

М.А. ЛИВЗАН, д.м.н., профессор, Е.А. ЛЯЛЮКОВА к.м.н., Омская государственная медицинская академия Минздрава России

# АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ:

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Алкогольная болезнь печени является серьезным и потенциально смертельным следствием употребления алкоголя. Диагностика заболевания основывается на выявлении характерных признаков поражения печени и наличии алкогольного анамнеза. Современная стратегия лечения включает отказ от потребления алкоголя, нормализацию нутритивного статуса пациента, рациональную фармакотерапию с учетом формы и тяжести заболевания, при наличии признаков декомпенсации цирроза – трансплантацию печени.**

*Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, диагностика, лечение*

По данным европейских исследований, потребление алкоголя является причиной 3,8% общей летальности (11,0% среди мужчин и 1,8% среди женщин) и 4,6% – инвалидности [1]. Алкоголь является причиной 1/3 всех случаев фиброза печени [2].

В странах Европы на протяжении последних десятилетий отмечается высокое потребление алкоголя на душу населения (11 л чистого этанола в год). Чрезмерное употребление алкоголя (более 40 г в день – мужчины и более 20 г – женщины) отмечено у 15% европейцев (58 млн граждан) [3, 4].

Показатели летальности от алкогольного цирроза печени варьируются с 15-кратным изменением между европейскими странами. В Австрии, Франции, Германии, Италии, Португалии, Испании, Венгрии и Румынии зарегистрировано снижение летальности от цирроза печени [3], тогда как в Финляндии, Ирландии, а также большинстве восточноевропейских стран, включая Эстонию [4], Литву, Польшу, Россию, при этом сохраняется устойчивая тенденция к росту алкогольного цирроза печени. Эпидемиологические особенности обусловлены как генетическими, так и факторами окружающей среды (доступностью алкоголя, распространенностью сопутствующих заболеваний печени).

Важный аспект политики здравоохранения относительно алкоголя – попытка установить безопасный порог для его потребления, что актуально в связи с обсуждаемой кардиопротективной дозой этанола [5, 6].

Исследования показали, что даже при умеренном потреблении алкоголя ( $\leq 10$  г в день) в печени регистрируются изменения, характерные для стеатоза [7]. Суточная доза 40 г и более ассоциируется с развитием алкогольного гепатита. Ежедневное потребление более 60 г алкоголя у мужчин и 20 г у женщин значительно повышает риск развития цирроза печени. Последний метаанализ показал повышенные риски летальности от цирроза при потреблении значительно меньших доз этанола (24–12 г в день) [8]. Считается, что постоянное ежедневное потребление по сравнению с эпизодами пьянства является более вредным.

Риск заболевания печени возрастает с увеличением количества и продолжительности потребления алкоголя, однако

это не единственная причина поражения печени, т. к. только у одного из пяти пациентов, злоупотребляющих алкоголем, развивается алкогольный гепатит, и у одного из четырех – цирроз печени [9]. Женщины больше восприимчивы к гепатотоксичным эффектам алкоголя, развитие алкогольной болезни печени (АБП) происходит быстрее, чем у мужчин, при равном ежедневном потреблении алкоголя [10]. Патофизиология этого явления до конца не известна и, вероятнее всего, связана с синергичным действием эстрогенов в отношении оксидантного стресса и воспаления. Кроме того, у женщин при потреблении равных доз регистрируются более высокие уровни этанола в крови, чем у мужчин. Это различие происходит, возможно, из-за различной активности ферментов, обеспечивающих метаболизм алкоголя.

Печень и – в меньшей степени – желудочно-кишечный тракт являются основными местами метаболизма алкоголя. В печени имеются два пути метаболизма алкоголя: алкогольдегидрогеназа и цитохром P-450 (CYP) 2E1. Алкогольдегидрогеназа является цитозольным ферментом гепатоцитов, который преобразует спирт в ацетальдегид. Ацетальдегид впоследствии метаболизируется в ацетат с помощью митохондриального фермента ацетальдегиддегидрогеназы. CYP 2E1 также преобразует алкоголь в ацетальдегид.

Помимо основного фактора формирования АБП (объем и кратность потребления алкоголя в сочетании с генетическими факторами), к дополнительным важным факторам течения заболевания относят ожирение и инфицирование HCV [11].

