

# Глюкокортикостероиды в лечении алкогольного гепатита (Кокрейновский метаанализ)

Ч.С. Павлов<sup>1,2</sup>, Д.Л. Варганова<sup>2,3</sup>, Д. Касаца<sup>1,4</sup>, И. Тсочатис<sup>5</sup>, Д. Николова<sup>1</sup>, К. Глуд<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гепатобилиарная группа Кокрейна, Отдел клинических исследований Копенгагена, Университетский госпиталь Копенгагена, Дания;

<sup>2</sup>Центр доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия;

<sup>4</sup>Клиника «Л. Сакко», Миланский университет, Милан, Италия;

<sup>5</sup>Гепатологический центр Шейлы Шерлок, Королевский госпиталь, Институт изучения печени и пищеварительного тракта, Лондон, Великобритания

## Резюме

Рост заболеваемости алкогольной болезнью печени и смертности от нее остается актуальной международной проблемой. В настоящее время среди многообразия лекарственных препаратов, применяющихся для терапии алкогольного гепатита, препаратами первой линии являются глюкокортикостероиды (ГКС).

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность ГКС в терапии алкогольного гепатита.

**Материалы и методы.** Поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) проводился в международных электронных базах данных. Отбирались РКИ со взрослыми участниками, сравнивающие терапию ГКС и плацебо (контрольную группу), допускалась идентичная сопутствующая терапия в обеих группах. Мы использовали методологию Кокрейна, Кокрейновской гепатобилиарной группы. Метаанализы выполнены с использованием программного обеспечения Review Manager 5 и последовательного экспертного анализа.

**Результаты и обсуждение.** Критериям включения соответствовали 16 РКИ, в метаанализ включены результаты 15 РКИ (927 участников получили ГКС, 934 – плацебо). ГКС назначались внутрь или парентерально в среднем на 28 дней. Мы не получили убедительных данных о влиянии ГКС на показатели смертности в течение 3 мес после рандомизации (ОР 0,90; 95% ДИ 0,70–1,15;  $n=1861$ ), на качество жизни (MD – 0,04 балла; 95% ДИ от –0,11 до 0,03;  $n=377$ ; РКИ = 1) (шкала EQ-5D-3L), частоту возникновения серьезных нежелательных явлений во время лечения (ОР 1,05; 95% ДИ 0,85–1,29;  $n=1861$ ) по результатам метаанализа. Качество доказательств оказалось очень низким или низким при оценке по шкале GRADE, а уровень ошибки – высоким во всех РКИ, кроме одного. Одно РКИ не спонсировалось фармацевтическими фирмами.

**Заключение.** Мы не нашли убедительной разницы между группами терапии ГКС и плацебо в отношении показателей смертности, качества жизни и серьезных нежелательных явлений во время лечения. Мы не можем достоверно исключить увеличение числа нежелательных явлений, преимуществ и вреда терапии ГКС. Необходимы клинические исследования с предоставлением индивидуальных обезличенных данных участников.

*Ключевые слова:* глюкокортикостероиды, алкогольный гепатит, рандомизированные клинические исследования, метаанализ.

*Для цитирования:* Павлов Ч.С., Варганова Д.Л., Касаца Д. и др. Глюкокортикостероиды в лечении алкогольного гепатита (Кокрейновский метаанализ). *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 52–66. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000354

## Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis (Cochrane review)

Chavdar S. Pavlov<sup>1,2</sup>, Daria L. Varganova<sup>2,3</sup>, Giovanni Casazza<sup>1,4</sup>, Emmanuel Tsochatzis<sup>5</sup>, Dimitrinka Nikolova<sup>1</sup>, Christian Gluud<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Department 7812, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark;

<sup>2</sup>Center for Evidence Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco", Università degli Studi di Milano, Milan, Italy;

<sup>5</sup>Sheila Sherlock Liver Centre, Royal Free Hospital and the UCL Institute of Liver and Digestive Health, London, UK

Alcoholic hepatitis (AH) is a form of alcoholic liver disease. Glucocorticosteroids (GCS) are used as anti-inflammatory drugs for people with alcoholic hepatitis.

**Aim.** To assess the benefits and harms of GCS in people with AH.

**Material and methods.** We identified trials through electronic searches in Cochrane Hepato-Biliary's (CHB) Controlled Trials Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, LILACS, and Science Citation Index Expanded. We considered for inclusion randomised clinical trials (RCTs) assessing GCS versus placebo/no intervention in adult participants with AH. We allowed co-interventions in the trial groups if they were similar. We followed Cochrane methodology, CHB Group methodology using Review Manager 5 and Trial Sequential Analysis (TSA) to perform meta-analysis (M-A), assessed bias risk of the trials, certainty of evidence using GRADE.

**Results and discussion.** Sixteen trials fulfilled the inclusion criteria. Fifteen trials provided data for analysis (927 participants received GCS, 934 – placebo/no intervention). The GCS were administered to adult participants at different stages of AH orally or parenterally for a median of 28 days. There was no evidence of effect of GCS on our primary outcomes all-cause mortality up to 3 months following randomisation (RR 0.90, 95% CI 0.70–1.15;  $n=1861$ ), on health-related quality of life (MD – 0.04 points; 95% CI –0.11–0.03;  $n=377$ ; trial = 1) (EQ-5D-3L scale), on the occurrence of serious adverse events during treatment (RR 1.05, 95% CI 0.85–1.29;  $n=1861$ ). We found no evidence of a difference between the intervention groups. The risk of bias was high in all the trials except one. The certainty of evidence was very low or low. One of the trials seems to be not industry-funded.

**Conclusion.** We found no evidence of a difference between GCS and placebo or no intervention on all-cause mortality, health-related quality of life, and serious adverse events during treatment. We cannot exclude increases in adverse events and cannot rule out significant benefits and harms of GCS. Future trials ought to report depersonalised individual participant data.

*Keywords:* glucocorticosteroids, alcoholic hepatitis, randomized clinical trial, meta-analysis.

For citation: Pavlov C.S., Varganova D.L., Casazza G., et al. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis (Cochrane review). Therapeutic Archive. 2019; 91 (8): 52–66. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000354

ГКС – глюкокортикостероиды  
ДИ – доверительный интервал  
ДФМ – дискриминантная функция Мэддрей  
КИ – клиническое исследование

ОР – относительный риск  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
СР – средняя разница

Одной из актуальных проблем современной гепатологии является алкогольная болезнь печени. Смертность от последствий злоупотребления алкоголем занимает третье место в структуре причин смерти от болезней органов пищеварения в мире, а смертность при алкогольном циррозе печени в Российской Федерации – 51,7 на 100 тыс. населения среди мужчин и 61,8 на 100 тыс. среди женщин [1].

Алкогольный гепатит – гистологическая форма алкогольной болезни печени, характеризующаяся на ранней стадии заболеванием стеатозом и некровоспалением [2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), алкогольный гепатит и его осложнения развиваются у 20–40% людей, злоупотребляющих алкоголем (потребление алкоголя в день >30 г для мужчин и >20 г для женщин) [2, 3]. Первая стадия поражения печени при алкогольном гепатите обычно обратима при условии абстиненции, но риск прогрессирования фиброза и цирроза увеличивается с возобновлением употребления алкоголя [4]. Наиболее грозной формой алкогольной болезни печени является тяжелый алкогольный гепатит, при котором риск летального исхода крайне высок. Существует несколько основных прогностических шкал, определяющих риск неблагоприятного исхода: дискриминантная функция Мэддрей [5], шкала MELD [6], шкала Глазго [7], шкала ABIC [8]. Критерием тяжелого алкогольного гепатита является дискриминантная функция Мэддрей выше 32, при которой месячная выживаемость варьирует от 50 до 65% [9, 10]. Тяжелый алкогольный гепатит является показанием для назначения глюкокортикостероидов (ГКС) согласно российским и международным рекомендациям [2, 11, 12]. Для оценки эффективности терапии ГКС используется модель Лилля [13], прогнозирующая риск летальности через 6 мес у людей с тяжелым алкогольным гепатитом ( $p < 0,000001$ ) [14]. Индекс Лилля рассчитывают через 7 дней от начала терапии ГКС, значение показателя >0,45 является критерием для отмены терапии и прогнозирует 6-месячную летальность в 75% случаев [15].

На протяжении многих лет в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) изучались польза и вред назначения ГКС пациентам с алкогольным гепатитом для определения оптимальной продолжительности, пути введения и дозы. Однако результаты были крайне противоречивыми, опубликованные систематические обзоры [16, 17]

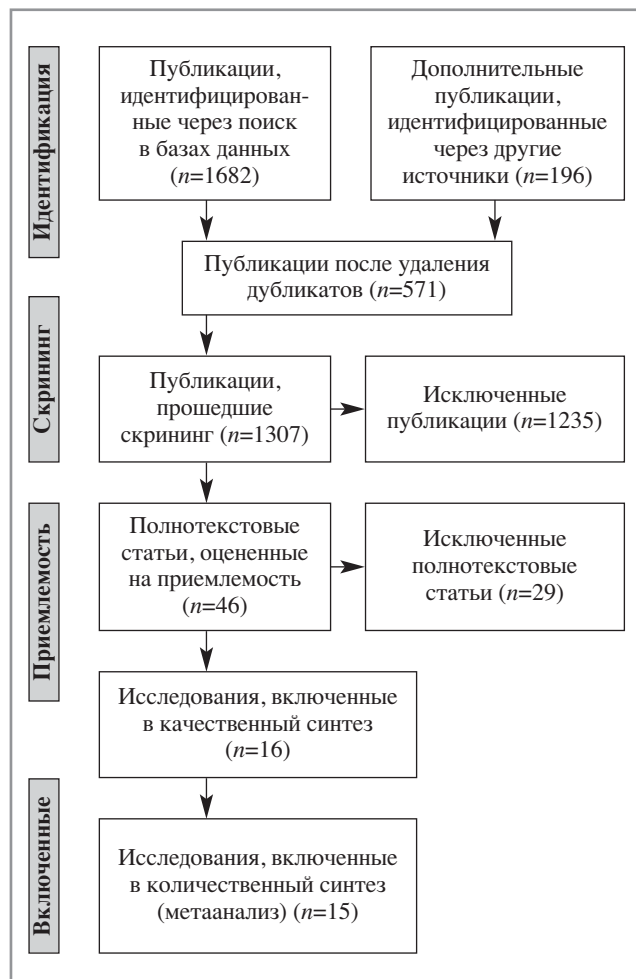


Рис. 1. Стратегия отбора статей для анализа.

