

Принципы диагностики и лечения алкоголь-индуцированного фиброза печени

Д.В. Гарбузенко, <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>, garb@inbox.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Связанные со злоупотреблением алкоголем заболевания печени являются одной из ведущих причин смерти во всем мире прежде всего вследствие осложнений цирроза печени (ЦП). Раннее выявление алкоголь-индуцированного фиброза печени (ФП) представляет собой сложную задачу, поскольку нередко алкогольная болезнь печени (АБП) клинически проявляет себя лишь на поздних стадиях. Учитывая, что страдают ей далеко не все алкоголики, широкое применение биопсии печени для верификации диагноза не целесообразно. Несмотря на разнообразие предложенных неинвазивных методов оценки тяжести ФП у пациентов с АБП, ни один из них не имеет достаточной валидации и поэтому не может быть рекомендован для широкой клинической практики. При этом наиболее хорошо изученная транзитная эластография из-за неоптимальной специфичности оказалась эффективной только для исключения клинически значимого ФП или ЦП. Единственным проверенным подходом к лечению АБП служит стойкое и полное воздержание от алкоголя. Если принципы ведения пациентов с тяжелыми формами острого гепатита остаются неизменными с 1970-х гг. и основаны главным образом на использовании кортикостероидов, то утвержденные клиническими рекомендациями схемы антифибротической терапии АБП в настоящее время отсутствуют. Вместе с тем современные достижения в понимании патофизиологических механизмов этого заболевания послужили толчком к разработке путей решения проблемы. В частности, обеспечение эубиоза кишечника может быть важной целью профилактики и лечения алкоголь-индуцированного ФП. Для подтверждения этой и других гипотез, связанных с антифибротической терапией АБП, и принятия их в качестве стандарта оказания медицинской помощи необходимы рандомизированные контролируемые мультицентровые исследования с участием большого числа пациентов.

Ключевые слова: цирроз печени, диагностика, сывороточные биомаркеры, транзитная эластография, антифибротическая терапия, микробиом кишечника, трансплантация фекальной микробиоты

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Принципы диагностики и лечения алкоголь-индуцированного фиброза печени. *Медицинский совет.* 2022;16(7):104–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-104-114>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Principles of diagnosis and treatment of alcohol-induced liver fibrosis

Dmitry V. Garbuzenko, <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>, garb@inbox.ru

South Ural State Medical University; 64, Vоровskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Alcohol-related liver diseases are one of the leading causes of death worldwide, primarily due to complications of liver cirrhosis (LC). Early detection of alcohol-induced liver fibrosis (LF) is a difficult task, since often alcoholic liver disease (ALD) is clinically manifested only at late stages. Given that not all alcoholic suffer from ALD, the widespread use of liver biopsy to verify the diagnosis is not advisable. Despite the variety of proposed non-invasive methods for assessing the severity of LF in patients with ALD, none of them has sufficient validation and therefore cannot be recommended for widespread use in clinical practice. The most well-studied transient elastography, due to its suboptimal specificity, can be effectively used only to exclude clinically significant LF or LC. The only proven approach to treat ALD is persistent and total alcohol abstinence. While the therapeutic options for patients with severe forms of acute hepatitis remain unchanged since the 70s of the last century and are based mainly on the use of corticosteroids, currently, there are no approaches to antifibrotic therapy of ALD approved by the guidelines. At the same time, modern achievements in understanding the pathophysiological mechanisms of this disease have served as an impetus for the development of ways to solve the problem. In particular, providing intestinal eubiosis may be an important goal for the prevention and treatment of alcohol-induced LF. Randomized controlled multicenter trials involving a large number of patients are needed to confirm this and other hypotheses related to antifibrotic therapy of ALD and to accept them as a standard of medical care.

Keywords: liver cirrhosis, diagnosis, serum biomarkers, transient elastography, antifibrotic therapy, intestinal microbiome, fecal microbiota transplantation

For citation: Garbuzenko D.V. Principles of diagnosis and treatment of alcohol-induced liver fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):104–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-104-114>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Более 2,4 млрд человек, или около трети населения Земли, употребляют алкоголь, при этом связанные с ним заболевания печени являются одной из 30 основных причин смерти. В 2010 г. смертность во всем мире от вызванного алкоголем цирроза печени (ЦП) составила 7,2 случая на 100 000 населения (4,6 у женщин и 9,7 у мужчин) [1]. В настоящее время он занимает второе место среди наиболее распространенных показаний для трансплантации печени и был причиной до 40% всех первичных трансплантаций печени в Европе и до 25% – в Соединенных Штатах [2].

ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬ-ИНДУЦИРОВАННОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Алкогольная болезнь печени (АБП) – клинико-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем (> 60 г этанола в сутки), – от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящих к последовательному развитию фиброза печени (ФП), ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Оцененные посредством биопсии печени гистологические признаки АБП варьируют в зависимости от тяжести заболевания и не всегда патогномичны. Среди них самым ранним и наиболее часто встречающимся является макровезикулярный стеатоз. При алкогольном гепатите могут встречаться баллонная дистрофия гепатоцитов, нередко содержащих окруженные нейтрофилами аморфные эозинофильные включения – т. н. тельца Мэллори – Денка, полиморфноядерная инфильтрация, фиброз, внутриклеточный холестаза и билирубиностаза, а также мегамитохондрии. Вдобавок возможны пенящая дегенерация гепатоцитов и острый склерозирующий гиалиновый некроз печени [4]. Следует отметить, что для АБП прежде всего характерен перипортальный фиброз, хотя сообщалось и о его паттернах в перипортальных областях. Воспаление и фиброз могут затрагивать печеночные вены (флебосклероз), терминальные печеночные венулы и прилегающую к ним паренхиму (перивенулярный фиброз, тяжелая форма которого называется склерозирующим гиалиновым некрозом) [5]. Прогрессирование перипортального фиброза и распространение его главным образом в виде септ приводит к формированию микронодулярного, а иногда смешанного ЦП [6].

Для прогнозирования краткосрочной (90-дневной) смертности J. Altamirano et al. [7] предложили гистологическую шкалу алкогольного гепатита (табл. 1). Вместе с тем исследования показали, что выполненная до начала лечения биопсия печени редко изменяет диагноз у пациентов, соответствующим строгим клиническим критериям алкогольного гепатита. К тому же при определении прогноза гистологическая шкала алкогольного гепатита была аналогична клиническим показателям [8]. Таким образом, все пациенты с подозрением на АБП в биопсии печени обычно не нуждаются, а, учитывая инвазивность процеду-

● **Таблица 1.** Гистологическая шкала алкогольного гепатита
● **Table 1.** Alcoholic hepatitis histologic score

Гистологический признак	Баллы
Стадия фиброза печени:	
• Нет фиброза или портальный фиброз	0
• Экспансивный фиброз	0
• Мостовидный фиброз или цирроз печени	+3
Билирубиностаз:	
• Нет	0
• Только гепатоцеллюлярный	0
• Канальцевый или протоковый	+1
• Канальцевый или протоковый + гепатоцеллюлярный	+2
Полиморфноядерная инфильтрация:	
• Нет/Незначительная	+2
• Тяжелая	0
Мегамитохондрии:	
• Нет	+2
• Есть	0

Примечание. Алкогольный гепатит при сумме баллов 0–3 оценивается как незначительный; 4–5 – промежуточный; 6–9 – тяжелый.

ры, необходимо тщательно взвесить характерные для нее риски и сопоставить их с клинической пользой и терапевтическими последствиями [9].

Биопсия печени может применяться с целью верификации диагноза АБП, определения стадии и прогноза заболевания, а также для исключения альтернативных или дополнительных факторов повреждения печени. Следует отметить, что лишь около 20% пациентов с наличием в анамнезе связанных с алкоголем нарушений и аномальными функциональными пробами печени имеют сопутствующую АБП. По этой причине в гайдлайнах Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) указывается на целесообразность биопсии печени в рамках клинических испытаний фазы 2 и ее выполнение должно быть рассмотрено в более масштабных клинических испытаниях фазы 3 в случае неубедительных результатов неинвазивных тестов или при любом подозрении на конкурирующее заболевание печени [10].

