

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Иконникова Каролина Андреевна

**Клинико – диагностическое и прогностическое значение маркеров  
алкогольной интоксикации у пациентов с алкогольным поражением печени**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Дроздов Владимир Николаевич

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
1.1 Бремя употребления алкоголя в России и в мире .....	13
1.2 Влияние алкоголя на организм человека.....	14
1.3 Алкогольная болезнь печени .....	16
1.4 Методы оценки характера употребления алкоголя.....	20
1.5 Непрямые биомаркеры алкоголя.....	23
1.5.1 Печёночные ферменты (АЛТ, АСТ, ГГТ) .....	23
1.5.2 Средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV) .....	25
1.5.3 Углеводдефицитный трансферрин.....	25
1.6 Прямые маркеры алкоголя.....	28
1.6.1 Этилглюкуронид и этилсульфат .....	28
1.6.2 Этиловые эфиры жирных кислот .....	30
1.6.3 Фосфатидилэтанол .....	31
1.7 Подходы к определению прогноза течения алкогольной болезни печени .....	33
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	36
2.1 Клиническая часть исследования.....	36
2.2 Клиническая характеристика участников исследования.....	37
2.3 Методы исследования .....	43
2.3.1 Клинические методы исследования .....	43
2.3.2 Лабораторные методы исследования .....	47
2.3.2.1 Клинический анализ крови.....	47
2.3.2.2 Биохимический анализ крови .....	47
2.3.2.3 Коагулограмма.....	48
2.3.2.4 Исследование концентрации фосфатидилэтанола.....	48
2.3.2.5 Исследование концентрации углеводдефицитного трансферрина .....	50
2.3.3 Инструментальные методы диагностики .....	50
2.3.3.1 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости. ....	50

2.3.3.2 Эзофагогастродуоденоскопия.....	50
2.3.4 Статистическая обработка данных.....	51
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>52</b>
3.1 Частота обнаружения приема алкоголя по уровню фосфатидилэтанола в крови у обследованной группы больных.....	52
3.2 Сравнение результатов определения фосфатидилэтанола с результатами самооценки по шкалам AUDIT и CAGE.....	53
3.3 Уровень биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом в зависимости от факта употребления алкоголя.....	59
3.4 Диагностическая значимость биохимических маркеров функции печени для факта употребления алкоголя больными с циррозом печени.....	62
3.5 Прогностическая значимость биохимических маркеров функции печени и фосфатидилэтанола у пациентов с алкогольным циррозом.....	64
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>69</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>73</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>75</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>76</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Во всем мире примерно 2,4 миллиарда человек употребляют алкоголь, из них примерно 1,5 миллиарда (1,4–1,6) мужчин и 0,9 миллиардов (0,8–1,0) женщин [145].

Как показывают последние данные Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), глобальное потребление алкоголя на душу населения в возрасте 15 лет и старше в среднем составляет 6,4 литра чистого алкоголя в год, что соответствует 13,9 грамма чистого алкоголя в день [172]. К регионам с одним из самых высоких уровней употребления алкоголя на душу населения относят Европейский регион (10 л и более на душу населения). В Европе трое из пяти человек употребляют алкоголь [172, 3]. В России отдельно на 2016 год общее потребление чистого алкоголя на душу населения у людей старше 15 лет составляет 20,1 л (30,5 л у мужчин и 10,5 л у женщин) [172, 114].

Злоупотребление алкоголем вносит значительный негативный вклад в мировую статистику здравоохранения и является социально-значимой проблемой. По данным ВОЗ, во всем мире в результате употребления алкоголя ежегодно погибает порядка 3 млн. человек, что составляет 5,3% всех случаев смерти, среди лиц моложе 40 лет этот показатель достигает 13,5%. Употребление алкоголя в 2016 году стало причиной 132,6 миллионов лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY, сокр. от «Disability-adjusted life year»), что составляет 5,1% от всех DALY. Смертность от употребления алкоголя в 2016 г. была выше, чем от таких социально-значимых заболеваний, как туберкулез, ВИЧ/СПИД и сахарный диабет [172, 42].

Глобальная ситуация, отмеченная ВОЗ, характерна, в частности, и для России: алкоголь является одним из основных факторов смертности в нашей стране (11,9%). Летальный исход почти у половины умерших (47,7%) обусловлен изменениями во внутренних органах, у 1/5 (21,7%) - несчастными случаями.

В 50-80% случаев смерти от заболеваний органов пищеварения является цирроз печени преимущественно алкогольной и вирусной этиологии [2].

Россия занимает четвертое место среди стран, в которых в период с 1990 по 2017 гг. наблюдается рост стандартизированной по возрасту смертности от цирроза печени (по убыванию: Литва, Украина, Беларусь, Россия, Казахстан, Эстония, Латвия и Армения). К 2017 году в этих странах наибольшая доля смертей от цирроза печени имела алкогольную этиологию [145].

По данным Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ за 1994–2018 гг. Россию относят к странам с умеренным уровнем потребления алкоголя. К 2018 году наблюдается увеличение доли людей, полностью отказавшихся от употребления алкоголя, и снижение доли тех, кто злоупотребляет спиртными напитками [6, 8]. Тем не менее, в период пандемии COVID-19 употребление алкоголя и связанные с этим расстройства вновь становятся актуальными. Во многих странах, в том числе и в России, распространение новой коронавирусной инфекции сопровождалось повышенным уровнем стресса у людей и, как следствие, увеличением употребления алкоголя. Уже сейчас говорят о возможности резкого роста рецидивов алкоголизма и алкогольной болезни печени с повышением удельной доли ее тяжелых форм, а также увеличение числа новых пациентов с алкогольными расстройствами и их поступления в клиники после завершения пандемии [12, 136].

Вероятность развития алкогольного поражения печени имеет тесную зависимость от характера употребления алкоголя. Несколько крупных проспективных когортных исследований показали, что у лиц с высоким потреблением алкоголя (40 г/сут для женщин и 60 г/сут для мужчин) наблюдается дозозависимое увеличение риска цирроза печени [32, 92, 105, 135, 139, 149].

В другом крупном проспективном многоцентровом наблюдательном популяционном исследовании MORGAM (сокр. от MOnica Risk, Genetics, Archiving and Monography Project) с участием 142960 человек также продемонстрировано неоднозначное дозозависимое влияние алкоголя на здоровье человека: по сравнению с теми, кто всю жизнь воздерживался от алкоголя, употребление

алкоголя менее 10 г в сутки было связано со снижением риска общей смертности в среднем на 11% (95% ДИ = 7-14%), в то время как употребление >20г этанола в сутки было связано с увеличением риска общей смертности на 13% (95% ДИ = 7-20%). Сопоставимые результаты были получены в отношении случаев смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Употребление алкоголя до 10 г/сут не было связано как со снижением, так и с увеличением риска смертности от злокачественных новообразований, в то время как потребление >20 г этанола в сутки было ассоциировано с 22% повышением риска смертности, связанной с раком (95% ДИ = 10–35%). Связь между употреблением алкоголя и летальным исходом была одинаковой у мужчин и женщин [56].

Несмотря на то, что алкоголь является неоспоримым фактором риска развития цирроза печени, до сих пор нет единого мнения о пороге потребления алкоголя, при котором возникает риск развития цирроза [64].

### **Степень разработанности темы исследования**

Вне зависимости от тяжести алкогольного поражения печени, воздержание от алкоголя является основой терапии алкогольной болезни печени. Воздержание от употребления алкоголя - основной фактор, определяющий долгосрочный прогноз у пациентов с алкогольной болезнью печени [64]. Такое положение делает актуальным использование в клинической практике надежных методов оценки характера употребления алкоголя.

Принимая во внимание роль отказа от употребления алкоголя в течении алкогольной болезни печени, определение прямых маркеров алкоголя может быть полезным с точки зрения мониторинга характера употребления и прогнозирования исходов заболевания.

## **Цель исследования**

Целью исследования является улучшение диагностики и прогноза алкогольного поражения печени при использовании прямого маркера алкоголя фосфатидилэтанола.

## **Задачи исследования**

1. Изучить концентрацию фосфатидилэтанола у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии.
2. Оценить взаимосвязь между уровнем фосфатидилэтанола и результатами тестирования по опросникам AUDIT и CAGE.
3. Определить влияние приема алкоголя на изменение биохимических показателей функции печени.
4. Уточнить диагностическую значимость изменения биохимических показателей функции печени для диагностики алкогольной этиологии поражения печени.
5. Установить прогностическое значение биохимических показателей функции печени и фосфатидилэтанола для определения прогноза неблагоприятного течения цирроза печени: госпитализации, летального исхода.

## **Научная новизна результатов**

Было проведено исследование уровня фосфатидилэтанола у больных, госпитализированных с обострением алкогольного цирроза печени.

Установлен факт преднамеренного употребления алкоголя у 66% больных, что доказывает роль продолжающегося употребления алкоголя для ухудшения течения цирроза. Установлено, что у 42% из них отмечается «значительное», а у 58% «тяжелое» употребление алкоголя.

Доказана взаимосвязь неблагоприятного течения алкогольного цирроза печени: повторной госпитализации и летального исхода от уровня фосфатидилэтанола.

Проведена оценка диагностической значимости опросников AUDIT и CAGE для продолжающего употребления алкоголя больными циррозом печени.

Установлено, что опросники AUDIT и CAGE обладают ограниченной диагностической значимостью для определения продолжающегося употребления алкоголя и не отражают тяжесть его употребления

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Обоснована необходимость определения прямых маркеров употребления алкоголя, как наиболее достоверного показателя факта продолжающегося употребления алкоголя.

Установлен диагностически значимый уровень фосфатидилэтанола  $>340$  нг/мл, определяющий повышенный риск повторной госпитализации и/или летального исхода у больных алкогольным циррозом печени.

Уточнена диагностическая значимость опросников AUDIT и CAGE для диагностики факта продолжающегося употребления алкоголя у больных циррозом печени.

Показано, что при отсутствии возможности определения прямых маркеров определения алкоголя, возможна диагностика факта употребления алкоголя у больных циррозом печени по повышению уровня гамма-глутамилтранспептидазы относительно нормальных значений, и относительно активности щелочной фосфатазы.

Определены критерии прогноза повторной госпитализации на основании повышения активности гаммаглутамилтранспептидазы  $>2,5$  норм и щелочной фосфатазы  $>2$  норм у больных алкогольным циррозом печени.



## **Методология и методы исследования**

Данная работа была произведена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. В диссертационной работе использовались лабораторные и клинические методы исследования. В данном исследовании приняли участие 112 взрослых пациентов мужского пола с ранее установленным и верифицированным при поступлении диагнозом «алкогольная болезнь печени».

Диссертационная работа была проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. No 266.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

У большинства больных с алкогольным циррозом печени преднамеренное употребление алкоголя является причинной обострения заболевания, требующего госпитализации.

Опросники AUDIT и CAGE обладают ограниченной диагностической значимостью (чувствительностью и специфичностью) для определения факта преднамеренного употребления алкоголя и не отражают тяжесть его употребления, риск госпитализации и/или летального исхода.

Не отмечается специфических изменений биохимических показателей функции печени и углеводдефицитного трансферрина, отражающих употребление алкоголя больными циррозом печени.

Наибольшей диагностической значимостью среди биохимических показателей функции печени для диагностики факта употребления алкоголя больными циррозом печени является повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы. Повышение уровня ГГТ и ЩФ увеличивают риск повторной госпитализации больных алкогольным циррозом в течение года.

Уровень фосфатидилэтанола обладает наибольшей прогностической значимостью для определения риска повторной госпитализации и /или летального исхода у больных циррозом печени в течение 1 года

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Необходимая степень достоверности представленных результатов обусловлена достаточным объемом группы пациентов, включенных в исследование, которым проводились необходимые диагностические методы клинического и лабораторного обследования в соответствии с требованиями текущего законодательства. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №01-20 от 22.01.2020.

Результаты диссертационного исследования доложены на XVI Национальном конгрессе терапевтов (2021 г), а также на 30 Европейской неделе гастроэнтерологии (30<sup>th</sup> United European Gastroenterology week) (2022 г.).

Апробация работы состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «31» октября 2022 г.

## **Личный вклад автора**

Автор принял основное участие в разработке дизайна и методов работы, провел аналитический обзор научной литературы, на основании которого была сформулирована научная актуальность исследования. В рамках исследования автор осуществлял ведение пациентов, регистрацию и анализ данных. На базе полученной информации проведена статистическая обработка данных и формулирование результатов и выводов исследования. Автором были сформулированы основные практические положения, вытекающие из результатов исследования. По теме проводимого исследования автором подготовлены и опубликованы печатные работы в научных журналах.

## **Связь диссертации с основными научными темами**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Утверждение темы диссертации осуществлено на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол №3 от 30.10.2019).

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни: п.3 - совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и

дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п.5 - совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов; п. 8 - совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику.

Результаты проведенного исследования соответствует области исследования специальности.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе:

- научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 4 статьи, из них: в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 2 статьи; в журналах, включенных в международную базу Scopus– 2 статьи.
- обзорных статей – 1 статья, из них в журналах, включенных в международную базу Scopus–1 статья

### **Объем и структура работы**

Диссертационная работа изложена на 93 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, которые содержат обзор литературы, сведения об исследуемой группе пациентов и методах исследования, результаты и обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа сопровождается 25 таблицами и 12 рисунками. Список литературы включает 178 источников, из них 13 на русском языке и 165 работ на английском языке.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Бремя употребления алкоголя в России и в мире

Во всем мире примерно 2,4 миллиарда человек употребляют алкоголь, из них примерно 1,5 миллиарда (1,4–1,6) мужчин и 0,9 миллиардов (0,8–1,0) женщин [5, 145].

Как показывают последние данные Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), глобальное потребление алкоголя на душу населения в возрасте 15 лет и старше в среднем составляет 6,4 литра чистого алкоголя в год, что соответствует 13,9 г чистого алкоголя в день [172]. Однако потребление алкоголя на душу населения варьируется от континента к континенту, от страны к стране, а также от региона к региону внутри страны. К регионам с одним из самых высоких уровней употребления алкоголя на душу населения относят Европейский регион (10 л и более на душу населения). В Европе трое из пяти человек употребляют алкоголь [172, 3]. В России отдельно на 2016 год общее потребление чистого алкоголя на душу населения у людей старше 15 лет составляет 20,1 л (30,5 л у мужчин и 10,5 л у женщин) [172, 114].

Злоупотребление алкоголем вносит значительный негативный вклад в мировую статистику здравоохранения и является социально-значимой проблемой. По данным ВОЗ, во всем мире в результате употребления алкоголя ежегодно погибает порядка 3 млн. человек, что составляет 5,3% всех случаев смерти, среди лиц моложе 40 лет этот показатель достигает 13,5%. Употребление алкоголя в 2016 году стало причиной 132,6 миллионов лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY, сокр. от «Disability-adjusted life year»), что составляет 5,1% от всех DALY. Смертность от употребления алкоголя в 2016 г. была выше, чем от таких социально-значимых заболеваний, как туберкулез, ВИЧ/СПИД и сахарный диабет [5, 172, 42].

Глобальная ситуация, отмеченная ВОЗ, характерна, в частности, и для России: алкоголь является одним из основных факторов смертности в нашей стране

(11.9%). Летальный исход почти у половины умерших (47,7%) обусловлен изменениями во внутренних органах, у 1/5 (21,7%) - несчастными случаями. В 50-80% случаев смерти от заболеваний органов пищеварения является цирроз печени преимущественно алкогольной и вирусной этиологии [2].

Россия занимает четвертое место среди стран, в которых в период с 1990 по 2017 гг. наблюдается рост стандартизированной по возрасту смертности от цирроза печени (по убыванию: Литва, Украина, Беларусь, Россия, Казахстан, Эстония, Латвия и Армения). К 2017 году в этих странах наибольшая доля смертей от цирроза печени имела алкогольную этиологию [145].

По данным Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ за 1994–2018 гг. Россию относят к странам с умеренным уровнем потребления алкоголя. К 2018 году наблюдается увеличение доли людей, полностью отказавшихся от употребления алкоголя, и снижение доли тех, кто злоупотребляет спиртными напитками [8]. Тем не менее, в период пандемии COVID-19 употребление алкоголя и связанные с этим расстройства вновь становятся актуальными. Во многих странах, в том числе и в России, распространение новой коронавирусной инфекции сопровождалось повышенным уровнем стресса у людей и, как следствие, увеличением употребления алкоголя. Уже сейчас говорят о возможности резкого роста рецидивов алкоголизма и алкогольной болезни печени с повышением удельной доли ее тяжелых форм, а также увеличение числа новых пациентов с алкогольными расстройствами и их поступления в клиники после завершения пандемии [12, 136].