и метаанализы [18–22] объясняли эти противоречия различными режимами терапии, характеристиками пациентов, качеством исследований, клинической картиной заболевания. В то время как Т.В. Reynolds и соавт. в 1989 г. говорили об эффекте ГКС в группе с тяжелым алкогольным гепатитом [18], другие авторы [16, 17, 19] не могли найти достаточно убедительных доказательств для терапии острого алкогольного гепатита ГКС. В одном из последних метаанализов [22], основанном на анализе индивидуальных данных пациентов из пяти отобранных РКИ, вероятно, не полностью отражающих картину в целом, автор постулировал улучшение краткосрочного прогноза при назначении ГКС с использованием модели Лилля. А. Louvet и соавт. [23]

#### Сведения об авторах:

Варганова Дарья Леонидовна [Varganova Daria L.] – м.н.с. центра доказательной медицины технопарка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач-гастроэнтеролог ГУЗ «Ульяновская ОКБ»; ORCID: 0000-0002-5745-7605

Касаца Джовани [Casazza Giovanni] – проф., отд. биомедицинской статистики, Клиника Л. Сакко; ORCID: 0000-0003-3718-1784

Тсочатис Иммануил [Tsochatzis Emmanuel] – д.м.н., проф., Гепатологический центр Шейлы Шерлок; ORCID: 0000-0001-5069-2461

Николова Димитринка [Nikolova Dimitrinka] – управляющий редактор, Гепатобилиарная группа Кокрейна, Университетский госпиталь Копенгагена; ORCID: 0000-0001-5976-6762

Глуд Кристиан [Gluid Christian]; рук. Гепатобилиарной группы Кокрейна, Университетский госпиталь Копенгагена; ORCID: 0000-0002-8861-0799

#### Контактная информация:

Павлов Чавдар Савович – д.м.н., проф., директор центра доказательной медицины технопарка биомедицины, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; e-mail: chpavlov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5031-9798

Таблица 1. Характеристика клинических исследований, включенных в анализ

РКИ (авторы, год, ссылка)	Страна	Группы	Число участников	Терапия	Длительность терапии	Период наблюдения (после рандомизации)
Blitzer B.L. и соавт., 1977 [42]	США	ГКС	17	Преднизолон 40 мг внутрь – 14 дней, 20 мг – 4 дня, 10 мг – 4 дня, 5 мг – 4 дня	26 дней	9 нед
		Контроль	16	Плацебо		
Bories P. и соавт., 1987 [54]	Франция	ГКС	24	Преднизолон 40 мг внутрь	1 мес	3 мес
		Контроль	21			
Campra J.L. и соавт., 1973 [52]	США	ГКС	22	Преднизолон 0,5 мг/кг внутрь – 3 нед, 0,25 мг/кг – 3 нед	6 нед	47 дней
		Контроль	28			
Carithers R.L. Jr. и соавт., 1989 [9]	США	ГКС	36	Метилпреднизолон 32 мг/кг внутрь или внутривенно (эквивалентно 40 мг преднизолона)	5 нед	Момент выписки
		Контроль	31	Плацебо		
De B.K. и соавт., 2014 [48]	Индия	ГКС	31	Преднизолон 40 мг внутрь – 4 нед, затем снижение по 5 мг в неделю до отмены	12 нед	12 мес
		Контроль	31	Плацебо		
Derew W. и соавт., 1980 [46]	США	ГКС	15	Преднизолон 40 мг внутрь – 4 нед, снижение 14 дней	6 нед	6 нед
		Контроль	13	Плацебо		
Helman R.A. и соавт., 1971 [40]	США	ГКС	20	Преднизолон 40 мг внутрь – 4 нед, снижение 14 дней	6 нед	4 мес
		Контроль	17	Лактоза (плацебо, 40 мг)		
Maddrey W.C. и соавт., 1978 [5]	США	ГКС	25	Преднизолон 40 мг внутрь	28–32 дня	До момента выписки
		Контроль	32	Плацебо		
Mendenhall C.L. и соавт., 1977 [43]	США	ГКС	12	Преднизолон 60 мг в день внутрь 5 дней, затем снижение 16 дней	21 день	До момента выписки
		Контроль	17	Плацебо		
Mendenhall C.L. и соавт., 1984 [44]	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 день	До 1 года
		Контроль	88	Плацебо		
Porter H.P. и соавт., 1971 [41]	США	ГКС	11	6-метил-преднизолон (или Медрол) 40 мг в день (эквивалентно 50 мг преднизолона) парентерально 10 дней внутрь 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 M.J. и соавт., 1992 [47]	Франция	ГКС	33	Преднизолон (солупред) 40 мг внутрь или внутривенно	28 дней	8 нед
		Контроль	32	Плацебо		
Shumaker J.B. и соавт., 1978 [45]	США	ГКС	12	6-метилпреднизолон 80 мг/день 4–7 дней внутрь или парентерально, затем снижение в течение 4 нед	5 нед	До момента выписки
		Контроль	15	Плацебо		
Theodossi A. и соавт., 1982 [51]	Великобритания	ГКС	28	Метилпреднизолон 1 г в день (эквивалентно преднизолону 1,25 г)	3 дня	До момента выписки 24,2 дня
		Контроль	32			
Thursz M.R. и соавт., 2015 [49]	Великобритания	ГКС	551	Преднизолон 40 мг внутрь	28 дней	1 год
		Контроль	552	Плацебо		

**Таблица 2. Характеристика клинических исследований, исключенных из анализа**

РКИ (авторы, год)	Причина исключения
Alvarez, 2004	Наблюдательное исследование (серия пациентов). Тринадцать участников с тяжелым алкогольным гепатитом получали системные ГКС и энтеральное питание
Cabr�, 2000	Рандомизированное исследование ГКС в сравнении с питанием у людей с алкогольным гепатитом. Участники получали перорально или внутривенно преднизолон или энтеральное питание (2000 ккал в день химически определенной полимерной энтеральной диеты, обогащенной аминокислотами с разветвленной цепью)
Christensen, 1981	Квазирандомизированное КИ
Copenhagen 1969	Метаанализ
Daures, 1991	Метаанализ
Dhanda, 2016	Проспективное исследование: когорта пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, получавших стероиды, – частота и значимость инфекции
Galambos, 1984	Сообщается о КИ в статье через личные контакты в рамках Shumaker, 1978
Gill, 1984	В ходе исследования рандомизировано 10 пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом; терапия преднизолоном, тестостероном и аминокислотами
Goldis, 2000	Наблюдательное исследование (серия пациентов); авторы использовали контрольную группу из того же центра
Hozo, 1996	В исследовании рандомизированы пациенты с алкогольным циррозом печени; прием ГКС по сравнению с плацебо
Imperiale, 1990	Метаанализ
Lesesne, 1978	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
Mal, 1991	Реферативное сообщение о влиянии ГКС на уровень сывороточных концентраций фактора некроза опухоли
Mendenhall, 1993	Глава из книги, посвященная алкогольному гепатиту
Moreno, 2014	Многоцентровое исследование с двумя группами сравнения интенсивного энтерального питания с полноценным питанием в обеих группах, получавших преднизолон
Morris, 2005	Наблюдательное исследование
Naganuma, 2014	КИ сравнения гранулоцитозера и лейкоцитозера для лечения тяжелого алкогольного гепатита
Naveau, 2004	РКИ: сравнение инфликсимаба с плацебо. Все участники также получали преднизон
Phillips, 2001	КИ сравнения антиоксидантов и ГКС
Poynard, 1991	Метаанализ
Reynolds, 1989	Обзор литературы по алкогольному гепатиту
Schlichting, 1976	Квазирандомизированное КИ
Spahr, 2002	РКИ: сравнение инфликсимаба с плацебо. Все участники также получали преднизон
Stewart, 2002	РКИ: участников исследования стратифицировали по полу и применению ГКС, а затем рандомизировали участников по получению антиоксидантов по сравнению с плацебо
Tygstrup, 1979	Метаанализ
Young-Sun Lee, 2016	Систематический обзор

в своем метаанализе сделали вывод об улучшении краткосрочного прогноза на фоне терапии ГКС без влияния на 6-месячную выживаемость. **Цель** настоящего метаанализа, являющегося обновлением нашего предыдущего метаанализа [24], – оценка эффективности и безопасности терапии ГКС у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, а также влияния терапии ГКС на смертность, качество жизни, частоту осложнений.

## Материалы и методы

Мы следовали напечатанному ранее Кокрейновскому протоколу для проведения денного метаанализа [25].

### Критерии включения

В метаанализ включались РКИ, сравнивающие пациентов, получающих терапию ГКС, с группой плацебо либо с контрольной группой с допущением одинаковой сопутствующей терапии в обеих группах.