В соответствии с рекомендациями Российского общества по изучению печени (РОПП), основными показаниями к биопсии печени при АБП служат:

- алкогольный гепатит тяжелого течения, когда существует необходимость в специфической терапии (кортикостероиды);
- предположение о каких-либо дополнительных вызывающих поражение печени этиологических факторах (помимо алкоголя);
- проведение клинических исследований [11].

Поскольку ФП является неблагоприятным событием естественного течения АБП, для его диагностики предложены различные неинвазивные тесты. Один из них заключается в изучении связанных с фиброзом сывороточных биомаркеров, другие позволяют физически оценить жесткость печени [12].

Различают прямые и косвенные сывороточные биомаркеры ФП. Первые отражают активность фиброгенного/фибринолитического процессов в печени, но не позволяют установить стадию ФП. Зачастую они являются

дорогостоящими лабораторными исследованиями и являются результатом экстраполяции фиброгенных механизмов в клиническую практику. Косвенные биомаркеры представляют собой стандартные лабораторные тесты, интегрированные в многопараметрические панели. Они дают возможность определить стадию ФП и, как правило, включают общие клинико-биохимические показатели (например, ферменты, белки, факторы свертывания крови и др.), которые в большинстве своем не отражают метаболизм внеклеточного матрикса или изменения фиброгенных клеток. Их патобиохимическая связь с фиброгенезом является косвенной, если вообще имеет место [13].

Наиболее изученным и достаточно эффективным прямым сывороточным биомаркером ФП при АБП является гиалуроновая кислота (гиалуронан). Как компонент внеклеточного матрикса она вырабатывается звездчатыми клетками печени и представляет собой анионный сульфированный гликозаминогликан [14]. Определенный A. Gallorini et al. [15] верхний предел нормального сывороточного уровня гиалуроновой кислоты составил 98 мкг/л. В то же время пороговые значения для выраженного ФП у одних авторов оказались ≥ 50 нг/мл, у других – 126,4 нг/мл [16].

Систематический обзор, включающий 15 исследований, показал, что сывороточный уровень гиалуроновой кислоты с высокой точностью позволяет дифференцировать лиц с выраженным ФП/ЦП (AUROC 0,79, 95% ДИ: 0,69–0,93) [17]. Когда пороговые значения гиалуроновой кислоты превышали 100 мкг/л, этот тест обладал наибольшей специфичностью и чувствительностью (89% и 87% соответственно) при диагностике ЦП алкогольного генеза по сравнению с другими этиологическими факторами заболевания [18]. Основанный на обследовании 146 пациентов с АБП многофакторный анализ показал, что гиалуроновая кислота и ПТИ являются лучшими предикторами выраженного ФП с диагностической точностью 91,1% и 89,7% соответственно и отрицательной корреляцией между этими тестами ($r = -0,86$, $P < 0,0001$) [19].

В когорте из 221 больных АБП значения гиалуроновой кислоты различались только между продвинутой (METAVIR $\geq F2$) и начальной (METAVIR F0–2) стадиями ФП, тогда как показатели FibroTest – на разных стадиях ФП, исключая METAVIR F0–1. Кроме того, если при $\geq F2$ AUROC для гиалуроновой кислоты и FibroTest составляла 0,79 и 0,84 соответственно, то для диагностики ЦП соответствующая AUROC была 0,93 и 0,95 соответственно [20].

В многоцентровом клиническом исследовании с участием пациентов с АБП уровни всех оцененных прямых сывороточных биомаркеров, за исключением коллагена VI типа, статистически значимо коррелировали со стадией ФП. При этом тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), N-концевой пропептид проколлагена III типа (ПИИНП) и гиалуроновая кислота с поправкой на возраст оказались наиболее многообещающими прогностическими факторами. Вместе с тем низкая диагностическая точность (AUROC 0,68, 0,67 и 0,69 соответственно) существенно ограничивает их практическое применение [21].

Связь сывороточного биомаркера синтеза коллагена III типа PRO-C3 со стадией ФП и степенью некровоспаления печени различной этиологии в настоящее время хорошо установлена [22]. В недавнем проспективном контролируемом исследовании с участием 426 злоупотребляющих алкоголем пациентов, перенесших биопсию, было проведено сравнение эффективности биомаркера PRO-C3, основанного на нем алгоритма ADAPT (включающего возраст, наличие сахарного диабета, PRO-C3 и количество тромбоцитов), и некоторых непатентованных косвенных сывороточных биомаркеров в диагностике продвинутой стадии ФП (METAVIR $\geq F2$). Биомаркер PRO-C3 обладал хорошей точностью с AUROC 0,85 (95% ДИ: 0,79–0,90), индекс Forns превосходил все изученные непатентованные косвенные сывороточные биомаркеры с AUROC 0,83 (95% ДИ: 0,78–0,89), а наилучшие результаты показал алгоритм ADAPT как по сравнению с PRO-C3, так и с индексом Forns с AUROC 0,88 (95% ДИ: 0,83–0,93) [23].

Тест ELF™ (Enhanced Liver Fibrosis Test) представляет собой панель, включающую возраст пациента (в дальнейшем был исключен) и три прямых биомаркера: гиалуроновую кислоту, ПИИНП и ТИМП-1. Он был разработан группой европейских ученых под руководством профессора W. Rosenberg. Авторы показали, что чувствительность теста ELF™ в определении тяжелого ФП и ЦП (METAVIR F3–4) составляет 90%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 92% с AUROC – 0,804 (95% ДИ: 0,758–0,851) [24]. В дальнейшем отмечалась его экономическая эффективность по сравнению с однократной биопсией печени для тестирования ФП, в т. ч. при АБП [25], хорошая корреляция с уровнем аминотрансфераз, выраженностью некровоспаления [26] и тяжестью ФП [27]. Например, пороговые значения теста ELF™ $< 7,7$ баллов свидетельствовали об отсутствии либо легком ФП (METAVIR F1); 7,7–9,87 баллов – об умеренном ФП (METAVIR F2); $> 9,8$ баллов – о выраженном ФП (METAVIR F3) и $\geq 11,3$ баллов – о ЦП (METAVIR F4). Тем не менее, учитывая, что на результаты теста ELF™ могут влиять различные факторы, например возраст пациента, рекомендуется трактовать их с учетом конкретной клинической ситуации [28].

Высокая диагностическая точность теста ELF™ с AUROC 0,92 (95% ДИ: 0,89–0,96) отмечалась у страдающих АБП при определении выраженного ФП (METAVIR F3), которая была сопоставима с косвенным сывороточным биомаркером FibroTest (AUROC 0,90; $P = 0,209$). Его наличие позволяло исключить значения теста ELF™ $< 10,5$ и FibroTest $< 0,58$ [29].

FibroTest является одним из самых популярных неинвазивных методов оценки ФП. Он рассчитывается по результатам математической обработки комбинации пяти сывороточных биомаркеров, включая α -2-макроглобулин, апо-липопротеин А1, гаптоглобин, γ -глутамилтрансферазу (ГТТ) и билирубин. Алгоритм вычислений защищен патентом. Полученные значения FibroTest соотносят с выраженностью морфологических признаков в соответствии с критериями, предложенными для шкал оценки ФП (табл. 2).

Было показано, что диагностическая точность алгоритма FibroTest для смежных промежуточных стадий ФП

● **Таблица 2.** Интерпретация результатов FibroTest
 ● **Table 2.** Interpretation of FibroTest results

Значения FibroTest	Стадии фиброза печени		
	Шкала METAVIR	Шкала Knodell	Шкала Ishak
0,75–1,00	F4	F4	F6
0,73–0,74	F3-4	F3-4	F5
0,59–0,72	F3	F3	F4
0,49–0,58	F2	F1-3	F3
0,32–0,48	F1-2	F1-3	F2-3
0,28–0,31	F1	F1	F2
0,22–0,27	F0-1	F0-1	F1
0,00–0,21	F0	F0	F0

(METAVIR F2 против F1 (AUROC 0,66; 95% ДИ: 0,63–0,68, n = 2055)) практически не отличалась от смежных крайних стадий ФП (METAVIR F3 против F4 (AUROC 0,69; 95% ДИ: 0,65–0,72, n = 817) или METAVIR F1 против F0 (AUROC 0,62; 95% ДИ: 0,59–0,65, n = 1788)) [30].

