O, Kapoor A, Puri P, Sistrun S, Luketic VA, Sargeant CC, Contos MJ, Shiffman ML, Stravitz RT, Sterling RK, Sanyal AJ.The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome.// Hepatology - 2007 Oct - 46(4):1091-1100.

89. Cicek B, Koksak A, Oguz D, et al. Ursodeoxycholic acid and gemfibrozil in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. // J Hepatol. – 2004 - 40(1):169–170.doi: 10.1016/S0168-8278(04)90578-8.

90. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. // Gut – 1995 -37(1):113-8

91. Christensen E, Glud C. Glucocorticosteroids are not effective in alcoholic hepatitis. //American Journal of Gastroenterology – 1999- 94(10)(3065):66.
92. Clarke M, Chalmers I. Reflections on the history of systematic reviews //BMJ Evidence-Based Medicine – 2018- 23:121-122.
93. Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Effect of prednisone on the survival of patients with cirrhosis of the liver. A report from the Copenhagen Study Group for Liver Diseases. // Lancet- 1969-1(586):119-140.
94. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P. Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries.// J. Stud. Alcohol. – 1997-58: 486-494.
95. Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. // J. Magn. Reson. Imag. – 2008- 28 (4): 937—45.
96. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. //Keio J Med – 1999- 48:184-188.
97. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Luce MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases// Hepatology - 2020- 71(1): 306-333.
98. Cruz RD, Mappala HT. The efficacy of ursodeoxycholic acid, probiotics vs. diet and exercise in the treatment of nafld: an open-labelled prospective randomized trial. // J.Gastroenterol Hepatol.-2012 - 27(Suppl 5):223.
99. Cui J, Ang B, Haufe W, et al . Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2015- 41: 1271–80.
100. Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease.// J.Hepatol.- 2014- 60: 167–174.
101. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz Lopez C, et al. Long term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial.// Ann. Intern. Med. -2016 - 165:305–315.
102. Dajani et al. EPL in the management of primary NAFLD and NAFLD associated with comorbid disease // Hepatol .Int. – 2013 – 7 (1): - S108.
103. Dang K, Hirode G, Singal AK, Sundaram V, Wong RJ. Alcoholic Liver Disease Epidemiology in the United States: A Retrospective Analysis of 3 US Databases. // Am. J. Gastroenterol.- 2020-115(1):96-104. doi:10.14309/ajg.0000000000000380).

104. Danzinger RG, Hofmann AF, Schoenfield LJ, Thistle JL. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. // *N. Engl. J. Med.* – 1972 - 286 (1): 1—8.
105. Daures J-P, Peray P, Bories P, Blanc P, Yousfi A, Michel H, et al. Steroid therapy in acute alcoholic hepatitis: a pooled estimate based on published randomized controlled trials [Place de la corticothérapie dans le traitement des hépatites alcooliques aiguës. Résultats d'une méta-analyse].// *Gastroenterologie Clinique et Biologique* - 1991 - 51:223-8.
106. Davidson CS. Alcoholic hepatitis.// *N. Engl. J. Med.* -1971- 284:1378.
107. De BK, Mandal SK, Sau D, Mani S, Chatterjee S, Mondal SS, et al. Pentoxifylline plus prednisolone versus pentoxifylline only for severe alcoholic hepatitis: a randomised controlled clinical trial.// *Annals of Medical and Health Sciences Research* – 2014- 4(5):810-6.
108. DeMets DL. Methods for combining randomized clinical trials: strengths and limitations. // *Statistics in Medicine*- 1987 - 6(3):341-50.
109. Depew W, Boyer T, Omata M, Redeker A, Reynolds T. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. // *Gastroenterology* – 1980- 78(3):524-9.
110. Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. // *Controlled Clinical Trials* – 1986 - 7(3):177-88.
111. Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbé KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. // *J. Clin. Epidemiol.* -1992 Mar- 45(3):255-65.
112. Dhanda A, Collins P. Infection is common in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids but not associated with poor outcome. // *Journal of Hepatology* – 2016 – 64(213): 424.
113. Diane A, Pierce WD, Kelly SE, et al. Mechanisms of Comorbidities Associated With the Metabolic Syndrome: Insights from the JCR: LA-cp Corpulent Rat Strain.// *Front. Nutr.* -2016- 3:44.
114. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. // *Lancet* – 2017 - 390(10092):415-423.
115. Dominguez M, Miquel R, Colmenero J, Moreno M, García- Pagán J-C, Bosch J, Arroyo V, et al. Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis.// *Gastroenterology* - 2009- 136: 1639-50.
116. Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG et al. A New Scoring System for Prognostic Stratification of Patients With Alcoholic Hepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – 103:2747–56.
117. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis.// *Clin.*

Gastroenterol. Hepatol. – 2006- 4:1537–1543.

118. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. // *Hepatology*- 2005 - 41:353-358.

119. Dvorak K, Stritesky J, Petrtyl J, et al. Use of non-invasive parameters of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice-an exploratory case control study. // *PLoS One* – 2014- 9(10):e111551.

120. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. // *Journal of Hepatology* - 2012 - 57: 399–420.

121. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease// *Journal of Hepatology* - 2018 - 69: 154–181.

122. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G.; Kechagias, S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes.// *Hepatology* - 2006- 44: 865–873.