### Идентификация исследований

Поиск РКИ проводился с использованием российских, международных баз данных Гепатобилиарной группы Кокрейна, CENTRAL MEDLINE, EMBASE, SCIE, LILACS, EMA, e-Library, Международной платформы клинических исследований ВОЗ ([www.who.int/ictpr](http://www.who.int/ictpr)), Управления по контролю качества медикаментов и пищевых продуктов США (FDA), литературных источников,

**Таблица 3. Риск ошибки**

РКИ (авторы, год, ссылка)	Генерация случайной последовательности	Маскировка	Заслепление персонала и участников	Заслепление данных	Неполные данные	Выборочное представление данных
Blitzer B.L. и соавт., 1977 [42]	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Неопределенный риск	Высокий риск	Низкий риск
Bories P. и соавт., 1987 [52]	Неопределенный риск	Неопределенный риск	Высокий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Низкий риск
Campra J.L. и соавт., 1973 [50]	Низкий риск	Низкий риск	Высокий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Низкий риск
Carithers R.L. Jr. и соавт., 1989 [9]	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
De B.K. и соавт., 2014 [48]	Низкий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск
Derew W. и соавт., 1980 [46]	Неопределенный риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Низкий риск
Helman R.A. и соавт., 1971 [40]	Неопределенный риск	Низкий риск	Низкий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Высокий риск
Maddrey W.C. и соавт., 1978 [5]	Низкий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Низкий риск
Mendenhall C.L. и соавт., 1977 [43]	Неопределенный риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Высокий риск
Mendenhall C.L. и соавт., 1984 [44]	Неопределенный риск	Низкий риск	Низкий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Высокий риск
Porter H.P. и соавт., 1971 [41]	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск
Ramond M.J. и соавт., 1992 [47]	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Низкий риск
Shumaker J.B. и соавт., 1978 [45]	Неопределенный риск	Низкий риск	Низкий риск	Неопределенный риск	Низкий риск	Низкий риск
Theodossi A. и соавт., 1982 [51]	Неопределенный риск	Низкий риск	Высокий риск	Неопределенный риск	Высокий риск	Низкий риск
Thursz M.R. и соавт., 2015 [49]	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск	Низкий риск

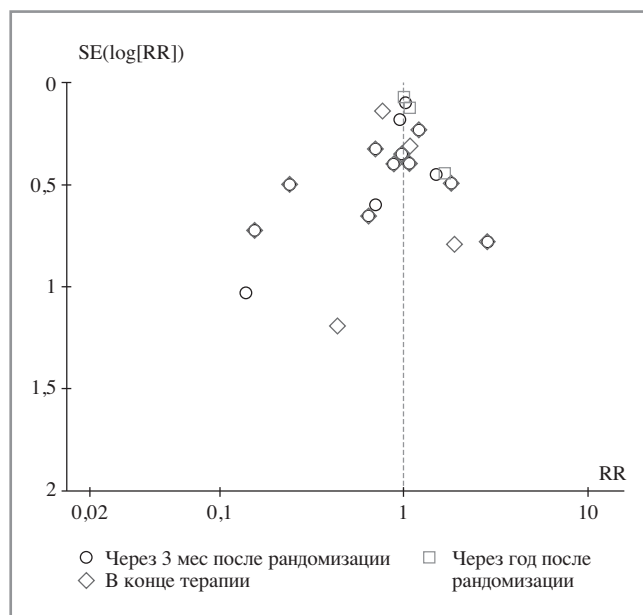
запросов к фармацевтическим компаниям о наличии проводящихся или планируемых клинических исследований (18 января 2019 г.). Для поиска использовались ключевые слова: *глюкокортикостероиды, контролируемое клиническое исследование и алкогольный гепатит (glucocorticosteroids, randomized clinical trial, alcoholic hepatitis).*

**Отбор исследований и сбор данных**

Мы проверили полученные ссылки для выявления исследований, затем мы получили полный текст необходимых публикаций, чтобы определить, соответствуют ли участники исследований и проведенные вмешательства критериям включения.

**Извлечение данных**

По каждому из исследований фиксировались следующие сведения: название, место и год публикации, дизайн исследования, критерии включения и исключения; каков предварительный расчет размера выборки и достигнут ли он; количество участников, рандомизированных в каждом исследовании до и после назначения лечения; возраст, пол, раса, ко-инфекция; тип, доза и путь введения ГКС и их возможная связь с нежелательными явлениями, сопутствующая терапия, продолжительность исследования, продолжительность периода наблюдения. Мы разрешали все разногласия путем обсуждения.



**Рис. 2. Риск публикационного смещения.**

Диагноз алкогольного гепатита выставлялся клинически и/или с использованием биохимических проб, определялась дискриминантная функция Мэддрей (ДФМ), при значении которой <32 верифицировался среднетяжелый гепатит, при значении ДФМ  $\geq 32$  – тяжелый гепатит. Допускалась идентичная сопутствующая терапия в обеих группах.

#### Анализируемые показатели эффективности и безопасности

Оценивались следующие основные параметры:

- смертность;
- качество жизни.

Основные параметры безопасности:

- серьезные нежелательные явления.

Дополнительные параметры оценки безопасности:

- нежелательные явления.

В качестве наших основных точек оценки выступили смертность в следующие временные промежутки: 3 мес после рандомизации, в конце терапии, год после рандомизации; качество жизни, серьезные нежелательные явления, для определения которых использовалось руководство Международной конференции по гармонизации в практике по клиническим исследованиям (КИ) [26]. Для основных выводов мы использовали показатель летальности через 3 мес после рандомизации. Мы провели анализ после получения

результатов (post-hoc), так как нам доступны данные по летальности в конце терапии и через год после рандомизации. Дополнительными точками оценки служили любые нежелательные явления в течение 3 мес после рандомизации.

Методология проведения исследований, включенных в анализ, оценена по следующим параметрам:

- ошибки выборки;
- заслепление;
- полнота представления данных;
- наличие конфликта интереса;
- риск публикационного смещения.

#### Оценка риска ошибки

Три автора независимо друг от друга провели оценку риска ошибки во включенных исследованиях, используя рекомендованную методологию Кокрейна по оценке ошибки [27, 28]. Мы оценивали риск ошибки как низкий, если ни по одному из параметров риск ошибки не был высоким или неясным, в противном случае риск ошибки в КИ трактовался как высокий.

#### Анализ данных

##### Статистический анализ

Для анализа результатов использовали метод относительных рисков (ОР) для дихотомических исходов и среднюю разницу (СР) для непрерывных исходов. Для проведения

Таблица 4. Шкала GRADE оценки уровня доказательств

Показатели	Сравнительные риски* (95% ДИ)		Относительный эффект (95% ДИ)	Количество исследований, участников	Качество доказательств
	предполагаемый риск	соответствующий риск			
	плацебо	ГКС			
Летальность до 3 мес после рандомизации	299 на 1000	278 на 1000 (210–344)	ОР 0,90 (0,70–1,15)	1861 (15 РКИ)	⊕⊕⊕⊕ <sup>1</sup> очень низкий
Качество жизни до 3 мес после рандомизации	0,592	0,553 (0,502–0,604)	SD -0,04; (-0,11–0,03)	377 (1 РКИ)	⊕⊕⊕⊕ <sup>2</sup> низкий
Серьезные нежелательные явления	362 на 1000	381 на 1000 (398–467)	ОР 1,05 (0,85–1,29)	1861 (15 РКИ)	⊕⊕⊕⊕ <sup>3</sup> очень низкий
Пациенты с нежелательными явлениями, развившимися в течение 3 мес после рандомизации	444 на 1000	462 на 1000 (382–564)	ОР 1,04 (0,86–1,27)	1861 (15 РКИ)	⊕⊕⊕⊕ <sup>4</sup> 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; вероятность того, что эффект будет существенно отличаться, низкая;
- **умеренное качество:** это исследование дает хорошее представление о вероятном эффекте; вероятность того, что эффект будет существенно отличаться, является умеренной;
- **низкое качество:** это исследование дает некоторые указания на вероятный эффект, однако вероятность того, что он будет существенно отличаться, высока;
- **очень низкое качество:** это исследование не дает надежного указания на вероятный эффект; вероятность того, что эффект будет существенно отличаться, очень высока.

<sup>1</sup>Снижено на 3 уровня: 1 уровень из-за риска систематической ошибки (высокий риск ошибки во всех РКИ, кроме [54]); 1 – из-за неоднородности данных (умеренная гетерогенность:  $I^2=45\%$ ); 1 – из-за неточности оценок эффекта (не достигнут оптимальный размер информации).

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

<sup>3</sup>Снижено на 3 уровня: 1 уровень из-за риска систематической ошибки (высокий риск ошибки во всех РКИ, кроме [54]); 1 – из-за неоднородности данных (не достигнут оптимальный размер информации).

<sup>4</sup>Снижено на 3 уровня: 1 уровень из-за риска систематической ошибки (высокий риск ошибки во всех РКИ, кроме [54]); 1 – из-за неоднородности данных (умеренная гетерогенность:  $I^2=46\%$ ); 1 – из-за неточности оценок эффекта (не достигнут оптимальный размер информации).

