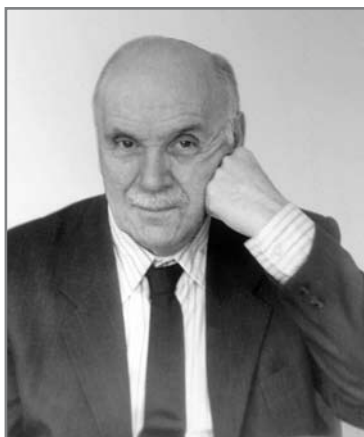




Александр Израилевич Хазанов

По традиции ежегодно один из первых выпусков нашего журнала посвящен гепатологии. Многие годы этот номер планировал и готовил профессор **Александр Израилевич Хазанов**, который ушел из жизни в сентябре 2009 г. Александр Израилевич — замечательный врач и чудесный человек — прожил очень интересную и сложную жизнь. В годы Великой Отечественной войны он ушел добровольцем на фронт, защищал Москву, диплом врача получил уже после ранения. Практически вся его профессиональная деятельность была связана с Главным военным клиническим госпиталем им. Н.Н. Бурденко. Весной 1948 г. он стал его сотрудником — был ординатором, старшим ординатором, начальником гастроэнтерологического отделения. В 1956 г. защитил кандидатскую, а в 1982 г. — докторскую диссертацию. Работа в госпитале нашла отражение в его книге «40 лет в Лефортово

на берегу Яузы (записки врача Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко)».

Александр Израилевич внес большой вклад в развитие отечественной гепатологии. Им подробно описаны неконъюгированные гипербилирубинемии, одним из первых он показал связь рака печени с хроническим вирусным гепатитом. Со своими учениками он на протяжении нескольких десятилетий тщательно исследовал этиологическую структуру циррозов печени. Им многое сделано в изучении алкогольной болезни печени. Александр Израилевич — автор руководств и монографий, которые пользуются большой популярностью у врачей и студентов вузов и факультетов последипломного образования. В течение 10 лет Александр Израилевич был строгим и беспристрастным председателем научного комитета ежегодной конференции «Гепатология сегодня», являлся членом редколлегий «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» с момента его основания. Можно бесконечно много писать и говорить о великом труженике и незаурядной личности, каким был Александр Израилевич.

Редакционная коллегия «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» приносит соболезнование родственникам, коллегам и друзьям Александра Израилевича.

УДК 616.36-06:[615.917:547.262].074

Лабораторная диагностика интоксикации алкоголем у лиц с алкогольной болезнью печени

А.И. Павлов¹, А.И. Хазанов²¹3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого,²Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

Laboratory diagnostics of alcohol intoxication in patients with alcohol-induced liver disease

A.I. Pavlov, A.I. Khazanov

Цель исследования. Выяснить целесообразность определения углеводно-дефицитного трансферрина для диагностики интоксикации алкоголем.

Материал и методы. На протяжении 1996–2007 гг. изучены 978 больных циррозом печени (ЦП),

Aim of investigation. To evaluate expediency of testing for carbohydrate-deficient transferrin for diagnostics of alcohol intoxication.

Material and methods. For 1996–2007 overall 978 patients with *liver cirrhosis* (LC) were investigated,

Павлов Александр Игоревич — кандидат медицинских наук, старший ординатор 14 гастроэнтерологического отделения ГУП «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны РФ; контактная информация для переписки — Московская обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское ГУП «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны РФ; эл. почта doctor-pavlov@mail.ru

включая 531 больного алкогольным ЦП, 189 пациентов с HBV ЦП и 258 человек с HCV ЦП. Обследованы 103 пациента (разделены на две группы), употреблявших алкоголь, для определения уровня углеводно-дефицитного трансферрина – маркера хронической интоксикации алкоголем. У 56 (54,4%) человек исследовали асиалогликозидный трансферрин, а у 47 (45,6%) – весь спектр дефицита сиалогликозидного трансферрина: дефицит а-, моно-, ди- и трисиалотрансферрина.