123. El-serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. // *Gastroenterology*- 2004- 126: 460–468.

124. Ersöz G, Günşar F, Karasu Z, et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2005 - 16(3):124–128.

125. Estadella D, da Penha Oller do Nascimento CM, Oyama LM, Ribeiro EB, Dâmaso AR, et al. Lipotoxicity: effects of dietary saturated and transfatty acids. // *Mediators Inflamm.* - 2013:137579.

126. European Association for the Study of the Liver (EASL) , European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO).EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. // *J. Hepatol.* – 2016- 64(6):1388-1402.

127. Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. // *J Hepatology* - 2005 Sep- 43(3):508-14.

128. Feinberg J, Nielsen EE, Korang SK, Halberg Engell K, Nielsen MS, Zhang K, et al. Nutrition support in hospitalised adults at nutritional risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD011598. DOI: 10.1002/14651858.CD011598.pub2.

129. Feldstein AE, Gores GJ. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis.// *Front Bioscience* – 2005- 10: 3093-9.

130. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M. et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. // *Eur J Radiol.* – 2012. - № 81 (11).

131. Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumptner C, Pojer C, Zenz R, Lammert F, Stieger B, Meier PJ, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid

feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver. // *Gastroenterology*- 2001- 121: 170–183.

132. Fisher RA. On the interpretation of X^2 from contingency tables, and the calculation of P. // *Journal of the Royal Statistical Society* – 1922 -85(1):87-94.

133. Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McA- voy NC, Fisher NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. // *Gut* – 2005- 54: 1174-1182.

134. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. 3. Histological changes. // *Gastroenterology*- 1972- 63:1026-1035

135. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. // *Gastroenterology* – 2011- 141: 1572-85.

136. Gao B, Seki E, Brenner DA, Friedman S, Cohen JI, Nagy L, Szabo G, et al. Innate immunity in alcoholic liver disease. // *Am.J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2011 - 300: 516-525.

137. Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. // *Gastroenterology* – 2012-142:505–512, e501.

138. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, Adeyi O, et al. Predictors of De Novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. // *Liver Transpl.* – 2019 - 25:56-67.

139. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. // *World J. Gastroenterol.* -2009 Feb 28- 15(8):942-54.

140. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Birerdinc A, Stepanova M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2012-36: 772–781.

141. Gill R, Zieve L, Logan G. Severe alcoholic hepatitis improved by combined treatment with prednisolone, testosterone and an amino acid supplement. // *Hepatology (Baltimore, Md.)* -1984 - 4:2894.

142. Glud C, Brok J, Gong Y, Koretz RL. Hepatology may have problems with putative surrogate outcome measures. // *J Hepatol* -2007- 46(4):734-42.

143. Goldis A, Matei R, Vernic C, Strain R. Treatment of acute alcoholic hepatitis with glucocorticosteroids-prognostic factors. Steatohepatitis (NASH and ASH). // In: *Falk Symposium 121-Vol. 123. Den Haag (Netherlands), 2000:25.*

144. Goyal NP, Schwimmer JB. The Progression and Natural History of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. // *Clin .Liver Dis.* – 2016- 20:325-338.

145. GRADEpro (tech.cochrane.org/revman/otherresources/gradepr)
146. Guide To Clinical Preventive Services; An Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions Report of the U.S. Preventive Services Task Force; Williams & Wilkins, 10/01/1989
147. Gugiu PC, Gugiu MR. A critical appraisal of standard guidelines for grading levels of evidence. // Eval Health Prof. - 2010 - 33(3):233-255. doi:10.1177/0163278710373980
148. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. // BMJ – 2008 - 336:924-926
149. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. // Journal of Clinical Epidemiology – 2011 - 64(4):383-94.
150. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes.// Journal of Clinical Epidemiology- 2013-66(2):151-7.
151. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. //Journal of Clinical Epidemiology – 2011- 64(4):395-400.
152. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision.// Journal of Clinical Epidemiology- 2011- 64(12):1283-93.
153. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency. // Journal of Clinical Epidemiology – 2011- 64(12):1294-302.
154. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. // Journal of Clinical Epidemiology -2011 - 64(12):1303-10.
155. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence - publication bias.// Journal of Clinical Epidemiology – 2011- 64(12):1277-82.
156. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes.// Journal of Clinical Epidemiology – 2013- 66(2):158-72.
157. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. //Journal of Clinical Epidemiology – 2011- 64(12):1311-6.

158. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence - study limitations (risk of bias). //Journal of Clinical Epidemiology – 2011- 64(4):407-15.
159. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. //Journal of Clinical Epidemiology- 2013- 66(2):173-83.
160. Hamabe A, Uto H, Imamura Y, Kusano K, Mawatari S, Kumagai K, Kure T, Tamai T, Moriuchi A, Sakiyama T. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period.// J. Gastroenterol. – 2011- 46:769-778.
161. Harbord RM, Egger M, Sterne JAC. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. //Statistics in Medicine – 2006- 25(20):3443-57.
162. Harmon RC, Tiniakos DG, Argo CK. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. //Expert Rev.Gastroenterol.Hepatol. – 2011- 5:189–200.
163. Harrison SA, Brunt EM, Fecht WJ, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized prospective trial. //Hepatology-2009- 49:80–86.
164. Haslam DW, James WP. Obesity // Lancet -2005- 366:1197-209.
165. Hayashi T, Saitoh S, Fukuzawa K, et al. Noninvasive Assessment of Advanced Fibrosis Based on Hepatic Volume in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease.// Gut and Liver - 2017- 11(5):674-683.
166. Heba ER, Desai A, Zand KA, Hamilton G, Wolfson T, Schlein AN, et al. Accuracy and the effect of possible subject based confounders of magnitude based MRI for estimating hepatic proton density fat fraction in adults, using MR spectroscopy as reference.// J.Magn.Reson.Imaging. -2016- 43:398–406.
167. Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. // Annals of Internal Medicine – 1971 - 74(3):311-21.
168. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2nd Edition. Chichester (UK): JohnWiley&Sons, 2019.
169. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis.// Statistics in Medicine – 2002- 21(11):1539-58
170. Hirabara S.M., GorjJo R., Vinolo M.A., Rodrigues A.C.,Nachbar R.T., Curi R. Molecular Targets Related to Inflammation and Insulin Resistance and Potential Interventions//J. Biomed. Biotechnol. – 2012: 1-16.
171. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K. et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial// Clin.