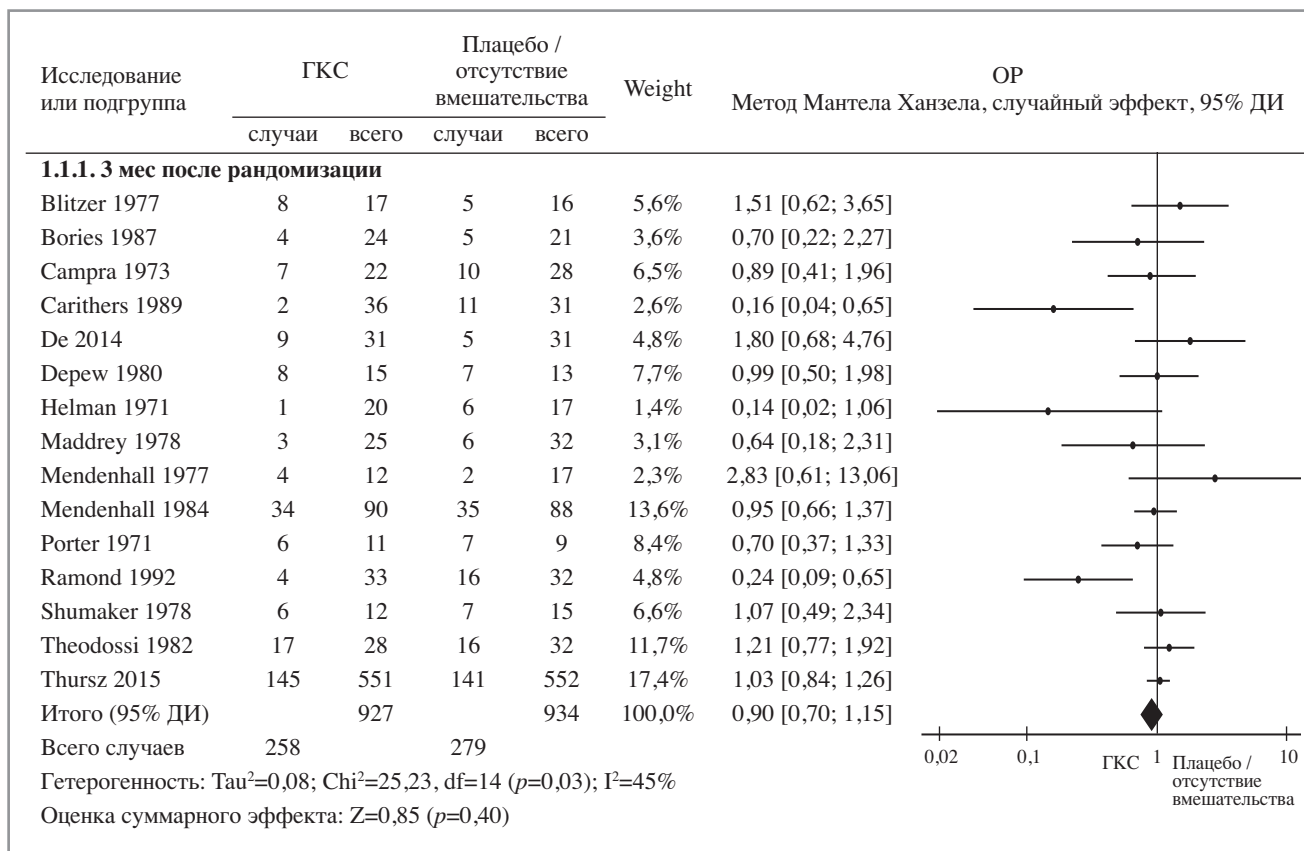


Рис. 3. Смертность. А – летальность в течение 3 мес после рандомизации.

метаанализа использовалась модель с фиксированным и случайным эффектом, при существенных расхождениях результатов для дальнейшего анализа использовался наиболее консервативный результат (ближайший к нулевой гипотезе). Значения показателя  $p \leq 0,01$  рассматривали как статистически значимые, если необходимый размер информации достигнут при анализе трех основных показателей (летальность, качество жизни, серьезные нежелательные явления) [29]. По получении результатов решено провести дополнительный анализ, используя разные временные сроки после рандомизации. Гетерогенность данных оценивали с использованием статистической  $I^2$  [30]. В нашем первичном анализе мы использовали данные, представленные исследователями при анализе выборки всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению, и представленной информации по выбывшим пациентам, в случае отсутствия информации мы использовали имеющиеся данные. Риск ошибки оценивали с использованием соответствующей шкалы, качество доказательств оценивалось по шкале GRADE [31, 32].

**Последовательный экспертный анализ**

Мы применили метод последовательного экспертного анализа как для дихотомических, так и для непрерывных исходов для предотвращения случайных ошибок [33, 34]: мы провели расчет количества участников, необходимых для включения в метаанализ, чтобы подтвердить или опровергнуть эффект терапии (DARIS) [35–39].

**Результаты**

Поиск доступных информационных источников выявил 1682 ссылки (рис. 1), мы исключили 1235 ссылки, в том числе 16 КИ, соответствовавших критериям включения.

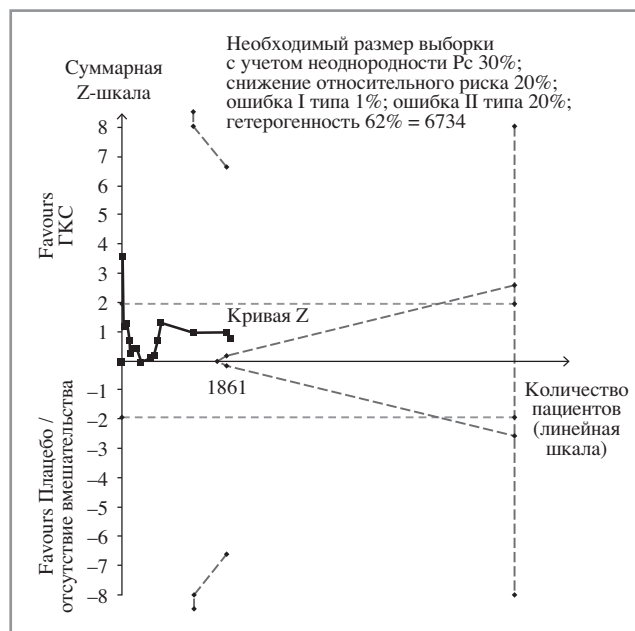


Рис. 3. Смертность (продолжение). Б – летальность в течение 3 мес после рандомизации (последовательный экспертный анализ, TSA).

**Характеристика клинических исследований, включенных в анализ**

16 РКИ соответствовали критериям включения согласно протоколу [5, 9, 40–53]. Все РКИ имели параллельный дизайн, кроме двух исследований [43, 44], в которых имелось три группы терапии; одно исследование [49] являлось фак-

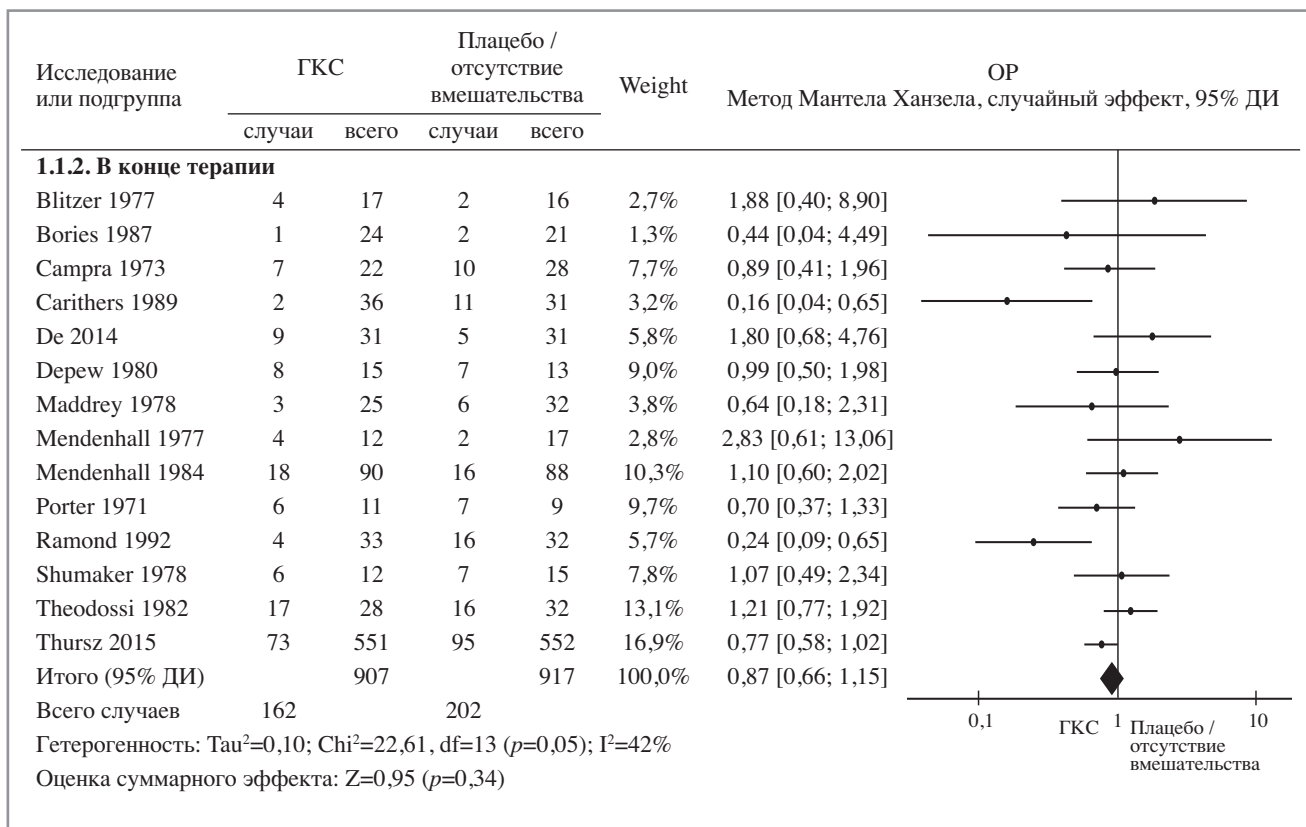


Рис. 3. Смертность (продолжение). В – летальность во время терапии.

ториальным 2x2 и одно исследование – с перекрестным дизайном [53]. Суммарно во всех исследованиях рандомизировано 1884 участника. Исследования проводились в различных странах – во Франции ( $n=3$ ), Индии ( $n=1$ ), Великобритании ( $n=2$ ) и США ( $n=10$ ). Возраст участников составлял от 25 до 70 лет, 65% участников – мужчины. В 11 РКИ включены пациенты с различными стадиями алкогольной болезни печени – от гепатита до фиброза и цирроза печени [5, 40–42, 44, 46, 47, 49, 50, 52], в одно исследование [40] включены только пациенты с алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени. Диагноз верифицирован морфологически при отсутствии противопоказаний в 10 РКИ [5, 40–42, 45–47, 49, 50, 52], и только в одном исследовании [40] биопсия перед началом терапии и по ее завершении являлась обязательным критерием включения. У всех рандомизированных пациентов в анамнезе есть недавний алкогольный эпизод, повышение билирубина сыворотки, печеночных ферментов, увеличенное протромбиновое время и в предыдущие 3 мес отсутствовала терапия ГКС. Период наблюдения пациентов соответствовал моменту выписки или смерти (в среднем 63 дня) либо продолжался до года после рандомизации.