Первым косвенным сывороточным биомаркером для выявления ФП/ЦП у алкоголиков был индекс PGA, который включает три теста: протромбиновое время (P), ГГТ (G) и аполипопротеин A1 (A). В зависимости от степени отклонения от нормы каждый из них оценивается в баллах от 0 до 4 и, соответственно, значения индекса PGA могут варьировать от 0 до 12. При количестве баллов ≤ 2 ЦП можно исключить, а вероятность нормальной или малоизмененной печени составляет 83%. Наоборот, когда значения индекса PGA ≥ 9 , риск ЦП достигает 86% [31].

Впоследствии в индекс PGA был включен α -2 макроглобулин (индекс PGAA). Эта комбинация была протестирована в когорте из 525 пациентов с АБП. Она показала лучшие результаты, чем PGA, в обнаружении выраженного ФП (METAVIR F3) или ЦП (METAVIR F4), что было достигнуто в 70% и 65% случаев соответственно (P < 0,001). Пороговыми значениями PGAA для исключения или определения наличия ЦП были ≤ 3 и ≥ 9 соответственно. Более того, пороговые значения 7, выбранные для верификации ЦП у бессимптомных пациентов, имели чувствительность 89% и специфичность 79%, что предполагает потенциальную возможность использования индекса PGAA для его ранней диагностики [32].

Изначально предложенный С.Т. Wai et al. [33] для пациентов с хроническим гепатитом С индекс APRI является одним из самых простых косвенных сывороточных биомаркеров ФП любой этиологии. Он рассчитывается по формуле:

Индекс APRI = (АСТ / верхний предел АСТ) \times 100 / количество тромбоцитов (10^9 /л).

В когортном исследовании, включающем 507 пациентов с АБП, была показана низкая чувствительность и специфичность пороговых значений индекса APRI > 1,5 для диагностики клинически значимого ФП (METAVIR > F2) (13,2% и 77,6% соответственно), а пороговые значения 2 – для верификации ЦП (METAVIR F4) (16,9% и 86,4% соответственно) [34].

Разработанный в 2002 г. X. Forns et al. [35] индекс (индекс Forns), который включает возраст пациента и три рутинных лабораторных теста: количество тромбоцитов, сывороточный уровень холестерина и ГГТ, рассчитывается по формуле:

Индекс Forns = 7,811 – 3,131 \times ln (количество тромбоцитов, 10^9 /л) + 0,781 \times ln (ГГТ) + 3,467 \times ln (возраст, лет) – 0,014 \times (холестерин, мг/дл).

Индекс Forns может быть использован для идентификации пациентов с легким (METAVIR F0–1), умеренным (METAVIR F2) и тяжелым ФП (METAVIR F3), а также ЦП (METAVIR F4), но он менее точен при дифференциальной диагностике умеренного ФП (METAVIR F2) и ЦП (METAVIR F4).

В исследовании, включающем 218 пациентов с АБП, мультивариантный анализ показал, что индексы APRI и Forns, а также шкала FIB-4 имели значительно худшие результаты по сравнению с популярными запатентованными тестами (FibroTest, FibrometerA и Hepacore) (P < 0,01) в выявлении выраженного ФП (METAVIR F3) и ЦП (METAVIR F4) с AUROC 0,59 (95% ДИ: 0,51–0,67) и 0,67 (95% ДИ: 0,59–0,75) соответственно для индекса APRI, с AUROC 0,38 (95% ДИ: 0,30–0,46) и 0,38 (95% ДИ: 0,27–0,47) соответственно для индекса Forns и с AUROC 0,70 (95% ДИ: 0,62–0,76) и 0,80 (95% ДИ: 0,72–0,86) соответственно для шкалы FIB-4 [36].

Среди визуализационных методов оценки жесткости печени у пациентов с АБП обычно применяется ультразвуковая эластография, которая бывает двух типов – компрессионная эластография, также известная как эластография в режиме реального времени, и эластография сдвиговой волной (SWE, от англ. shear wave elastography). К методикам SWE относятся транзистентная эластография, точечная эластография сдвиговой волной (pSWE) или эластография с применением форсированного импульса акустической радиации (ARFI), а также двухмерная эластография сдвиговой волной или эластография сдвиговой волной в режиме реального времени (2D-SWE). При этом если при транзистентной эластографии визуализация не предусмотрена, то технологии pSWE (ARFI) и 2D-SWE объединяют эластографию с изображением [37].

Транзистентная эластография (Fibroscan; Echosens, Paris, France) была первым ультразвуковым эластографическим методом для оценки жесткости печени путем измерения скорости создаваемых механическим толчком упругих сдвиговых волн в ее паренхиме. Первоначально она была апробирована для оценки ФП у пациентов с хронической HCV-инфекцией, а в настоящее время широко применяется при хронических заболеваниях печени другой этиологии без существенных различий в пороговых значениях. Исследования показали, что транзистентная эластография является высокочувствительным методом, позволяющим дифференцировать отсутствие ФП от его наличия и умеренный от выраженного ФП/ЦП (METAVIR F2/3/4), однако плохо отличает легкий от умеренного ФП (METAVIR F0-1/2). В руководстве, выпущенном Европейской федерацией ассоциаций ультразвука в медицине и биологии (EFSUMB), отмечается, что ее пороговые значения, превышающие 6,8–7,6 кПа, с высокой вероятностью сви-

детельствуют о клинически значимом ФП (METAVIR \geq F2), а диапазон 11,0–13,6 кПа указывает на цирротическую стадию заболевания (METAVIR F4) [38].

Кокрановский метаанализ, включающий пять ретроспективных и девять проспективных когортных исследований с участием 834 пациентов с АБП, выявил широкий диапазон полученных результатов, что не позволило точно установить оптимальные пороговые значения транзитной эластографии для разных стадий ФП. Было представлено только одно исследование (103 участника) с информацией о легком ФП (METAVIR F1), где с чувствительностью 0,83 (95% ДИ: 0,74–0,90) и специфичностью 0,88 (95% ДИ: 0,47–1,00) пороговые значения были 5,9 кПа. Суммарная чувствительность и специфичность для умеренного ФП (METAVIR F2) (семь исследований с участием 338 участников и пороговыми значениями около 7,5 кПа (диапазон от 7,00 до 7,8 кПа)) составили 0,94 и 0,89 соответственно, при отношении правдоподобия положительного и отрицательного результатов 8,2 и 0,07 соответственно. В 10 исследованиях с участием 760 пациентов с выраженным ФП (METAVIR F3) из-за широкого диапазона пороговых значений (от 8,0 до 17,0 кПа) была применена модель иерархической сводной рабочей характеристики приемника (HSROC) с оценкой суммарной кривой ROC (SROC). Чувствительность 10 исследований варьировала от 72% до 100%, а специфичность – от 59% до 89%. После дополнительного анализа восьми исследований с участием 564 пациентов при пороговых значениях 9,5 кПа (диапазон от 8,0 до 11,0 кПа) суммарная чувствительность и специфичность составили 0,92 и 0,70 соответственно, при отношении правдоподобия положительного и отрицательного результатов 3,1 и 0,11 соответственно. Для ЦП (METAVIR F4) был проведен анализ HSROC с оценкой SROC, который показал, что при изменении порогового значения наблюдается широкий разброс специфичности и небольшой разброс чувствительности. При дополнительной оценке семи исследований с участием 330 пациентов, где наиболее часто использовались пороговые значения 12,5 кПа, суммарная чувствительность и специфичность составили 0,95 и 0,71 соответственно, при отношении правдоподобия положительного и отрицательного результатов 3,3 и 0,07 соответственно. Результаты этого метаанализа продемонстрировали хорошие возможности транзитной эластографии в диагностике клинически значимого ФП (METAVIR $>$ F2) и ЦП (METAVIR F4) у пациентов с АБП, что позволяет уменьшить потребность в биопсии печени [39].