Gastroenterol.Hepatol. - 2016 Aug – 15(1): 96-102.

172. Hozo I, Mise S, Rumboldt Z, Bagatin J, Tonkic A. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with the cholestatic form of alcoholic liver cirrhosis. // *Gastroenterology International* – 1997 - 10:137-9.

173. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. // *Annals of Internal Medicine*- 1990- 113(4):299-307.

174. International Conference on Harmonisation Expert Working Group. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice CFR & ICH Guidelines. Vol. 1. Philadelphia (PA): Barnett International/PAREXEL, 1997.

175. Jakobsen J, Wetterslev J, Winkel P, Lange T, Gluud C. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods.// *BMC Medical Research Methodology* – 2014- 14:120.

176. Jeong JY, Sohn JH, Son BK, Paik CH, Kim SH, Han DS, Jeong YC, et al. Comparison of model for end-stage liver disease score with discriminant function and child-Turcotte-Pugh scores for predicting short-term mortality in Korean patients with alcoholic hepatitis.// *Korean J.Gastroenterol.* – 2007 - 49: 93-9.

177. Ji G, Fan JG, Chen JJ, et al. Effectiveness of Danning Tablet in patients with non-alcoholic fatty liver of damp-heat syndrome type:a multicenter randomized controlled trial. // *Zhong Xi Yi Jie He XueBao* - 2008 - 6(2):128–133. doi: 10.3736/jcim20080205.

178. Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. // *Clin.Liver Dis.* – 2016 - 20:225-243.

179. Karkeni E, Bonnet L, Marcotorchino J, Tourniaire F, Astier J, Ye J, Landrier JF. Vitamin D limits inflammation-linked microRNA expression in adipocytes in vitro and in vivo: A new mechanism for the regulation of inflammation by vitamin D.// *Epigenetics* - 2017- 5(0).

180. Karlas T, Petroff D, Garnov N, Böhm S, Tenckhoff H, Wittekind C, Wiese M, Schiefke I, Linder N, Schaudinn A, Busse H, Kahn T, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M, Keim V. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy.// *JPloS one* - 2014 Mar- 9(3):e91987.

181. Kars M, Yang L, Gregor MF, Mohammed BS, Pietka TA, Finck BN, et al. Tauroursodeoxycholic acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women.// *Diabetes* – 2010- 59:1899–1905.

182. Kauffman RP, Baker TE, Baker V, Kauffman MM, Castracane VD. Endocrine factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: do

androgens play a role? //Gynecol.Endocrinol. -2010-26:39-46.

183. Khan A, Tansel A, White DL, Kayani WT, Bano S, Lindsay J, et al. Efficacy of psychosocial interventions in inducing and maintaining alcohol abstinence in patients with chronic liver disease: a systematic review. // Clin.Gastroenterol.Hepatol. – 2016- 14: 191- 202.

184. Khatib MN, Gaidhane S, Gaidhane AM, Simkhada P, Zahiruddin QS. Ghrelin O Acyl Transferase (GOAT) as a Novel Metabolic Regulatory Enzyme. //J.Clin.Diagn.Res. – 2015 - 9:LE01-LE05.

185. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. // Annals of Internal Medicine - 2001 - 135(11):982-9

186. Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT).// JAMA 2011- 306:1549–1556.

187. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. // Can.J.Gastroenterol. -2003-17(12):713–718.

188. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease//Therapeutic advances in gastroenterology - 2012 May- 5(3):199-207.

189. Ko WK, Lee SH, Kim SJ, et al. Anti-inflammatory effects of ursodeoxycholic acid by lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses in RAW 264.7 macrophages. //PLoS One- 2017- 12(6):e0180673.

190. Kramer H, Pickhardt PJ, Kliewer MA, Hernando D, Chen GH, Zagzebski JA, et al. Accuracy of LIVER fat quantification with advanced CT, MRI, and ultrasound techniques: prospective comparison with MR spectroscopy. //Am. J. Roentgenol. – 2017 - 208:92–100

191. Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial.// World J. Gastroenterol. – 2009- 15:1613–1619.

192. Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis // J.Clin. Gastroenterol. – 2004- 38: 453-459.

193. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Hagenbuch B, Meier PJ. Hepatic transport of bile salts// Semin. Liver Dis. – 2000- 20:273- 292.