Данные для метаанализа предоставили 15 РКИ, исключение – исследование 1993 г. J.P. Richardet и соавт. [53]: авторам написано письмо в 2006 г., но ответа так и не получено, таким образом в метаанализ включены 15 РКИ, 182 пациента с гепатитом средней тяжести и 1679 пациентов с тяжелым гепатитом.

**Терапия**

Данные для анализа заимствованы из 15 РКИ, 927 пациентов получали ГКС (преднизолон или 6-метилпреднизолон в эквивалентной преднизолону дозе), и 934 пациента получали плацебо или не получали терапии. Препарат назначался внутрь или парентерально со средней продолжитель-

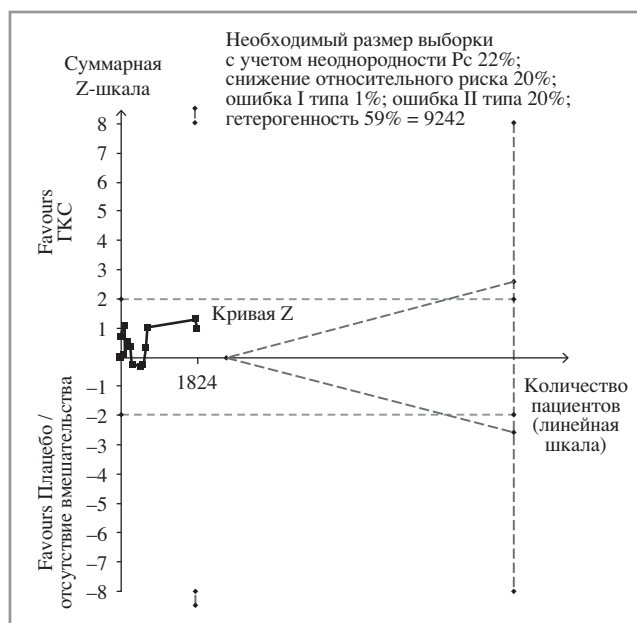


Рис. 3. Смертность (продолжение). Г – летальность во время терапии (последовательный экспертный анализ, TSA).

ностью 28 дней (от 3 дней до 12 нед). ГКС в дозировке  $\geq 40$  мг преднизолона внутрь назначались в исследованиях [5, 9, 40, 43–49], но в трех из них допускалось назначение ГКС парентерально при невозможности пациента принимать таблетированные формы вследствие тяжести состояния [9, 45, 47]. В двух других РКИ [41, 42] ГКС назначали внутрь в дозе  $< 40$  мг преднизолона в сутки, в исследовании [41] терапия начата с парентеральной формы с последующим переводом



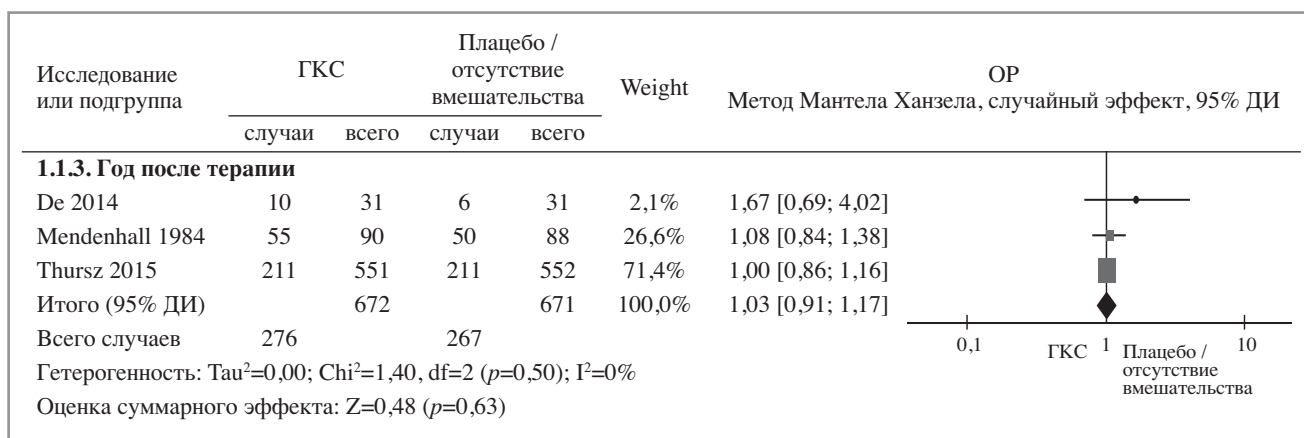


Рис. 3. Смертность (продолжение). Д – летальность в течение года после рандомизации.

на прием внутрь, и только А. Theodossi и соавт. [51] использовали режим внутривенного введения.

В 12 РКИ [5, 9, 40–49] использовалось плацебо, в 4 КИ [50–53] не использовалась терапия в контрольной группе. В двух КИ [48, 49] пентоксифиллин назначался в обеих группах – терапии и группе сравнения (табл. 1).

**Характеристика клинических исследований, исключенных из анализа**

Исключены 12 КИ, не соответствующих критериям включения. Причины исключения подробно представлены в табл. 2. В двух из исключенных исследований в контрольной группе в качестве сравнения использовалась нутритивная поддержка [54, 55].

**Оценка качества исследований, включенных в анализ (табл. 3)**

**Ошибки выборки.** В 8 КИ [5, 9, 41, 42, 47–50] риск ошибки расценен как низкий, а в остальных [40, 43–46, 51, 53] процедура описана неясно, в результате чего риск ошибки расценен как высокий.

**Заслепление.** В 5 исследованиях [9, 41, 45, 48, 49] процедура описана достаточно четко с минимально возможным уровнем ошибки, а в остальных – нечетко, соответственно риск ошибки расценен как высокий.

**Полнота представления данных.** Неполно и выборочно представлены данные в 4 КИ [41, 42, 49, 51], в которых риск ошибки трактован как высокий; в остальных КИ данные четко описаны, в связи с чем риск ошибки в них расценен как низкий.

**Наличие конфликта интересов.** Все исследования, кроме одного (Thursz M.R. и соавт., 2015 [49]), проведены при спонсорской поддержке фармацевтических компаний, которые предоставляли исследуемый препарат, поэтому уровень ошибки оценен как высокий.

**Риск публикационного смещения.** Построен воронкообразный график с применением теста Хэборда [56] (рис. 2), который продемонстрировал отсутствие публикационного смещения (p=0,84).

**Эффекты терапии**

**Основные показатели оценки**

**1. Эффективность**

**Смертность (3 мес после рандомизации).** В клинических исследованиях, включенных в анализ, в группе терапии умерли 258 пациентов из 927 (27,8%), а в контрольной группе значение этого показателя составило 279 из 934 пациентов (29,9%). Убедительных данных о влиянии ГКС на смертность не получено (ОР 0,90; 95% ДИ 0,70–1,15; n=1861; I<sup>2</sup>=45%; модель случайных эффектов – средняя гетерогенность; рис. 3, А). При проведении последователь-

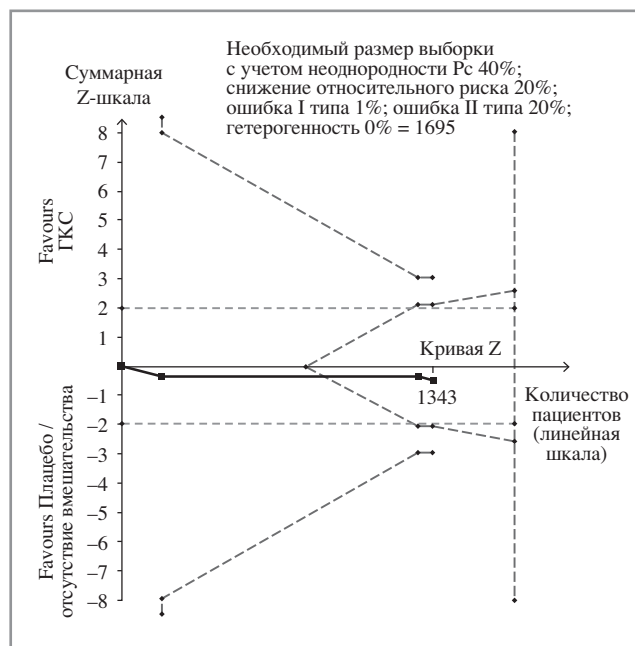


Рис. 3. Смертность (продолжение). Е – летальность в течение года после рандомизации (последовательный экспертный анализ).

ного экспертного анализа получен схожий результат (95% ДИ 0,36–2,32, гетерогенность 67%; рис. 3, Б). Качество доказательств низкое.

**Летальность в конце терапии (анализ post-hoc).** Длительность терапии составляла 28 дней (от 3 дней до 12 нед). В группе терапии умерли 162 из 907 участников (17%), а в группе контроля 202 из 917 (22%). Убедительных данных о влиянии ГКС на смертность по завершении терапии не получено (ОР 0,87; 95% ДИ 0,66–1,15; n=1824; КИ=14; I<sup>2</sup>=42%; модель случайных эффектов, средняя гетерогенность; рис. 3, В). При проведении последовательного анализа получен схожий результат (95% ДИ 0,29–2,68; гетерогенность 59%; рис. 3, Г). Качество доказательств очень низкое.