## **1.2 Влияние алкоголя на организм человека**

Алкоголь - психоактивное вещество, обладающее опьяняющими и вызывающими зависимость свойствами. В настоящее время были предприняты попытки установления порога безопасного употребления алкоголя, связанные с наличием у алкогольсодержащих напитков положительных свойств.

При употреблении до 2 стандартных доз алкоголя в день для мужчин и до 1 дозы в день для женщин, а также до 1 дозы в день как для мужчин, так и для женщин в возрасте 65 лет и старше выявлено уменьшение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, сахарного диабета 2 типа, возраст-ассоциированной деменции и болезни Альцгеймера, некоторых видов злокачественных новообразований, артрита, простудных заболеваний, а также увеличение продолжительности жизни. Следует отметить, что такое влияние связывают не только с определенной дозой алкоголя, но и с типом употребляемого напитка, так как некоторые положительные эффекты алкоголь-содержащих напитков опосредованы комбинированным действием алкоголя и фитохимических веществ, присутствующих, например, в вине и пиве [51].

Тем не менее, потребление алкоголя связано с неотъемлемыми рисками для здоровья, последствия которых различаются по тяжести в каждом конкретном случае. Многие исследования демонстрируют вредное воздействие алкоголя на органы и системы, включая мозг, печень, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), эндокринную, иммунную и сердечно-сосудистую систему. Употребление алкоголя во время беременности сопряжено со многими её осложнениями и неблагоприятными исходами [172].

В недавнем крупном проспективном многоцентровом наблюдательном популяционном исследовании MORGAM (сокр. от MOnica Risk, Genetics, Archiving and Monography Project) с участием 142960 человек продемонстрировано неоднозначное дозозависимое влияние алкоголя на здоровье человека: по сравнению с теми, кто всю жизнь воздерживался от алкоголя, употребление алкоголя менее 10 г в сутки было связано со снижением риска общей смертности в среднем на 11% (95% ДИ = 7-14%), в то время как употребление >20г этанола в сутки было связано с увеличением риска общей смертности на 13% [95% ДИ = 7-20%]. Сопоставимые результаты были получены в отношении случаев смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Употребление алкоголя до 10 г/сут не было связано как со снижением, так и с увеличением риска смертности от злокачественных новообразований, в то время как потребление >20 г этанола в

сутки было ассоциировано с 22% повышением риска смертности, связанной с раком (95% ДИ = 10–35%). Связь между употреблением алкоголя и летальным исходом была одинаковой у мужчин и женщин [56].

Несмотря на то, что алкоголь является неоспоримым фактором риска развития цирроза печени, до сих пор нет единого мнения о пороге потребления алкоголя, при котором возникает риск развития цирроза [64].

Таким образом, алкоголь может вызывать широкий спектр патологических состояний, в том числе алкогольное поражение печени. На данный момент полностью безопасные дозы алкоголя не установлены

### **1.3 Алкогольная болезнь печени**

Алкогольная болезнь печени - одна из наиболее распространенных форм заболеваний печени в мире [72]. В клинических рекомендациях Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 2021 года приведено следующее определение алкогольной болезни печени: «Алкогольная болезнь печени - повреждение паренхимы печени под воздействием употребления этанола, которое может проявляться в нескольких вариантах: стеатоз, алкогольный гепатит (стеатогепатит), фиброз и цирроз печени» [11].

Вероятность развития алкогольного поражения печени имеет тесную зависимость от характера употребления алкоголя. Несколько крупных проспективных когортных исследований показали, что у лиц с высоким потреблением алкоголя (40 г/сут для женщин и 60 г/сут для мужчин) наблюдается дозозависимое увеличение риска цирроза печени [32, 92, 105, 135, 139, 149].

Помимо характера употребления алкоголя, к факторам риска АБП относят:

- Пол играет важную роль в восприимчивости к алкоголю. Мужчины потребляют значительно больше алкоголя, чем женщины, и в 9 раз чаще страдают заболеваниями печени, связанными с алкоголем [32]. Тем не менее, при одинаковом уровне потребления, женщины более чувствительны к токсическому действию алкоголя. Предполагается, что это объясняется врожденной меньшей



активностью алкогольдегидрогеназы (АДГ) и влиянием эстрогена (эстрогены сенсбилизируют клетки Купфера к повреждению эндотоксином). Также имеются данные о роли эстроген-связанных рецепторов, как транскрипционных регуляторов печеночных СВ1 рецепторов, управляющих алкоголь-индуцированным окислительным стрессом и печеночной травмой в результате индукции микросомальной монооксигеназы CYP2E1 [11, 86].

- Возраст. Подростки и пожилые более уязвимы к заболеваниям, связанным с алкоголем, чем другие возрастные группы. Употребление алкоголя в возрасте до 14 лет, а также наличие проблем с алкоголем у родителей коррелировали с высоким риском развития злоупотребления алкоголем и зависимости [122, 129].
- Генетический полиморфизм ферментов, ответственных за метаболизм этанола. Риск АБП повышен у лиц с высокой активностью алкогольдегидрогеназы и низкой активностью ацетальдегиддегидрогеназы. [11];
- Нарушение поступления и транспорта питательных веществ. Дефицит питательных веществ (белка, витаминов и др.) способствует прогрессированию АБП, однако полноценное питание не способно предотвратить алкогольное повреждение печени [11];
- Инфицирование гепатотропными вирусами (например, вирусы гепатита В и С), которые нередко наблюдаются у злоупотребляющих алкоголем [11];
- Ожирение. Было показано, что женщины с избыточным весом, употребляющие небольшое или умеренное количество алкоголя имели повышенный риск цирроза печени по сравнению с женщинами, имеющими индекс массы тела (ИМТ) 22,5-25. Частота цирроза печени у пациентов с высоким ИМТ была значительно выше у женщин, которые употребляли 150 г или более этанола, чем у тех, кто сообщал о потреблении менее 70 г в неделю [108];
- Совместное употребление алкоголя и некоторых лекарственных препаратов. Злоупотребление алкоголем ведет к усилению гепатотоксического действия различных лекарственных препаратов: антибиотиков (например, тетрациклинового ряда), системных противогрибковых, противотуберкулезных препаратов, слабительных средств, амиодарона, метотрексата,

кортикостероидов, эстрогенов, тамоксифена, противосудорожных средств, психотропных, нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена, парацетамола), анестетиков, антидепрессантов [11];

- Курение. Курение связано с более высоким риском алкогольного цирроза печени [96].

АБП включает в себя широкий спектр заболеваний печени, начиная от алкогольной жировой дистрофии печени (стеатоза) до тяжелых поражений печени, таких как стеатогепатит, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. Часто эти патологические процессы накладываются друг на друга [98].

Стеатоз – самая ранняя и наиболее распространённая форма АБП, он развивается более чем у 90% людей, употребляющих от 4 до 5 стандартных доз алкоголя в день на протяжении десятилетий [88, 106]. Стеатоз может развиваться и в более короткие сроки, например при запойном пьянстве (при употреблении 4-5 стандартных напитков за 2 часа и менее). Стеатоз характеризуется жировыми отложениями в печени, которые видимы под микроскопом как липидные капли. Стеатоз является обратимым состоянием с хорошим прогнозом [160]. Развитие стеатоза связано с нарушением липидного обмена под действием алкоголя. Окисление этанола и ацетальдегида приводит к повышению уровня NADH, что в свою очередь ведет к изменению окислительно-восстановительного потенциала клеток и усилению липогенеза. Усиленный липогенез опосредуется также более высокой экспрессией липогенных ферментов и цитокинов в результате изменения активности транскрипционных факторов. В то же время у людей, чрезмерно употребляющих алкоголь, наблюдается нарушение расщепления и утилизации липидов. Таким образом, начальная стадия АБП – стеатоз связана с усиленной активацией образования липидов с одной стороны и нарушением их расщепления и выведения с другой [126].

Алкогольный гепатит – более тяжелое поражение печени, характеризующееся развитием воспаления, дегенерацией гепатоцитов, нейтрофильной инфильтрацией ткани печени и отложением крупных гомогенных

белковых масс, называемых тельцами Маллори-Денка. Алкогольный гепатит встречается у 30-40% людей, злоупотребляющих алкоголем. Центральная роль в развитии алкогольного гепатита отводится резидентным макрофагам или клеткам Купфера: при чрезмерном употреблении алкоголя нарушается дифференцировка макрофагов в противовоспалительный или провоспалительный фенотип с увеличением доли последних, происходит активное высвобождение провоспалительных цитокинов, образование активных форм кислорода, которые усиливают процесс воспаления ткани печени.

Фиброз и его терминальная стадия - цирроз печени, характеризуются отложением аномальных белков во внеклеточном матриксе. Ключевую роль в развитии фиброза играют звездчатые клетки печени. После повреждения печени звездчатые клетки проходят процесс активации и становятся основным источником повышенного отложения компонентов внеклеточного матрикса. Активированные звездчатые клетки также способствуют воспалительной реакции посредством высвобождения провоспалительных хемокинов и привлечения лейкоцитов [69]. Фиброз печени – обратимый процесс при условии полного отказа от алкоголя. Однако, если употребление продолжается, хроническое воспаление и фиброгенез прогрессируют, что приводит к замещению паренхимы печени рубцовой тканью. Основным патологоанатомическим признаком цирроза печени является образование регенеративных узелков, окруженных фиброзными перегородками. Цирроз печени имеет компенсированную фазу, при которой часть печени остается неповрежденной и функционально компенсирует поврежденные участки и декомпенсированную фазу, при которой нормальное строение паренхимы печени полностью нарушено, развивается портальная гипертензия и/или печеночная недостаточность [126].

Вне зависимости от тяжести алкогольного поражения печени, воздержание от алкоголя является основой терапии АБП. Воздержание от употребления алкоголя - основной фактор, определяющий долгосрочный прогноз у пациентов с АБП [64]. Такое положение делает актуальным использование в клинической практике надежных методов оценки характера употребления алкоголя.

## 1.4 Методы оценки характера употребления алкоголя

Количество выпитого алкоголя измеряют в стандартных дозах. По данным Национального института злоупотребления алкоголем и алкоголизма США (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) стандартная доза эквивалентна 14 г этанола. В России одна стандартная доза эквивалентна 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких алкогольных напитков (водка, коньяк), 250 мл 5% пива, 100 мл 12% вина [2, 11].

В зависимости от количества выпитого алкоголя в единицу времени выделяют различные типы характера употребления алкоголя [89]:

- Умеренное (социальное) употребление алкоголя (social drinking) – обычно не более 2-3 стандартных доз алкоголя в день.
- Вредное употребление алкоголя (hazardous drinking) – более чем 1-2 дозы алкоголя в день для женщин и более 3-4 в день для мужчин.
- Эпизодическое чрезмерное потребление алкоголя (binge drinking) – эпизодическое употребление более 5 стандартных доз алкоголя в день.
- Хроническое чрезмерное употребление алкоголя (heavy drinking) - регулярное употребление более 6 доз в день.
- Сформировавшаяся алкогольная зависимость (психическая и физическая) (dependent drinking) – хроническое употребление алкоголя. Присутствует как минимум три из следующих критериев: толерантность, симптомы абстиненции после прекращения употребления алкоголя, нарушение контроля, увлеченность приобретением и/или употреблением, упорное желание или безуспешные попытки бросить пить, социальная, профессиональная и досуговая несостоятельность, продолжение употребления алкоголя несмотря на наличие неблагоприятных последствий.

Определение характера употребления этанола в клинической практике – первый шаг в эффективном ведении расстройств, ассоциированных с алкоголем. Как правило, оценка употребления этанол-содержащих напитков производится с

помощью опросников (например, AUDIT (сокр. от The Alcohol Use Disorders Identification Test – тест на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя), тест CAGE (сокр. от Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener – Сокращение, Раздражение, Вина, Потребность в алкоголе после пробуждения), ASSIST (сокр. от Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening – Скрининг-тест на алкоголь, курение и токсикоманию), которые имеют свои ограничения [38, 117, 140]. Так, пациенты могут испытывать затруднение с точностью самооценки потребляемого количества алкоголя и/или направленно скрывать реальное количество выпитого. Кроме того, заполнение опросника требует времени как от пациента, так и от врача [26, 103, 154].

Факт употребления алкоголя на практике также может быть установлен лабораторно - путем измерения концентрации этанола в крови, моче или его паров в выдыхаемом воздухе. Из-за быстрого выведения этанола из организма данный подход дает отрицательный результат уже спустя 12 часов после потребления, лишь в некоторых случаях чуть дольше, что не позволяет использовать его для контроля факта употребления алкоголя в течение более длительного времени [1]. Альтернативным путем является определение биомаркеров употребления алкоголя.

Биомаркеры алкоголя могут быть разделены маркеры состояния, или диагностические, и маркеры предрасположенности. Маркеры состояния предоставляют информацию об употреблении алкоголя и интересны с точки зрения возможного влияния алкоголя на организм человека и его психическое состояние, в то время как маркеры предрасположенности дают информацию о генетической предрасположенности пациента к избыточному употреблению алкоголя и алкоголизму [128]. Маркеры состояния могут быть разделены на прямые и непрямые (Таблица 1) [173].

Кроме того, биомаркеры состояния (диагностические) могут быть разделены по времени обнаружения (Таблица 2) [153].

Таблица 1 - Классификация диагностических биомаркеров алкоголя

Диагностические биомаркеры алкоголя	
Непрямые	Прямые
Образуются при воздействии высоких токсических доз этанола на организм	Образуются в процессе метаболизма этанола
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Печёночные ферменты: Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ).</li> <li>• Средний карпускулярный объем эритроцитов (mean corpuscular volume, MCV)</li> <li>• Углеводдефицитный трансферрин (УДТ)</li> <li>• <math>\beta</math>-гексозаминидаза</li> <li>• Сиаловая кислота</li> <li>• 5-гидрокситриптофан</li> <li>• Сиаловый индекс аполипопротеина J</li> <li>• Аддукты ацетальдегид-протеин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Этилглюкуронид (ЭГ)</li> <li>• Этилсульфат (ЭС)</li> <li>• Этиловые эфиры жирных кислот (ЭЭЖК)</li> <li>• Фосфатидилэтанол (ФЭ)</li> </ul>

Таблица 2 - Классификация диагностических биомаркеров алкоголя по времени обнаружения в биологических материалах

Краткосрочные биомаркеры алкоголя (от нескольких часов до нескольких дней)	Долгосрочные биомаркеры алкоголя (от одной до нескольких недель)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭЭЖК в сыворотке крови</li> <li>• 5-гидрокситриптофол</li> <li>• ЭГ в крови и моче</li> <li>• ЭС в крови и моче</li> <li>• Сюда также можно отнести содержание этанола в сыворотке/плазме/ крови/ слюне</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>-гексозаминидаза</li> <li>• MCV</li> <li>• ГГТ</li> <li>• УДТ</li> <li>• УДТ+ГГТ</li> <li>• Аддукты ацетальдегид-протеин</li> <li>• Сиаловая кислота в сыворотке/плазме</li> <li>• ЭГ в волосах (несколько месяцев)</li> <li>• ЭЭЖК в волосах (несколько месяцев)</li> <li>• ФЭ</li> <li>• Сиаловый индекс аполипопротеина J</li> </ul>

## 1.5 Непрямые биомаркеры алкоголя

### 1.5.1 Печёночные ферменты (АЛТ, АСТ, ГГТ)

Печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, ГГТ) одними из первых описаны в качестве маркеров алкогольной интоксикации. Повышение уровня аминотрансфераз у пациентов происходит при употреблении алкоголя в количестве  $\geq 40$  г/день [89]. Уровень ферментов коррелирует со степенью поражения печени. АЛТ обнаруживается в основном в цитозоле, АСТ - в митохондриях и свидетельствует о более глубоком поражении печени [132]. АЛТ специфичнее для поражения гепатоцитов, нежели АСТ, уровень которого также повышается при повреждении клеток сердца, почек, мозга или мышечных клеток [35]. При наличии хронического поражения печени уровни АЛТ и АСТ остаются повышенными даже при воздержании от употребления алкоголя [174]. В диагностике алкогольного поражения печени также используется соотношение  $АСТ/АЛТ > 1$ , однако чувствительность и специфичность этого теста вызывают сомнения [2].

Другой печеночный фермент, определяемый в рутинной клинической практике – это ГГТ. Минимальное потребление алкоголя, необходимое для повышения уровня этого фермента, составляет около 74 г/неделю для мужчин и 60 г/неделю для женщин [146]. Как ГГТ, так и аминотрансферазы редко увеличиваются после эпизодического употребления алкоголя [54].

Преимуществом данных маркеров является возможность выявления хронического злоупотребления после прекращения или снижения количества потребляемого алкоголя, так как требуется несколько недель для возвращения данных показателей в норму. Для нормализации АСТ/АЛТ от 2 до 4 недель; ГГТ от 2 до 6 недель [89].