194. Kuntz E, Kuntz H-D. Hepatology textbook and atlas // Springer Medizin Verlag Heidelberg - 2002: 534-564.

195. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient

- elastography and plasma cytokeratin-18 fragments.// *Aliment. Pharmacol. Ther.*- 2014- 39:254–269.
196. Lam B, Younossi ZM. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease.// *Therap. Adv. Gastroenterol.* - 2010 Mar- 3(2):121-37
197. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study.// *Hepatology*- 1996- 23:1464–1467.
198. Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. // *Gastroenterology* – 2010- 138:1755–1762
199. Lee S, Kim S, Hwang S, Cherrington NJ, Ryu DY. Dysregulated expression of proteins associated with ER stress, autophagy and apoptosis in tissues from nonalcoholic fatty liver disease. // *Oncotarget* – 2017 - 8(38), 63370–63381.
200. Lee SH, Cheon GJ, Kim HS, et al. [Comparison on the efficacy and safety of biphenyl dimethyl dicarboxylate and ursodeoxycholic acid in patients with abnormal alanine aminotransferase: multicenter, double-blinded, randomized, active-controlled clinical trial. (In Korean).] // *Korean J. Gastroenterol.* – 2014 - 64(1):31–39. doi: 10.4166/kjg.2014.64.1.31.
201. Lee YM, Sutedja DS, Wai CT, Dan YY, Aung MO, Zhou L, Cheng CL, Wee A, Lim SG .A randomized controlled pilot study of Pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH)// *Hepatol.Int.* -2008 Jun- 2(2):196-201.
202. Lee Y-S, Kim HJ, Kim JH, Yoo YJ, Kim TS, Kang SH, et al. Systematic review: steroid, pentoxifylline or combined therapy for acute alcoholic hepatitis. // *Hepatology International* - 2016- 10(1):424.
203. Leibel WK. Quantitative aspects of drinking in alcoholic liver cirrhosis. In: Khanna JM, Israel Y, and Kalant H, eds. *Alcoholic Liver Pathology*. Volume Toronto. Toronto: Alcoholism and Drug Addiction Research Foundation of Ontario- 1975:118.
204. Lesesne HR, Bozyski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. // *Gastroenterology* - 1978 - 74(2 Pt 1):169-73.
205. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J, Kurtz W, Hubner K. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study// *Dig.Dis.Sci.*- 1985- 30 (7): 642—649.
206. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, Zeuzem S, Hein J, Berg T, NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. // *Hepatology* – 2010- 52 (2): 472—479.

207. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta analysis. //Biomed.Rep.- 2013- 1:57–64.
208. Li Z, Agellon LB, Allen TM, Umeda M, Jewell L, Mason A, Vance DE .The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis. //Cell Metab. - 2006 May- 3(5):321-31.
209. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. //Hepatology (Baltimore, Md.) – 2004- 39(3):770-8.
210. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Grieco A, Machado MV, Miele L. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. //Dig.Liver.Dis. -2015 - 47:997-1006.
211. Loomba R, Sirlin CB, Ang B, et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). //Hepatology– 2015- 61(4):1239-50.
212. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, et al. Corticosteroids reduce risk of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with pentoxifylline or placebo—a meta-analysis of individual data from controlled trials. // Gastroenterology- 2018- 155:458–468.
213. Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China.// World J. Gastroenterol.- 2004 - 10:2423- 2426.
214. Luca A, Garcia- Pagan JC, Bosch J et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis //Gastroenterology- 1997 - 112: 1284 – 9.
215. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.// Mayo Clinic Proceedings -1980- 55(7):434–438.
216. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: MR000033. DOI: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.
217. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. //Liver Int. –2018-38(1): 2– 6.
218. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. // J. Hepatology - 2013- 58:1007–1019.
219. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. //Gastroenterology- 1978- 75:193-199.
220. Maev IV, Samsonov AA, Lazebnik LB, Golovanova EV, Pavlov CS, Vovk EI, Ratziu V, Starostin KM. A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From

Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. // *Adv.Ther.* - 2020 Nov - 37(11):4627-4640.

221. Makino I, Tanaka H. From a choleric to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament.// *J.Gastroenterol. Hepatol.* - 1998 Jun- 13(6):659-64.

222. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. // *Semin. Liver Dis.* - 2004- 24:217-232.

223. Marcellin, P, Kutala, BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. // *Liver Int.* 2018 - 38(S. 1): 2– 6.

224. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome.// *Hepatology*- 2003- 37:917–23.

225. Marschall HU, Wagner M, Zollner G, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of fatty liver disease and dyslipidemia in morbidly obese patients. // *Dig.Dis.*- 2011- 29(1):117–118.

226. Masanori Murakami, Naoko Une, Maiko Nishizawa, Sayaka Suzuki, Hideki Ito, Toshiyuki Horiuchi.// Incretin secretion stimulated by ursodeoxycholic acid in healthy subjects. // *Springerplus.* – 2013- 2: 20.

227. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone.// *Gastroenterology* -1996-110:1847- 1853.

228. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. // *Gastroenterology* - 2009- 137:532-540.

229. Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nahon P, Diaz E, Carbonell N, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: results of the Corpentox trial. // *Hepatology*- 2011- 54:391.

230. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, Anty R, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. // *JAMA* - 2013- 310: 1033-41.

231. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data.// *Gut* – 2011- 60(2):255-60.

232. Mato JM, Camara J, et al. SAME in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *J.Hepatol.* - 1999 - Jun; 30 (6): 1081-9.

233. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. // *Gastroenterology*-1999- 116(6):1413–1419.

234. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. // *J. Hepatol.* - 2015 – 62: 1148–1155.
235. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. // *New England Journal of Medicine* – 1984- 311(23):1464-70.
236. Mendenhall CL, Goldberg S. Risk factors and therapy in alcoholic hepatitis (AH)//*Gastroenterology* – 1977- 72(5):1100.
237. Méndez-Sánchez N, González V, Chávez-Tapia N, et al. Weightreduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholicfatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. // *Ann.Hepatol.* – 2004 - 3(3):108–112.
238. Metrakos P, Nilsson T. Non-alcoholic fatty liver disease-a chronic disease of the 21st century // *The Journal of Biomedical Research*- 2017- 0(0): 1–9.
239. Agreement Between Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Measurements and Pathologist-assigned Steatosis Grades of Liver Biopsies from Adults with Nonalcoholic Steatohepatitis.// *Gastroenterology* - 2017 -153(3): 753-761
240. Ming LJ, Yin AC. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid // *Nat.Prod.Commun.* – 2013– 8(3): 415-18.
241. Mitra P, Zheng X, Czech MP. RNAi-base analysis of CAP, Cbl, and CrkII function in the regulation of GLUT4 by insulin. // *J. Biol. Chem.*- 2004 – 279: 37431–37435 .
242. Mohanty SR, Troy TN, Huo D, O’Brien BL, Jensen DM, Hart J. Influence of ethnicity on histological differences in non-alcoholic fatty liver disease. // *J Hepatol.* – 2009- 50:797-804.
243. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? // *Lancet*- 1998-352(9128):609-13.
244. Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, et al. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. // *Hepatology*- 2004- 39:826-834.
245. Moon A. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis.// *Clinical Gastroenterology and Hepatology*- 2019 :1-16
246. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. // *J.Hepatol.*- 2010- 53:1117–1122.
247. Morgan RL, Thayer KA, Bero L, Bruce N, Falck-Ytter Y, Ghersi D, Schünemann H J. (2016). GRADE: Assessing the quality of evidence in environmental and occupational health. // *Environment international* - 92-93: 611–616.

248. Morris JM, Forrest EH. Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* – 2005 - 17:759-62.
249. Motamed N, Miresmail SJ, Rabiee B, Keyvani H, Farahani B, Maadi M, Zamani F. Optimal cutoff points for HOMA-IR and QUICKI in the diagnosis of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A population based study// *Journal of diabetes and its complications* - 2016 Mar- 30(2):269-74.
250. Movsisyan A, Dennis J, Rehfuess E, Grant S, Montgomery P. Rating the quality of a body of evidence on the effectiveness of health and social interventions: A systematic review and mapping of evidence domains. // *Res.Syn.Meth.* -2018- 9: 224– 242.
251. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, et al. Efficacy and safety of the farnesoid x receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. // *Gastroenterology* – 2013 - 145(3):574–582.
252. Mueller M, Thorell A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity.// *J.Hepatol.*-2015- 62(6):1398–1404.
253. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. // *World J.Gastroenterol* -2010- 16:966–972.
254. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid.// *Evid Based Med*- 2016- 21(4): 125–127.
255. Mustafa RA, Santesso N, Brozek J, Akl EA, Walter SD, Norman G, et al. The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses.// *Journal of Clinical Epidemiology* – 2013- 66(7):736-42.
256. Naganuma A, Hoshino T, Ogashiwa T, Hayashi E, Uehara S, Miyamae N, et al. Pilot study of granulocytapheresis and leukocytapheresis for the treatment of severe alcoholic hepatitis. // *Hepatology International*- 2014- 8(1):8.
257. Naveau S, Cassard-Doulicier AM, Njike-Nakseu M, Bouchet-Delbos L, Barri-Ova N, Boujedidi H, Dauvois B, Balian A, Maitre S, Prevot S, Dagher I, Agostini H, Grangeot-Keros L, Emilie D, Perlemuter G. Harmful effect of adipose tissue on liver lesions in patients with alcoholic liver disease // *J. Hepatol.* - 2010 – Jun- 52(6): 895-902.
258. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis.// *Hepatol.*- 2004- 39:1390-1397.
259. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. // *Hepatol.*- 1997- 25:108- 111.

260. Neuman M, Angulo P, Malkiewicz I, Jorgensen R, Shear N, Dickson ER, et al. Tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis. // *J.Gastroenterol.Hepatol.* – 2002- 17:196–202.
261. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. // *Hepatology*- 2003-37:1202-1219.
262. Neuschwander-Tetri, B.A., Loomba, R., Sanyal, A.J., Lavine, J.E., Van Natta, M.L., Abdelmalek, M.F. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. // *Lancet* – 2015 - 385: 956–965.
263. Nguyen-Khac E, Saint-Leger P, Tramier B, Coevoet H, Capron D, Dupas JL. Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by Fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. // *Alcohol.Clin.Exp.Res.*- 2010- 34:1146–1153
264. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. // *N.Engl.J.Med.*– 2011- 365:1781–1789.
265. Niemela O. Biomarkers in alcoholism // *Clin.Chim.Acta.* - 2007 - 377 : 39 – 49.
266. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TCA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. // *Hepatology*– 2013- 58:1930–1940.
267. Nyblom H, Berggren U, Balldin J et al. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking . // *Alcohol* - 2004 -39: 336 – 9.
268. OCEBM Levels of Evidence Working Group «The Oxford 2011 Levels of Evidence». Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Available from: <http://www.cebm.net/ocebmllevels-of-evidence>
269. Oh B, Choi W, Park SB, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. // *Int.J. Clin.Pract.* –2016- 70(4):302–311.
270. Oliveira C, Cotrim H, Cristina A, et al. Combination of long term N-Acetylcysteine and Ursodeoxycholic Acid in NASH: a multicentre randomised control trial. // *J.Hepatol.* -2017- 66(1):152–153.
271. O’Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ, and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. AASLD Practice Guidelines. Alcoholic Liver Disease. // *Hepatology*-2010- 51(1):307-328.
272. Ortiz-Lopez C., Lomonaco, R., Orsak, B., Finch, J., Chang, Z., Kochunov, V.G. et

al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). //Diabetes Care – 2012 - 35: 873–878.

273. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. // Science – 2006- 313:1137–1140.

274. Ozturk ZA, Kadayifci A .Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease.// World J. Hepatol.- 2014 Apr 27- 6(4):199-206.

275. Papagianni M, Sofogianni A, Tziomalos K Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. // World J. Hepatol.- 2015 Apr - 7(4):638-48.

276. Papastergiou V, Tsochatzis EA, Pieri G, Thalassinos E, Dhar A, Bruno S, Karatapanis S, et al. Nine scoring models for short- term mortality in alcoholic hepatitis: cross-validation in a biopsy- proven cohort.// Aliment.Pharmacol.Ther. - 2014- 39: 721-32.

277. Pares A, Caballeria J, Bruguera M et al. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage // J.Hepatol. -1986 - 2: 33 – 42.

278. Parikh P, Ingle M, Patel J, et al. An open-label randomized control study to compare the efficacy of vitamin E versus ursodeoxycholic acid in nondiabetic and noncirrhotic Indian NAFLD patients.//Saudi J. Gastroenterol. -2016-22(3):192–197.

279. Park H, Shima T, Yamaguchi K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease.// J.Gastroenterol- 2011- 46:101–107.

280. Parker R, Aithal GP, Becker U, et al. Natural history of histologically proven alcohol-related liver disease: a systematic review.// J.Hepatol .– 2019 - 71:586–593.

281. Pavlides M, Banerjee R, Tunnicliffe EM, Kelly C, Collier J, Wang LM, Fleming KA, Cobbold JF, Robson MD, Neubauer S, Barnes E.Multiparametric magnetic resonance imaging for the assessment of non-alcoholic fatty liver disease severity.// Liver International - 2017 Jul- 37(7):1065-1073.

282. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1 (1):CD010542. Published 2015 Jan 22. doi:10.1002/14651858.CD010542.pub2

283. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes.// Diabetes- 2005-54:603–608.

284. Phillips M, Curtis H, Portmann B, et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—a randomised clinical trial.// J Hepatol- 2006- 44:784–790.

285. Popescu AM. Pilot study of a new treatment in NAFLD/NASH,interfering intestinal microbiota and bile acids resorption andmetabolism.// J.Hepatol. - 2015 - 62 (2):713.

286. Porter HP, Simon FR, Pope CE II, Volwiler W, Fenster LF. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. //New England Journal of Medicine – 1971-284(24):1350-5.
287. Poupon R., Chretien Y., Poupon R.E., Ballet F., Calmus Y., Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis?// Lancet – 1987- 1 (8537): 834—836.
288. Poynard T, Ramond MJ, Rueff B, Mathurin P, Chaput JC, Benhamou JP. Corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis in patients without encephalopathy. A meta-analysis of the randomized trials (RCTs) including French trials.// Hepatology (Baltimore, Md.)- 1991-14:234A.
289. Rambaldi A, Iaquinto G, Gluud C. Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease: a Cochrane review.// Am.J.Gastroenterol. - 2002; 97: 1674-81.
290. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis - a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. // Alimentary Pharmacology & Therapeutics – 2008- 27(12):1167-78.
291. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. //New England Journal of Medicine- 1992- 326(8):507-12.
292. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Rang and Dale's pharmacology. //London: Elsevier Churchill Livingstone; 2007.
293. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference.// J.Hepatol. -2010- 53: 372–384.
294. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial.// Hepatology- 2010- 51:445–453.
295. Ratziu V, De Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. //Journal of Hepatology- 2011- 54(5):1011-1019.
296. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders.// Lancet - 2009- 373:2223–2233.
297. Rehm, J., Taylor, B., Mohapatra, S., Irving, H., Baliunas, D., Patra, J. et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. //Drug Alcohol Rev. -2010 - 29: 437445.