**Смертность через год после рандомизации (анализ post-hoc).** Три исследователя [44, 48, 49] представили данные по летальности по истечении года после рандомизации. В группе терапии умерли 274 из 668 участников (41%), а в группе контроля – 265 из 664 (40%). Убедительных данных о влиянии ГКС на смертность также не получено (ОР 1,03; 95% ДИ 0,91–1,17; n=1343; КИ=3; I<sup>2</sup>=0;

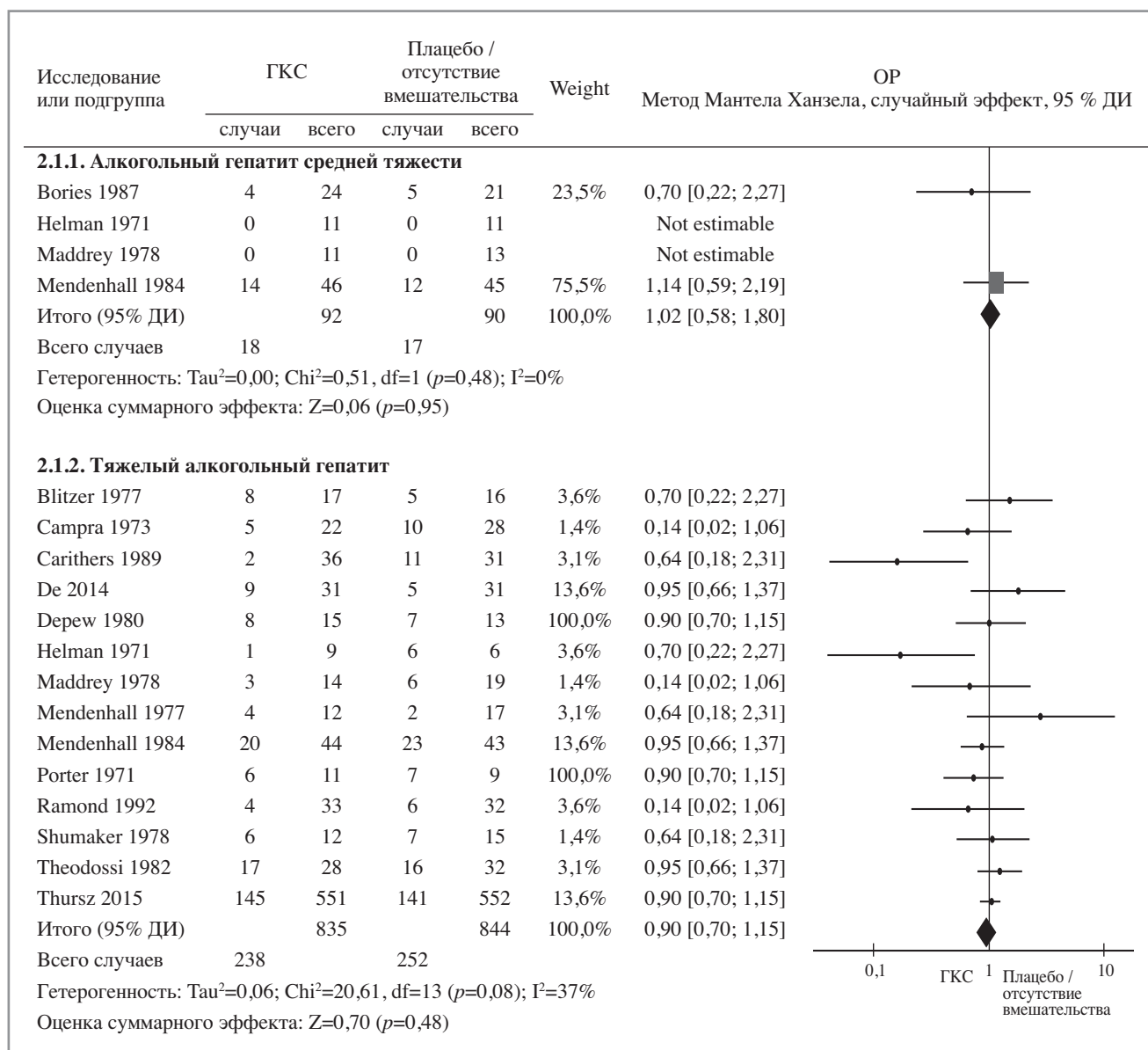


Рис. 3. Смертность (продолжение). Ж – летальность в группах с ДФМ.

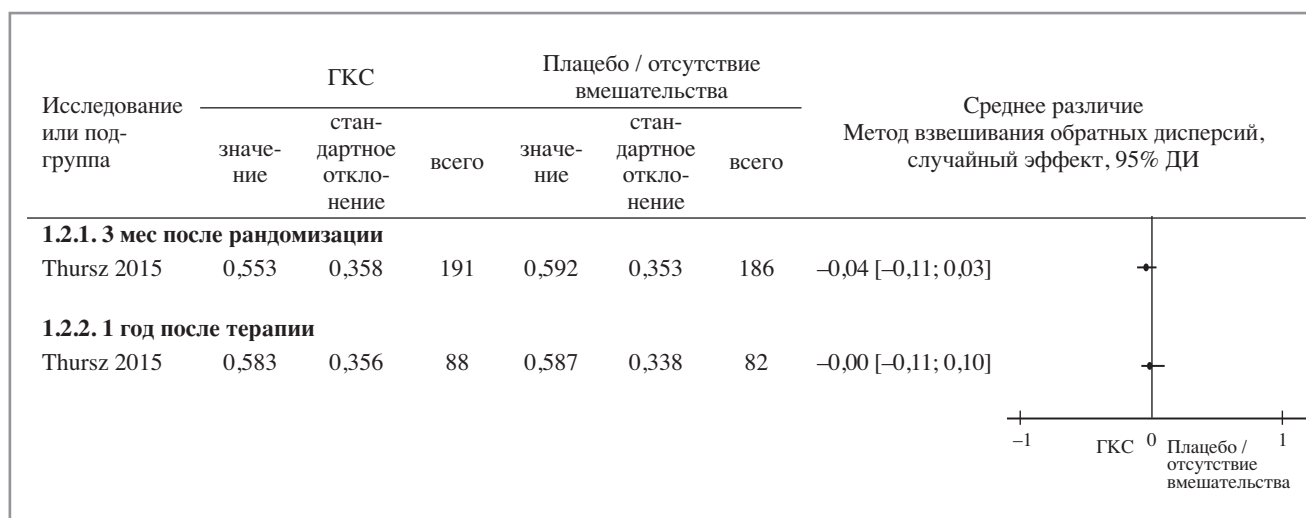


Рис. 4. Качество жизни. 1.2.1 – 3 мес после рандомизации; 1.2.2 – 1 год после рандомизации.

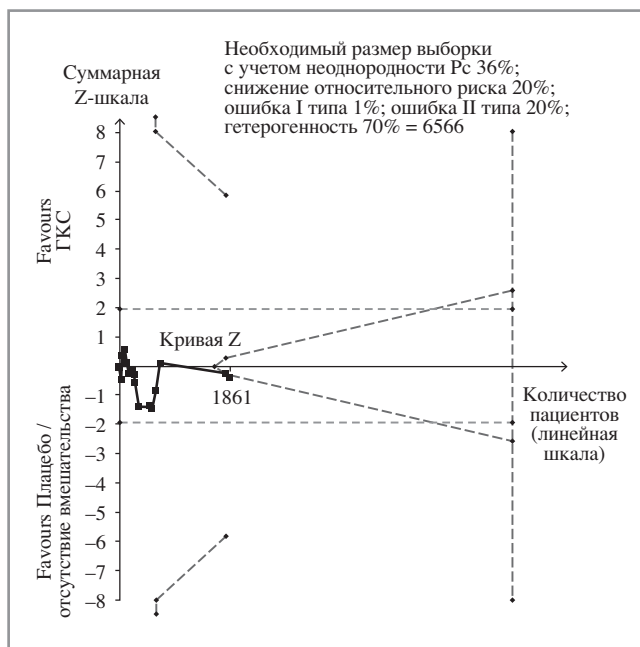


Рис. 5. Частота побочных эффектов. А – серьезные нежелательные явления (последовательный экспертный анализ, TSA).

модель случайных эффектов, отсутствие гетерогенности; рис. 3, Д). При проведении последовательного анализа получен схожий результат (95% ДИ 0,85–1,25, гетерогенность 0%). Качество доказательств среднее.

Качество жизни

Только в одном исследовании [49] проведена оценка качества жизни с использованием Европейской шкалы качества жизни-5 уровня 3 (EQ-5D-3L). Для анализа качества жизни использовался t-критерий Стьюдента [57], и не отмечено достоверной разницы между группами (MD -0,04 балла; 95% ДИ от -0,11 до 0,03) ни через 3 мес после рандомизации, ни через год (MD 0,00 балла; 95% ДИ от -0,11 до 0,10). Качество доказательств низкое (рис. 4).

2. Безопасность

**Серьезные нежелательные явления.** В 15 исследованиях представлены данные о серьезных нежелательных явлениях во время терапии. У 361 из 927 пациентов (38%) в группе терапии и у 338 из 934 пациентов (36%) группы контроля развились серьезные нежелательные явления. Достоверного влияния ГКС на частоту развития серьезных нежелательных явлений не выявлено (модель случайных эффектов ОР 1,05; 95% ДИ 0,85–1,29; n=1861; KI=15; I²=36%; средняя гетерогенность; рис. 5, Б). Аналогичный результат получен при последовательном анализе (95% ДИ 0,60–1,82, гетерогенность 70%; рис. 5, А). Качество доказательства низкое.

Дополнительные показатели оценки

1. Безопасность.