Результаты. Увеличение потребления алкоголя населением страны привело к росту больных алкогольным ЦП. От него умерло в 3,5 раза больше больных (78,0%), чем от всех вирусных ЦП. Результаты этих исследований показали, что при определении только асиалотрансферрина положительный результат был выявлен лишь у 3 (5,4%) больных, поступавших в стационар с выраженными проявлениями острого алкогольного гепатита. При определении суммарного дефицита трансферрина патологические изменения были обнаружены у 36 (76,6%) больных. Это подтверждает достаточно высокую диагностическую способность данного метода в тестировании хронической интоксикации алкоголем.

Заключение. В последнее десятилетие число больных алкогольным ЦП с летальным исходом существенно превысило число умерших больных вирусными ЦП. Определение суммарного дефицита трансферрина является высокоинформативным методом диагностики хронической интоксикации алкоголем.

Ключевые слова: потребление алкоголя, алкогольный цирроз печени, острая и хроническая интоксикация алкоголем, углеводно-дефицитный трансферрин.

including 531 patients with alcoholic LC, 189 patients with HBV-related LC and 258 patients with HCV-related LC. One hundred and three patients taking alcohol (as two subgroups) were tested for carbohydrate-deficient transferrin – a marker of chronic alcohol intoxication. In 56 patients (54,4%) asialoglycoside transferrin was studied, in 47 (45,6%) – all spectrum of sialoglycoside transferrin deficiency: a-, mono-, bi- and three- sialotransferrin deficiency.

Results. Growth of alcohol consumption by population in the country resulted in increase of number of patients with alcohol-induced LC. It account for 3,5 times more deaths (78,0%), than all viral LC. Results of these investigations demonstrated, that at testing only for asialotransferrin positive result was obtained only in 3 (5,4%) patients admitted to the hospital with severe manifestations of acute alcoholic hepatitis. At assessment of integral deficiency of transferrin, changes have been found in 36 (76,6%) patients. It confirms high diagnostic capacity of this method in testing for chronic alcohol intoxication.

Conclusion. In the last decade the number of patients with alcohol-induced LC with lethal outcome essentially exceeded number of patients, died of viral LC. Assessment of integral deficiency of transferrin is highly informative method of diagnostics of chronic alcohol intoxication.

Key words: alcohol consumption, alcohol-induced liver cirrhosis, acute and chronic intoxication alcohol, carbohydrate-deficient transferrin.

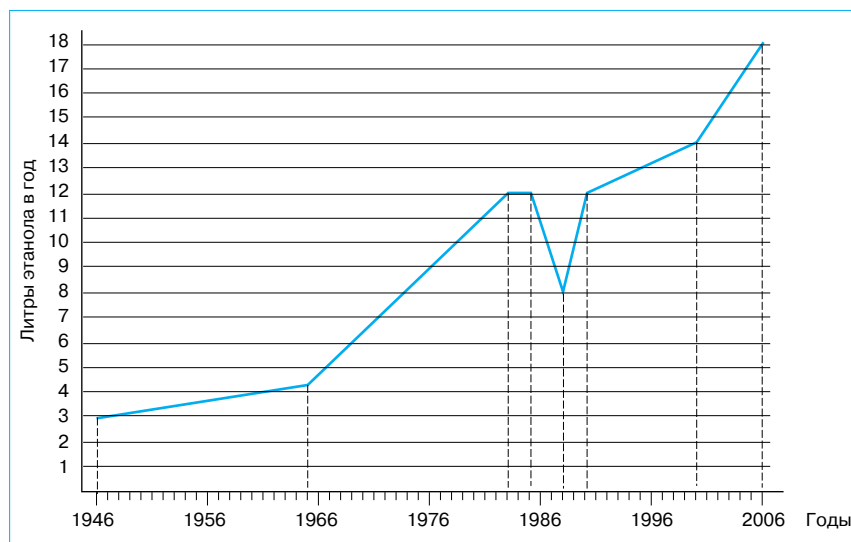
Основная причина развития *алкогольного цирроза печени* (АЦП) – хроническая интоксикация алкоголем. Как известно, для здорового мужчины безопасной ежедневной дозой (по состоянию печени) считается 30 мл этанола. К явно токсическим относятся дозы свыше 50–60 мл этанола в день и, наконец, к циррогенным – 80 мл и более. Такие дозы при длительном потреблении вызывают развитие АЦП у 10–15% потребляющих (табл. 1) [8, 11–13, 22, 28, 31].