Чувствительность теста на ГГТ колеблется в пределах 37-95%, АЛТ 15-40%, АСТ – 25-60%. Специфичность определения ГГТ составляет 18-93 %, АЛТ 50-57% и АСТ – 47-68% [89]. Несмотря на рутинное применение АЛТ, АСТ и ГГТ,

существует ряд параметров, ограничивающих их употребление в качестве маркеров алкогольного поражения печени:

- Возраст. Значения АЛТ уменьшаются у пожилых людей, в то время как уровень ГГТ увеличивается. Наблюдается увеличение средних значений ГГТ до 30% у возрастных групп между 18-25 и 56-65 годами [58];
- Пол. Девочки имеют более низкие уровни АЛТ по сравнению с мальчиками; мужчины имеют более высокие уровни АЛТ по сравнению с женщинами [61];
- Деторождение. ГГТ может повышаться в течение 5-10 дней после родов, особенно после кесарева сечения [101];
- Раса. Уровни ГГТ выше у африканцев по сравнению с европеоидами [101];
- Индекс массы тела. Ожирение сопряжено с увеличением уровня трансаминаз [15];
- Табакокурение может увеличивать уровень ГГТ [170];
- Употребление кофе - уменьшает уровень печёночных ферментов [85, 95];
- Физические нагрузки увеличивают уровень АСТ, могут вызывать уменьшение уровня АЛТ [59];
- Диета. Высокоуглеводная, высококалорийная диета может увеличить уровень сывороточных трансаминаз [133];
- Недостаточное питание может вызывать увеличение печеночных ферментов [162];
- Заболевания сердечно-сосудистой системы. Сердечная недостаточность и инфаркт миокарда могут вызывать повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови, особенно ГГТ [110];
- Заболевания костно-мышечного аппарата. Значительное повышение уровня АСТ у пациентов с мышечной дистрофией, полимиозитом и рабдомиолизом [99];
- Эндокринные расстройства. Увеличение уровня АЛТ и АСТ [30];
- Болезнь Вилсона. Увеличение уровня АЛТ и АСТ [111];
- Другие заболевания печени



Таким образом, вышеописанные факторы, а также невысокая чувствительность и специфичность тестов ограничивают применение печеночных ферментов в качестве биомаркеров алкогольной интоксикации в клинической практике.

### **1.5.2 Средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV)**

Увеличение показателя MCV может свидетельствовать о злоупотреблении алкоголем: употребление более 60г этанола в день вызывает увеличение MCV. Это связано как с токсичным действием самого этанола, так и его метаболита ацетальдегида [62]. При воздержании содержание MCV нормализуется через 2-4 месяца [89]. Данный показатель неспецифичен и может изменяться при других патологических состояниях: дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, гипотиреоз, неалкогольное поражение печени, ретикулоцитоз, моноклональная гаммопатия, дисплазия костного мозга, острый лейкоз, апластическая анемия, анорексия, применение некоторых лекарственных средств [25, 47, 82, 94, 176].

### **1.5.3 Углеводдефицитный трансферрин**

Трансферрин – гликопротеин, участвующий в транспорте железа в организме, присутствует в крови в виде различных изоформ. В зависимости от состава углеводных цепей трансферрина количество присоединенных остатков сиаловых кислот в его молекуле может достигать восьми. Из них только 5-(пента-), 4-(тетра-), 3-(три-), и 2-(ди-) сиалотрансферрины циркулируют в детектируемом количестве. В норме трансферрин представлен преимущественно тетрасиалотрансферрином. Хроническое употребление больших доз алкоголя (>60 г этанола в сутки) в течение не менее двух недель приводит к угнетению гликозилирования трансферрина (и прикрепления остатков сиаловых кислот), в результате чего возрастает содержание изоформ со сниженным количеством

остатков сиаловых кислот (асиало-, моно- и дисиало- трансферринов), которые оценивают суммарно как УДТ [13].

УДТ был первым одобрен FDA в качестве биомаркера алкоголя в США в 2001 году [13]. Для увеличения его уровня необходимо употребление алкоголя как минимум 60-80 г/день в течение 10-15 дней. Значения приходят в норму после 2-3 недель абстиненции [67].

Значение УДТ  $>1,6\%$  следует расценивать как показатель хронического злоупотребления алкоголем (положительный результат). При получении значений в диапазоне  $1,3\% \leq \text{УДТ} \leq 1,6\%$  («серая зона») рекомендуется провести повторное исследование спустя 3-4 недели с использованием образца свежей сыворотки от этого же пациента [124].

Чувствительность исследований УДТ 60 - 70%, специфичность – 80 – 90%, но только при ежедневном потреблении больших доз алкоголя (более 60-100 г/день), при низком или среднем ежедневном уровне потребления алкоголя (меньше 60 г/день) чувствительность и специфичность теста падает ниже 40% [141].

Несмотря на то, что УДТ изучается в качестве биомаркера порядка 30 лет, чувствительность и специфичность теста до сих пор являются предметом дискуссий.

Были опубликованы исследования, которые показали, что уровень УДТ не был существенно подвержен влиянию соматических состояний, которые, как сообщалось ранее, приводили к ложноположительным результатам. К этим состояниям относятся этническая принадлежность, возраст, пол, ИМТ, курение, терминальные стадии заболеваний печени, сахарный диабет 2 типа, муковисцидоз, повышенный уровень С-реактивного белка и лечение противоэпилептическими препаратами [33, 35, 143], но для окончательных выводов необходимо проведение дополнительных исследований.

Существуют данные, что на увеличение уровня УДТ могут влиять факторы, уменьшающие уровень трансферрина, такие как недостаток железа в организме, некоторые хронические заболевания, менопауза. Причиной увеличения уровня

УДТ может быть прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, расстройства пищевого поведения (анорексия), хроническая обструктивная болезнь легких. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с эпизодическим пьянством, травмами с потерей крови [34, 66].

Тест неприменим в случае подозрения на врожденные нарушения гликозилирования, галактоземии, врожденном нарушении толерантности к фруктозе, редких генетических вариациях [137].

На результаты анализа также могут повлиять условия хранения образцов. Исследование Veronesi A. и соавт. демонстрирует возможность хранения плазмы крови для анализа на УДТ в течение двух лет при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  [163].

Практическое применение УДТ обширно. В исследованиях показана возможность его применения для контроля процесса реабилитации и контроля абстиненции у пациентов с алкогольной зависимостью, при этом этот маркер наиболее специфичен для мониторинга рецидивов. УДТ так же был предложен как маркер для выявления пациентов с высоким риском алкогольного делирия [53, 93].

Сывороточный УДТ может быть использован для дифференциации опасного употребления алкоголя и воздержания, а также лиц с опасным и умеренным (социальным) употреблением алкоголя, но не подходит для дифференциации людей, воздерживающихся от потребления алкоголя, от умеренно употребляющих алкоголь [104].

Другим направлением клинического использования УДТ является выявление пренатального воздействия алкоголя с целью минимизации неблагоприятных исходов у беременных женщин из группы риска [83].

Ряд исследований показал целесообразность использования УДТ в качестве маркера патологических состояний, ассоциированных со злоупотреблением алкоголя.

В этом контексте производят оценку употребления алкоголя у пациентов до и после трансплантации печени [19, 97], а также для выявления этиологии (алкогольная/неалкогольная) панкреатита [57, 102, 167] и заболеваний сердечно-

сосудистой системы [29, 112, 177], что может повлиять на формирование оптимальной стратегии лечения и последующее наблюдение пациентов.

## 1.6 Прямые маркеры алкоголя

### 1.6.1 Этилглюкуронид и этилсульфат

ЭГ и ЭС являются второстепенными продуктами метаболизма этанола II фазы, на образование которых направляется около 0.1% от всего этанола, поступившего в организм. ЭГ образуется в результате конъюгации этанола с глюкуроновой кислотой под действием ферментов глюкуронозилтрансфераз, а образование ЭС происходит путем сульфатной конъюгации с участием ферментов сульфотрансфераз. ЭГ и ЭС чаще всего определяют в моче, но эти метаболиты могут быть обнаружены в крови и меконии, а также, наряду с ЭЭЖК, ЭГ и ЭС способны накапливаться в волосах при длительном потреблении алкоголя [87]. Обнаружение этих маркеров в моче свидетельствует о недавнем употреблении алкоголя. В моче ЭГ может быть обнаружен до 13-20 часов после употребления даже небольшого количества алкоголя (0.1 г/кг массы тела) [81]. Однако время детектирования может увеличиваться до 3-5 дней при избыточном употреблении [81, 159].

В определении пороговых значений ЭГ и ЭС в настоящее время не достигнут консенсус. Исследования в данной области показали, что уровень порогового значения для ЭГ от 100 до 500 нг/мл в моче позволяет эффективно решать задачу по выявлению потребления алкоголя. Уровень в 500 нг/мл снижает риск получения ложно положительного результата [74]. В Германии утвержден уровень порогового значения 100 нг/мл для ЭГ в моче для мониторинга воздержания от алкоголя при восстановлении водительских прав [17].

При уровне порогового значения для ЭГ в 500 нг/мл в моче для мониторинга воздержания от алкоголя чувствительность теста составляет 89.3%, специфичность 98.9% [152]. В другом исследовании приводятся данные, что при уровне

ЭГ 100 нг/мл в моче чувствительность теста оставляет 76 %, специфичность 93% при мониторинге потребления алкоголя в течение последних 3 дней [156].

Для ЭС в моче был предложен уровень порогового значения в 25 - 50нг/мл. Данный уровень позволяет выявлять потребление алкоголя в течение последних 24 часов [16, 156].

Как и остальные маркеры, ЭГ и ЭС имеют свои ограничения. Факторами, влияющими на их уровни в моче, являются возраст, пол, употребление каннабиса, заболевания почек, количество потребленного алкоголя за последний месяц. В то время такие параметры как раса, курение, индекс массы тела, цирроз печени, возраст начала потребления алкоголя, количество воды в организме, не оказывают существенного влияния на концентрацию данных метаболитов в моче [156, 175].

К ложноположительным результатам может привести использование ополаскивателей для рта, антисептиков для рук [24], употребление в больших количествах безалкогольного пива (2,5л) или вина (750 мл), фруктовых соков, спелых фруктов, а также использование хлоралгидрата [23, 121, 161].

Ложноотрицательные результаты ЭГ могут быть получены у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей с выделением *Escherichia Coli* и *Clostridium sordeii*, так как происходит ферментативное расщепление ЭГ в образцах мочи [28, 77]. Употребление большого количества воды также может быть причиной ложноотрицательных результатов, для чего параллельно может контролироваться уровень креатинина в моче. Многими лабораториями для идентификации разбавления мочи принято значение креатинина, составляющее менее 20 мг/дл [70].

ЭГ и ЭС в моче широко используются в качестве маркеров недавнего (3-5 дней) употребления алкоголя [123]. При этом одновременный анализ этих маркеров позволяет снизить риск ложноотрицательного результата вследствие высокой стабильности ЭС в биологических образцах [77].

Анализ волос позволяет исследовать характер потребления алкоголя в течение последних месяцев (в зависимости от длины волоса), поэтому данный тест все больше применяется для мониторинга воздержания и чрезмерного потребления алкоголя в клинической и судебно-медицинской практике. Анализ ЭГ в волосах все

чаще используется в эпидемиологических исследованиях для изучения моделей потребления алкоголя и определения корреляции между хроническими заболеваниями и смертностью у групп риска [49].

В клинической практике анализ ЭГ в настоящее время используется для контроля воздержания от потребления алкоголя или выявления пагубного потребления. Это требуется при лечении алкогольной и наркотической зависимости, контроле потребления алкоголя во время беременности, а также при лечении заболеваний печени, в том числе для обследования пациентов до и после процедуры пересадки печени [50, 119, 166].

В США и Евросоюзе анализ ЭГ в крови, моче и волосах применяется в судебно-медицинской экспертизе при преступлениях против половой неприкосновенности, а также для контроля потребления алкоголя у водителей, лишенных прав на управление транспортным средством в связи с нахождением за рулем в состоянии опьянения [40, 75, 116, 178].

Анализ ЭГ и ЭС стал широко применяться с целью установления характера потребления алкоголя для решения задач посмертной судебно-медицинской экспертизы благодаря высокой стабильности в биологических образцах, а также присутствию в различных биологических тканях и жидкостях [63, 109, 134, 164].

### **1.6.2 Этиловые эфиры жирных кислот**

В течение последних лет проводилось множество исследований по интерпретации уровней других прямых метаболитов алкоголя - ЭЭЖК. Их анализ в крови и волосах имеет высокую специфичность, так как данные биомаркеры напрямую образуются вследствие метаболизма этанола в организме [20].

Этот маркер образуется в результате реакции этанола с жирными кислотами, триглицеридами, липопротеинами и фосфолипидами под действием фермента FAEE-синтазы (цитозольной и микросомальной синтазы этиловых эфиров жирных кислот) и ацил-СоА-этанол-О-ацилтрансферазы. В список определяемых ЭЭЖК входят: этилмиристан, этилпальмитат, этилолеат, этилстеарат. В качестве

основного маркера используют этилпальмитат, в отношении него проводят количественную оценку. Остальные эфиры используют в качестве подтверждения [131].

Данные метаболиты стабильно накапливаются в волосах, в результате чего анализ волос позволяет диагностировать потребление алкоголя в течение длительного времени [125].

Уровни порогового значения ЭЭЖК (этилпальмитат) в волосах с теменной части головы различны, в зависимости от цели исследования: контроль воздержания от потребления алкоголя – 120 пг/мг этилпальмитата в образце волос длиной 0-3 см и 150 пг/мг при длине 0-6 см; выявление хронического чрезмерного потребления алкоголя – 350 пг/мг (0.3 см) и 450 пг/мг (0-6 см) [150].

При анализе волос основным маркером потребления алкоголя является ЭГ, а ЭЭЖК используются в качестве дополнительного теста [18, 150].

В последние годы были разработаны специфические и чувствительные методы определения обоих маркеров алкоголя в волосах [125]. Анализ ЭГ и ЭЭЖК в волосах приобретает все большее практическое значение для выявления хронического чрезмерного потребления алкоголя, а также для оценки абстиненции [158].

### 1.6.3 Фосфатидилэтанола

ФЭ представляет собой группу аномальных фосфолипидов, которые образуются в присутствии этанола, фосфатидилхолина и фосфолипазы D [71]. Структура ФЭ – это фосфоэтанол, связанный с двумя жирными кислотами. Изомер, содержащий пальмитиновую и олеиновую кислоту, является наиболее распространенным среди фракции ФЭ (до 40% от общего количества). ФЭ включается в фосфолипиды клеточных мембран и имеет средний период полувыведения 4-5 дней, благодаря чему длительное время обнаруживается в крови [79]. Данный факт обусловлен тем, что этот маркер долго сохраняется в клеточных мембранах эритроцитов, так как, в отличие от других тканей, в этих

клетках нет ферментной системы для разрушения данного метаболита этанола [148]. Значения маркера нормализуются после 15 дней абстиненции [107].

Систематический обзор и статистический анализ показали, что ФЭ является надежным прямым биомаркером потребления алкоголя с высокой чувствительностью и специфичностью [165]. Анализ ФЭ в крови превосходит УДТ и ГГТ по чувствительности, имеет более тесную корреляцию с методом анкетирования [169].

Специфичность ФЭ в качестве маркера хронического потребления алкоголя больше 95%, чувствительность при потреблении небольших доз алкоголя (до 49 г/день) – от 52 до 99%, средних (от 50 до 100 г/день) - от 84 до 99% , высоких доз (более 100 г/день) – около 99% [169].

Устанавливая соответствующие пороговые значения возможно определение различных уровней потребления алкоголя, от небольшого эпизодического потребления до хронического злоупотребления [142, 143].

Пороговые значения ФЭ не стандартизированы. В Швеции пороговые значения определены как 0.7 мкмоль/л (492 нг/мл) для лиц, употребляющих 50г алкоголя в день и более и 0.2 мкмоль/день (140 нг/мл) для выявления лиц, употребляющих 40г/день и менее [79].

В работе Ulwelling W. И др. предложены следующие пороговые значения ФЭ [21]:

- ФЭ <20 нг/мл - «Умеренное употребление или воздержание»: от полного отказа до употребления в среднем менее 2 стандартных доз алкоголя в течение нескольких дней в неделю;
- ФЭ 20- 200нг/мл – «Значительное употребление»: Потребление алкоголя в среднем в размере от 2 до 4 стандартных доз в день в течение нескольких дней в неделю. Этот диапазон соответствует категории «Низкий риск» классификации Национального института злоупотребления алкоголем и алкоголизма США (мужчины: не более 4 стандартных доз алкоголя в день или 14 доз в неделю; женщины: до 3 доз в день или 7 доз в неделю) и категории «Низкий риск» классификации ВОЗ (мужчины: до 40 г этанола в сутки;



женщины: до 20 г/сут.) и «Средний риск» (мужчины до 60г/сут.; женщины до 40 г/сут.).