Спектр АБП включает стеатоз, алкогольный стеатогепатит, прогрессирующий фиброз, цирроз.

Механизмы АБП полностью не изучены. Патогенез варьируется при различных стадиях болезни [12].

Основными патогенетическими факторами стеатоза являются:

- увеличенное образование свободных жирных кислот в печени, вызванного алкогольным окислением;
- поступление в печень свободных жирных кислот от жировой ткани и хиломикроннов из кишечника;
- торможение этанолом активности аденозинмонофосфаткиназы (АМРК) с увеличением липогенеза и уменьшением липолиза;
- повреждение митохондрий ацетальдегидом с сокращением окисления жирных кислот.

Стеатоз может сопровождаться паренхиматозным воспалением – развитием алкогольного стеатогепатита. Основные эффекты обусловлены токсическим действием ацетальдегида:

- усилением перекисного окисления липидов;
- нарушением электронно-транспортной цепи в митохондриях;
- подавлением репарации ДНК;
- нарушением функции микротрубочек;
- образованием комплексов с белками;
- стимуляцией продукции активных форм кислорода;
- индукцией иммунопатологических реакций;
- стимуляцией синтеза коллагена.

**Развитие фиброза.** Алкогольные метаболиты, такие как ацетальдегид, активируют непосредственно звездчатые клетки, главные коллагенопродуценты, а также паракринные механизмы (через клетки Купфера).

### ■ ДИАГНОСТИКА АБП

Избыточное потребление алкоголя (более 30 г в день), как правило, является причиной АБП.

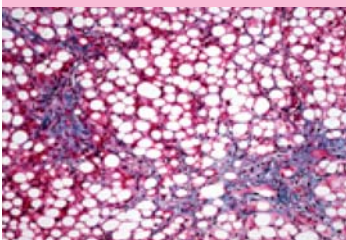
Определенную помощь в установлении диагноза АБП окажут общие признаки злоупотребления алкоголем, такие как двусторонняя гипертрофия околоушной железы, мышечное истощение, контрактура Дюпюитрена, периферическая невропатия.

Биопсия печени показана в случаях, когда диагноз ставится под сомнение, для исключения заболеваний печени другого генеза, уточнения тяжести поражения печени, определения прогноза и тактики ведения.

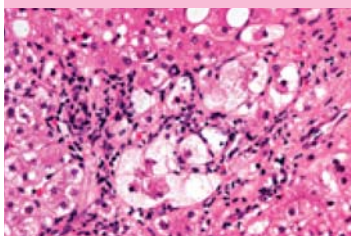
Типичные гистологические признаки на стадии стеатоза включают накопление жира в гепатоцитах по типу макровезикулярного, реже – микровезикулярного (рис. 1).

Классические гистологические особенности алкогольного гепатита представлены некрвоспалительными изменениями, которые наиболее выражены в центродолевой области ацинуса.

**Рисунок 1.** Диффузный макровезикулярный стеатоз с перисинусоидальным фиброзом и лобулярной некрвоспалительной реакцией (× 200)



**Рисунок 2.** Алкогольный стеатогепатит



Инfiltrат состоит из полиморфно- и мононуклеарных клеток (рис. 2). Некрвоспалительные изменения вызывают сжатие синусоидов и развитие обратимой портальной гипертензии. Помимо этого, у большинства пациентов с

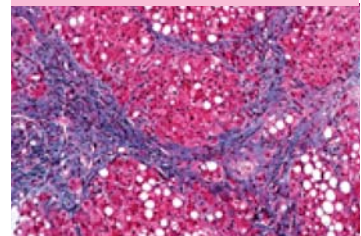
алкогольным гепатитом выявляется жировая инфильтрация, тельца Мэллори – внутриклеточные перинуклеарные скопления промежуточных филаментов, которые окрашиваются гематоксилин-эозином. Гепатоцит, как и клетки других типов, содержит несколько тонких нитевидных структур, видимых только в электронном микроскопе. Филаменты (микротрубочки) пронизывают цитоплазму и служат опорным скелетом клетки. Микротрубочки построены из белка – тубулина. Помимо выполнения опорной функции, они участвуют в перемещении различных частиц и выделении их из клетки. Нарушение транспортной функции микротрубочек приводит к задержке в клетке различных соединений. Длительный прием алкоголя вызывает «паралич» тубулина и накопление в гепатоците некоторых белков (в частности, альбумина) и воды. В результате объем клеток печени может резко увеличиваться – в 4–9 раз: развивается т. н. баллонная дистрофия гепатоцитов, которая может предшествовать гибели клетки. Увеличенные гепатоциты могут сдавливать синусоиды «и вызывать повышение давления в системе воротной вены – портальную гипертензию».