**Нежелательные явления.** В группе терапии у 440 из 927 пациентов (47%) развивалось более одного осложнения, а в группе контроля – у 414 из 934 пациентов (44%). При проведении метаанализа не выявлено достоверного влияния ГКС на частоту осложнений (модель случайных эффектов ОР 1,04; 95% ДИ 0,86–1,27; n=1861; I²=42%; средняя гетерогенность; рис. 5, Г). Последовательный анализ дал по-

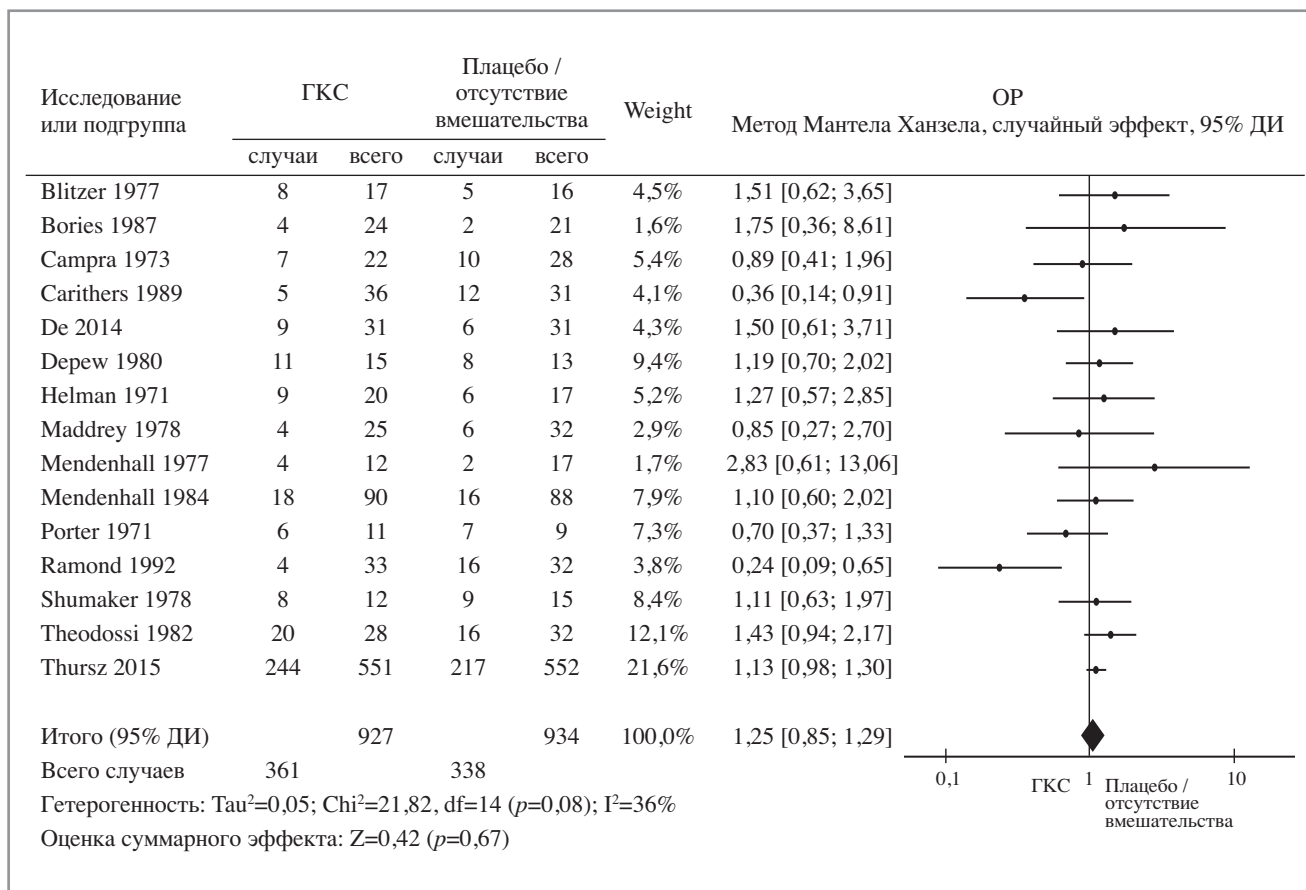


Рис. 5. Частота побочных эффектов (продолжение). Б – серьезные нежелательные явления.

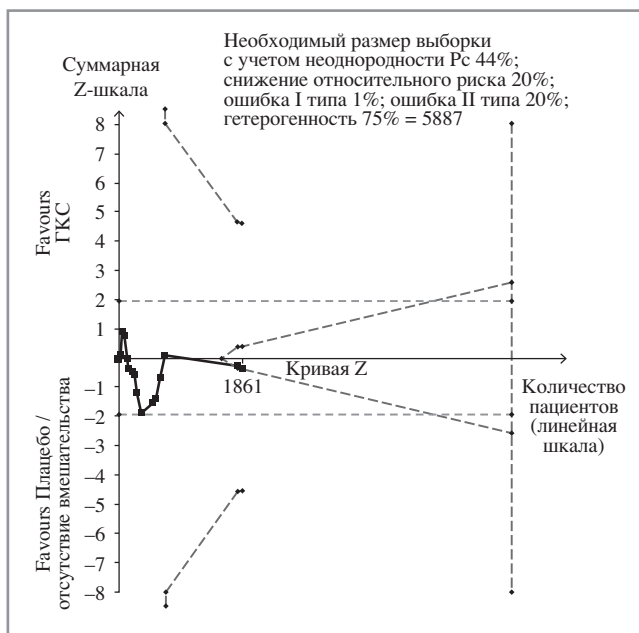


Рис. 5. Частота побочных эффектов (продолжение). В – нежелательные явления (последовательный экспертный анализ, TSA).

хой результат (95% ДИ 0,63–1,63, гетерогенность 75%; рис. 5, В). Качество доказательств очень низкое.

Основные результаты качества доказательств с оценкой по шкале GRADE представлены в табл. 4.

### Обсуждение

Мы проанализировали результаты 16 РКИ, в метаанализ вошли результаты 15 РКИ, сравнивающих терапию ГКС и плацебо. РКИ проведены с 1971 по 2015 г., и за этот временной интервал в КИ вошел 1861 участник, получавший терапию в различных дозах и режимах. Результаты нашей работы применимы к категории пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом на различных стадиях заболевания. Результаты нашего метаанализа и последовательного экспертного анализа достоверно показали отсутствие преимущества назначения ГКС на показатели выживаемости до года (средний уровень качества доказательств). Не отмечено разницы между группами терапии и плацебо во влиянии на оцениваемые показатели месячной и 3-месячной смертности, хотя, если принять во внимание погрешности (доверительные интервалы пересекли линию принятия решения, и не достигнуто необходимое количество пролеченных пациентов), мы не можем исключить возможность положительного или отрицательного эффекта терапии в короткие сроки.

Исследование или подгруппа	ГКС		Плацебо / отсутствие вмешательства		Weight	ОП Метод Мантела Ханзела, случайный эффект, 95% ДИ
	случаи	всего	случаи	всего		
<b>1.5.1. Number of participants with complications up to 3 months' follow-up after...</b>						
Blitzer 1977	10	17	5	16	4,4%	1,88 [0,82; 4,31]
Bories 1987	4	24	5	21	2,4%	0,70 [0,22; 2,27]
Campra 1973	8	22	10	28	5,2%	1,02 [0,48; 2,14]
Carithers 1989	5	36	12	31	3,7%	0,36 [0,14; 0,91]
De 2014	10	31	8	31	4,8%	1,25 [0,57; 2,74]
Depew 1980	13	15	8	13	9,4%	1,41 [0,88; 2,26]
Helman 1971	9	20	8	17	5,7%	0,96 [0,48; 1,92]
Maddrey 1978	7	25	7	32	3,8%	1,28 [0,52; 3,17]
Mendenhall 1977	4	12	2	17	1,5%	2,83 [0,61; 13,06]
Mendenhall 1984	34	90	35	88	12,0%	0,95 [0,66; 1,37]
Porter 1971	6	11	7	9	6,4%	0,70 [0,37; 1,33]
Ramond 1992	4	33	16	32	3,3%	0,24 [0,09; 0,65]
Shumaker 1978	8	12	9	15	7,4%	1,11 [0,63; 1,97]
Theodossi 1982	20	28	16	32	10,7%	1,43 [0,94; 2,17]
Thursz 2015	298	551	266	552	19,5%	1,12 [1,00; 1,26]
Итого (95% ДИ)		927		934	100,0%	1,04 [0,86; 1,27]
Всего случаев	440		414			
Гетерогенность: Tau <sup>2</sup> =0,05; Chi <sup>2</sup> =24,29, df=14 (p=0,04); I <sup>2</sup> =42%						
Оценка суммарного эффекта: Z=0,40 (p=0,69)						
Итого (95% ДИ)		927		934	100,0%	1,04 [0,86; 1,27]
Всего случаев	440		414			
Гетерогенность: Tau <sup>2</sup> =0,05; Chi <sup>2</sup> =24,29, df=14 (p=0,04); I <sup>2</sup> =42%						
Оценка суммарного эффекта: Z=0,40 (p=0,69)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

Рис. 5. Частота побочных эффектов (продолжение). Г – нежелательные явления.

Данные по осложнениям терапии во всех исследованиях представлены выборочно; возможно, истинное число неблагоприятных явлений выше, о чем свидетельствует несогласованность результатов исследований (широкие доверительные интервалы). При оценке методологического качества включенных РКИ уровень качества доказательств оценивался нами от низкого до среднего. Риск ошибки в проведенных КИ высок, что может привести к недооценке вреда или переоценке пользы терапии. Небольшое количество участников в КИ, кроме одного исследования (Thursz M.R. и соавт., 2015 [49]), дизайн низкого качества и выборочное предоставление результатов, способствовали неоднозначным выводам нашего метаанализа. Высокий риск методологической ошибки в проведенных КИ подрывает точность результатов нашего метаанализа.