- ФЭ >200 нг/мл – «Тяжелое употребление»: Чрезмерное употребление алкоголя (по крайней мере 4 стандартные дозы алкоголя в день несколько дней в неделю). Это соответствует категории «Тяжелого злоупотребления» Национального института злоупотребления алкоголем и алкоголизма США (более 4 стандартных доз алкоголя в день), а также категории «Высокий риск» (ежедневное употребление 60 г/сут для мужчин и 41 г/сут для женщин) и «Очень высокий риск» (употребление более чем 101 г/сут для мужчин и более 61 г/сут для женщин).

ФЭ не подвержен влиянию каких-либо заболеваний печени, что может быть использовано при наблюдении пациентов с патологией печени [22, 74].

Этот метаболит стал широко использоваться в качестве биомаркера потребления алкоголя: ФЭ позволяет определить как характер употребления алкоголя, так и периоды воздержания [100].

Опубликованы исследования разных лет, демонстрирующие возможность применения данного маркера у различных групп людей: пациентов с заболеваниями печени, в том числе при ведении пациента до и после трансплантации печени [65, 157], людей, находящихся на реабилитации [78], беременных женщин и новорожденных [27, 37], ВИЧ инфицированных [73], у людей до и после желудочного шунтирования [168], пациентов отделения интенсивной терапии [14], а также у водителей при медицинском освидетельствовании [115].

## **1.7 Подходы к определению прогноза течения алкогольной болезни печени**

В настоящее время для выявления пациентов с высоким риском летального исхода существует множество различных прогностических моделей: индекс Маддрей, шкала MELD (сокр. от Model for End-stage Liver Disease, система оценки тяжести хронического заболевания печени;), GAHS (сокр. от Glasgow alcoholic

hepatitis score, шкала Глазго для определения степени тяжести алкогольного гепатита), ABIC (сокр. от age, serum bilirubin, INR, and serum creatinine score/возраст, сывороточный билирубин, МНО, креатинин сыворотки крови)) и индекс Лилль [2, 11, 64].

Наиболее широко применяется индекс Маддря, который был разработан в 1978 году. Этот индекс включает в себя такие показатели, как протромбиновое время (секунды) и сывороточный билирубин (мг/дл). В отсутствие фармакологического лечения (терапия кортикостероидами) уровень смертности пациентов с индексом Маддря более 32 баллов превышает 50% [60].

Относительно недавно были разработаны другие шкалы – MELD, GAHS и ABIC. Шкала MELD основывается на оценке 3 показателей – сывороточного креатинина, сывороточного билирубина и МНО [60]. У пациентов с циррозом печени при MELD менее 20 баллов трехмесячная летальность составляет 27%, а при более 20 – 76% [90]. По другим данным, неблагоприятный прогноз у пациентов с циррозом печени наблюдается при MELD > 18 баллов [68].

Не так давно в работе Morales-Arráez и др. на основе данных 2581 пациентов из 11 стран мира было сделано заключение о том, что из существующих прогностических шкал лучшей для оценки краткосрочной смертности является шкала MELD, а наиболее низкую прогностическую ценность имеет индекс Маддря (AUC для 28-дневной смертности варьировалась от 0,776 для MELD-На до 0,701 для функции Маддря). Исследователи предполагают, что это может быть связано с отсутствием оценки почечной функции у дискриминантной функции Маддря. Билирубин, лейкоциты, МНО, АСТ, креатинин, натрий и возраст пациентов отмечены как основные предикторы летального исхода [118].

Помимо лабораторных параметров, на прогноз пациентов с алкогольным поражением печени влияет употребление алкоголя и раннее обращение за медицинской помощью. В ретроспективном анализе Peeraphatdit T.V. и др. было показано, что ранняя реабилитация пациентов с алкоголизмом снижает риск госпитализации в течение 30 дней, (скорректированное ОШ 0,16; 95% ДИ 0,04-0,65;  $p = 0,01$ ), алкогольный рецидив в течение 30 дней (скорректированное ОШ

0,11; 95% ДИ 0,02-0,53;  $P < 0,001$ ) и смерть (скорректированный коэффициент риска 0,20; 95% ДИ 0,05-0,56;  $P = 0,001$ ) [91].

Несмотря на то, что на исход пациентов с алкогольным поражением печени влияют не только исходные лабораторные параметры, отражающие функцию печени и почек, проводимая специфическая терапия, сопутствующие заболевания, но и отказ от употребления алкоголя, ни одна из существующих прогностических моделей не включает в себя объективную оценку употребления алкоголя у пациента.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая часть исследования

Диссертационное исследование проведено на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (зав. кафедрой – профессор Е.В. Ших) в терапевтическом и реанимационном отделениях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы» в период с февраля по декабрь 2020 года.

В исследование последовательно было включено 112 пациентов с диагнозом: алкогольная болезнь печени.

Критериями включения пациентов являлись:

- подписанное информированное согласие;
- возраст старше 18 лет;
- наличие клинических, инструментальных и лабораторных признаков алкогольного поражения печени согласно актуальным на момент исследования рекомендациям Российского общества по изучению печени.

Критериями невключения в исследование являлись:

- отсутствие подписанного информированного согласия;
- поражение печени неалкогольной этиологии
- наличие у пациента сочетанного поражения печени (например, алкогольной и вирусной этиологии);
- наличие у пациента признаков желудочно-кишечного кровотечения;
- наличие у пациента признаков асцита-перитонита.

Критериями исключения из исследования являлись:

- отказ пациента от участия в исследовании

До начала проведения диссертационного исследования все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие.

При госпитализации для первичной оценки тяжести состояния пациенты проходили клинико-диагностическое обследование согласно действующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи. У пациентов производился общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, тест связи чисел, оценка тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью, оценка статуса употребления алкоголя опросным (AUDIT, CAGE) и лабораторным методом (определение уровня ФЭ), оценка индекса Маддрей. Всем пациентам проводилось лечение согласно действующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи.

## 2.2 Клиническая характеристика участников исследования

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество участников исследования	
	Количество в группе	Доля от всей группы (%)
Общее количество участников исследования	112	100
Возраст		
• ≤30	5	4,46
• 31-50	54	48,22
• 51-70	48	42,86
• ≥71	5	4,46
Тяжесть цирроза по шкале Чайлд-Пью		
• Класс В	59	52,68
• Класс С	53	47,32

## Продолжение Таблицы 3

Варикозное расширение вен пищевода		
• 0 ст.	86	76,79
• I ст.	15	13,39
• II ст.	11	9,82
Асцит		
• Нет	28	25
• Транзиторный	46	41,07
• Рефрактерный	38	33,93
Печеночная энцефалопатия (тест связи чисел, сек.)		
• <30 (нет)	10	8,93
• 31-45(латентная)	30	26,78
• 46-55 (1 стадия)	9	8,04
• 56-80 (2 стадия)	53	47,32
• 81-120 (3 стадия)	10	8,93

Основная возрастная категория пациентов, включенных в исследование – от 31 до 50 лет – составила 54 человека (48,22%). За этой категорией по численности следует категория «51 – 70 лет», куда вошло 48 пациентов (42,86%). Наименьшими группами оказались группы пациентов в возрасте меньше 30 лет и старше 70, по 5 человек в каждой группе (4,46%). Средний возраст пациентов составил  $50,5 \pm 12,8$  лет.

В исследование вошло примерно равное количество пациентов с тяжестью цирроза печени В и С по шкале Чайлд-Пью (59 и 53 пациента соответственно), среди включенных пациентов не было цирроза печени класса А по Чайлд-Пью.

Печеночная энцефалопатия по данным теста связи чисел отсутствовала у 8,93% больных, чаще всего встречалась латентная стадия печеночной энцефалопатии (26,78%) и 2 стадия у 47,32% больных. Среди осложнений наиболее часто встречался синдром портальной гипертензии у 84 (75%) пациентов.

В качестве сопутствующих диагнозов у 20 (17,8%) пациентов была артериальная гипертензия, у 6 (5,4%) - эрозивный рефлюкс-эзофагит, у 4 (3,6%) - хронический панкреатит, у 2 (1,8%) внебольничная пневмония, и включено по 1 (0,9%) пациенту с желчнокаменной болезнью и атопическим дерматитом.

Все исследованные пациенты с целью терапии алкогольного поражения печени получали препараты различных классов, которые представлены в Таблице 4. Наиболее распространенными препаратами были: системные глюкокортикостероиды (ГКС), пентоксифиллин, урсодезоксихолиевая кислота, диуретики. Большинство пациентов исследуемой группы принимали лактулозу – 102 человека (91%). Системные ГКС принимали 60 (53,6%) пациентов, диуретики - 84 (75%), пентоксифиллин и урсодезоксихолиевую кислоту получали все пациенты, включенные в исследование.

Таблица 4 – Препараты, применяемые в рамках терапии алкогольной болезни печени у пациентов, вошедших в исследование

Препарат/группа препаратов	Количество пациентов	Доля от всех участников, %
Системные ГКС	60	53,6
Пентоксифиллин	112	100
Урсодезоксихолиевая кислота	112	100
Диуретики	84	75
Лактулоза	102	91

Помимо терапии основного заболевания пациенты получали препараты для лечения сопутствующих заболеваний, которые представлены в Таблице 5.

Таблица 5– Препараты, применяемые в рамках терапии сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование

Препарат	Количество в группе	Доля от всей группы, %
Амлодипин	8	7,1
Панкреатин	4	3,6
Левифлоксацин	2	1,8
Бисопролол	12	10,7

Антигипертензивную терапию получали 20 пациентов – 8 (7,1%) получали амлодипин, 12 (10,7%) – бисопролол. 4 (3,6%) пациента принимали панкреатин. Меньше всего пациентов получали левифлоксацин – 2 (1,8%).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось определение вероятности летального исхода с помощью оценки индекса Мадррея. Вероятность летального исхода приблизительно 50% (индекс Мадррея >32%) определялась у 60 (53,6%) пациентов [10].

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился клинический (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и биохимический анализ крови (альбумин, глюкоза, общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, амилаза, креатинин), коагулограмма (протромбин, МНО). Средние значения показателей клинического анализа крови представлены в Таблице 6. Среднее значение показателей биохимического анализа крови представлены в Таблице 7.

Таблица 6 - Лабораторные показатели общего анализа крови включенных в исследование пациентов

Показатель	М ( $\sigma$ )	Мо (ДИ 95%)	Критерий Колмогорова-Смирнова
Гемоглобин (г/л)	95,3(38,4)	103,0 (97,9 - 112,0)	0,0002
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	2,9(1,9)	3,1 (2,6-3,3)	0,005
Лейкоциты $10^9/л$	8,6(4,9)	8,110 (7,4 - 9,1)	0,0117
Тромбоциты $10^9/л$	207,4(113,9)	190,0 (164,9 - 214,5)	0,0005

Таблица 7 - Лабораторные показатели биохимического анализа крови исследуемой группы пациентов

Показатель	М ( $\sigma$ )	Мо (ДИ 95%)	Критерий Колмогорова-Смирнова
Альбумин (г/л)	28,0(5,6)	28,01 (27,1 - 28,8)	0,4188
Глюкоза (ммоль/л)	4,6(0,35)	4,4 (3,9-4,6)	0,346
Билирубин_общий (мкмоль/л)	75,8(86,5)	37,3 (31,3 - 62,7)	<0,0001
Билирубин прямой(мкмоль/л)	49,7(59,2)	29,0 (16,0 - 43,0)	<0,0001
АЛТ (МЕ/л)	49,7(109,2)	26,0 (24,0 - 30,7)	<0,0001



## Продолжение Таблицы 7

АСТ (МЕ/л)	91,1(97,2)	70,5 (49,3 - 80,0)	<0,0001
ГГТП (МЕ/л)	210,0(316,2)	89,0 (71,5 - 99,9)	<0,0001
ЩФ (МЕ/л)	268,0(172,2)	220,0 (193,8 - 258,2)	0,0001
Амилаза (МЕ/л)	48,0(27,8)	39,0 (33,3 - 48,2)	0,0011
Креатинин (мкмоль/л)	111,6(62,5)	96,5 (89,3 - 101,3)	<0,0001
Клубочковая фильтрация (мл/мин)	74,1(29,1)	75,0 (65,4 - 83,1)	0,6951

Средние значения показателей коагулограммы Таблице 8.

Таблица 8 - Лабораторные показатели коагулограммы исследуемой группы

Показатель	М (σ)	Мо (ДИ 95%)	Критерий Колмогорова- Смирнова
Протромбин (%)	59,5(22,7)	61,0 (53,3 - 65,0)	0,2589
МНО (ед)	1,69(0,71)	1,46 (1,35 - 1,57)	<0,0001

Лабораторные изменения соответствовали основному и сопутствующим заболеваниям, отражали тяжесть течения цирроза печени и состояния больного на момент обследования.

Все пациенты ответили на опросники для первичного определения характера употребления алкоголя. Распределение пациентов по группам в зависимости от результата опросника AUDIT представлено в Таблице 9.

Таблица 9 - Распределение участников исследования в зависимости от результатов AUDIT

Количество баллов	Количество пациентов	Доля от общего количества участников исследования (%)
0	36	32,14
1-7	60	53,57
8-15	28	25
16-19	16	14,28
20+	8	7,14

Более половины (53,7%) больных отвечали на 1-7 баллов по шкале AUDIT, что соответствовало употреблению алкоголя с низким риском для здоровья; у 14,28% больных отмечалось опасное употребление, а у 7,14% по данным шкалы AUDIT было установлено развитие возможной зависимости от приема алкоголя.

Распределение пациентов по группам в зависимости от результата опросника CAGE представлено в Таблице 10. По данным опросника CAGE 74 (65,8%) больных набрали 2 и более балла, что указывало на скрытое или явное пристрастие к алкоголю.

Таблица 10 - Распределение участников исследования в зависимости от результатов опросника CAGE

Количество баллов	Количество пациентов	Доля от общего количества участников исследования (%)
0	28	25%
1	10	8,9%
2	13	11,6%
3	20	17,9%
4	41	36,6%

## 2.3 Методы исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



**Рисунок 1 – Дизайн исследования**

### 2.3.1 Клинические методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен клинический осмотр со сбором жалоб, анамнеза жизни и заболевания. Проводилось инструментальное и лабораторное обследование необходимое для подтверждения диагноза уточнения тяжести заболевания и его осложнений.

#### Оценка выраженности энцефалопатии

Оценка наличия энцефалопатии осуществлялась с помощью теста связи чисел. Интерпретация результатов теста представлена в Таблице 11 [138].

Таблица 11 - Интерпретация результатов теста связи чисел

Стадии печеночной энцефалопатии	Тест связи чисел, сек.
0 (нет)	<30
Латентная	30-45
I степень	46-60
II степень	61-80
III степень	81-120
IV степень	>120 сек (пациент не в состоянии выполнить тест)

### Оценка тяжести цирроза

Всем пациентам производилась оценка тяжести цирроза печени с использованием шкалы Чайлд-Пью. Методология расчета представлена в Таблице 12. Интерпретация результатов представлена в Таблице 13 [3].

Таблица 12 – Алгоритм расчета количества баллов по шкале Чайлд-Пью

Параметр	Количество баллов		
	1	2	3
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Асцит	Отсутствует	Небольшой	Умеренный/большой
Билирубин (мг/дл)	< 2	2–3	> 3
Альбумин (г/дл)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Удлинение ПВ (сек.)	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3

Таблица 13 – Интерпретация результатов шкалы Чайлд-Пью

Оценка, баллы	Класс цирроза печени
5-6 баллов	Класс А
7-9 баллов	Класс В
10-15 баллов	Класс С

### Оценка характера употребления алкоголя

Оценка характера употребления алкоголя проводилась с помощью опросника AUDIT. По результатам этого опросника пациенты были отнесены к одной из

групп: 0-7 баллов – воздержание/употребление алкоголя с низким риском для здоровья; 8-16 баллов – вредоносное употребление алкоголя; 17-19 баллов – опасное употребление алкоголя; >20 – возможная зависимость. Методология опросника приведена в Таблице 14 [171].