Важно помнить, что на показатели жесткости печени у алкоголиков существенное влияние оказывает сопутствующий стеатогепатит [40], а также повышенные сывороточные уровни билирубина ($>$ 100 мкмоль/л) и аминотрансфераз ($>$ 500 МЕ/л) [41]. Вдобавок модифицирующим обстоятельством может быть сам факт недавнего употребления алкоголя [42].

Многоцентровое проспективное исследование с участием 217 злоупотребляющих алкоголем пациентов, имеющих высокий уровень сывороточных аминотрансфераз, выявило взаимосвязь значений транзитной эластогра-

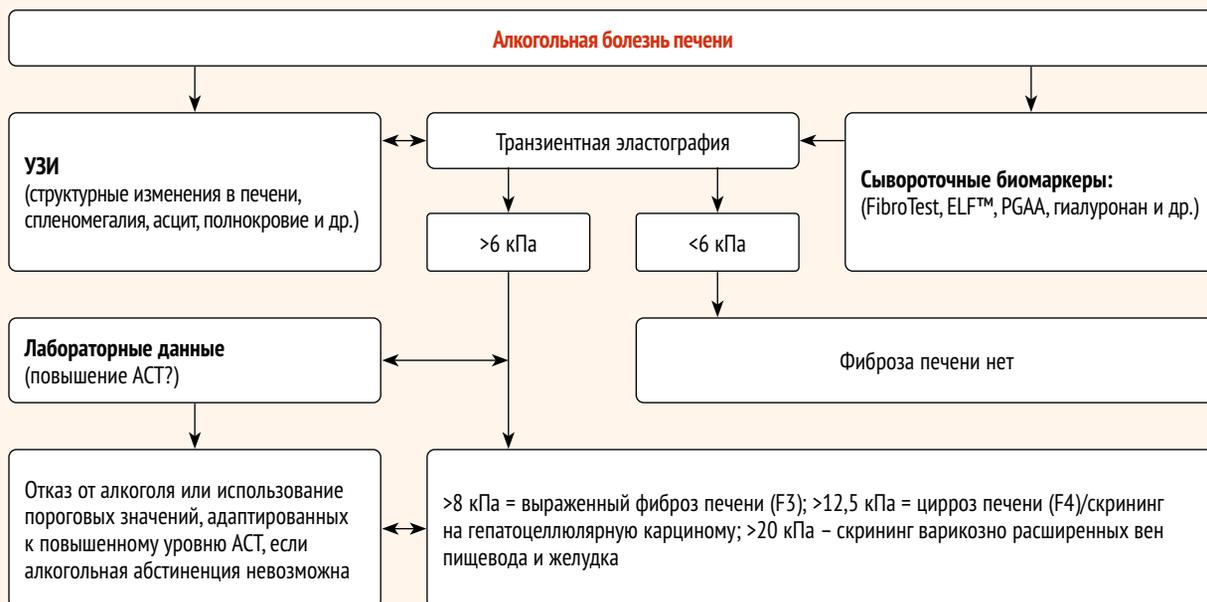
фии со стадией ФП ($r = 0,73$; $P < 0,0001$) и выраженностью стеатоза печени ($r = 0,19$; $P < 0,01$), которые оказались выше при наличии алкогольного гепатита ($P < 0,0001$). Многофакторный анализ показал, что стадия ФП и алкогольный гепатит были единственными коррелирующими с жесткостью печени параметрами. При диагностике выраженного ФП (METAVIR \geq F3) AUROC для транзитной эластографии, Fibrotest, индекса PGAA, комбинаций транзитная эластография/Fibrotest и транзитная эластография/индекс PGAA составляла 0,90; 0,85; 0,83; 0,91 и 0,90 соответственно, а ЦП – 0,93; 0,88; 0,89; 0,94 и 0,95 соответственно [43].

Было установлено, что при АБП транзитная эластография превосходит сывороточные биомаркеры, в частности индексы APRI и Forns, в диагностике выраженного ФП (METAVIR F3) и ЦП (METAVIR F4) [44].

C. Moreno et al. [45] предложили диагностический алгоритм у пациентов с АБП, в котором основное значение придается транзитной эластографии (*рус.*). В соответствии с ним при наличии очевидных признаков АБП ее целесообразно выполнять непосредственно после оценки данных УЗИ брюшной полости, стандартных анализов крови и сывороточных биомаркеров ФП. УЗИ позволяет определить размер печени и селезенки, выявить структурные нарушения и признаки ЦП, а также полнокровие, холестаза, наличие асцита, установить диаметр воротной и нижней полой вены. Транзитная эластография проводится с помощью датчика M либо, в случае получения некачественных результатов, явного ожирения или асцита, – датчика XL. У пациентов с жесткостью печени $>$ 6 кПа и сывороточными уровнями АСТ, превышающими 100 Ед/мл, рекомендуется в течение как минимум 2 нед. воздержаться от употребления алкоголя с проведением повторного исследования. Действительно, после алкогольной абстиненции уменьшение жесткости печени возможно более чем у 80% пациентов [40]. Подобный подход позволяет установить стадию ФП примерно в 95% случаев без потребности в биопсии печени.

У злоупотребляющих алкоголем пациентов без известных заболеваний печени 2D-SWE (Aixplorer system, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) показала высокую точность в диагностике клинически значимого ФП (\geq F3 по шкале Ishak) и ЦП (\geq F5 по шкале Ishak) с AUROC 0,94 и 0,95 соответственно. Пороговые значения для прогнозирования стадий ФП у них были выше, чем при других хронических заболеваниях печени, особенно вирусном гепатите: 10,2 кПа для клинически значимого ФП (\geq F3 по шкале Ishak) и 16,4 кПа для ЦП (\geq F5 по шкале Ishak). При сравнении диагностической эффективности транзитной эластографии и 2D-SWE оба метода с высокой точностью (AUROC \geq 0,92) выявляли субъектов с клинически значительным ФП (\geq F3 по шкале Ishak) – пороговые значения 9,6 кПа и 10,2 кПа соответственно и ЦП (F6 по шкале Ishak) – пороговые значения 19,7 кПа и 16,4 кПа соответственно. У имеющих ЦП, при высокой прогностической ценности отрицательного результата (выше 90%), прогностическая ценность положительного

- **Рисунок.** Диагностический алгоритм у пациентов с алкогольной болезнью печени (адаптировано [45])
- **Figure.** Diagnostic algorithm in patients with alcoholic liver disease (adapted [45])



результата в группе высокого риска оказалась более 66%, а в группе низкого риска – примерно 50% [46].

У пациентов с АБП pSWE позволяет достаточно точно диагностировать клинически значимый ФП (METAVIR \geq F2) – пороговые значения $> 1,46$ м/с (AUROC 0,93), выраженный ФП (METAVIR \geq F3) – пороговые значения $> 1,47$ м/с (AUROC 0,90) и ЦП (METAVIR F4) – пороговые значения $> 1,66$ м/с (AUROC 0,91). При сравнении с сывороточными биомаркерами ФП, pSWE имела лучшую AUROC для определения стадий ФП (METAVIR \geq F2, \geq F3 и F4) и более высокий индекс Обуховского ($0,931 \pm 0,007$; все $P < 0,001$) [47].

Возможности ARFI (pSWE) в диагностике алкоголь-индуцированного ФП были изучены в исследовании с участием 112 пациентов, где ее значения достоверно коррелировали с гистологическими нарушениями в печени ($r = 0,685$, $P < 0,001$). При этом диагностическая точность ARFI была лучше индекса APRI с AUROC для умеренного ФП (\geq F2 по шкале Scheuer) 0,846 и 0,763, с AUROC для выраженного ФП (\geq F3 по шкале Scheuer) 0,875 и 0,688 и с AUROC для ЦП (F4 по шкале Scheuer) 0,893 и 0,648 соответственно. ARFI также превосходила индекс APRI при прогнозировании выраженного ФП ($P = 0,02$) и ЦП ($P = 0,04$). У пациентов с повышенными уровнями АЛТ оптимальные пороговые значения ARFI составляли 1,33 м/с для умеренного ФП (\geq F2 по шкале Scheuer), 1,40 м/с для выраженного ФП (\geq F3 по шкале Scheuer) и 1,65 м/с для ЦП (F4 по шкале Scheuer). В то же время при нормальных показателях АЛТ они были 1,24 м/с, 1,27 м/с и 1,41 м/с соответственно [48].