Метаанализ E. Christensen и C. Gluud [16], проведенный в 1995 г. и включавший 659 человек, не выявил различия между группами терапии ГКС и плацебо во влиянии на смертность. A. Rambaldi и соавт. в 2008 г. [17] обновили метаанализ Кристенсена, добавив еще два исследования с 62 рандомизированными участниками. Таким образом, в работе A. Rambaldi и соавт. при проведении последовательного анализа не хватало еще 1000–2000 рандомизированных участников, чтобы продемонстрировать или отклонить клинически значимое снижение смертности на 20%. Наш метаанализ согласуется с результатами сетевого метаанализа E. Buzzetti и соавт. [58], не отметивших влияния ГКС на смертность в период наблюдения  $\geq 3$  мес. В наш метаанализ [24] добавлены два новых РКИ, таким образом, обзор теперь включает 1861 участника. Последнее включенное исследование – самое многочисленное, включившее 1103 участника, в нем выявлено «снижение 28-дневной смертности в группе, получавшей преднизолон, по результатам анализа модели логистической регрессии, но нет четких доказательств преимуществ, сохраняющихся за пределами этой точки» [49]. P. Mathurin и соавт. провели «анализ индивидуальных данных из пяти рандомизированных клинических исследований, которые показали, что ГКС значительно улучшали выживаемость в течение 28 дней у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом» [22]. В нашем метаанализе мы не можем подтвердить положительного влияния ГКС на показатель смертности в конце лечения, данный период сопоставим с 28 днями.

В работе A. Louvet и соавт. 2018 г. [23], включившей 4 метаанализа индивидуальных данных пациентов, сравнивалась терапия ГКС и плацебо, ГКС и пентоксифиллином, ГКС с пентоксифиллином и пентоксифиллином с плацебо,

пентоксифиллином и плацебо. Тем не менее количество пациентов из 6 РКИ, включенных в метаанализ A. Louvet и соавт. в группе сравнения терапии ГКС и плацебо, слишком небольшое для того, чтобы делать однозначные выводы о вреде или пользе назначения ГКС. Кроме того, в двух включенных РКИ в качестве препарата сравнения выступили питание или антиоксиданты, которые не могут быть сопоставимы с плацебо. A. Louvet и соавт. сделали вывод, что «ГКС снижают риск смерти в течение 28 дней с начала терапии, но не в течение последующих 6 мес». Сомнения в выводах A. Louvet и соавт. подкреплены еще и тем, что в работе не проведена оценка риска ошибки и качества доказательств.

Клинические руководства рекомендуют назначение ГКС: «Пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом при ДФМ  $>32$ , с наличием или отсутствием явлений печеночной энцефалопатии, показана 4-недельная терапия ГКС (преднизолон 40 мг в день 28 дней с последующей отменой или 2-недельным периодом снижения дозы) при отсутствии противопоказаний к таковой (IA)» [11]; и пациентам при тяжелом алкогольном гепатите при отсутствии активной инфекции показаны ГКС – преднизолон 40 мг в день или метилпреднизолон 32 мг в день для уменьшения смертности (A1) [2]. Таким образом, необходимы новые плацебо-контролируемые РКИ, разработанные и представляющие результаты в соответствии с требованиями международных руководств (SPIRIT, CONSORT) [59]. Будущие РКИ должны предоставлять индивидуальные обезличенные данные участников исследований для дальнейшего проведения метаанализа оценки эффекта терапии ГКС.

## Заключение

По результатам проведенного метаанализа, мы не нашли убедительных доказательств, демонстрирующих разницу между группами терапии ГКС и плацебо во влиянии на показатели смертности, качества жизни пациентов, частоты серьезных нежелательных явлений во время терапии у пациентов с алкогольным гепатитом. С учетом того, что качество доказательств было низким, а сведения о нежелательных явлениях представлялись выборочно, мы не можем достоверно исключить увеличение частоты нежелательных явлений в проведенных РКИ, поэтому однозначно мы не можем утверждать факт пользы или вреда назначения ГКС.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. Global status report: Alcohol and health, 2018. Available from: [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/gsr\\_2018/en/](https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/gsr_2018/en/) (Ссылка активна на 19.04.2019).
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69:154-81. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
3. WHO. Global status report: Alcohol and health, 2014. Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/) (Ссылка активна на 21.03.2019).
4. Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol.* 2012;56(5):1171-80. doi: 10.1016/j.jhep.2011.09.024
5. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75(2):193-9.
6. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2005;41:353-8. doi: 10.1002/hep.20503
7. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut.* 2005;54:1174-9. doi: 10.1136/gut.2004.050781
8. Dominguez M, Rincon D, Abalde JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2747-56. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02104.x
9. 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. *Ann Intern Med.* 1989;110:685-90. doi: 10.7326/0003-4819-110-9-685
10. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of se-

- vere alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. *J Hepatol.* 2006;44:784-90. doi: 10.1016/j.jhep.2005.11.039
11. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010;51:307-28. doi: 10.1002/hep.23258
  12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Маслеников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20-40 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Sivolap YuP, Lunkov VD, Zharkova MS, Maslennikov RV. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(6):20-40 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
  13. www.lillemodel.com
  14. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007;45(6):1348-54. doi: 10.1002/hep.21607
  15. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liv Dis.* 2005;9(1):37-53. doi: 10.1016/j.cld.2004.11.001
  16. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables [see comments]. *Gut.* 1995;37(1):113-8. doi: 10.1136/gut.37.1.113
  17. 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(12):1167-78. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03685.x
  18. Reynolds TB, Benhamou JP, Blake J, Naccarato R, Orrego H. Treatment of acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Int.* 1989;2(4):208-16.
  19. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med.* 1990;113(4):299-307. doi: 10.7326/0003-4819-113-4-299
  20. 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.
  21. Christensen E, Gluud C. Glucocorticosteroids are not effective in alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(10):3065-66.
  22. 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. doi: 10.1136/gut.2010.224097
  23. Louvet A, Thursz M, 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;155:458-68. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.011
  24. Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, Tsochatzis E, Nikolova D, Gluud C. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):Art. No.: CD001511. doi: 10.1002/14651858.CD001511.pub3
  25. Pavlov CS, Tsochatzis E, Casazza G, Nikolova D, Volcek E, Gluud C. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis [Protocol]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6). doi: 10.1002/14651858
  26. 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.
  27. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (eds). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: handbook.cochrane.org
  28. Gluud C, Nikolova D, Klingenberg SL. Cochrane Hepato-Biliary Group. About Cochrane (Cochrane Review Groups (CRGs)) 2017, Issue 2. Art. No.: LIVER 2017.
  29. Jakobsen J, Wetterslev J, Winkel P, Lange T, Gluud C. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:120. doi: 10.1186/1471-2288-14-120
  30. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539-58. doi: 10.1002/sim.1186
  31. GRADE [Computer program]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
  32. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration; 2014. Available from: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>. Accessed Sep 9, 2018.
  33. TSA – Trial Sequential Analysis [Computer program]. Version 0.9 Beta. Copenhagen: Copenhagen Trial Unit, 2011. Available from: [www.ctu.dk/tsa/downloads.aspx](http://www.ctu.dk/tsa/downloads.aspx)
  34. Wetterslev J, Jakobsen JC, Gluud C. Trial Sequential Analysis in systematic reviews with meta-analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17(1):39. doi: 10.1186/s12874-017-0315-7
  35. Thorlund K, Engström J, Wetterslev J, Brok J, Imberger G, Gluud C. User manual for Trial Sequential Analysis (TSA). Available from: [ctu.dk/tsa/files/tsa\\_manual.pdf](http://ctu.dk/tsa/files/tsa_manual.pdf)
  36. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial Sequential Analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:763-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.10.007
  37. 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. *Int J Epidemiol.* 2009;38(1):287-98. doi: 10.1093/ije/dyn188
  38. Thorlund K, Devereaux PJ, Wetterslev J, Guyatt G, Ioannidis JP, Thabane L, et al. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses. *Int J Epidemiol.* 2009;38(1):276-86. doi: 10.1093/ije/dyn179
  39. 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. *Clin Epidemiol.* 2010;2:57-66. doi: 10.2147/CLEP.S9242
  40. Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med.* 1971;74(3):311-21. doi:10.7326/0003-4819-74-3-311
  41. Porter HP, Simon FR, Pope CE II, Volwiler W, Fenster LF. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. *N Engl J Med.* 1971;284(24):1350-5. doi: 10.1056/NEJM197106172842404
  42. Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, Phillips MM, Fessel JM, Conn HO. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. *Dig Dis.* 1977;22(6):477-84.
  43. Mendenhall CL, Goldberg S. Risk factors and therapy in alcoholic hepatitis (AH). *Gastroenterology.* 1977;72(5):1100.
  44. 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. *N Engl J Med.* 1984;311(23):1464-70. doi: 10.1053/jhep.2000.8627
  45. 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. *Am J Gastroenterol.* 1978;69(4):443-9.
  46. 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.
  47. 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 Engl J Med.* 1992;326:507-12. doi: 10.1056/NEJM199202203260802
  48. 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 randomized controlled clinical trial. *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4(5):810-16. doi: 10.4103/2141-9248.141562

49. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *New Engl J Med.* 2015;372(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1412278
50. Campa JL, Hamlin EM Jr, Kirshbaum RJ, Olivier M, Redeker AG, Reynolds TB. Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial. *Ann Intern Med.* 1973;79(5):625-31. doi: 10.7326/0003-4819-79-5-625
51. Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut.* 1982;23(1):75-9. doi: 10.1136/gut.23.1.75
52. 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.
53. 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. *J Hepatol.* 1993;18:S75.
54. Lesesne HR, Bozymski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology.* 1978;74(2 Pt 1):169-73.
55. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2000;32:36-42. doi: 10.1053/jhep.2000.8627
56. Harbord RM, Egger M, Sterne JAC. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Statist Med.* 2006;25(20):3443-57. doi:10.1002/sim.2380
57. Student. The probable error of a mean. *Biometrika.* 1908;6(1):1-25.
58. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D, Davidson BR, Thiele M, Gluud LL, et al. Pharmacological interventions for alcoholic liver disease (alcohol-related liver disease). *Cochrane Database System Rev.* 2017;(3):Art. No.: CD011646. doi: 10.1002/14651858
59. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158(3):200-7. doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583

Поступила 21.04.2019