Фиброз сопровождается диффузным увеличением количества соединительной ткани, внеклеточного матрикса (коллагеновой волокнистой ткани в перисинусоидальном пространстве без перестройки структуры органа) (рис. 3).

Стеатоз в большинстве случаев протекает бессимптомно. Характерные ультразвукографические признаки включают гиперэхогенную печень с или без гепатомегалии.

**Острый алкогольный гепатит.** Острые эпизоды токсического некроза печени алкогольной этиологии развиваются после употребления большого количества алкоголя, обычно после запоя. Алкогольный гепатит бывает различной степени тяжести (умеренный, выраженный). Возможны варианты с преобладанием симптомов холестаза. При умеренном течении симптомы могут быть неспецифическими (табл. 1) и включают анорексию, потерю веса, боли в животе, вздутие, тошноту или рвоту. Недостаточность питания у больных с алкогольным гепатитом развивается вследствие сниженного потребления калорий и увеличенного катаболизма. При тяжелом течении симптомы более выражены, регистрируется лихорадка, выраженный астенический синдром, асцит, энцефалопатия. Уровни аспарагиновой трансаминазы (АсАТ), как правило, увеличиваются в 2–6 раз, характерны гипербилирубинемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, гипоальбуминемия. Увеличивается протромбиновое время, международное нормализованное отношение. Пациенты с тяжелыми формами имеют высокий риск бактериальной инфекции, острой почечной недостаточности, желудочно-

**Рисунок 3.** Цирроз печени. Фиброзные септы образуют мостики между центродолевой зоной и портальными трактами (× 200)



кишечного кровотечения. Бактериальные инфекции – частые и трудно диагностируемые осложнения при АБП. Около 1/4 больных с тяжелым алкогольным гепатитом при госпитализации имеют бактериальные осложнения.

Изменения в анализах крови: снижение гематокрита, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГТП) – указывают на ранние стадии АБП. Для поздних стадий характерна гипопроотеинемия, удлинение протромбинового времени, гипербилирубинемия, тромбоцитопения (табл. 1).

Наиболее характерный лабораторный признак алкогольного повреждения печени – ГТП [13]. Активность АсАТ обычно превышает норму в 2–10 раз (50%). Активность аланиновой трансаминазы (АлАТ) тоже повышена, но в меньшей степени, чем АсАТ (35%). Уровень гематокрита 52% [13]. Чувствительность ГТП при ежедневном этаноловом потреблении (более 30 г в день) выше (73%), чем АсАТ. Специфичность 75; 82; 86 и 85% соответственно [139]. Являясь легко выполнимым и недорогим лабораторным тестом, ГТП остается наиболее часто используемым маркером для диагностики хронического алкогольного употребления [13]. Серологическая активность ГТП теряет свою специфичность при прогрессировании цирроза, т. к. его активность увеличена у пациентов с обширным фиброзом независимо от причины [13]. На уровень ГТП влияет не только количество потребляемого алкоголя, но и индекс массы тела [13].

При АБП уровень АлАТ обычно ниже АсАТ. Отношение АсАТ/АлАТ, как правило, больше, чем 1, и может быть косвенным маркером прогрессирующего фиброза [13].

**Оценка тяжести алкогольного гепатита.** Индекс Маддрей остается широко используемым показателем для определения тяжести и риска ранней смертности у пациентов с острым алкогольным гепатитом. Индекс Маддрей = 4,6 × разность между протромбиновым временем у больного и в контроле + сывороточный билирубин в ммоль/л. У больных со значением более 32 вероятность летального исхода во время текущей госпитализации превышает 50%. При появлении или усилении фоновой печеночной энцефалопатии алкогольный гепатит всегда должен рассматриваться как тяжелый, что требует соответствующей коррекции терапии.