Несмотря на разнообразие предложенных неинвазивных методов диагностики алкоголь-индуцированного ФП, из-за недостаточной валидации их широкое клиническое применение пока ограничено и требует последующей

оценки. Например, пороговые значения гиалуроновой кислоты, используемой отдельно или в комплексе с другими биомаркерами при диагностике выраженного ФП и ЦП, варьируют в разных исследованиях. Достоверность такого простого сывороточного биомаркера, как индекс APRI у злоупотребляющих алкоголем пациентов, может вызывать сомнения при повышенных уровнях АЛТ, которые не всегда коррелируют с тяжестью ФП. Коммерческие тесты типа Fibrotest, Fibrometer и ELF™ еще не прошли окончательной апробации и нуждаются в дальнейшей проверке. Наиболее хорошо изученная транзиентная эластография из-за неоптимальной специфичности является эффективной только для исключения клинически значимого ФП и ЦП. Таким образом, используемые в качестве альтернативы биопсии печени неинвазивные методы диагностики алкоголь-индуцированного ФП на сегодняшний день могут быть рекомендованы прежде всего для стратификации пациентов из группы высокого риска.

ТЕКУЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АЛКОГОЛЬ-ИНДУЦИРОВАННОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Лечение алкоголь-индуцированного ФП является сложной задачей, поскольку в большинстве случаев на ранней стадии АБП протекает бессимптомно и больные обращаются за медицинской помощью уже при наличии осложнений. В связи с этим идентификация злоупотребляющих алкоголем пациентов для выявления начальной, потенциально обратимой стадии ФП позволит своевременно провести терапевтические мероприятия, препятствующие его прогрессированию [49]. Полное и стойкое воздержание от алкоголя является краеугольным камнем лечения АБП [50]. В ретроспективном исследовании

довании с участием 572 страдающих АБП пациентов это способствовало снижению измеренной посредством транзитной эластографии жесткости печени в 85% случаев [51]. С. Verrill et al. [52] в течение 7 лет наблюдали 100 пациентов с подтвержденным биопсией алкогольным ЦП после их исходной гистологической оценки. Абстиненция не менее одного месяца после постановки диагноза была наиболее важным определяющим выживаемость фактором, которая составила 72% по сравнению с 44% у продолжающих пить субъектов ($P < 0,002$). Вместе с тем чтобы эта разница была достоверной, требуется по крайней мере 1,5 года воздержания [53].

Напротив, у активно пьющих пациентов с АБП тяжесть ФП коррелировала с градиентом печеночного венозного давления, что указывает на важную роль алкоголя как модулятора портальной гипертензии [54]. Здесь следует отметить, что на ранней, субклинической стадии портальной гипертензии отказ от приема алкоголя может быть основным подходом к профилактике формирования варикозно-расширенных вен пищевода и кровотечения из них [55]. Об этом свидетельствуют наблюдения за больными алкогольным ЦП, описанные еще в начале 90-х гг. прошлого столетия, у которых длительное воздержание от приема алкоголя способствовало регрессии варикозно-расширенных вен пищевода [56] и сопровождалось снижением заклиненного печеночного венозного давления на 46% [57].

Помимо отказа от алкоголя, немаловажным является лечение коморбидных состояний, в частности ожирения, и других компонентов метаболического синдрома, а также коррекция нутритивного статуса. Действительно, мышечная атрофия, потеря веса и дефицит питательных веществ являются характерными проявлениями АБП и связаны с увеличением заболеваемости и смертности. Многофакторная этиология этих расстройств включает плохое питание из-за анорексии, изменения вкуса и запаха, тошноту и рвоту; мальабсорбцию; гиперметаболическое состояние; нарушение синтеза белка из-за вызванных цитокинами воспалительных реакций. Недостаток питательных веществ может включать жирорастворимые витамины (А, D, Е и К), фолиевую кислоту, тиамин, ниацин и пиридоксин, а также микроэлементы: цинк, магний и селен. Дефицит каждого из них вызывает специфические симптомы, клинические признаки и осложнения [58].

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) рекомендуют регулярное обследование пациентов с АБП на предмет дефицита питания, недостатка витаминов и минералов. При выявлении этих нарушений применяются соответствующие добавки, энтеральная нутритивная поддержка и частое кормление с упором на завтрак и ночные закуски. Диета должна включать 1,2–1,5 г белка/кг в день и 35–40 ккал/кг в день для улучшения азотного баланса [59].

Необходимость медикаментозного лечения зависит от степени тяжести АБП, которая может определяться, в частности, исходя из расчета дискриминантной функции (DF, индекс Маддрея), по следующей формуле [60]:

$$DF = 4,6 \times \text{разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле} + \text{уровень сывороточного билирубина (мг \%)}.$$

У пациентов с $DF < 32$ краткосрочная летальность (28 дней) составляет лишь 10%, поэтому им достаточно поддерживающей терапии. Если $DF \geq 32$, то без лечения летальность достигает 30–60%, и в данном случае необходима спасительная терапия, включающая, прежде всего, кортикостероиды и пентоксифиллин [61]. При отсутствии противопоказаний кортикостероиды остаются лечением первой линии тяжелого алкогольного гепатита, хотя целесообразность их применения остается спорной [62]. Несколько метаанализов показали, что применение кортикостероидов способствует увеличению краткосрочной выживаемости [63]. В то же время результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования с факторным дизайном 2 на 2 (STOPAH) с участием 1 103 пациентов еще больше усложнили полемику вокруг преимуществ не только кортикостероидов, но и используемого в качестве альтернативы пентоксифиллина. Смертность через 28 дней в группе плацебо-плацебо составила 17%, в группе преднизолон-плацебо – 14%, в группе пентоксифиллин-плацебо – 19% и в группе преднизолон-пентоксифиллин – 13%. Отношение шансов [OR] для 28-дневной смертности при приеме пентоксифиллина составило 1,07 (95% ДИ: 0,77–1,49; $P = 0,69$), а преднизолон – 0,72 (95% ДИ: 0,52–1,01; $P = 0,06$). Через 90 дней и 1 год не было значительных различий между группами. Таким образом, пентоксифиллин не повышал выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, а преднизолон был связан с незначительным снижением 28-дневной смертности без улучшения результатов через 90 дней или 1 год [64].

Существенными проблемами, связанными с использованием кортикостероидов, являются непредсказуемый ответ (примерно у 50% пациентов) и риск осложнений, в частности, бактериальных и грибковых инфекций. Другие варианты лечения, включая применение инфликсимаба, этанерцепта и антиоксидантов, при тяжелых формах алкогольного гепатита улучшения клинического исхода не показали [61].

Данные об эффективности антифибротической терапии при АБП ограничены. В исследовании, включающем 85 пациентов с АБП и подтвержденным биопсией клинически значимым ФП ($METAVIR \geq F2$), был изучен антифибротический эффект блокатора рецепторов ангиотензина II первого типа кандесартана (8 мг/день) в комплексе с урсодезоксихолевой кислотой (600 мг/день) ($n = 42$) или только урсодезоксихолевой кислоты ($n = 43$) в качестве контроля в течение 6 мес. с последующей биопсией печени. Применение кандесартана способствовало редукции показателя ФП с $3,4 \pm 1,4$ до $3,1 \pm 1,5$ ($P = 0,005$), уменьшению площади ФП с $11,3 \pm 6,0$ до $8,3 \pm 4,7$ (%) и экспрессии α -гладкомышечного актина с $28,7 \pm 10,5$ до $23,9 \pm 10,3$ (%), а также уровня гидроксипролина (мкг/г ткани печени) с $7,8 \pm 2,4$ до $6,3 \pm 1,7$ ($P < 0,05$). Кроме того, наблюдалось снижение экспрессии TGF- β 1, коллагена I типа, плотности рецепторов ангиотензина II первого

типа, ТИМП-1, матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), Rac1 и p22phox ($P < 0,05$). Среди побочных эффектов отмечалась достаточно выраженная гипотония ($P < 0,001$). Других существенных осложнений при приеме кандесартана выявлено не было [65].