Определенные представления о частоте хронической алкогольной интоксикации в СССР и Российской Федерации дает кривая потребления алкоголя (этанола) в мл на одного человека в год (см. рисунок). В основном кривая составлена по данным Минздрава СССР и РФ, позднее – Министерства здравоохранения и социального развития [5].

Несмотря на очевидный прогресс лечения в последние годы, летальность от АЦП остается

высокой [7]. Одна из главных причин этого кроется в несоблюдении режима абстиненции, даже у самых тяжелых больных в условиях стационара. Более того, можно говорить о некотором ухудшении отношения больных и их родственников к ограничению потребления алкоголя. Многие пациенты с тяжелыми формами АЦП стали в этом плане прямо-таки бесцеремонными: найти пустую или полупустую бутылку, флакон под подушкой и даже пустую бутылку на полу рядом с кроватью стало не редкостью. Произошло и некоторое изменение состава «поставщиков» алкоголя. Ранее это были главным образом приятели (собутельники), сейчас в этой роли нередко оказываются ближайшие родственники.

Больные АЦП не верят в гепатотоксичность алкоголя. Сегодня даже в стационаре несоблюдение режима абстиненции становится частой причиной некурабельности или малой курабельности осложнений и активности цирротического процесса.



Потребление алкоголя (этанола) в мл в СССР и РФ на одного человека в год

Для доказательности прямого повреждающего фактора алкоголя (этанола) необходимо вспомнить основополагающие научные исследования в области *алкогольной болезни печени* (АБП).

В 1961 г. A.G. Beckett и соавт. [20] впервые описали острый алкогольный гепатит. Заболевание возникает после массивного употребления алкоголя и часто протекает тяжело. Так был выявлен элемент (важный этап) алкогольной болезни печени, нередко резко убаыстряющий прогрессирование заболевания.

В том же 1961 г. G. Penquignot [26] проанализировал ситуацию с алкогольной интоксикацией в период Второй мировой войны. В Парижском районе в это время резко ухудшилось питание населения и одновременно более чем в 10 раз сократилось производство виноградного

вина — основного алкогольного напитка Франции. Общая смертность населения заметно возросла, а смертность от ЦП отчетливо уменьшилась. Кончилась война, существенно улучшилось питание населения, одновременно восстановилось производство вина и смертность от цирроза снова резко возросла.

Позднее в 1974 г. E. Rubin и Ch. Lieber [27] описали развитие острого алкогольного гепатита и АЦП за счет длительного перорального приема алкоголя обезьянами, находившимися на полноценном рационе.

По рассматриваемой проблеме с середины 70-х годов прошлого столетия в нашей стране подвдидились итоги ряда клинических исследований. А.И. Хазанов [13]

изучил в стационаре 516 больных ЦП, из них диагноз морфологически был подтвержден у 481 (93,2%). У 109 (21,1%) пациентов обнаружена алкогольная этиология болезни. А.С. Мухин [10] обследовал 250 больных алкоголизмом. У каждого из них проведена биопсия печени, у 110 (44%) — лапароскопия. Были выявлены все стадии АБП.

Таким образом, к началу 80-х годов прошлого столетия в стране сформировались четкие представления о клинических особенностях стадий (нозологических форм) АБП.