**Неинвазивные методы диагностики фиброза печени.** Для диагностики фиброза печени применяются лабораторные неинвазивные методы (Fibrotest, Fibrometer Enhanced Liver Fibrosis панель, Fibroscan), основанные на регистрации определенных маркеров сыворотки крови. Так, Fibroscan включает определение уровня билирубина, ГТП с учетом показателей обмена веществ внеклеточного матрикса (гиалуроновой кислоты, α<sub>2</sub>-макроглобулина), возраста и пола пациента [14]. Enhanced Liver Fibrosis включает определение таких параметров, как гиалуроновая кислота, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, проколлаген. Чувствительность составляет 80%, специфичность – 90%. Измерение ригидности печени (эластометрия) является надежным инструментом для оценки печеночного фиброза у больных с АБП. При интерпретации данных необходимо учитывать выраженность признаков цитолиза, холестаза, индекс массы тела, т. к.

указанные параметры влияют на показатели ригидности печени.

**Лечение АБП.** Выбор терапии зависит от формы и стадии АБП. Воздержание от алкоголя – краеугольный камень терапии АБП. Несколько метаисследований последних лет оценили эффективность различной политики в отношении сокращения потребления алкоголя [15]. Самой рентабельной оказалась та, которая уменьшала доступность алкоголя для населения через ценообразование, ограничение времени и места продажи, повышение возраста, с которого разрешалась продажа алкоголя.

**Коррекция недостаточности питания.** Энергетическая ценность диеты при наличии алкогольного гепатита должна быть не менее 2 000 кал/сут. Дополнительное энтеральное питание в комбинации с кортикостероидами показало хорошие результаты по выживаемости пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом [15]. Среди больных, добровольно принимавших более 3 000 ккал/сут, практически не было летальных исходов, в то время как в подгруппе, упот-

Таблица 1. Признаки АБП

Данные объективного осмотра	
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка</li> <li>• Гемангиомы</li> <li>• Увеличение околушных желез</li> <li>• Пальмарная эритема</li> <li>• Желтуха</li> <li>• Гинекомастия</li> <li>• Уменьшение количества волос на теле</li> </ul>
Опорно-двигательный аппарат	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Контрактура Дюпюитрена</li> <li>• Атрофия мышц</li> </ul>
Мочеполовой	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Атрофия яичек</li> </ul>
Живот	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатомегалия или маленькая плотная печень</li> <li>• Спленомегалия</li> <li>• Асцит</li> <li>• Мягкая печень</li> </ul>
Неврологическое	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Астериксис</li> <li>• Путаница, ступор</li> <li>• Периферическая нейропатия</li> </ul>
Лабораторные исследования	
Синтетическая функция печени	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипербилирубинемия (конъюгированный)</li> <li>• Длительное протромбиновое время</li> <li>• Гипоальбуминемия</li> </ul>
Уровни ферментов печени	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза – уровни повышены, как правило, до 300 Ед/л; соотношение АСТ/АЛТ ~ 2 : 1</li> </ul>
Гематологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия</li> <li>• Лейкоцитоз или лейкопения</li> <li>• Тромбоцитопения</li> <li>• Повышение глобулина сыворотки</li> </ul>
Метаболические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение уровня аммиака в крови</li> <li>• Гипергликемия</li> <li>• Респираторный алкалоз</li> <li>• Гипомагниемия</li> <li>• Гипофосфатемия</li> <li>• Гипонатриемия</li> <li>• Гипокалиемия</li> </ul>



реблявшей менее 1 000 ккал/сут, они составили более 80%. Независимо от наличия печеночной энцефалопатии, рекомендуется ежедневное потребление белка из расчета 1,5 г/кг массы тела, достаточное количество витаминов (особенно группы В, фолиевой кислоты, дефицит которых наиболее часто наблюдается у алкоголиков).