Таблица 14 - Методология опросника AUDIT

Как часто вы пьете напитки, содержащие алкоголь?				
Никогда (0 баллов)	Раз в месяц или реже (1 балл)	2-4 раза в месяц (2 балла)	2-3 раза в неделю (3 балла)	4 или более раз в неделю (4 балла)
Сколько раз вы выпиваете обычно в течение дня?				
1 или 2 (0 баллов)	3 или 4 (1 балл)	5 или 6 (2 балла)	от 7 до 9 (3 балла)	10 или более (4 балла)
Как часто вы выпиваете 5 или более порций за раз?				
Никогда (0 баллов)	Реже чем раз в месяц (1 балл)	Раз в месяц (2 балла)	Еженедельно (3 балла)	Ежедневно или почти ежедневно (4 балла)
Как часто за последний год случилось, что вы начинали пить, а затем не могли остановиться?				
Никогда (0 баллов)	Реже чем раз в месяц (1 балл)	Раз в месяц (2 балла)	Еженедельно (3 балла)	Ежедневно или почти ежедневно (4 балла)
Как часто за прошедший год вы были неспособны выполнить что-либо, что от вас ожидалось, в связи с употреблением алкоголя?				
Никогда (0 баллов)	Реже чем раз в месяц (1 балл)	Раз в месяц (2 балла)	Еженедельно (3 балла)	Ежедневно или почти ежедневно (4 балла)
Как часто за прошедший год вам требовалось выпивать с утра, чтобы вернуть нормальное самочувствие после сильного употребления алкоголя?				
Никогда (0 баллов)	Реже чем раз в месяц (1 балл)	Раз в месяц (2 балла)	Еженедельно (3 балла)	Ежедневно или почти ежедневно (4 балла)
Как часто за прошедший год вы чувствовали вину или раскаяние после употребления алкоголя?				
Никогда (0 баллов)	Реже чем раз в месяц (1 балл)	Раз в месяц (2 балла)	Еженедельно (3 балла)	Ежедневно или почти ежедневно (4 балла)

## Продолжение Таблицы 14

Как часто за последний год вы забывали, что случилось с вами прошлой ночью из-за употребления алкоголя?				
Никогда (0 баллов)	Реже чем раз в месяц (1 балл)	Раз в месяц (2 балла)	Еженедельно (3 балла)	Ежедневно или почти ежедневно (4 балла)
Получали ли вы или кто-либо другой травмы в результате употребления вами алкоголя?				
Нет (0 баллов)	Да, но не за прошедший год (2 балла)	Да, за прошедший год (4 балла)		
Выражали ли родственники, друзья, врачи или другие медицинские работники беспокойство относительно употребления вами алкоголя или, возможно, просили употреблять меньше?				
Нет (0 баллов)	Да, но не за прошедший год (2 балла)	Да, за прошедший год (4 балла)		

С этой же целью пациентам предлагалось ответить на опросник CAGE. Методология опросника приведена в Таблице 15 [55].

Таблица 15 - Методология опросника CAGE

Вопрос	Ответ
Чувствовали ли Вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков?	Да/Нет
Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют Ваше злоупотребление спиртными напитками?	Да/Нет
Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя?	Да/Нет
Трудно ли Вам проснуться на следующий день после приема алкоголя?	Да/Нет
Ключ: Каждому положительному ответу присваивается 1 балл; 2 набранных балла и более указывают на скрытое или явное пристрастие к алкоголю.	

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось определение вероятности летального исхода с помощью расчета индекса Маддрей, который представляет собой дискриминантную функцию (ДФ) и вычисляется по формуле:  $ДФ = 4,6 \times (\text{протромбиновое время пациента} - \text{протромбиновое время контроля}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг/дл)}$ . У больных со значением ДФ более 32

вероятность летального исхода в течение месяца составляет приблизительно 35-50% (при отсутствии адекватной терапии) [9].

Клинический (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и биохимический анализ крови (альбумин, глюкоза, общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, амилаза, креатинин), коагулограмма (протромбин, МНО), исследование уровня ФЭ методом сухих пятен крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, оценка опросников AUDIT, CAGE, теста связи чисел, индекса Маддрей и тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью производилась в первые сутки госпитализации.

Объем дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования определялся тяжестью течения основного заболевания.

## **2.3.2 Лабораторные методы исследования**

### **2.3.2.1 Клинический анализ крови**

Клинический анализ крови исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе «ADVIA 2120» (Siemens, США). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: гемоглобин – женщины 120-140 г/л, мужчины 130-160 г/л, эритроциты – женщины  $3,7-4,7 \times 10^{12}$ , мужчины  $4,4-5,0 \times 10^{12}$ , лейкоциты –  $4-9 \times 10^9$ , тромбоциты –  $180-320 \times 10^9$ .

### **2.3.2.2 Биохимический анализ крови**

Биохимический анализ крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «VITROS 5.1 FS» (Johnson&Johnson, США). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: альбумин – 32-45 г/л, глюкоза – 4,1-5,9 ммоль/л, общий и прямой билирубин – 5-21,0 и 0-5 мкмоль/л соответственно, АЛТ – 10-49 МЕ/л, АСТ – 0-34 МЕ/л, ГГТП – 0-73 МЕ/л, ЩФ – 90-360 МЕ/л, амилаза – 30-118 МЕ/л, креатинин – 62-115 мкмоль/л.

### 2.3.2.3 Коагулограмма

Коагулограмма проводилась на автоматическом анализаторе для исследования гемостаза «ThrombolyzerXRM» (BehnkElektronikGmBH& Co, Германия). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: протромбин – 70-120% , МНО – 0,8-1,2.

### 2.3.2.4 Исследование концентрации фосфатидилэтанола

Сбор образцов крови производился в первый день госпитализации. Для анализа крови на фосфатидилэтанол был использован метод сухих пятен крови. Для дезинфекции места проведения венозной пункции использовались тампоны без этанола. Образцы сушили при комнатной температуре, без прямого солнечного света в течение 3 ч, а затем хранили в герметичном мини-мешке с сушильным агентом в холодильнике при температуре <8 °С в течение максимум 4 дней.

Количественный анализ фосфатидилэтанола (ФЭ 16-0:18-1) в цельной крови человека проводился методом ВЭЖХ-МС/МС. Обработка результатов анализа образцов была проведена с использованием программного обеспечения Analyst 1.6.2 и MultiQuant 3.0 (Sciex, Канада). Хроматографическое разделение осуществлялось на хроматографе ExionLC (Sciex, Канада) с использованием хроматографической колонки Kinetex C18 (размер частиц 2,6 мкм, 100 А, размеры колонки 50 × 3 мм; Phenomenex, США) при температуре колонки 40 °С, в градиентном режиме при скорости потока 150 мкл/мин. Подвижная фаза А состояла из воды с добавлением 10 мМ формиата аммония, подвижная фаза В – смесь изопропанола (95%), воды(5%) и 10 мМ формиата аммония. Градиентная программа начиналась с 80% фазы В с последующим увеличением до 100% за 4 мин, с 4-й по 7-ю минуту поддерживалось 100% фазы В, после 7-й минуты фаза В возвращалась на 80% и поддерживалась на таких условиях в течение 3 мин. Общее время анализа составляло 10 мин. Объем ввода – 5 мкл.



Детектирование выполнялось на масс-спектрометре Sciex 4500 QTRAP (Sciex, Канада) с использованием электроспрей-ионизации в негативном режиме. Данные получены в режиме мониторинга множественных реакций (MRM): ФЭ 16:0/18:1,  $m/z$  701.5→255.3; PProp 18:1/18:1,  $m/z$  741.4→281.2 (внутренний стандарт). Температура источника – 500 °С. Напряжение в источнике ионизации – 5500 V. Калибровочный диапазон при анализе ФЭ составлял 4–2000 нг/мл. Калибровочные образцы и образцы контроля качества готовили путем добавления раствора ФЭ с известной концентрацией в изопропанолу к цельной крови, не содержащей целевой аналит. Концентрация рабочих растворов ФЭ в изопропанолу: 0,4; 1,2; 10; 20; 40; 80; 100; 120; 160; 200 и 200 мкг/мл. Стандарты калибровочной кривой и образцы контроля качества (КК) подготовили путем добавления к чистой биологической матрице объемом 990 мкл соответствующего раствора аналита объемом 10 мкл. с последующим встряхиванием при 2000 об/мин в течение 30 мин. После этого 40 мкл образца наносили на бумагу для сбора проб в область, выделенную пунктирной линией, далее сушили при комнатной температуре в течение 3ч. Концентрации калибровочных стандартов и образцов контроля качества в цельной крови: 4 нг/мл(НПКО), 12 нг/мл (низкий КК), 100, 200, 400, 800и 1000 нг/мл (средний КК), 1200 и 1600 нг/мл (высокий КК), 2000 нг/мл. Далее калибровочные образцы и образцы контроля качества подготавливали к анализу тем же методом, что и образцы проб биологического материала от пациентов.

Подготовку проб биологических образцов осуществляли следующим образом: вырезалась выделенная пунктирной линией область бумаги для сбора проб, далее образец бумаги складывался пополам 2 раза подряд и помещался на дно пластиковой пробирки типа Eppendorf объемом 2 мл. Затем добавляли 400 мкл метанола, содержащего внутренний стандарт (250 нг/мл фосфатидилпропанола). При этом проверялось, чтобы уровень метанола в пробирке был выше свернутого образца бумаги. После этого пробирки закрывали и помещали на шейкер на 60 мин при 500 об/мин. Далее пробирки центрифугировали при 12500 об/мин в течение 10 мин. Затем 200 мкл надосадочной жидкости переносили в стеклянную виалу со вставкой, закрывали крышкой и передавали на анализ. Факт употребления алкоголя

в течение 2-х недель, предшествующих дате обследования, расценивался как значения ФЭ >20 нг/мл. Уровень ФЭ 20- 200нг/мл определяли как «значительное употребление», а ФЭ >200 нг/мл – «тяжелое употребление».

### **2.3.2.5 Исследование концентрации углеводдефицитного трансферрина**

Оценка УДТ производилась методом капиллярного электрофореза на анализаторе Sebia Minicap. Значение УДТ >1,6% расценивалось как показатель хронического злоупотребления алкоголем (положительный результат) [124].

## **2.3.3 Инструментальные методы диагностики**

### **2.3.3.1 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости**

Всем пациентам при поступлении в стационар для оценки повреждения органов брюшной полости проводилось ультразвуковое исследование на ультразвуковом сканере HS60 (Samsung Medison, Корея).

### **2.3.3.2 Эзофагогастродуоденоскопия**

Всем пациентам при поступлении в стационар для оценки состояния органов желудочно-кишечного тракта производилась эзофагогастродуоденоскопия с помощью фиброгастроскопа (OLYMPUS GIF-XPE(534), Япония). Степень варикозного расширения вен пищевода оценивалась по классификации N.Soehendra, K.Binmoeller (1997) [151]:

- 1 степень: диаметр вен не превышает 5 мм, вытянутые, располагаются только в нижней трети пищевода;
- 2 степень: диаметр вен от 5 до 10 мм, извитые, расположены в средней трети пищевода;

- 3 степень: диаметр более 10 мм, напряженные, с тонкой стенкой, расположены вплотную друг к другу, на поверхности вен «красные маркеры».

### 2.3.4 Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных диссертационного исследования проводился с использованием электронно-вычислительной техники, программного обеспечения Medcalc<sup>®</sup> версия 18.11. Нормальность распределения полученных данных определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. При наличии нормального распределения значения представлялись в виде средней (M) и среднего квадратичного отклонения (s) и/или ошибки средней (m), статистическую значимость разницы оценивали по критерию Стьюдента(t), по парному критерий Стьюдента (для парных выборок), при проведении множественных сравнений по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. При отсутствии нормального распределения, значения представляли в виде медианы (Mo), и ее 95% доверительного интервала. Статистическую значимость разницы значений оценивали по критерию Манна-Уитни (для независимых выборок) и по критерию Уилкоксона (для парных выборок). Достоверность распределения качественных признаков оценивали по значению  $\chi^2$  или критерию z. Взаимосвязь между параметрами оценивали при проведении корреляционного анализа по Пирсону или Спирмену. Взаимосвязь между параметрами оценивали по результатам ROC анализа. Значения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Объем выборки определяли по соотношению больных с положительным и отрицательным тестом на ФЭ, который составил 34% и 66% соответственно (ошибка 1 типа  $\alpha = 0,05$ , ошибка 2 типа  $\beta = 0,2$ ), минимальное количество больных в группе с отрицательным тестом на ФЭ – 33 человека, с положительным тестом на ФЭ - 66 человек.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Частота обнаружения приема алкоголя по уровню фосфатидилэтанола в крови у обследованной группы больных.

Всего из 112 пациентов фосфатидилэтанол >20 нг/мл был обнаружен у 74 человек. Распределение больных по уровню ФЭ представлено на Рисунке 2.

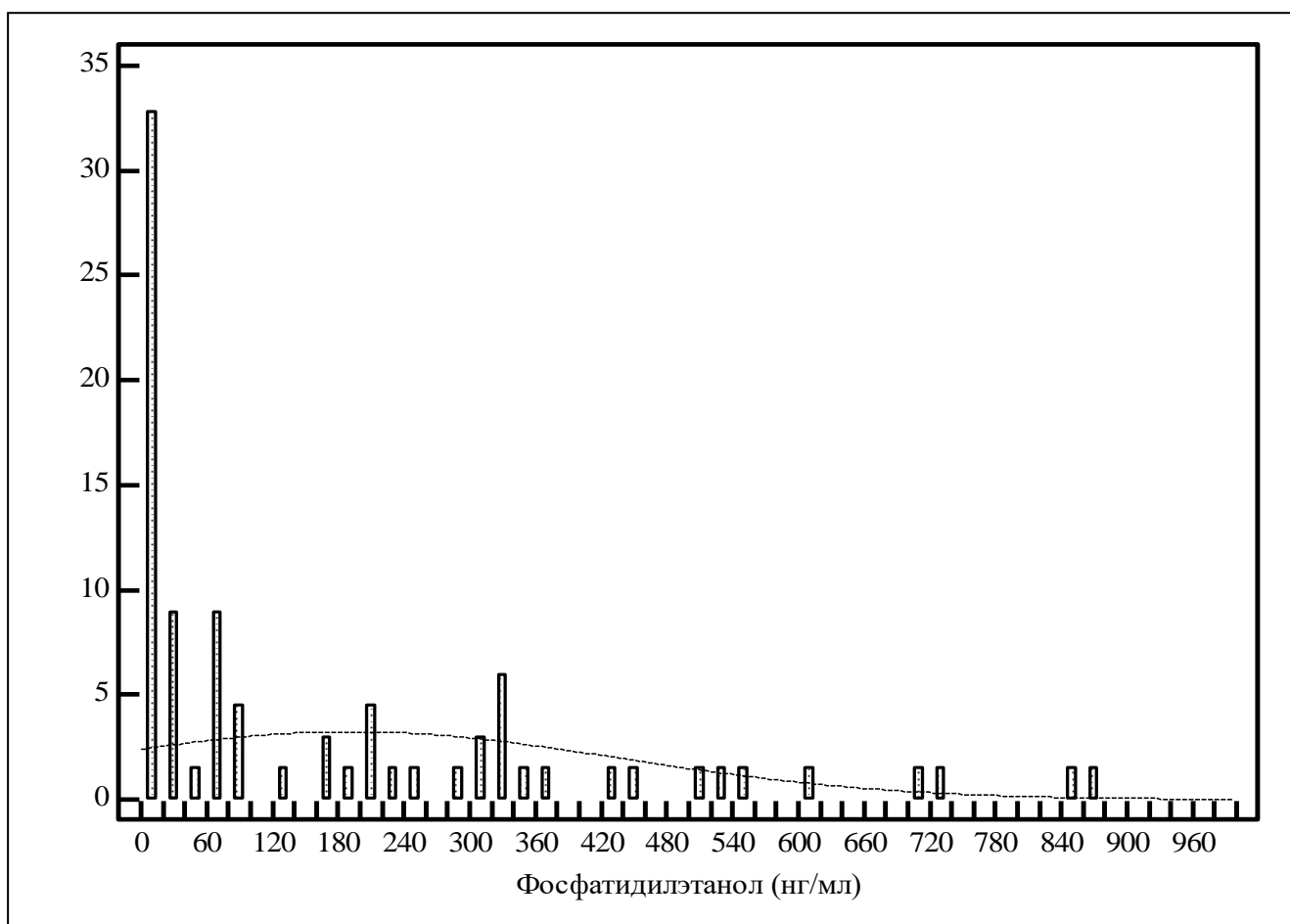


Рисунок 2 - Распределение пациентов с алкогольным циррозом печени по уровню ФЭ

Таким образом, у госпитализированных больных с циррозом печени частота употребления алкоголя составляла в течение предшествующих 2-х недель в группе госпитализированных больных с циррозом печени составил 66% (58,45-74,68; 95%ДИ).