В многопрофильном стационаре нами был изучен 12-летний период (1996–2007 гг.) регистрации клиничко-лабораторных и эпидемиологических данных у большой группы (978) больных вирусными и алкогольным ЦП (табл. 2). При сравнении первого (1996–2001 гг.) и второго

Таблица 1

Оценка различных уровней потребления алкоголя взрослым населением (21 год и старше)

Характер потребления алкоголя	Ежедневная доза этанола, мл		Характер алкогольного повреждения печени
	Мужчины	Женщины	
Безопасный уровень для здорового взрослого человека ^{2) 3)}	До 30,0	До 20,0	Как правило, отсутствует
Рискованный уровень	30,5–60,0	20,0–40,0	Стеатоз
Опасный уровень	60,0–80,0	40,0–60,0	Стеатогепатит
Циррогенный уровень:			
Пенквино I	80,0–160,0	60,0–110,0	Цирроз
Пенквино II ¹⁾	Более 160,0	Более 110,0	Цирроз и острый алкогольный гепатит

Примечания: 1) острый алкогольный гепатит (тяжелой и средней степени тяжести) возникает, как правило, при дозах Пенквино II; 2) у лиц 13–15 лет гепатотоксичность алкоголя в 2 раза больше указанной, темпы развития ЦП в 2–3 раза быстрее, чем у взрослых; 3) у лиц 15–20 лет гепатотоксичность алкоголя в 1,5 раза больше указанной, темпы развития ЦП в 1,5–2 раза быстрее, чем у взрослых.

Таблица 2

Изменение распространенности алкогольного и вирусных циррозов печени
в стационаре при наблюдении за 12 лет (1996 – 2007 гг.)

Этиология ЦП	Периоды наблюдения, годы						Изменение частоты показателей во втором периоде в сравнении с первым, %
	1996–2001		2002–2007		1996–2007		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Алкогольный	236	51,6	295	56,6	531	54,3	+25,0
HBV	102	22,3	87	16,7	189	19,3	–14,7
HCV	119	26,1	139	26,7	258	26,4	+16,8
HBV+HCV	221	48,4	226	43,4	447	45,7	+2,3
В с е г о ...	457	100,0	521	100,0	978	100,0	+14,0

Таблица 3

Изменение летальности от алкогольного и вирусных циррозов печени
в стационаре при наблюдении за 12 лет (1996 – 2007 гг.)

Этиология ЦП	Периоды наблюдения, годы						Изменение частоты показателей во втором периоде в сравнении с первым, %
	1996–2001		2002–2007		1996–2007		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Алкогольный	38	77,6	40	78,4	78	78,0	+5,3
HBV	7	14,3	6	11,8	13	13,0	–14,3
HCV	4	8,1	5	9,8	9	9,0	+25,0
HBV+HCV	11	22,4	11	21,6	22	22,0	—
В с е г о ...	49	100,0	51	100,0	100	100,0	+4,1

(2002–2007 гг.) периодов количество больных увеличилось на 64 (6,5%) человека, главным образом за счет алкогольного ЦП (+25,0%) и HCV ЦП (+16,8%) при значительном уменьшении числа больных HBV ЦП (–14,7%). Суммарно вирусные ЦП (HCV+HBV) увеличились незначительно – на 5 человек.

Алкогольный цирроз являлся причиной смерти у 78,0% больных ЦП. От него умерло в 3,5 раза больше больных, чем от всех вирусных ЦП (табл. 3). В большей части случаев (81,4%) это были лица трудоспособного возраста. Средний возраст умерших от алкогольного ЦП был самым молодым – 54,9±10,2 года.

Представленные в табл. 2 и 3 данные могут служить в известной мере показателями уровня алкоголизации населения страны. Следовательно, своевременная диагностика алкогольной интоксикации до сих пор является актуальной и в значительной степени трудной задачей [1–4, 6, 13–18].

В настоящем сообщении мы не будем касаться факторов длительности алкоголизации, а также общеклинической диагностики алкогольной интоксикации, они известны (табл. 4).