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА КАК НОВАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ АНТИФИБРОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

У здоровых людей обширный набор антимикробных белков и пептидов системы врожденного иммунитета не только уничтожает патогенные микроорганизмы, но и участвует в поддержании нормальной микрофлоры кишечника. Вызванное алкоголем подавление их экспрессии приводит к дисбиозу кишечника и избыточному росту бактерий, что способствует нарушению метаболизма триптофана и снижению выработки индола. Некоторые его производные являются лигандами рецептора арильных углеводов, которые, в свою очередь, участвуют в противомикробной защите посредством индукции интерлейкина-22 (ИЛ-22). ИЛ-22 увеличивает экспрессию полученных из регенерирующих островков кишечника противомикробных Reg3 лектинов, которые поддерживают низкую бактериальную колонизацию слизистой оболочки и уменьшают транслокацию бактерий в печень. Хроническое употребление алкоголя приводит к снижению кишечной экспрессии Reg3 β и Reg3 γ , избыточному росту бактерий и бактериальной транслокации. Достигнув печени, микробные продукты и жизнеспособные бактерии активируют врожденную иммунную систему, а высвобождение воспалительных молекул способствует некро-воспалению и печеночному фиброгенезу [66]. Таким образом, обеспечение зубиоза кишечника может быть важной целью антифибротической терапии АБП. При этом достичь его позволяют специальные диеты, назначение пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и антибиотиков, а также трансплантация фекальной микробиоты [67].

Было установлено, что богатая кисломолочными продуктами диета, кофе, чай и шоколад связаны с более высоким микробным разнообразием и меньшим риском госпитализации пациентов с ЦП [68]. К тому же кофе и чай содержат диетические фенолы, которые модулируют микробиоту кишечника и уменьшают стеатоз печени [69].

Определяющими механизмами позитивного влияния пробиотиков при АБП являются модификация микробиоты кишечника, улучшение барьерной функции эпителия кишечника, регуляция иммунной системы и воспаления, а также изменение гомеостаза липидов в печени. Кроме того, их положительное действие может быть связано с экспрессией генов как в тканях кишечника, так и печени [70]. Количество хорошо спланированных клинических испытаний, изучающих терапевтическое значение пробиотиков в лечении пациентов с АБП, очень ограничено. Первое пилотное исследование было проведено L.A. Kirpich et al. [71] на пациентах с алкогольным гепатитом во время алкогольной детоксикации. Авторы продемонстрировали, что 5-дневная пробиотическая терапия

на основе *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 способствовала повышению количества бифидобактерий и лактобактерий в кале и на этом фоне сопровождалась большим снижением исходно повышенных сывороточных уровней аминотрансфераз, ГГТ, лактатдегидрогеназы и общего билирубина, чем у получавших стандартное лечение. В другом исследовании с участием больных алкогольным ЦП, ежедневный, на протяжении 4 нед. трехразовый прием пробиотика, содержащего *Lactobacillus casei Shirota* ($6,5 \times 10^9$), приводил к восстановлению фагоцитарной способности нейтрофилов, возможно, путем изменения секреции ИЛ-10 и экспрессии Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [72]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, включающем 37 пациентов с алкогольным ЦП, назначение пробиотика, содержащего *Lactobacillus casei Shirota*, $\times 2$ раза в день в течение первой половины четырехнедельного наблюдения способствовало повышению сывороточного уровня белка транзитрина, секретлируемого гепатоцитами и участвующего в метаболизме ретиноидов. Это вызывало инактивацию звездчатых клеток печени и оказывало позитивный эффект на печеночный фиброгенез [73]. Наконец, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 117 пациентов с алкогольным гепатитом добавка к лечению в течение одной недели совместно культивированных штаммов бактерий *Lactobacillus subtilis/Streptococcus (Enterococcus) faecium* (1500 мг/сут) восстанавливала кишечную микрофлору и снижала сывороточный уровень липополисахарида и фактора некроза опухоли α [74].

Установлено, что пребиотики, которые включают в себя не только углеводы, такие как фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, инулин, но также полифенолы и полиненасыщенные жирные кислоты, положительно влияют на *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и могут стимулировать рост других полезных бактериальных таксонов, в частности, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium* [75]. В настоящее время продолжается первое клиническое испытание (NCT03803709), оценивающее эффект инулина (пищевые волокна из цикория) на толерантность желудочно-кишечного тракта и модуляцию оси «кишечник – печень – мозг» у проходящих алкогольную детоксикацию пациентов [76].

Невсасывающийся антибиотик рифаксимин у больных ЦП воздействует на функцию и активность микробиоты кишечника без последовательного влияния на ее общий состав. Он значительно повышает сывороточные уровни длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот и промежуточных продуктов углеводного обмена, а также оказывает благоприятный эффект на сывороточные уровни провоспалительных цитокинов и содержание вторичных желчных кислот в кале [77]. В проспективном исследовании с участием больных декомпенсированным алкогольным ЦП деконтаминация кишечника рифаксимин (1200 мг/сут в течение 28 дней) уменьшала выраженность эндотоксемии и снижала градиент печеночного венозного давления на 18% [78]. Кроме того, длительное

назначение препарата этим пациентам уменьшало риск развития осложнений портальной гипертензии и продлеvalo выживаемость [79]. Помимо действия на микрофлору кишечника, рифаксимин ингибирует связывание липополисахарида с TLR4 на поверхности звездчатых клеток печени, что способствует их инактивации, нарушению фибронектин-опосредованного взаимодействия с синусоидальными эндотелиальными клетками и в итоге – подавлению фиброгенеза и ангиогенеза в печени [80].

Применявшаяся еще в IV в. н. э. врачами традиционной китайской медицины при тяжелой диарее трансплантация фекальной микробиоты, в последнее десятилетие стала активно внедряться в клиническую практику и уже одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения трудно поддающейся инфекции *Clostridium difficile* [81]. Предлагаемый механизм ее действия связан с созданием в кишечнике конкурентной среды за счет непатогенных микроорганизмов и выработкой ими антимикробных веществ, таких как бактериоцины [82]. Кроме того, не исключается благотворное влияние трансплантационной фекальной микробиоты на ассоциированные со слизистой оболочкой инвариантные Т-лимфоциты (MAIT-клетки), которые при тяжелом алкогольном гепатите обладают недостаточным антибактериальным цитокиновым/цитотоксическим ответом [83].

В пилотном исследовании С.А. Philips et al. [84] последовательная на протяжении семи дней трансплантация фекальной микробиоты (30 г/сут) восьми пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом, имеющим противопоказания к назначению кортикостероидов, способствовала улучшению однолетней выживаемости по сравнению с лицами контрольной группы (87,5% против 33,3%). Более высокая одно- и трехмесячная выживаемость наблюдалась теми же исследователями в другой когорте из 16 пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, перенесших трансплантацию фекальной микробиоты,

по сравнению с получавшими кортикостероиды, нутритивную поддержку или пентоксифиллин: 75, 63, 47, 40% ($P = 0,179$) и 75, 38, 29, 30% ($P = 0,036$) соответственно [85]. Первое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование фазы 1 показало, что трансплантация фекальной микробиоты злоупотребляющим алкоголем пациентам с ЦП безопасна и сопровождается кратковременным снижением тяги к спиртным напиткам, благоприятными изменениями состава микробиоты кишечника, а также уменьшением в течение 6 мес. связанных с алкоголизмом когнитивных расстройств [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связанные со злоупотреблением алкоголем заболевания печени являются одной из ведущих причин смерти во всем мире, прежде всего вследствие осложнений ЦП. Из-за недостаточной валидации неинвазивных методов ранняя диагностика алкоголь-индуцированного ФП представляет собой сложную задачу, а утвержденные клиническими рекомендациями схемы антифибротической терапии АБП в настоящее время отсутствуют. Вместе с тем современные достижения в понимании патофизиологических механизмов этого заболевания послужили толчком к разработке путей решения проблемы. В частности, обеспечение зубиоза кишечника может быть важной целью профилактики и лечения алкоголь-индуцированного ФП. Для подтверждения этой и других гипотез, связанных с антифибротической терапией АБП, и принятия их в качестве стандарта оказания медицинской помощи необходимы рандомизированные контролируемые мультицентровые исследования с участием большого числа пациентов.