«Значительное употребление алкоголя» (ФЭ 20- 200нг/мл) отмечалось у 31 (42%) из них, а «тяжелое употребление» (ФЭ >200 нг/мл) у 43 (58%).

### 3.2 Сравнение результатов определения фосфатидилэтанола с результатами самооценки по шкалам AUDIT и CAGE

Согласно задачам исследования было проведено сравнения обнаружения ФЭ и его уровня в крови ответам больных на опросники AUDIT и CAGE. Распределение пациентов по группам в зависимости от результатов вопросника AUDIT, а также значения ФЭ у пациентов в группах представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Значения ФЭ у пациентов в группах по результатам AUDIT

AUDIT, баллы	Кол-во пациентов	Кол-во пациентов с положительным тестом на ФЭ	Медиана	ДИ95%	Min.-Max.
<b>0</b>	36	13 (36,1%)	313,3	238,2-527,3	62,3-1127,0
<b>1-7</b>	60	22 (36,6%)	296,9	116,4-335,7	4,5-1127,0
<b>8-15</b>	28	18 (64,3%)	301,8	101,9-477,0	4,7-544,0
<b>16-19</b>	16	16 (100%)	525,5	162,2-785,6	6,11-872,7
<b>20+</b>	8	5 (62,5%)	153,4	64,7-243,1	61,2-251,1

Маркер был обнаружен у 13 (36,1%) пациентов из 36, получивших 0 баллов по шкале AUDIT, значения ФЭ находились в пределах 62,3-1127,0 нг/мл; у 22 (36.6%) пациентов из 60, ответивших на 1–7 баллов со значениями ФЭ в пределах 4,5–1127,0 нг/мл; у 18 (64.3%) из 28, ответивших на 8–15, значения ФЭ– от 4,7 до 544,0 нг\мл, у всех 16 (100%) участников, ответивших на 16–19 баллов со значениями ФЭ 6,11-872,7 нг/мл и у 5 (62,5%) из 8, набравших 20 и более баллов со значениями ФЭ в пределах 61,2-251,1 нг/мл.

Распределение больных по наличию положительного теста на ФЭ представлено на Рисунке 3.

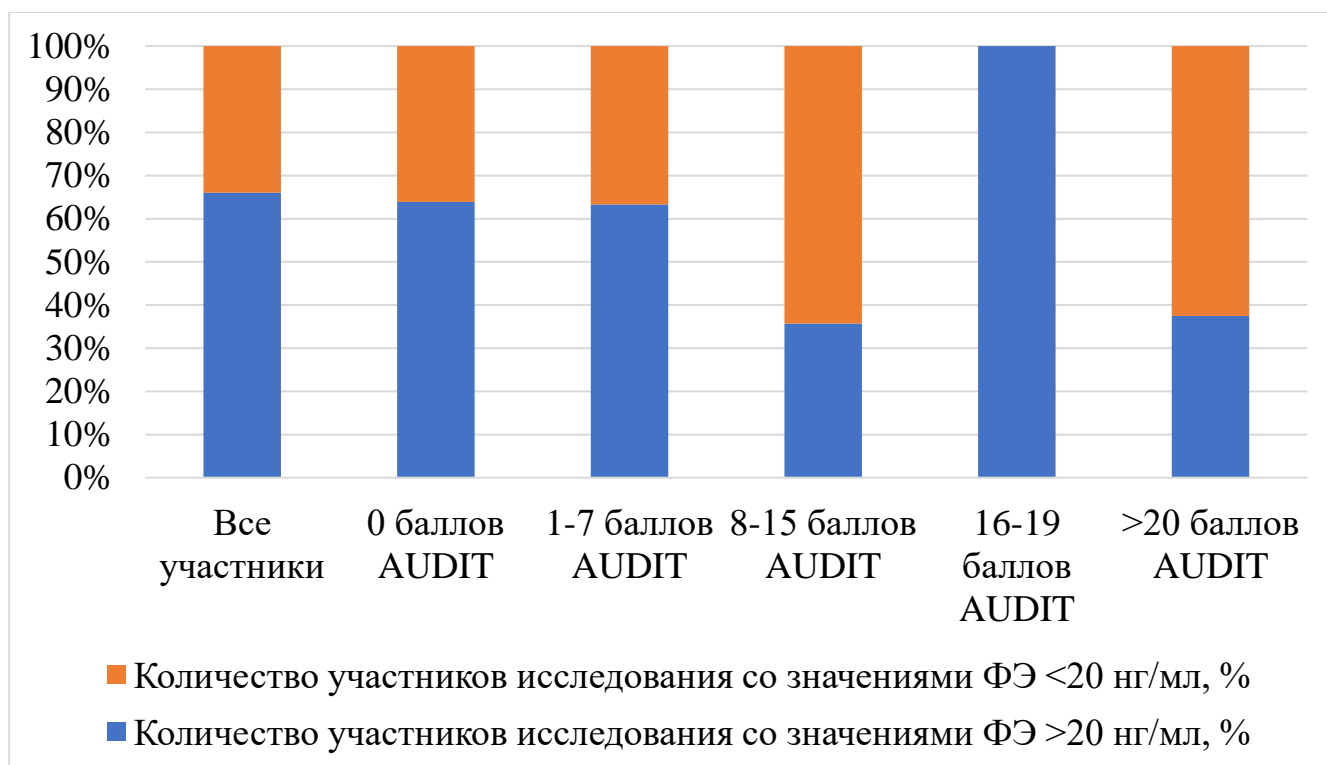


Рисунок 3 - Распределение участников исследования в зависимости от результатов теста на ФЭ внутри групп по результатам AUDIT

Количество пациентов с положительным тестом на ФЭ возрастает с 36,6% у пациентов с 1–7 баллов AUDIT до 100% у пациентов с 16–19 баллами и до 62,5% с более чем 20 баллами по результатам AUDIT, достоверность такого распределения составляла по  $\chi^2 = 22,3$ ,  $p < 0,0001$ .

Не было отмечено взаимосвязи между уровнем фосфатидилэтанола и ответами по шкале AUDIT, коэффициент ранговой корреляции по Спирмену составлял 0,006, при  $p = 0,598$ . Распределение уровня фосфатидилэтанола у больных в зависимости от результатов AUDIT представлены на Рисунке 4. Статистически значимой разницы по уровню ФЭ в зависимости от баллов не отмечено.

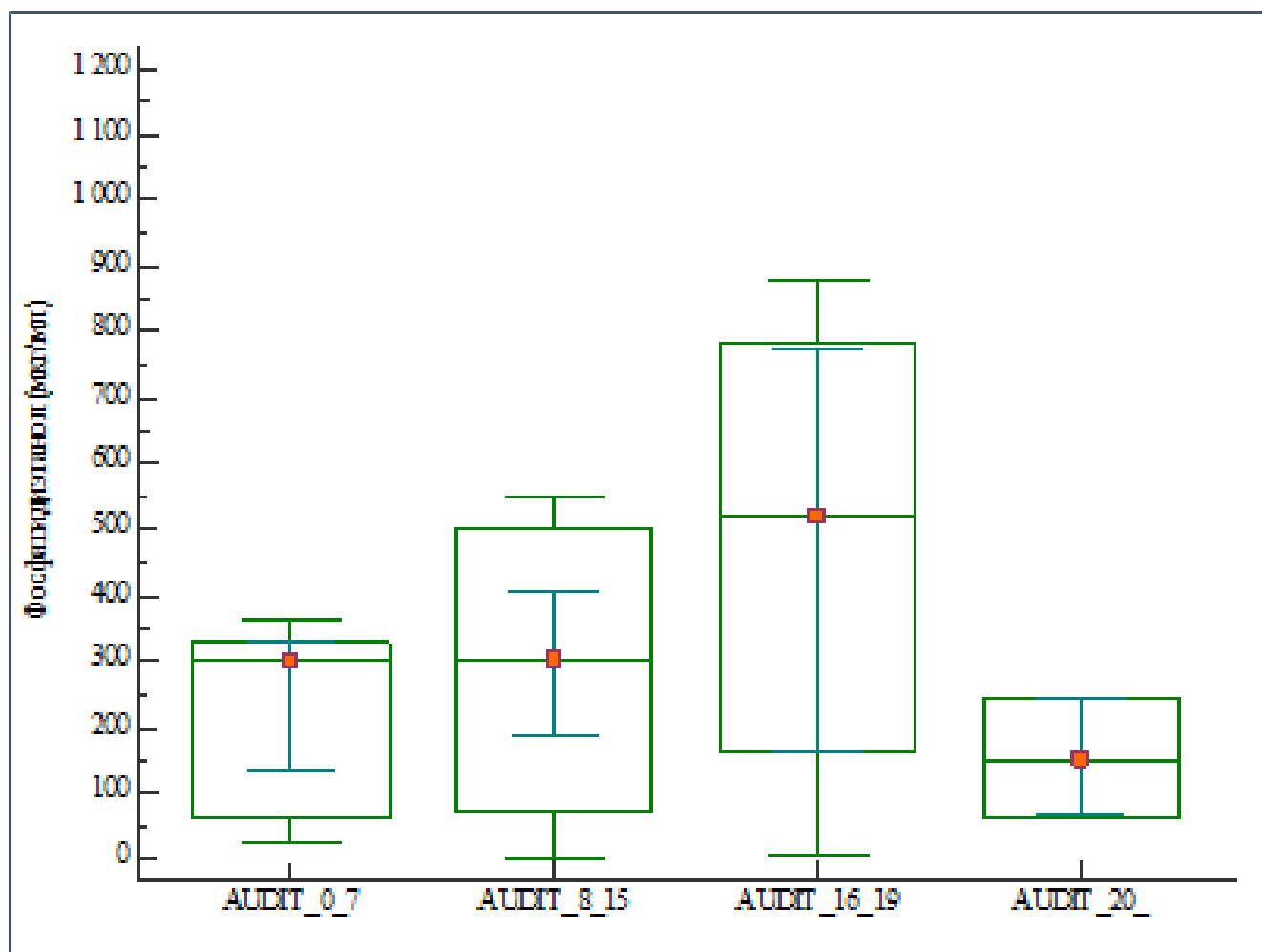


Рисунок 4 - Распределение уровня ФЭ у пациентов в группах в зависимости от результатов AUDIT

ФЭ был обнаружен у 7 пациентов из 28, набравших по опроснику CAGE 0 баллов (медиана значений ФЭ- 296,9), у 4 из 10, набравших 1 балл (медиана 556,4), у 7 из 13, набравших 2 балла (медиана 214,9), у 7 из 20, набравших 3 балла (медиана 134,5) и у 7 из 41, набравших 4 балла (медиана - 501,4). Результаты распределения пациентов по группам в зависимости от количества баллов по опроснику CAGE представлены в Таблице 17.

Таблица 17 - Значения ФЭ у пациентов в группах по результатам опросника CAGE

CAGE, баллы	Кол-во пациентов	Кол-во пациентов с положительным тестом на ФЭ	Медиана	Процентиль (ДИ 95%) 25-75%	Min.- Max.
0	28	20 (71,4%)	296,9	52,0-516,9	24,5-1127,0

Продолжение Таблицы 17

<b>1</b>	10	7(70%)	556,4	165,9-829,1	4,72-872,7
<b>2</b>	13	12 (92%)	214,9	123,2-341,7	6,11-361
<b>3</b>	20	15(75%)	134,5	69,9-205,5	64,8-243,1
<b>4</b>	41	20(49%)	501,4	380,7-587,6	301,8-715,9

Статистически значимой разницы по уровню ФЭ в зависимости от количества набранных баллов по опроснику CAGE не отмечалось. С увеличением количества баллов частота положительных тестов ФЭ уменьшается, данная тенденция статистически значима достоверность такого распределения составляла по  $\chi^2 = 10,6$ ,  $p=0,032$ . У пациентов, набравших до 2 баллов, она встречалась в 71% случаев, а у больных набравших 2 и более балла 63,5 %.

Больные с положительным тестом на ФЭ были распределены в зависимости от уровня ФЭ в подгруппы со «значительным употреблением» и «тяжелым употреблением» и их ответов на опросники AUDIT и CAGE. Результаты представлены на Рисунках 5 и 6.

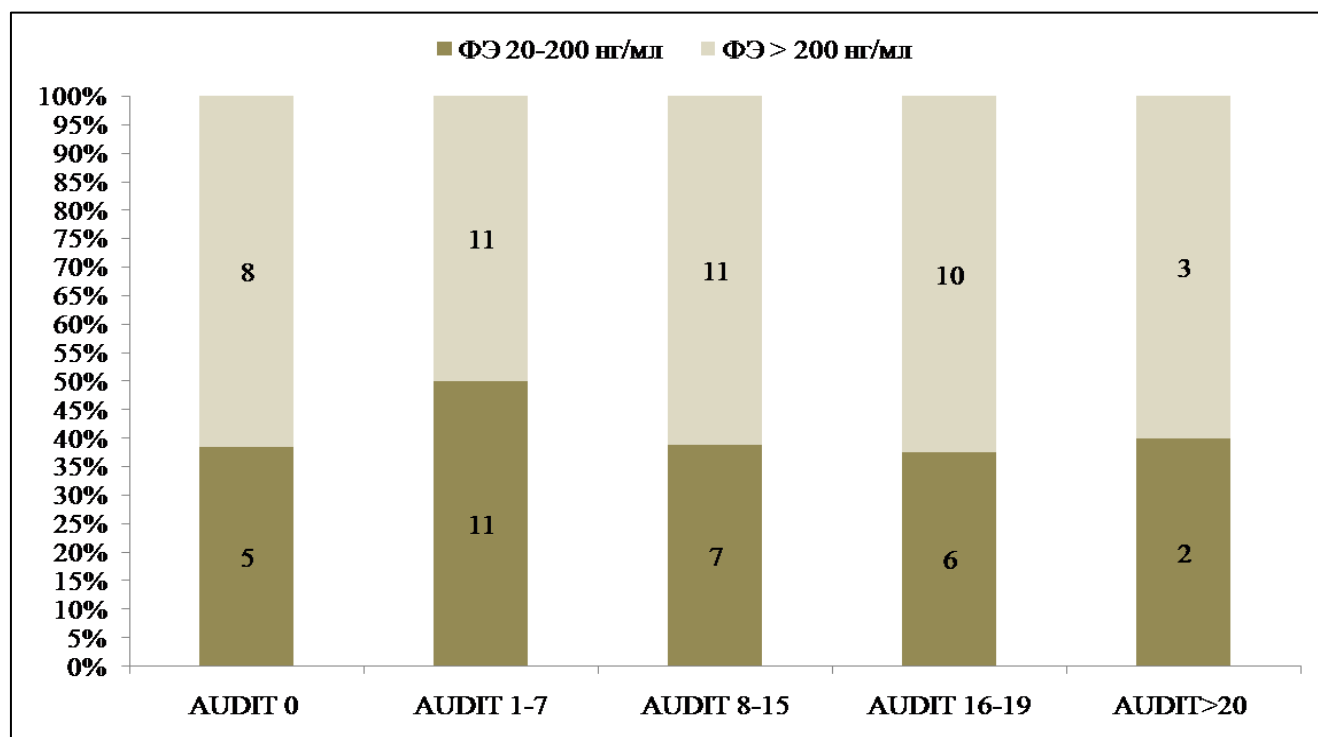


Рисунок 5 - Распределение больных по степени тяжести потребления алкоголя относительно результатов тестирования по шкале AUDIT