Не входили в объем нашего исследования и вопросы этиологической диагностики основного заболевания. Общеизвестно, что диагностика острой алкогольной интоксикации в первые 12–48 ч после употребления токсических доз алкоголя

дает хорошие результаты. Определение алкоголя, а также группы ферментов – *глутамилтранспептидазы* (ГГТП), амилазы, аминотрансфераз (*аланинаминотрансферазы* – АлАТ, *аспартатаминотрансферазы* – АсАТ) суммарно выявляет эту форму интоксикации у 80–85% больных (табл. 5).

Повышенная концентрация этанола в сыворотке крови сохраняется 8–24 ч после окончания алкогольного эксцесса. Активность глутамилтранспептидазы обычно существенно превышает активность трансаминаз, особое диагностическое значение имеет резкое снижение ее уровня на фоне абстиненции.

Помимо этого проводят исследование содержания этилглюкуронида мочи. Его определяют через несколько часов и в течение 5 сут после употребления токсических доз алкоголя.

Совершенно иное положение при хронической алкогольной интоксикации. Реально в этом отношении может приносить пользу только определение ГГТП. Ее уровень повышается у 70% мужчин при употреблении токсических доз алкоголя в течение 6–15 дней. Гиперферментемия может сохраняться до 7–20 сут. Но недостаток этого метода, в первую очередь, заключается в его слабой специфичности: высокие показатели ферментемии могут наблюдаться и при холестазах неалкогольного происхождения. Следовательно, необходимо применение иных средств диагностики.

Таблица 4

Общеклинические признаки интоксикации алкоголем

Интоксикация алкоголем	
острая	хроническая
1. Язык отечен, густо обложен белым налетом	1. Контрактура Дюпюитрена — контрактура сухожилий сгибателей рук
2. Артериальная гипертензия (у лиц, не страдающих гипертонической болезнью), тахикардия	2. Гинекомастия у мужчин
3. Эмоциональная лабильность (возбуждение с элементами эйфории или подавленность)	3. Сосудистые звездочки кожи — важный симптом тяжелого, чаще алкогольного поражения печени
	4. Гепатомегалия

Таблица 5

Острая алкогольная интоксикация
(лабораторные исследования в первые 12–36 ч после интоксикации алкоголем)

Показатель	Частота обнаружения или получения патологических результатов, %
Алкоголь (прямое определение)	Около 85
ГГТП	75–80
Амилаза	65–75
Аминотрансферазы	60–65

Таблица 6

Подострая и хроническая интоксикация алкоголем

Показатель	Частота обнаружения или получения патологических результатов, %
1. Углеводно-дефицитный тест	75–100
2. ГГТП	65–75*
3. Средний корпускулярный объем эритроцитов	60–70
3. АсАТ/АлАТ (>1)	50–60

*Гиперферментемия недостаточно специфична (отмечается также при холестазе, лекарственных повреждениях и опухолях печени).

Учитывая отрицание большинством пациентов факта злоупотребления алкоголем, актуальным представляется изучение места высокоспецифичного и высокочувствительного маркера — *углеводно-дефицитного трансферрина* (УДТ), или безуглеводистого трансферрина, повышение концентрации которого в крови происходит при регулярном приеме 60 г и более этанола в сутки и сохраняется в течение 8–14 дней (табл. 6). Метод известен с 70-х годов прошлого века.

При высокой специфичности (75–100%) чувствительность различных методов, согласно исследованиям, колеблется от 20 до 100% [19, 29, 30]. Подобная разница объясняется методами определения УДТ, различиями в исследуемой группе (от пациентов-алкоголиков, имеющих заболевание печени и другие поражения органов-мишеней, до здоровых добровольцев), разницей норм и объема установленного количества алкоголя, отсутствием унифицированных международных стандартов [29].

УДТ — термин, объединяющий изоформы трансферрина, которые образуются при нарушении гликозилирования, а именно асиало-, моносиало-, дисиало-изоформы [30]. Некоторые ученые предполагают также значимость трисиалотрансферрина [21] в диагностике хронической алкогольной интоксикации, но это спорный вопрос.

