

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 (≤ 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 хиломикронизации 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 некровоспалительными изменениями, которые наиболее выражены в центродолевой области ацинуса.

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

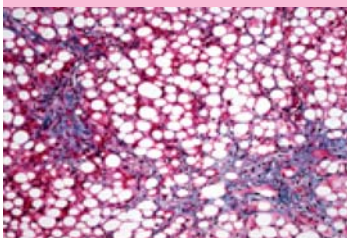
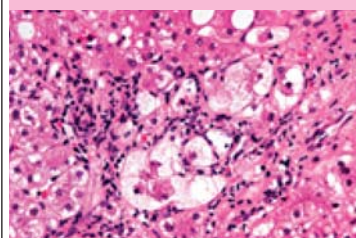


Рисунок 2. Алкогольный стеатогепатит



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

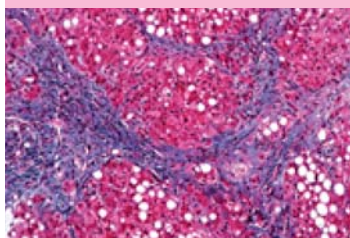
алкогольным гепатитом выявляется жировая инфильтрация, тельца Мэллори – внутриклеточные перинуклеарные скопления промежуточных филаментов, которые окрашиваются гематоксилин-эозином. Гепатоцит, как и клетки других типов, содержит несколько тонких нитевидных структур, видимых только в электронном микроскопе. 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 (ГГТП) – указывают на ранние стадии АБП. Для поздних стадий характерна гипопроотеинемия, удлинение протромбинового времени, гипербилирубинемия, тромбоцитопения (табл. 1).

Наиболее характерный лабораторный признак алкогольного повреждения печени – ГГТП [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 ГГТП 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, ГГТП остается наиболее часто используемым маркером для диагностики хронического алкогольного употребления [13]. Серологическая активность ГГТП теряет свою специфичность при прогрессировании цирроза, т. к. его активность увеличена у пациентов с обширным фиброзом независимо от причины [13]. На уровень ГГТП 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 = $4,6 \times$ 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, Нераскоге), основанные на регистрации определенных маркеров сыворотки крови. Так, Нераскоге включает определение уровня билирубина, ГГТП с учетом показателей обмена веществ внеклеточного матрикса (гиалуроновой кислоты, α_2 -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	• Лихорадка • Гемангиомы • Увеличение околушных желез • Пальмарная эритема • Желтуха • Гинекомастия • Уменьшение количества волос на теле
Опорно-двигательный аппарат	• Контрактура Дюпюитрена • Атрофия мышц
Мочеполовой	• Атрофия яичек
Живот	• Гепатомегалия или маленькая плотная печень • Спленомегалия • Асцит • Мягкая печень
Неврологическое	• Астериксис • Путаница, ступор • Периферическая нейропатия
Лабораторные исследования	
Синтетическая функция печени	• Гипербилирубинемия (конъюгированный) • Длительное протромбиновое время • Гипоальбуминемия
Уровни ферментов печени	• Аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза – уровни повышены, как правило, до 300 Ед/л; соотношение АСТ/АЛТ ~ 2 : 1
Гематологические	• Анемия • Лейкоцитоз или лейкопения • Тромбоцитопения • Повышение глобулина сыворотки
Метаболические	• Повышение уровня аммиака в крови • Гипергликемия • Респираторный алкалоз • Гипомагниемия • Гипофосфатемия • Гипонатриемия • Гипокалиемия

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 гипопротеинемия, 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-лизосомальной фосфатидилхолина, 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 ампл.), в тяжелых случаях – 0,5–1 г/сут (2–4 ампл.). 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, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*, 2009, 373: 2223–2233.
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.