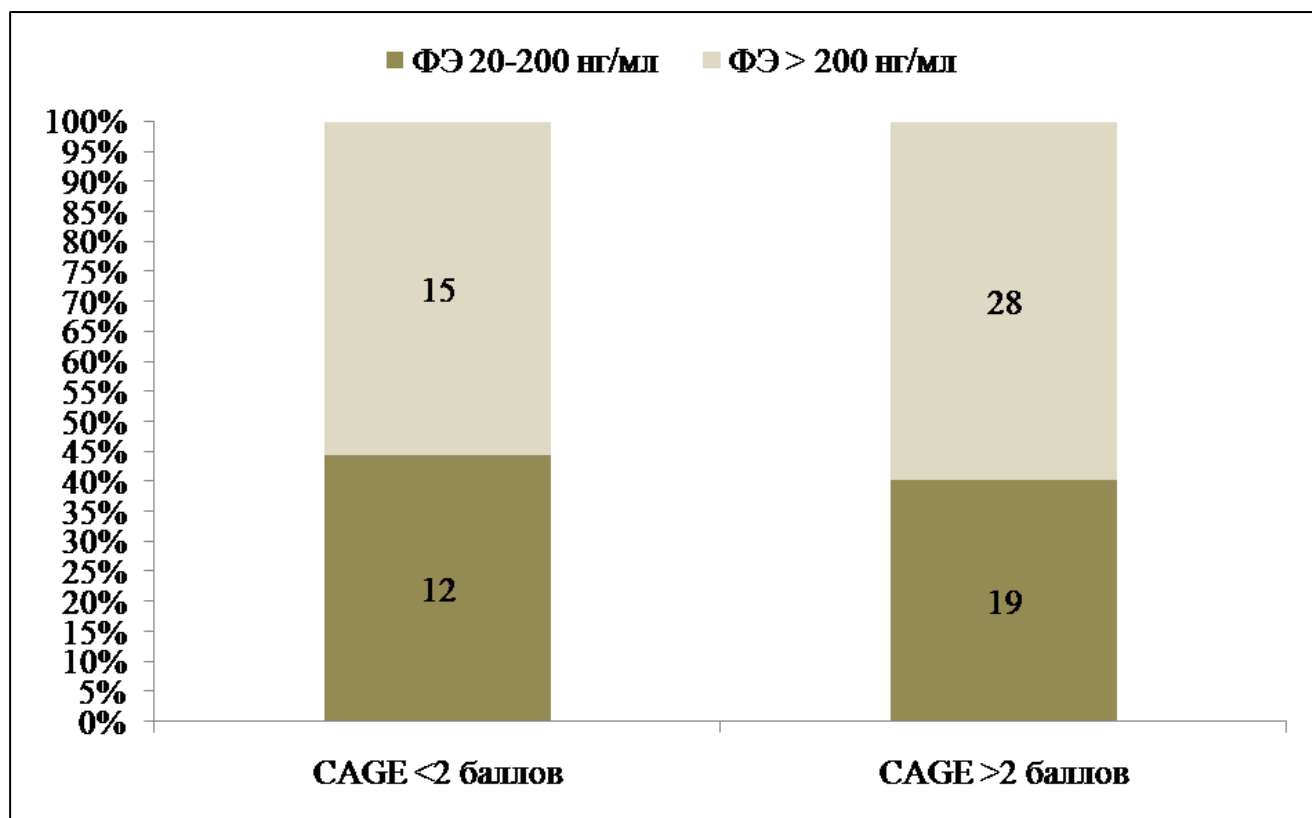


Рисунок 6 - Распределение больных по степени тяжести потребления алкоголя относительно результатов тестирования по шкале CAGE

Чаще всего «тяжелое» употребление алкоголя встречалось у больных с показателями шкалы AUDIT 16-19 баллов в 62,5%, реже всего у больных с AUDIT 1-7 баллов – 50%. Статистически значимой разницы по тяжести употребления алкоголя в зависимости от шкалы AUDIT не было.

У пациентов, ответивших по шкале CAGE менее 2 баллов «тяжелое» употребление алкоголя встречалось у 55,6%, а у больных с показателями шкалы от 2 баллов в 59,6%, разница значений была статистически не значима.

Был проведен ROC анализ взаимосвязи между суммой баллов по опросникам AUDIT и CAGE и фактом употребления алкоголя по концентрации фосфатидилэтанола в крови.

Для опросника AUDIT взаимосвязь между суммой баллов и фактом употребления алкоголя AUC составляла 0,692 (0,505-0,842; ДИ 95%), и была статистически значима  $p=0,046$  (Рисунок 7). Наиболее высокая диагностическая значимость отмечалась при повышении суммы баллов более 8 баллов,

чувствительность данного показателя составила 70,59% (44,0-89,7; ДИ 95%), а специфичность 73,3% (44,9-99,2; ДИ 95%).

Для опросника CAGE взаимосвязь между суммой баллов и фактом употребления алкоголя AUC составляла 0,688 (0,501-0,839; ДИ 95%), и была статистически не значима  $p=0,062$  (Рисунок 8). Наиболее высокая диагностическая значимость отмечалась при повышении суммы баллов более 2 баллов, чувствительность данного показателя составила 58,8% (32,9-81,6; ДИ 95%), а специфичность 80% (51,9-95,7; ДИ 95%). Результаты ROC-анализа представлены в Таблице 18.

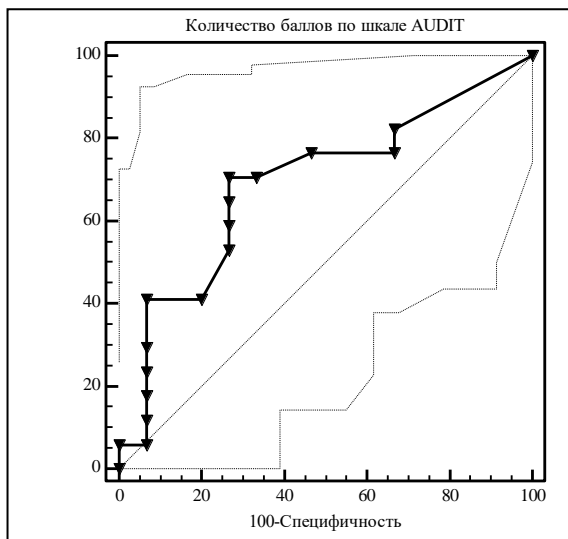


Рисунок 7 - ROC зависимость между суммой баллов по опроснику AUDIT и фактом употребления алкоголя по уровню фосфатидилэтанола в крови

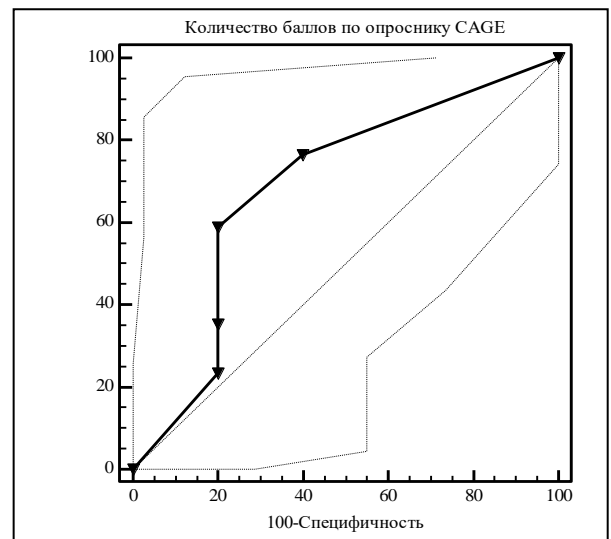


Рисунок 8 - ROC зависимость между суммой баллов по опроснику CAGE и фактом употребления алкоголя по уровню фосфатидилэтанола в крови

Таблица 18 - ROC-анализ связи между уровнем некоторых лабораторных показателей и исходом алкогольного цирроза печени

Показатель	AUC	95% ДИ AUC	Достоверность
Повторная госпитализация			
Фосфатидилэтанол	0,657	0,559-0,747	$p=0,004$
ГГТ	0,636	0,502-0,739	$p=0,028$
ЩФ	0,628	0,511-0,734	$p=0,05$

## Продолжение Таблицы 18

Индекс Маддеря	0,619	0,508-0,720	p=0,058
Тромбоциты	0,566	0,456-0,702	p=0,3
Лейкоциты	0,571	0,460-0,677	p=0,27
Баллы по опроснику AUDIT	0,545	0,388-0,696	p=0,62
Баллы по опроснику CAGE	0,616	0,458-0,759	p=0,17
Летальный исход			
Фосфатидилэтанол	0,711	0,616-0,795	p=0,001
Баллы по опроснику AUDIT	0,559	0,402-0,708	p=0,64
Баллы по опроснику CAGE	0,629	0,471-0,770	p=0,26

### 3.3 Уровень биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом в зависимости от факта употребления алкоголя

Биохимические маркеры функции печени были изучены у пациентов в зависимости от положительного (ФЭ>20 нг/мл) и отрицательного теста (ФЭ<20 нг/мл) на ФЭ. Внутри каждой из групп пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от тяжести цирроза печени. Результаты приведены в Таблице 19. У пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд-Пью, которые употребляли алкоголь по результатам ФЭ, отмечались более высокие значения альбумина по сравнению с пациентами, не употреблявшими алкоголь с той же тяжестью цирроза печени, эта разница была статистически значима. Также у таких пациентов наблюдался статистически значимое более низкий уровень креатинина, общего и прямого билирубина по сравнению с пациентами, не употребляющими алкоголь и статистически значимый более высокий уровень ГГТ.

Таблица 19 - Результаты лабораторных методов исследования внутри групп пациентов

Показатель	Пациенты со значением ФЭ<20 нг/мл				Пациенты со значением ФЭ>20 нг/мл			
	Класс цирроза по Чайлд-Пью В (n=26)		Класс цирроза по Чайлд-Пью С (n=30)		Класс цирроза по Чайлд-Пью В (n=38)		Класс цирроза по Чайлд-Пью С (n=18)	
	М±σ	95% ДИ	М±σ	95% ДИ	М±σ	95% ДИ	М±σ	95% ДИ
Альбумин, г/л	27,4±5,9	25,0 – 29,8	24,6±5,1	22,7-26,5	32,5±4,8 <sup>1</sup>	30,9-34,1	27,3±3,9	25,4-29,2
Амилаза, МЕ\л	60,1±31,7	47,3-72,9	46,9±27,3	36,7-57,1	56,6±34,9	45,1-68,1	38,5±18,2	29,5-47,6
УДТ, %	0,41 ± 0,18	0,34-0,48	0,37±0,12	0,32-0,41	0,72±0,37 <sup>1</sup>	0,59-0,84	0,57±0,38 <sup>2</sup>	0,38-0,76
Креатинин, мкмоль/л	168,3±127,4	116,8-219,8	114,6±58,2	92,9-136,3	103,6±30,7 <sup>1</sup>	93,5-113,7	121,7±49,5	97,1-146,3
Прямой билирубин, мкмоль/л	80,0±110,9	35,2-110,9	68,3±84,9	36,6-100,0	31,9±37,3 <sup>1</sup>	19,6-44,2	47,7±26,6	34,5-60,9
Общий билирубин, мкмоль/л	104,1±164,3	37,7-170,5	116,6±105,9	77,1-156,1	47,1±57,1 <sup>1</sup>	28,3-65,9	73,1±37,8	54,3-91,9
Мочевина, ммоль/л	9,2±6,0	6,8-11,6	7,9±6,1	5,62-10,2	5,7±5,7 <sup>1</sup>	3,8-7,6	8,3±4,4	6,11-10,5
АЛТ, ЕД/л	152,6±332,5	18,3-286,9	30,6±18,9	23,5-37,7	46,6±31,2	36,3-56,9	42,4±20,6 <sup>2</sup>	32,2-52,6
АСТ, ЕД/л	159,7±245,6	60,5-258,9	85,2±58,2	63,5-106,9	90,9±54,6	73,0-108,9	122,4±66,6	86,3-152,5

Продолжение таблицы 19

АЧТВ, сек	48,4±11,1	43,9-52,9	44,9±7,9	42,-47,9	34,7±5,8 <sup>1</sup>	32,8-36,6	45,1±15,9	37,2-53,0
ГГТ, ЕД/л	126,5±131,6	73,4-131,6	225,8±445,2	59,6-392,0	338,4±435,1 <sup>1</sup>	195,4-481,4	208,3±311,8	53,3-363,4
МНО	1,66±0,79	1,34-1,98	1,92±0,48	1,74-2,1	1,44±0,31	1,34-1,54	2,45±1,5	1,7-3,2
Протромбин по Квику, %	64,6±21,2	65,04-73,2	50,3±15,3	44,6-56,01	73,2±16,8	67,7-78,7	47,1±26,1	34,1-60,1
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	259,0±209,7	174,3-343,7	293,4±194,3	220,9-366,0	277,7±203,8	210,7-344,7	361,2±167,3	278,0-444,4

## Примечание

1 – достоверность разницы между больными циррозом печени класс В по Чайлд-Пью с отрицательными и положительным тестом на употребление алкоголя по критерию Стьюдента;  $p < 0,05$ .

2 – достоверность разницы между больными циррозом печени класс С по Чайлд-Пью с отрицательными и положительным тестом на употребление алкоголя по критерию Стьюдента;  $p < 0,05$ .

n – абсолютное количество пациентов в группе

Наибольшая разница была в показателях ГГТ. Уровень УДТ был статистически значимо выше у пациентов со значением ФЭ > 20 нг/л как у пациентов с тяжестью цирроза печени класса В, так и у пациентов с тяжестью цирроза С по Чайлд-Пью. По остальным показателям статистически значимой разницы между больными с положительным и отрицательным тестом на ФЭ не было.

### 3.4 Диагностическая значимость биохимических маркеров функции печени для факта употребления алкоголя больными с циррозом печени

На основании полученных результатов биохимического анализа у больных с положительным и отрицательным тестом на ФЭ было изучена диагностическая значимость этих показателей для факта употребления алкоголя в течение 2-х недель, предшествующих госпитализации. Для выявления связи между употреблением алкоголя и изменением уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) был проведен ROC-анализ. Данные ROC-анализа приведены в Таблице 20.

Таблица 20 - ROC-анализ связи между употреблением алкоголя и изменением уровня ферментов печени

Показатель	AUC	95 % ДИ	Достоверность (p)
АЛТ	0,558	0,439 - 0,672	0,375
АСТ	0,505	0,395- 0,614	0,941
АСТ/АЛТ	0,603	0,492 - 0,706	0,119
ГГТ	0,679	0,569- 0,778	0,004
ГГТ/ГГТ норм.	0,682	0,571 - 0,780	0,004
ЩФ	0,505	0,391- 0,619	0,942
ЩФ/ЩФ норм.	0,506	0,392 - 0,620	0,930
ГГТ/ЩФ	0,670	0,555 - 0,772	0,006
ГГТ/ГГТ норм ЩФ/ЩФ норм.	0,744	0,610 - 0,851	0,0003

Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между фактом употребления алкоголя, установленного по ФЭ и уровнем ГГТ у пациента относительно нормального значения, а также между отношением ГГТ/ЩФ и

степенью повышения ГТТ (отношение ГТТ к нормальному значению ГТТ). Статистически значимые кривые AUC/ROC приведены на Рисунках 9 и 10.

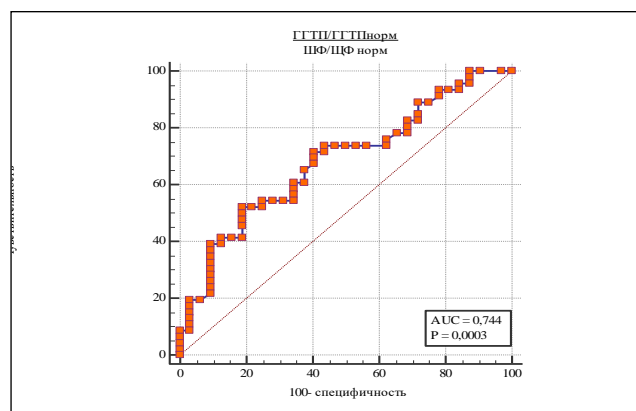
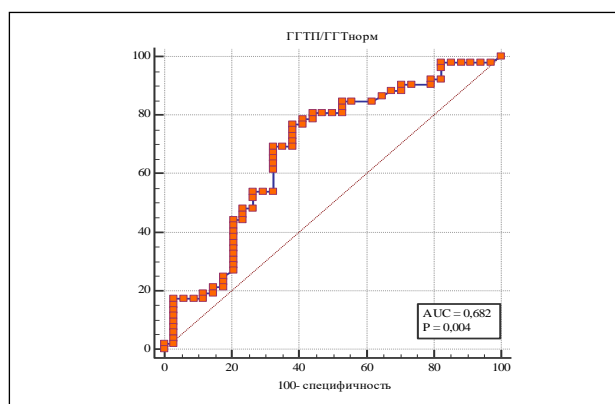


Рисунок 9 - ROC-зависимость употребления алкоголя к отношению ГТТ к ГТТнорм

Рисунок 10 - ROC-зависимость употребления алкоголя к отношению ГТТ/ГТТнорм к ЩФ/ЩФнорм

На основании проведенного анализа ROC-зависимости была рассчитана чувствительность и специфичность данных показателей для диагностики поражения печени, связанного с приемом алкоголя. Результаты приведены в Таблице 21. Наибольшей чувствительностью обладает показатель ГТТ > 65 МЕ/л (75,5 %), специфичностью – отношение ГТТ пациента к нормальному значению ГТТ > 2 (82,9 %).