Общее количество изоформ трансферрина в процентном содержании у здоровых лиц: гептасиалотрансферрин <1,5%, гексасиалотрансферрин 1–3%, пентасиалотрансферрин 12–18%, тетрасиалотрансферрин 64–80%, трисиалотрансферрин 4,5–9% и дисиалотрансферрин <2,5% [25]. Асиало-, моносиало- и октасиалотрансферрин не определяются либо содержатся в ничтожно малых концентрациях: асиалотрансферрин <0,5% и моносиалотрансферрин <0,9% при отсутствии патологических изменений [23].

Основная проблема применения УДТ, помимо высокой стоимости, — большое разнообразие как спектра исследуемых изоформ, так и методов их

Таблица 7

Углеводно-дефицитный трансферрин у больных с выраженными проявлениями острого алкогольного гепатита

Форма УДТ	Общее количество больных, <i>n</i>	Результаты исследования			
		патология		норма	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Асиалотрансферрин	56	3	5,4	53	94,6
Суммарный дефицит*	47	36	76,6	11	23,4
Всего ...	103	39	37,9	64	62,1

Примечание. Нормальный уровень общего трансферрина 2–3,6 г/л; нормальные показатели УДТ: для женщин <26 ед/л, для мужчин <20 ед/л.

*Суммарный дефицит трансферрина: а-, моно-, ди- и трисаialogликозидного трансферрина.

Таблица 8

Общий трансферрин при различных показателях углеводно-дефицитного трансферрина

Форма УДТ	Трансферрин общий				Суммарно	
	сниженный		нормальный			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1. Асиалогликозид (<i>n</i> =56)						
1.1. Патология	—	—	3	5,4	3	5,4
1.2. Норма	29	51,8	24	42,8	53	94,6
Суммарно	29	51,8	27	48,2	56	100,0
2. Суммарный дефицит трансферрина** (<i>n</i> =47)						
2.1. Патология	13	27,7	23	48,9	36	76,6
2.2. Норма	11	23,4	—	—	11	23,4
Суммарно	24	51,1	23	48,9	47*	100,0

*Имел место только один случай превышения нормы общего трансферрина — 3,74 г/л при уровне УДТ 23,52 ед/л.

**Суммарный дефицит трансферрина: а-, моно-, ди- и трисаалотрансферрина; нормальный уровень общего трансферрина 2–3,6 г/л; нормальные показатели УДТ: для женщин <26 ед/л, для мужчин <20 ед/л.

определения (радиоиммунный, иммуноферментный анализ с использованием моноклональных антител к УДТ, ионообменная хроматография, изоэлектрофокусировка, жидкостная хроматография и др.).

Показатели УДТ оцениваются различными специалистами неоднозначно, и это порождает дополнительные сложности. Анионообменные методы определения УДТ, учитывающие асиало-, моносиало-, дисиало- и трисиалоформы, дают результаты несколько ниже, чем изоэлектрофокусировка с иммунофиксацией. Н. Koch и соавт. показали, что определение одного асиалотрансферрина дает более точные результаты [24]. Постоянно проводятся работы по совершенствованию этого теста (Schoniger-Nekele M. и соавт., 2006).

Поскольку распространенность алкогольного цирроза в значительной степени определяет скрининг лабораторных показателей, то **целью** нашего исследования стало изучение крайних форм углеводно-дефицитного трансферрина.

Краткое описание методики

При исследовании УДТ в качестве стандарта применялся десиализованный трансферрин, приготовленный под воздействием на иммунологически чистый трансферрин нейроминидазами. Использовался жидкостной хроматограф «Agilent 1100» с мультиволновым детектором. Разделение осуществлялось на анионообменной хроматографической колонке SOURCE 15Q PE 4.6/100 (Amersham Biosciences) при температуре 20 °C со скоростью потока 1,0 мл/мин. Измерение проводилось на длине волны 460 нм.