Поступила / Received 13.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2021
Принята в печать / Accepted 17.03.2022



Список литературы / References

- Thursz M., Kamath P.S., Mathurin P., Szabo G., Shah V.H. Alcohol-related liver disease: Areas of consensus, unmet needs and opportunities for further study. *J Hepatol.* 2019;70(3):521–530. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.041>.
- Burra P., Senzolo M., Adam R., Delvart V., Karam V., Germani G. et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant.* 2010;10(1):138–148. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02869.x>.
- Schwartz J.M., Reinus J.F. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16(4):659–666. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.001>.
- Arab J.P., Roblero J.P., Altamirano J., Bessone F., Chaves Araujo R., Higuera-De la Tijera F. et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann Hepatol.* 2019;18(3):518–535. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.005>.
- Edmondson H.A., Peters R.L., Reynolds T.B., Kuzma O.T. Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic. A recognizable clinical syndrome. *Ann Intern Med.* 1963;59:646–673. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-59-5-646>.
- Lefkowitz J.H. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2005;9(1):37–53. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2004.11.001>.
- Altamirano J., Miquel R., Katoonizadeh A., Abalde J.G., Duarte-Rojo A., Louvet A. et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1231–1239. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.018>.
- Forrest E., Petts G., Austin A., Lloyd K., Wright M., Vergis N. et al. The diagnostic and prognostic significance of liver histology in alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(3):426–431. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326633>.
- Boyd A., Cain O., Chauhan A., Webb G.J. Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(1):40–47. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101139>.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;(6):20–40. Режим доступа: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/190>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S. et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;(6):20–40. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/190>.
- Lombardi R., Buzzetti E., Roccarina D., Tsochatzis E.A. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(39):11044–11052. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11044>.

13. Gressner O.A., Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clin Chim Acta*. 2014;433:111–122. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.02.021>.
14. Шекотова А.П., Невзорова М.С., Коzyukov Г.В. Гиалуроновая кислота сыворотки как маркер выраженности фиброза при алкогольной болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(8):59–65. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1427>.
Shchekotova A.P., Nevzorova M.S., Kozyukov G.V. Serum hyaluronic acid as a marker of the severity of fibrosis in alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(8):59–65. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1427>.
15. Gallorini A., Plebani M., Pontisso P., Chemello L., Masiero M., Mantovani G., Alberti A. Serum markers of hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis type C treated with alpha-2A interferon. *Liver*. 1994;14(5):257–264. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1994.tb00085.x>.
16. Sakugawa H., Nakayoshi T., Kobashigawa K., Yamashiro T., Maeshiro T., Miyagi S. et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(2):255–259. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i2.255>.
17. Parkes J., Guha I.N., Harris S., Rosenberg W.M., Roderick P.J. Systematic review of the diagnostic performance of serum markers of liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Comp Hepatol*. 2012;11(1):5. <https://doi.org/10.1186/1476-5926-11-5>.
18. Plevris J.N., Haydon G.H., Simpson K.J., Dawkes R., Ludlum C.A., Harrison D.J., Hayes P.C. Serum hyaluronan – a non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(10):1121–1127. <https://doi.org/10.1097/00042737-200012100-00009>.
19. Tran A., Hastier P., Barjoan E.M., Demuth N., Pradier C., Saint-Paul M.C. et al. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000;24(6–7):626–630. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10962384>.
20. Naveau S., Raynard B., Ratziu V., Abella A., Imbert-Bismut F., Messouf D. et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):167–174. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00625-1](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00625-1).
21. Lieber C.S., Weiss D.G., Paronetto F. Value of fibrosis markers for staging liver fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(6):1031–1039. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00664.x>.
22. Karsdal M.A., Daniels S.J., Holm Nielsen S., Bager C., Rasmussen D.G.K., Loomba R. et al. Collagen biology and non-invasive biomarkers of liver fibrosis. *Liver Int*. 2020;40(4):736–750. <https://doi.org/10.1111/liv.14390>.
23. Madsen B.S., Thiele M., Detlefsen S., Kjaergaard M., Møller L.S., Trebicka J. et al. PRO-C3 and ADAPT algorithm accurately identify patients with advanced fibrosis due to alcohol-related liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(5):699–708. <https://doi.org/10.1111/apt.16513>.
24. Rosenberg W.M., Voelker M., Thiel R., Becka M., Burt A., Schuppan D. et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704–1713. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.052>.
25. Soto M., Sampietro-Colom L., Lasalvia L., Mira A., Jiménez W., Navasa M. Cost-effectiveness of enhanced liver fibrosis test to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C virus and alcoholic liver disease patients. *World J Gastroenterol*. 2017;23(17):3163–3173. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3163>.
26. Wahl K., Rosenberg W., Vaske B., Manns M.P., Schulze-Osthoff K., Bahr M.J., Bantel H. Biopsy-controlled liver fibrosis staging using the enhanced liver fibrosis (ELF) score compared to transient elastography. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e51906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051906>.
27. Xie Q., Zhou X., Huang P., Wei J., Wang W., Zheng S. The performance of enhanced liver fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e92772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092772>.
28. Lichtiginghen R., Pietsch D., Bantel H., Manns M.P., Brand K., Bahr M.J. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol*. 2013;59(2):236–242. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.016>.
29. Thiele M., Madsen B.S., Hansen J.F., Detlefsen S., Antonsen S., Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1369–1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.005>.
30. Poynard T., Morra R., Halfon P., Castera L., Ratziu V., Imbert-Bismut F. et al. Meta-analysis of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:40. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-40>.
31. Poynard T., Aubert A., Bedossa P., Abella A., Naveau S., Paraf F., Chaput J.C. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology*. 1991;100(5 Pt 1):1397–1402. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1672859>.
32. Naveau S., Poynard T., Benattar C., Bedossa P., Chaput J.C. Alpha-2-macroglobulin and hepatic fibrosis. Diagnostic interest. *Dig Dis Sci*. 1994;39(11):2426–2432. <https://doi.org/10.1007/BF02087661>.
33. Wai C.T., Greenon J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., Lok A.S. A simple, noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518–526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>.
34. Lieber C.S., Weiss D.G., Morgan T.R., Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1500–1508. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00610.x>.
35. Forns X., Ampurdanés S., Llovet J.M., Aponte J., Quintó L., Martínez-Bauer E. et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):986–992. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36128>.
36. Naveau S., Gaudé G., Asnacios A., Agostini H., Abella A., Barri-Ova N. et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009;49(1):97–105. <https://doi.org/10.1002/hep.22576>.
37. Lurie Y., Webb M., Cytter-Kuint R., Shteingart S., Lederkremer G.Z. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11567–11583. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11567>.
38. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J.M., Gilja O.H. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238–253. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>.
39. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Ivashkin V.T., Glud C. 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010542.pub2>.
40. Mueller S., Millonig G., Sarovska L., Friedrich S., Reimann F.M., Pritsch M. et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(8):966–972. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i8.966>.
41. Nguyen-Khac E., Thiele M., Voican C., Nahon P., Moreno C., Boursier J. et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):614–625. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30124-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30124-9).
42. Gelsi E., Dainese R., Truchi R., Mariné-Barjoan E., Anty R., Autouri M. et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan® in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(3):566–570. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01374.x>.
43. Voican C.S., Louvet A., Trabut J.B., Njiké-Nakseu M., Dharancy S., Sanchez A. et al. Transient elastography alone and in combination with FibroTest® for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(11):1697–1705. <https://doi.org/10.1111/liv.13440>.
44. Janssens F., de Suray N., Piessevaux H., Horsmans Y., de Timary P., Stärkel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(8):575–582. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181cb4216>.
45. Moreno C., Mueller S., Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(2):273–283. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.025>.
46. Thiele M., Detlefsen S., Sevelsted Møller L., Madsen B.S., Fuglsang Hansen J., Fiolla A.D. et al. Transient and 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(1):123–133. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.040>.
47. Cho Y., Choi Y.I., Oh S., Han J., Joo S.K., Lee D.H. et al. Point shear wave elastography predicts fibrosis severity and steatohepatitis in alcohol-related liver disease. *Hepatology*. 2020;71(2):270–280. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-10009-w>.
48. Zhang D., Li P., Chen M., Liu L., Liu Y., Zhao Y., Wang R. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdom Imaging*. 2015;40(4):723–729. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0154-5>.
49. Westwood G., Meredith P., Atkins S., Greengross P., Schmidt P.E., Aspinall R.J. Universal screening for alcohol misuse in acute medical admissions is feasible and identifies patients at high risk of liver disease. *J Hepatol*. 2017;67(3):559–567. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.017>.
50. Stieckel F., Datz C., Hampe J., Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver*. 2017;11(2):173–188. <https://doi.org/10.5009/gnl16477>.
51. Bardou-Jacquet E., Legros L., Soro D., Latournerie M., Guillygomarc'h A., Le Lan C. et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol*. 2013;19(4):516–522. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i4.516>.
52. Verrill C., Markham H., Templeton A., Carr N.J., Sheron N. Alcohol-related cirrhosis-early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. *Addiction*. 2009;104(5):768–774. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02521.x>.