298. Rehm J, Gmel Sr GE, Gmel G, Hasan OSM, Imtiaz S, Popova S, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease-an update. *Addiction* 2017-112:968–1001.
299. Revman 5.0. [Computer program] <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5/revman-5-download> .
300. Reynolds TB, Benhamou JP, Blake J, Naccarato R, Orrego H. Treatment of acute alcoholic hepatitis. // *Gastroenterology International*- 1989- 2(4):208-16.
301. Richardet JP, Dehoux M, Mal F, Roulot D, Labadie H, Pol S, et al. Influence of corticosteroids (CS) on plasma cytokines concentrations in patients with severe alcoholic hepatitis (HA): results of a randomized study.// *Journal of Hepatology* – 1993- 18:S75.
302. Rubin RA, Kowalski TE, Khandelwal M, Malet PF. Ursodiol for hepatobiliary disorders.// *Ann.Intern.Med.* – 1994- 121:207-218.
303. Rücker G, Schwarzer G, Carpenter J. Arcsine test for publication bias in meta-analyses with binary outcomes. // *Statistics in Medicine* -2008-27:746-63.
304. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 , Issue 3 . Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub2 .
305. Rustogi R, Horowitz J, Harmath C, Wang Y, Chalian H, Ganger DR, Chen ZE, Bolster BD, Shah S, Miller FH. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis.// *J.Magn. Reson. Imaging.* – 2012- 35:1356–1364.
306. Ryden M, Dicker A, Van Harmelen V, Hauner H, Brunnberg M, Perbeck L, Lonnqvist F, Arner P. Mapping of early signaling events in tumor necrosis factor- α -mediated lipolysis in human fat cells.// *J. Biol. Chem.*- 2002- 277(2):1085-1091.
307. Ryu S, Suh BS, Chang Y, Kwon MJ, Yun KE, Jung HS, Kim CW, Kim BK, Kim YJ, Choi Y, Ahn J, Cho YK, Kim KH, Ahn Y, Park HY, Chung EC, Shin H, Cho J .Menopausal stages and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged women.// *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2015 Jul- 190:65-70.
308. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. // *Gastroenterology* – 2002- 123:745–750.
309. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. // *BMJ.* – 1996- 312(7023):71–72.
310. Sakhuja P. Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from nonalcoholic steatohepatitis? // *World Gastroenterol.* - 2014-20:16474-16479.
311. Salman AAA, Aboelfadl SAE, Heagzy MAE. New Era for Usage of Serum Liver Enzymes as A Promising Horizon for the Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. // *Open*

Access Macedonian Journal of Medical Sciences. -2016- 4(3):348-352. doi:10.3889/oamjms.2016.092.

312. Santos VN, Lanzoni VP, Szejnfeld J, et al. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. //Braz J Med Biol Res. – 2003- 36(6):723–729. doi: 10.1590/s0100-879x2003000600007.

313. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. // N.Engl.J.Med.- 2010 - 362:1675–1685.

314. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. // Endocr.Rev.- 2000- 21(1): 55–89.

315. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. //Semin. Liver Dis. - 2015-35:221-235.

316. Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. // Alcohol Clin. Exp. Res. -2001- 25:40– 45.

317. Savović J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, Pildal J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. // Health Technology Assessment – 2012-16(35):1-82.

318. Sayiner M, Otgonsuren M, Cable R, Younossi I, Afendy M, Golabi P, et al. Variables associated with inpatient and outpatient resource utilization among Medicare beneficiaries with nonalcoholic fatty liver disease with or without cirrhosis. // J.Clin. Gastroenterol. - 2017- 51:254–260.

319. Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Winkel P. Alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis. Clinical significance and effect of long-term prednisone treatment. //Scandinavian Journal of Gastroenterology – 1976 - 11:305-316.

320. Schulz KF, Chalmers I, Hayes, R, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment in controlled trials. //JAMA – 1995- 273:408-419.

321. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. //BMJ - 2010 - 341: 5702.

322. Sersté T, Njimi H, Degré D, Deltenre P, Schreiber J, Lepida A, Trépo E, et al. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis. //Liver Int. – 2015- 35: 1974-82.

323. 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.

324. Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, Makopour H, Iber FL. A controlled trial of 6-methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. With a note on published results in encephalopathic

patients. //American Journal of Gastroenterology- 1978- 69(4):443-9.

325. Schünemann 2013; Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A (editors). The GRADE Working Group. GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations. Available from gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html Updated October 2013.

326. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath P, Shah V. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. //American Journal of Gastroenterology- February 2018 –113(2):175-194.

327. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, Beg MS, Marrero JA, Gopal P, Waljee AK. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. //Am.J. Gastroenterol. – 2014- 109:325-334.

328. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. //Clin.Gastroenterol.Hepatol. - 2015- 13:643–654.

329. Singh S, Murad MH, Chandar AK, Bongiorno CM, Singal AK, Atkinson SR, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network meta-analysis. //Gastroenterology- 2015- 149: 958- 970.

330. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, Bhalla A, Sharma N, Sharma R. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. //Am.J.Gastroenterol. -2014- 109: 1417-1423.

331. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Vasilieva L, Archimandritis AJ. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. //World J. Gastroenterol. – 2006- 12: 4020-4025.

332. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1in hepatic venous blood.// J. Hepatol. – 2001- 35:582-9.

333. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study.// J. Hepatol. -2002- 37:448-455.

334. Spahr L, Chalandon Y, Terraz S, Kindler V, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with decompensated alcoholic liver disease: a randomized controlled trial.// PLoS One -2013-8:e53719.

335. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis.// J. Hepatol.- 2005-42: 700-706.

336. Staufer K, Andresen H, Vettorazzi E, Tobias N, Nashan B, Sterneck M. Urinary ethyl

glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. //Hepatology -2011- 54: 1640- 1649.

337. Stewart SH, Koch DG, Willner IR, Anton RF, Reuben A. Validation of blood phosphatidylethanol as an alcohol consumption biomarker in patients with chronic liver disease. // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2014- 38: 1706- 1711.

338. Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. //Alcohol Clin. Exp. Res.- 2001-25:1181- 1187.

339. Student. The probable error of a mean. //Biometrika- 1908- 6(1):1-25.

340. Szabo G. IL-1 Receptor Antagonist in Combination with Pentoxifylline and Zinc for Severe Alcoholic Hepatitis: A Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. //Hepatology - 68: 1444A-1471A.

341. Taïeb J, Mathurin P, Elbim C, et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids.// J.Hepatol.- 2000- 32:579-86.

342. Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, Lebeau B, Poupon R, Serfaty L. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. //Hepatology- 2005- 41:1290-1296.

343. Tao Guo ,Lei Chang ,Yusha Xiao,Quanyan Liu .S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis//Plos One- March 16, 2015-10(3): e0122124.

344. Tarao K., Fujiyama S. Ohkawa S., Miyakawa K., Tamai S., Hirokawa S., Masaki T., Tanaka K. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis.// Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. – 2005- 14 (1): 164—169.

345. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. //Lancet – 1995- 346:987-990.

346. Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis.// Gut- 1982- 23(1):75-9.

347. Thorlund K, Anema A, Mills E. Interpreting meta-analysis according to the adequacy of sample size. An example using isoniazid chemoprophylaxis for tuberculosis in purified protein derivative negative HIV-infected individuals. //Clinical Epidemiology – 2010- 2:57-66.

348. Thorlund K, Engstrøm J, Wetterslev J, Brok J, Imberger G, Gluud C. User manual for trial sequential analysis (TSA) [2011]. ctu.dk/tsa/files/tsa_manual.pdf.

349. Thursz M, Forrest E, Roderick P, Day C, Austin A, O'grady J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis (STOPAH): a 2 X 2 factorial randomised controlled trial.// Health Technology Assessment -2015- 19(102).

350. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis//New England Journal of Medicine -2015-372(17):1619-28.
351. Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10th ed. 2015: 2616.
352. Troisi G, Crisciotti F, Gianturco V, et al. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. //Clin. Ter. -2013-164(3):203–207.
353. TSA - Trial Sequential Analysis [Computer program]. Version 0.9 Beta. Copenhagen: Copenhagen Trial Unit, 2011. www.ctu.dk/tsa/downloads.aspx.
354. Tygstrup N, Christensen E, Juhl E. Randomised clinical trials in hepatology [Randomisierte klinische Therapiestudien in der Hepatologie]. //Internist -1979 -20:565-70.
355. Valenti L, Romeo S .Editorial: new insights into the relationship between the intestine and non-alcoholic fatty liver-is "fatty gut" involved in disease progression? Editorial: new insights into the relationship between the intestine and non-alcoholic fatty liver-is "fatty gut" involved in disease progression?//Alimentary pharmacology & therapeutics - 2017 Aug-46(3):377-378.
356. Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, Rinella ME .Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial//Ann.Hepatol. - 2011 - 10(3):277-286.
357. Veldt BJ, Laine F, Guillygomarch A et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing . //J. Hepatol. - 2002 - 36 : 93 – 8.
358. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults.// Aliment. Pharmacol. Ther.- 2011- 34: 274–285.
359. Vilar Gomez E, Martinez Perez Y, Calzadilla Bertot L, Torres Gonzalez A, Gra OramasB, Gonzalez Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis.// Gastroenterology-2015-149(2):367–378.
360. Vincze A, Patty I, Jávör T, Pár A. Clinical evidence of hepatoprotection induced by ursodeoxycholic acid. // Acta physiologica Hungarica- 1992- 80(1-4):369-74.
361. Virstyuk N, Deltsova O, Geraschenko S, Kovalchuk L. Effects of ursodeoxycholic acid and pioglitazone long therapy on hepatocytes changes in NASH patients. //J Hepatol.-2015-62 (2):730.
362. Wang J-H, Batey R-G, George J. Role of ethanol in the regulation of hepatic stellate cell function.// World J. Gastroenterol. – 2006- 12: 6926-32.
363. Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure.//J. Stud. Alcohol.- 1998- 59:122-124.

364. Wells R. Prednisolone and testosterone propionate in cirrhosis of the liver. A controlled trial. // *Lancet*- 1960 Dec – 31 2(7166):1416-9.
365. Wen H., Gris D., Lei Y., Jha S., Zhang L., Huang M.T., Brickey W.J. Ting J.P. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. // *Nat. Immunol.* – 2011- 12(5):408–415.
366. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Estimating required information size by quantifying diversity in a random-effects meta-analysis. // *BMC Medical Research Methodology* – 2009- 9:86.
367. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. // *Journal of Clinical Epidemiology* -2008- 61(1):64-75.
368. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007339. DOI: 10.1002/14651858.CD007339.pub2. www.cochranelibrary.
369. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. // *Am.J. Gastroenterol.* – 2001- 96:2957–2961.
370. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. // *Gastroenterology*- 2015- 148(54): 555- 562.
371. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman GD, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. // *BMJ (Clinical Research Ed.)*- 2008-336:601.
372. Yin M, Ikejima K, Wheeler M. et al. Estrogen is involved in early alcohol-induced liver injury in rat enteral feeding model // *Hepatology* - 2000 -31:117-123.
373. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. // *Radiology* – 2010 - 256: 640-647.
374. Yoon YH, Yi HY. Surveillance report #75: Liver Cirrhosis Mortality in the United States, 1970-2003. // Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2006.
375. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. // *Hepatology* – 2016 - 64:73–84.
376. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. // *Medicine* -2012-91: 319–327.

377. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver related mortality. //Hepatology - 2011- 53:1874–1882.
378. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazoswky E, et al. A double-blind randomized placebo controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. //Clin.Gastroenterol. Hepatol.- 2006- 4:639–644.
379. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012- 97(7):2347-53.
380. Zobair M. Younossi, Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, Yousef Fazel, Linda Henry, Mark Wymer. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. // Hepatology- July 2016- 64(1):73–8.