Результаты обрабатывали с помощью встроенной программы согласно так называемому valley-to-valley методу. Полученные значения в размерности мг/л эквивалентны выданным ед/л, так как данная размерность более привычна.

Обследованы две группы пациентов, употреблявших алкоголь, на наличие УДТ — маркера хронической алкогольной интоксикации, в общей сложности 103 человека. В *первой* группе, состоявшей из 56 (54,4%) обследуемых, определяли асиалотрансферрин (табл. 7). Во *второй* группе

— 47 (45,6%) человек — использовался весь спектр дефицита сиалогликозидного трансферрина: дефицит α -, моно-, ди- и трисиалотрансферрина.

В ходе этих исследований установлено, что асиалотрансферрин выявлялся только у 3 (5,4%) больных, поступавших в стационар с выраженными проявлениями острого алкогольного гепатита. Иной результат получен во второй группе, где определялся суммарный дефицит трансферрина. Там патологические изменения были обнаружены у 36 (76,6%) больных ($p < 0,001$).

Таким образом, определение асиалотрансферрина является высокоспецифичным, но малоинформативным методом, а определение суммарного дефицита трансферрина представляется высокоинформативным методом диагностики хронической алкогольной интоксикации.

В процессе исследований мы натолкнулись на сниженный и нормальный уровни общего трансферрина в обеих группах больных — примерно 52 и 48% соответственно. Хотелось бы отметить, что у всех 3 (5,4%) пациентов первой группы с сиалогликозидным дефицитом трансферрина общий трансферрин был в норме. Несколько иная картина наблюдалась у больных с суммарным дефицитом изоформ трансферрина. У 23 (48,9%) пациентов этой группы общий трансферрин оказался нормальным, а у 11 (23,4%) человек, у которых углеводного дефицита не выявлено, он был снижен (табл. 8).

Суммарный дефицит трансферрина составил 76,6%. Эти данные получены на сравнительно небольшом количестве больных. Однако уже сейчас можно говорить о достаточно высокой диагностической ценности указанного теста в распознавании хронической алкогольной интоксикации.

Заключение

По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ потребление алкоголя населением нашей страны неуклонно растет, в связи с чем увеличивается доля АЦП среди всех циррозов и, следовательно, растет летальность в этой группе больных. Необходимо проводить меры профилактики алкоголизации страны.

Алкогольная интоксикация играет важную, а иногда и роковую роль в прогрессировании алкогольной болезни печени. Ведутся интенсивные поиски совершенствования ее диагностики. В клиническую практику внедрен метод определения углеводно-дефицитного трансферрина — маркера хронической интоксикации алкоголем.

Наши наблюдения еще раз подтверждают сведения литературы о том, что определение асиалогликозидного трансферрина является высокоспецифичным, но малоинформативным методом, а определение суммарного дефицита трансферрина представляет высокоинформативный метод диагностики хронической алкогольной интоксикации.