53. Xie Y.D., Feng B., Gao Y., Wei L. Effect of abstinence from alcohol on survival of patients with alcoholic cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res.* 2014;44(4):436–449. <https://doi.org/10.1111/hepr.12131>.
54. Restellini S., Goossens N., Clément S., Lanthier N., Negro F., Rubbia-Brandt L., Spahr L. Collagen proportionate area correlates to hepatic venous pressure gradient in non-abstinent cirrhotic patients with alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2018;10(1):73–81. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i1.73>.
55. Garbuzenko D.V., Arefyev N.O. Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis: An update and review of the literature. *J Evid Based Med.* 2020;13(4):313–324. <https://doi.org/10.1111/jebm.12407>.
56. Müting D., Kalk J.F., Fischer R., Wiewel D. Spontaneous regression of oesophageal varices after long-term conservative treatment. Retrospective study in 20 patients with alcoholic liver cirrhosis, posthepatic cirrhosis and haemochromatosis with cirrhosis. *J Hepatol.* 1990;10(2):158–162. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(90\)90045-s](https://doi.org/10.1016/0168-8278(90)90045-s).
57. Klein C.P., Kalk J.F., Müting D., Klein C.G. The effect of alcohol on portal vein hemodynamics in nutritional-toxic liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1993;118(4):89–93. (In German.) <https://doi.org/10.1055/s-2008-1059304>.
58. Kamran U., Towey J., Khanna A., Chauhan A., Rajoriya N., Holt A. Nutrition in alcohol-related liver disease: Physiopathology and management. *World J Gastroenterol.* 2020;26(22):2916–2930. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i22.2916>.
59. O'Shea R.S., Dasarthy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):14–32. <https://doi.org/10.1058/ajg.2009.593>.
60. Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S., Weber F.L. Jr., Mezey E., White R.I. Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75(2):193–199. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/352788>.
61. Jaurigue M.M., Cappell M.S. Therapy for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(9):2143–2158. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2143>.
62. Singal A.K., Shah V.H. Current trials and novel therapeutic targets for alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2019;70(2):305–313. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.026>.
63. Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L., Phillips M., Louvet A., Mendenhall C.L. et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011;60(2):255–260. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.224097>.
64. Thursz M.R., Richardson P., Allison M., Austin A., Bowers M., Day C.P. et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1619–1628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412278>.
65. Kim M.Y., Cho M.Y., Baik S.K., Jeong P.H., Suk K.T., Jang Y.O. et al. Beneficial effects of candesartan, an angiotensin-blocking agent, on compensated alcoholic liver fibrosis – a randomized open-label controlled study. *Liver Int.* 2012;32(6):977–987. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02774.x>.
66. Mendes B.G., Schnabl B. From intestinal dysbiosis to alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(4):595–605. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0086>.
67. Sarin S.K., Pande A., Schnabl B. Microbiome as a therapeutic target in alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(2):260–272. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.019>.
68. Bajaj J.S., Idilman R., Mabudian L., Hood M., Fagan A., Turan D. et al. Diet affects gut microbiota and modulates hospitalization risk differentially in an international cirrhosis cohort. *Hepatology.* 2018;68(1):234–247. <https://doi.org/10.1002/hep.29791>.
69. Zhernakova A., Kurilshikov A., Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Schirmer M., Vatanen T. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.* 2016;352(6285):565–569. <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>.
70. Li F., Duan K., Wang C., McClain C., Feng W. Probiotics and Alcoholic Liver Disease: Treatment and Potential Mechanisms. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:5491465. <https://doi.org/10.1155/2016/5491465>.
71. Kirpich I.A., Solovieva N.V., Leikhter S.N., Shidakova N.A., Lebedeva O.V., Sidorov P.I. et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol.* 2008;42(8):675–682. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.08.006>.
72. Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Hodges S., Wright G.A., Davies N.A., Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2008;48(6):945–951. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.015>.
73. Koga H., Tamiya Y., Mitsuyama K., Ishibashi M., Matsumoto S., Imaoka A. et al. Probiotics promote rapid-turnover protein production by restoring gut flora in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2013;7(2):767–774. <https://doi.org/10.1007/s12072-012-9408-x>.
74. Han S.H., Suk K.T., Kim D.J., Kim M.Y., Baik S.K., Kim Y.D. et al. Effects of probiotics (cultured *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium*) in the treatment of alcoholic hepatitis: randomized-controlled multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(11):1300–1306. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000458>.
75. Leclercq S., de Timary P., Stärkel P. Targeting the gut microbiota to treat alcoholic liver diseases: evidence and promises. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020;83(4):616–621. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321019>.
76. Amadieu C., Leclercq S., Thijssen V., Neyrinck A., Stärkel P., de Timary P. et al. Nutritional intake in alcohol-dependent patients: effect of prebiotic fiber supplementation during alcohol withdrawal. *The 42nd ESPEN Virtual Congress, 19–21 September, 2020.* <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.350>.
77. Bajaj J.S. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1 Suppl.):11–26. <https://doi.org/10.1111/apt.13435>.
78. Vlachogiannakos J., Saveriadis A.S., Viazis N., Theodoropoulos I., Foudoulis K., Manolakopoulos S. et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(9):992–999. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03958.x>.
79. Vlachogiannakos J., Viazis N., Vasiannopoulou P., Vafiadis I., Karamanolis D.G., Ladas S.D. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(3):450–455. <https://doi.org/10.1111/jgh.12070>.
80. Zhu Q., Zou L., Jagavelu K., Simonetto D.A., Huebert R.C., Jiang Z.D., Shah V.H. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibrocyte-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol.* 2012;56(4):893–899. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.013>.
81. Shasthry S.M. Fecal microbiota transplantation in alcohol related liver diseases. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(3):294–301. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0057>.
82. Borody T.J., Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(4):781–803. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.08.008>.
83. Gao B., Ma J., Xiang X. MAIT cells: a novel therapeutic target for alcoholic liver disease? *Gut.* 2018;67(5):784–786. <https://doi.org/10.1136/gut-jnl-2017-315284>.
84. Philips C.A., Pande A., Shasthry S.M., Jamwal K.D., Khillan V., Chandel S.S. et al. Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid-Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis: A Pilot Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(4):600–602. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.029>.
85. Philips C.A., Phadke N., Ganesan K., Ranade S., Augustine P. Corticosteroids, nutrition, pentoxifylline, or fecal microbiota transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(3):215–225. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0859-4>.
86. Bajaj J.S., Gavis E.A., Fagan A., Wade J.B., Thacker L.R., Fuchs M. et al. A Randomized Clinical Trial of Fecal Microbiota Transplant for Alcohol Use Disorder. *Hepatology.* 2021;73(5):1688–1700. <https://doi.org/10.1002/hep.31496>.

Информация об авторе:

Гарбузенко Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; garb@inbox.ru

Information about the author:

Dmitry V. Garbuzenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Faculty Surgery, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; garb@inbox.ru