**■ Изменения в анализах крови: снижение гематокрита, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – указывают на ранние стадии АБП. Для поздних стадий характерна гипопроотеинемия, удлинение протромбинового времени, гипербилирубинемия, тромбоцитопения**

#### **Медикаментозная терапия алкогольного гепатита.**

При остром алкогольном гепатите основные усилия должны быть направлены на купирование воспалительного процесса.

**Кортикостероиды.** Данные метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований указывают на достоверное повышение непосредственной выживаемости больных с тяжелым острым алкогольным гепатитом (индекс Мадррея > 32 и/или наличие печеночной энцефалопатии). Стандартный курс составляет 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона per os в день в течение 4 нед. Важно отметить, что эти данные относятся к выживаемости в текущую госпитализацию, т. е. различия между основной и контрольной группами нивелируются через 1–2 года, что обусловлено декомпенсацией фонового цирроза и/или повторными эпизодами алкогольного гепатита. При назначении преднизолона необходим тщательный мониторинг пациента в связи с повышенным риском инфекционных осложнений, желудочно-кишечных кровотечений, гипергликемии и почечной недостаточности. Три метаисследования показали, что выживание при назначении кортикостероидов у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом лучше по сравнению с пациентами, не получавшими кортикостероиды [15], при этом часть пациентов не отвечает на терапию кортикостероидами. Очень важно идентифицировать неответающих пациентов (после 7 дней от начала терапии). Пациенты с желудочно-кишечным кровотечением или гепаторенальным синдромом могут быть менее чувствительны к терапии стероидами, чем пациенты без этих осложнений. При таких обстоятельствах тяжесть состояния пациентов может быть связана с наличием указанных осложнений, а не с активностью гепатита. Инфекция является противопоказанием для лечения кортикостероидами. Однако недавнее исследование показало, что у больных с инфекцией лечение кортикостероидами может быть продолжено на фоне адекватной антибиотикотерапии [15].

**Пентоксифиллин.** Повышенные уровни фактора некроза опухоли (ФНО-α) ассоциируются с более высокой смертностью от алкогольного гепатита. Пентоксифиллин, пероральный ингибитор фосфодиэстеразы, является также

ингибитором синтеза ФНО-α. Эффективность пентоксифиллина была оценена у больных с тяжелым течением алкогольного гепатита (индекс Мадррея более 32). Пациенты, леченные пентоксифиллином, имели значительное снижение смертности (24 против 46%,  $p = 0,037$ ). Выживаемость была выше в основном за счет уменьшения развития гепаторенального синдрома (50 против 91,7%,  $p = 0,009$ ) [15]. У больных с сепсисом пентоксифиллин рассматривается как терапия первой линии. Пациенты демонстрировали более высокие показатели 6-месячного выживания. Исследование, сравнивающее пентоксифиллин с кортикостероидами в профилактике гепаторенального синдрома, показало лучший результат в группе пациентов, леченных пентоксифиллином [15].

**Антитела к фактору некроза опухоли.** Только одно исследование по оценке эффективности антител к ФНО-α (инфликсимаб) у больных с тяжелым алкогольным гепатитом показало хороший эффект при терапии инфликсимабом в сочетании с кортикостероидами [15], при этом не было сравнения с контрольной группой. Эффективность антител к ФНО-α не была подтверждена в двух исследованиях с наличием групп контроля. При этом отмечалось, что лечение было сопряжено с более высокой вероятностью тяжелых инфекций и смертельных случаев [15].

После купирования явлений острого алкогольного повреждения печени, а также при хроническом повреждении печени на первый план выступают гепатопротекторы: адеметионин, силимарин, эссенциальные фосфолипиды.

**■ После купирования явлений острого алкогольного повреждения печени, а также при хроническом повреждении печени на первый план выступают гепатопротекторы: адеметионин, силимарин, эссенциальные фосфолипиды**

**Эссенциальные фосфолипиды (ЭФ).** Одним из важнейших гепатотоксических эффектов ацетальдегида, проявляющихся в результате усиления перекисного окисления липидов и формирования стойких комплексных соединений с белками, является нарушение функции важнейшего структурного компонента клеточных мембран – фосфолипидов. Это ведет к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, функционирования клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов. Являясь структурным компонентом клеточных мембран и митохондрий гепатоцитов, фосфолипиды обладают гепатопротекторными свойствами, защищают клетки печени от повреждения ацетальдегидом, ускоряют регенерацию и стабилизацию мембраны клеток печени, подавляют перекисное окисление липидов, синтез коллагена. В качестве основного активного вещества применяется смесь фосфолипидов, часть которой (от 30 до 70%) представлена фосфатидилхолином. Основным механизмом действия фосфатидилхолина является восстановление структуры мембран клеток печени, которые при-