Список литературы

1. Бобров А.Н., Павлов А.И., Плюснин С.В. и др. Этиологический профиль циррозов печени с летальным исходом у стационарных больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 19–24.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
3. Буевров А.О., Маевская М.В. Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 1. — С. 4–9.
4. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М.: Изд-во Миклош, 2007. — 600 с.
5. Демографическая политика России: от размышлений к действию: Редакционная статья // Вестн. Московского тер. об-ва. — 2008. — № 10. — С. 3.
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М., 2007. — 156 с.
7. Ивашкин В.Т., Уланова И.М. Преждевременная смертность в Российской Федерации и пути ее снижения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 8–14.
8. Леонтьева М.В. Особенности распространения употребления алкоголя подростками и молодежью в образовательной среде // Вопр. наркологии. — 2007. — № 1. — С. 31–38.
9. Маевская М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 25–39.
10. Мухин А.С. Алкогольная болезнь печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1980. — 32 с.
11. Павлов А.И., Плюснин С.В., Хазанов А.И. и др. Этиологические факторы циррозов печени с летальным исходом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 68–72.
12. Пехташев С.Г., Васильев А.П., Потехин Н.П. и др. К вопросу о клинических особенностях тяжелых форм острого алкогольного гепатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 61–66.
13. Хазанов А.И. К клинике и исходам алкогольных циррозов печени // Актуальные вопросы патологии печени / Под ред. Х.Х. Мансурова. — Вып. 7. (Алкоголь и печень). — Душанбе, 1976. — С. 159–168.
14. Хазанов А.И. Важная проблема современности — алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 2. — С. 13–20.
15. Хазанов А.И. Итоги длительного изучения (1946–2005 гг.) этиологии циррозов печени у стационарных больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 2. — С. 11–19.
16. Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г. и др. Изменение этиологических факторов циррозов печени у стационарных больных (1992–2005 гг.): алкогольный цирроз выходит на первое место по числу больных и высокой летальности // Клин. гепатология. — 2006. — № 2. — С. 11–16.
17. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др. Алкогольная болезнь печени: Руководство для врачей. — М.: ООО «Люкс принт», 2008. — 318 с.
18. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационар-

- ных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 19–28.
19. Anttila P., Jarvi K., Latvala J. et al. Diagnostic characteristics of different carbohydrate-deficient transferrin methods in the detection of problem drinking: effects of liver disease and alcohol consumption // Alcohol Alcohol. — 2003. — Vol. 38 (suppl. 5). — P. 415–420.
20. Beckett A.G., Levingstone A., Hill K.R. Acute alcoholic hepatitis // BMJ. — 1961. — Vol. 2, N 5311. — P. 1113–1118.
21. Heggli D.E., Aurebekk A., Granum B. et al. Should tri-sialo-transferrins be included when calculating carbohydrate-deficient transferrin for diagnosing elevated alcohol intake? // Alcohol Alcohol. — 1996. — Vol. 31. — P. 381–384.
22. Jepsen P., Vilstrup H., Sorensen H.T. et al. Galactose elimination capacity and prognosis of patients with liver cirrhosis — a Danish registry based cohort study with complete long-term follow-up // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40 (suppl. 10). — P. 69.
23. De Jong G., van Dijk J.P., van Eijk H.G. The biology of transferrin // Clin. Chim. Acta. — 1990. — Vol. 190. — P. 1–46.
24. Koch H., Meerkerk G., Zaat J.O. et al. Accuracy of carbohydrate-deficient transferrin in detection of excessive alcohol consumption: a systemic review // Alcohol Alcohol. — 2004. — Vol. 39 (suppl. 2). — P. 75–85.
25. Martensson O., Harlin A., Brandt R. et al. Transferrin isoform distribution: gender and alcohol consumption // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1997. — Vol. 21. — P. 1710–1715.
26. Penquignot G. Die Rolle des alcohols bei der aetiologie von leberzirrosen in frankreich // Med. Wschr. — 1961. — Bd. 103. — S. 1464–1471.
27. Rubin E., Lieber Ch. Fatty liver, alcohols bei primates // N. Engl. J. Med. — 1974. — Vol. 290. — P. 123–139.
28. Sherlock Sh. Diseases of the liver and biliary system / Sixtry Edition. Blakwell — 1981.
29. Sheron N., Bird G., Kokinas J. et al. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe alcoholic hepatitis and tissue levels correlate with neutrophil infiltration // J. Hepatology. — 1993. — Vol. 18. — P. 41–46.
30. Tagliaro F., Crivellente F., Manetto G. et al. Optimized determination of carbohydrate-deficient transferrin isoforms in serum by capillary zone electrophoresis // Electrophoresis. — 1998. — Vol. 19. — P. 3033–3039.
31. Wakim-Fleming J., Mullen K. Long-term management of alcoholic liver disease // Clin. Liver Dis. — 2005. — Vol. 9, N 1. — P. 135–149.