мерно на 75% (мембраны митохондрий – на 92%) состоят из фосфатидилхолина. Он поддерживает нормальную текучесть и репарацию мембран, действует как антиоксидант, защищает митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения, замедляет синтез коллагена и повышает активность коллагеназы. Препарат Эссенциале® форте Н имеет наибольшее содержание фосфатидилхолина в максимально рекомендованной суточной дозе при отсутствии дополнительных активных ингредиентов, оказывающих побочное действие.

При приеме препарата внутрь 90% эссенциальных фосфолипидов всасывается в тонком кишечнике. Большая часть ФЛ расщепляется фосфолипазой А до 1-ацил-лизифосфатидилхолина, 50% которого сразу же реацилируется до полиненасыщенного фосфатидилхолина во время процесса всасывания в слизистой тонкого кишечника. Полиненасыщенный фосфатидилхолин попадает в кровь через лимфу, откуда, главным образом в составе холестерина и липопротеидов высокой плотности, поступает в печень.

Имеются формы для внутривенного введения препарата, рекомендуемые в качестве стартовой терапии. Внутривенно (медленно) назначают 250–500 мг/сут (1–2 амп.), в тяжелых случаях – 0,5–1 г/сут (2–4 амп.). Внутрь Эссенциале® форте Н назначают (масса тела более 43 кг) по 2 капсулы (600 мг) 3 раза в сутки. Длительность терапии зависит от клинической ситуации и составляет в среднем 3–6 мес.

**Бензодиазепины.** К препаратам сопровождения следует отнести бензодиазепины, которые являются золотым стандартом в лечении алкогольной абстиненции [15]. Бензодиазепины длительного действия (например, диазепам) более эффективны при лечении бреда, тогда как коротко- и среднедействующие бензодиазепины (например, лоразепам) более безопасны у пожилых больных и пациентов с печеночной дисфункцией [15].

**■ Препарат Эссенциале® форте Н имеет наибольшее содержание фосфатидилхолина в максимально рекомендованной суточной дозе при отсутствии дополнительных активных ингредиентов, оказывающих побочное действие**

**Трансплантация печени.** Лечение пациентов с алкогольным циррозом проводится в соответствии с существующими протоколами ведения больных с циррозом печени независимо от этиологии и включает в себя профилактику и лечение асцита, спонтанного бактериального перитонита, кровотечения из варикозных узлов, энцефалопатии, недостаточности питания. После появления признаков декомпенсации пациент должен быть направлен в центр трансплантации печени [15].



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*, 2009, 373: 2223–2233.
2. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*, 2010, 60: 977–984.
3. Leon DA, Collier T. Trends in mortality from liver cirrhosis in Europe in EASL meeting on alcoholic liver disease. *Athens*, 2010.
4. Parna K, Rahu K. Dramatic increase in alcoholic liver cirrhosis mortality in Estonia in 1992–2008. *Alcohol Alcohol*, 2010, 45: 548–551.
5. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction*, 2000, 95: 1505–1523.
6. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2009, 7: 499–506.
7. Shah VH. Alcoholic liver disease: the buzz may be gone, but the hangover remains. *Hepatology* 2009, 51: 1483–1484.
8. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010, 29: 437–445.
9. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007, 46: 2032–2039.
10. Loft S, Olesen KL, Dossing M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. *Scand J Gastroenterol* 1987, 22: 1251–1256.
11. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997, 25: 108–111.
12. Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, Sugiyama E, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology* 2004, 40: 972–980.
13. Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005, 100: 1477–1486.
14. Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N et al. Diagnostic and prognostic values of non-invasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2009, 49: 97–105.
15. Philippe Mathurin; Antoine Hadengue; Ramon Bataller. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *European Association for the Study of the Liver Journal of Hepatology*, 2012, 57: 399–420.