Таблица 21 - Диагностическая значимость показателей функции печени для оценки употребления алкоголя у пациентов с алкогольным циррозом печени

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Положительный предсказательный результат	Отрицательный предсказательный результат	Диагностическая точность
ГТТ > 65 МЕ/л	75,5 %	65 %	75 %	81,3 %	77,3 %

Продолжение Таблицы 21

ГГТ/ГГТ норм (>2)	37,7 %	82,9 %	79,6 %	42,8 %	70,4 %
ГГТ/ЩФ (>0,6)	46,8 %	81,3 %	78,6 %	50,9 %	60,8 %
ГГТ/ГГТ норм ЩФ/ЩФнорма (>2,7)	58,7 %	78,1 %	70,4 %	56,8 %	66,7 %

### 3.5 Прогностическая значимость биохимических маркеров функции печени и фосфатидилэтанола у пациентов с алкогольным циррозом

Согласно поставленным задачам исследования была проведена оценка прогностического значения биохимических маркеров алкогольного поражения печени и уровня ФЭ для оценки прогноза течения цирроза печени. В качестве конечных точек были выбраны повторная госпитализация и летальный исход обусловленные циррозом печени. По результатам наблюдения в течение 1 год с момента первого дня госпитализации у пациентов был собран катамнез методом опроса. В зависимости от результатов опроса пациенты были разделены на 2 группы: 1-ая 74 пациента с благоприятным течением цирроза печени, всего (если в течение прошедшего года не было госпитализации по поводу цирроза печени и/или смерти) и 2-ая пациенты с неблагоприятным течением, 38 пациентов с наличием повторных госпитализаций и/или с летальным исходом, который отмечался у 18 больных. Таким образом частота повторных госпитализаций составила 33,9% (25,2-43,5; ДИ95%), а летальность 16,1% (9,8 -24,2; ДИ95%).

Клиническая характеристика больных в зависимости от характера течения заболевания представлены в Таблице 22.

Таблица 22 - Клиническая характеристика больных в зависимости от течения цирроза печени

Характеристика	Количество участников исследования		
	Больные ЦП с благоприятным течением (n=74)	Больные ЦП с неблагоприятным течением (n=38)	
		в т.ч. повторная госпитализация (n=38)	в т.ч. умершие (n=18)



Продолжение Таблицы 22

Средний возраст (лет)	49,9±14,9	51,8±10,8	58,3±11,2 <sup>1</sup>	
Тяжесть цирроза по шкале Чайлд-Пью	• Класс В	43(58%)	18(47%)	12(67%)
	• Класс С	31(42%)	20 (53%)	6 (33%)
Варикозное расширение вен пищевода	• 0 ст.	69(93%)	29 (76%)	0
	• I ст.	5(7%)	5(13%)	11(61%)*
	• II ст.	0	4(11%)	7(39%)*
Асцит	• Нет	15(20%)	13(34%)	3(17%)
	• Транзиторный	32(43%)	14(37%)	12(66%)
	• Рефрактерный	27(37%)	11(29%)	3(17%)
Желтуха	33(44%)	29(76%)*	13(72%)*	
Отеки нижних конечностей	32(43%)	20(53%)	15(83%)*	

1-достоверность разницы по критерию t с поправкой Бонферрони,  $p < 0,05$ .

\*-достоверность разницы по  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ .

Средний возраст больных с неблагоприятным течением цирроза печени был выше, статистически значимо был возраст больных с летальным исходом. У умерших больных статистически значимо чаще встречались больные с ВРВП I и II степени. Желтуха статистически значимо чаще встречалась у больных с повторной госпитализацией и умерших, а отеки нижних конечностей у умерших больных. По таким клиническим характеристикам как тяжесть цирроза по шкале Чайлд-Пью, наличие и тяжесть асцита не было статистически значимой разницы.

Уровень ФЭ и биохимические показатели в подгруппах с благоприятным и неблагоприятным исходом цирроза печени приведены в Таблице 23.

Таблица 23 - Клинико-лабораторные показатели пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением алкогольного цирроза печени

Показатель	Пациенты с благоприятным течением ЦП (n=74) M( $\sigma$ )	Пациенты с неблагоприятным течением ЦП	
		Повторная госпитализация(n=36) M( $\sigma$ )	В т.ч. умершие (n=18) M( $\sigma$ )

Продолжение Таблицы 23

ФЭ, нг/мл	249,8(204)	392,7(295,7) <sup>1</sup>	468,7(331,9) <sup>2</sup>
Альбумин (г/л)	28,3(6,0)	27,6(5,1)	26,9(6,28)
АЛТ (МЕ/л)	55,7(140,9)	40,9(23,4)	36,4(17,8)
АСТ (МЕ/л)	88,2(117,2)	95,3(58,6)	90,2(57,4)
ГГТ (МЕ/л)	137,7(197,1)	270,7(344,7) <sup>1</sup>	390,1(526,2) <sup>1</sup>
ЩФ (МЕ/л)	240,6(168,1)	331,3(172,5) <sup>1</sup>	388,3(253,1) <sup>1</sup>
Билирубин общий (мкмоль/л)	73,6(80,2)	78,7(95,9)	96,8(135,1)
Билирубин прямой (мкмоль/л)	49,9(59,7)	49,4(59,5)	60,2(88,4)
Креатинин (мкмоль/л)	109,6(50,6)	114,5(77,2)	99,2(31,6)
Гемоглобин (г/л)	86,9(45,1)	106,6(22,8) <sup>1</sup>	88,6(16,9)
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	8,9(4,7)	8,1(5,1)	6,1(3,5) <sup>1</sup>
Тромбоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	220,1(121,1)	189,3(102,0)	151,1(96,8) <sup>1</sup>
МНО	1,72(0,7)	1,66(0,73)	1,49(0,38)
Чайлд-Пью (баллы)	9,47(2,23)	9,4(2,18)	8,9(1,7)
Индекс Маддрей (баллы)	48,7(42,8)	67,6(53,7) <sup>1</sup>	51,1(41,2)

1- достоверность разницы между больными с благоприятным течением цирроза печени и у больных с повторной госпитализацией по критерию Стьюдента(t),  $p \leq 0,05$ .

2 -достоверность разницы между больными с благоприятным течением цирроза печени и умершими больными по критерию Стьюдента(t),  $p \leq 0,001$ .

Средний уровень ФЭ был выше у пациентов с летальным исходом и повторной госпитализацией по сравнению с пациентами с благоприятным течением цирроза (468,7 нг/мл vs 392,7 нг/мл vs 249,8 нг/мл соответственно), аналогичная ситуация характерна для уровня ГГТП (390,1 МЕ/л, vs 270,7 МЕ/л vs 137,7 МЕ/л соответственно) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (388,3 МЕ/л vs 331,3 МЕ/л vs 240,6 МЕ/л соответственно). Разница между уровнями альбумина, АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, креатинина, значения МНО и тяжесть цирроза печени по шкале Чайлд-Пью между группами не имела статистического значения. Уровень гемоглобина был выше у пациентов с неблагоприятным исходом, но разница была достоверной только для пациентов из группы повторной госпитализации. Уровень лейкоцитов и тромбоцитов был достоверно ниже у

пациентов с летальным исходом ( $8,9 \times 10^9/\text{л}$  против  $6,1 \times 10^9/\text{л}$  vs  $220,1 \times 10^9/\text{л}$  vs  $151,1 \times 10^9/\text{л}$  соответственно).

Показатели, для которых была получена статистически значимая разница, были использованы для проведения ROC анализа результаты которого приведены в Таблице 24.

Таблица 24 - ROC-анализ связи между уровнем некоторых лабораторных показателей и исходом алкогольного цирроза печени

Показатель	AUC	95% ДИ AUC	Достоверность
Повторная госпитализация			
Фосфатидилэтанол	0,657	0,559-0,747	p=0,004
ГГТ	0,636	0,502-0,739	p=0,028
ЩФ	0,628	0,511-0,734	p=0,05
Индекс Маддеря	0,619	0,508-0,720	p=0,058
Тромбоциты	0,566	0,456-0,702	p=0,3
Лейкоциты	0,571	0,460-0,677	p=0,27
Летальный исход			
Фосфатидилэтанол	0,711	0,616-0,795	p=0,001

Повторная госпитализация была достоверно связана с уровнем ФЭ (p=0,004), ГГТП (p=0,028), и ЩФ (p=0,05), для уровня тромбоцитов, лейкоцитов и значения индекса Маддеря не было получено достоверной связи. Летальный исход был достоверно связан с уровнем ФЭ (p=0,001).

На рисунках 11 и 12 представлены ROC кривые зависимости повторной госпитализации и летального исхода от уровня ФЭ.

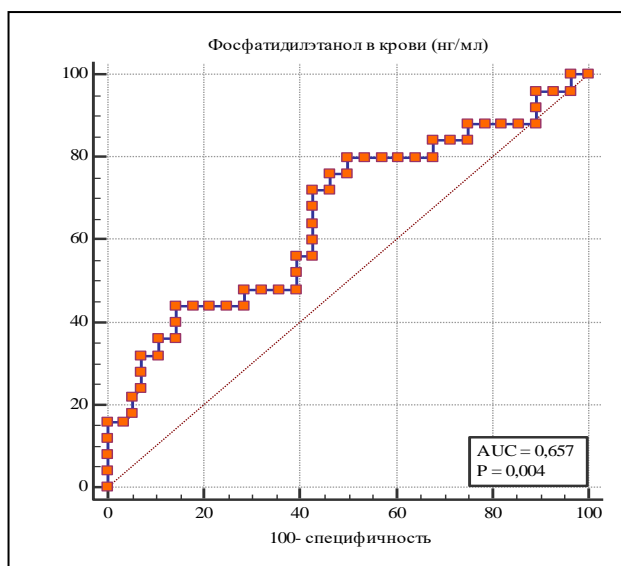


Рисунок 11 - ROC-зависимость между уровнем ФЭ и повторной госпитализацией

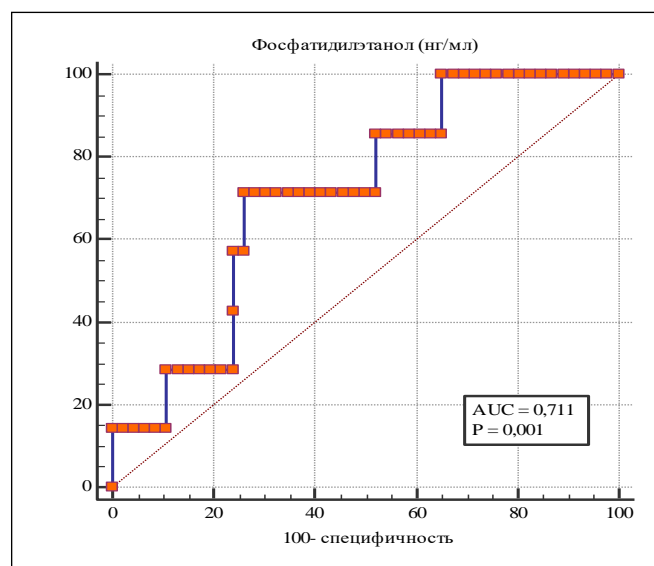


Рисунок 12 - ROC-зависимость между уровнем ФЭ и летальным исходом

На основании результатов ROC анализа были рассчитаны отношения шансов (ОШ) повторной госпитализации и летального исхода у больных циррозом печени в течение 1 года (Таблица 25).

Таблица 25 - Отношения шансов повторной госпитализации и летального исхода у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии в течение 1 года

Критерий	Отношение шансов (95%ДИ); достоверность
<b>Повторная госпитализация</b>	
Фосфатидилэтанол >340 нг/мл	4,86(2,0-11,8); p=0,0005
ГГТ>2,5 норм	2,81(1,1-7,17); p=0,03
АСТ >2 норм	1,58(0,65-3,8); p=0,231
ЩФ >2 норм	3,56(1,19-10,6); p=0,023
<b>Летальный исход</b>	
Фосфатидилэтанол >340 нг/мл	3,8 (1,0-14,01); p=0,04

Для летальности достоверное значение ОШ отмечалось при повышении ФЭ более 340 нг/мл, ОШ=3,8(1,0-14,01); p=0,04. Повторная госпитализация у 27 (48%) при положительном тесте на ФЭ и летальность 11(19,6%), при отрицательном тесте на ФЭ госпитализация 9 (16,1%) летальность 8 (14,2%).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для предотвращения прогрессирования заболевания всем пациентам с алкогольной болезнью печени рекомендован отказ от употребления алкоголя [11]. В настоящее время основным методом скрининга расстройств употребления алкоголя, который является неотъемлемой частью ведения пациентов с АБП, остается опросный метод. Как и на глобальном уровне, в Российской Федерации, согласно действующим клиническим рекомендациям, в целях оценки употребления спиртных напитков в качестве опросника первой линии рекомендована анкета CAGE с последующем проведением AUDIT при выявлении положительного результата исходного опросника [11].

В нашем исследовании с целью оценки текущего статуса употребления алкоголя опросники проходили пациенты с выявленным ранее алкогольным поражением печени. У изучаемой группы пациентов не было отмечено взаимосвязи между уровнем ФЭ и ответами на опросники AUDIT и CAGE [6].

В исследованиях других авторов не изучались особенности проведения анкетирования у пациентов с уже установленным поражением печени, но были проведены исследования на предмет возможных этнических, половых и возрастных различий [43, 44, 45, 155]. Так, при стандартном пороге в 8 баллов результаты опросника AUDIT оказались менее чувствительными для пациентов женского пола, для женщин рекомендовано использовать порог в 5 или 6 баллов [43]. Коррекция порогового значения может потребоваться и у пациентов разных возрастных групп: Chung et al., 2000 продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность (94% и 80% соответственно) при пороге в 4 балла при проведении AUDIT у подростков [46]. Для пожилых пациентов также рекомендовано снижение пороговых значений. Исследования, в которых учитывался высокий процент респондентов пожилого возраста (60 лет и старше), показали невысокую чувствительность (~50%) стандартного опросного метода [39, 41, 120, 130]. Чувствительность и специфичность опросного метода оценивалась у пациентов с психическими заболеваниями. При пороговом значении 8 баллов

установлена чувствительность и специфичность 0,9 и 0,7 соответственно у пациентов с наличием психических расстройств (Maisto и соавт., 2000) и 0,87 и 0,9 соответственно у пациентов с шизофренией (Dawe и соавт., 2000) [52, 113].

Учитывая данные, приведённые выше, опросный метод может не в полной мере отражать характер употребления алкоголя у пациентов той или иной группы. Возможно, проведение опросников у пациентов с уже диагностированным алкогольным поражением печени требует определения пороговых значений, отличных от общей популяции.

Для определения факта и характера употребления алкоголя помимо опросного метода используются лабораторные показатели – биомаркеры алкоголя [4]. Наиболее широкое применение в клинической практике получили печеночные трансаминазы (АЛТ, АСТ), ГГТ и УДТ [11].

В нашем исследовании прием алкоголя не оказывал специфического влияния на основные биохимические показатели функции печени, за исключением активности ГГТ и уровня УДТ, которые были статистически значимо выше у пациентов с установленным фактом употребления алкоголя. Среди биохимических показателей функции печени наибольшей диагностической значимостью для алкогольного поражения печени обладало повышение уровня ГГТ > 65 МЕ/л (диагностическая точность 77,3%, специфичность 65% чувствительность 75,5%), повышение ГГТ более 2 норм (диагностическая точность 70,4%, специфичность 82,9% чувствительность 37,7%), отношение ГГТ/ЩФ > 0,6 (диагностическая точность 60,8%, специфичность 81,3% чувствительность 46,8%), а также отношение  $(\text{ГГТ}/\text{ГГТ}_{\text{норм}})/(\text{ЩФ}/\text{ЩФ}_{\text{норм}}) > 2,7$  (диагностическая точность 66,7%, специфичность 78,1% чувствительность 58,7%) [4].

Полученные нами данные перекликаются с данными других исследований. Так, в исследовании Iffland обнаружено, что значение ГГТ  $\geq 70$  Ед/л указывает на длительное злоупотребление алкоголем [48]. В другом крупномасштабном исследовании с участием 6962 испытуемых (3974 мужчин и 2988 женщин) было показано, что ГГТ обладает невысокой чувствительностью и низкой диагностической значимостью в отношении дифференциации лиц с употреблением

выше 280 г алкоголя в неделю от лиц с употреблением 105-280 г и менее 150 г алкоголя в неделю. Сообщалось о средней концентрации ГГТ 37,6 Ед/л у непьющих, 39,9 Ед/л у уподобляющих 1- 150 г этанола в неделю, 51,4 Ед/л у употребляющих 106 - 280 г этанола в неделю 71,5 Ед/л, у употребляющих 280 – 420 г [84].

Относительно низкую чувствительность и специфичность ГГТ для определения употребления алкоголя связывают с влиянием на уровень этого маркера факторов, не связанных с употреблением алкоголя, например, расовая принадлежность, индекс массы тела, употребление кофе, недостаточное питание, заболевания сердечно-сосудистой системы [85, 95, 101, 110, 162, 170].

Для оценки употребления алкоголя было предложено использовать комбинации различных маркеров, одна из них – сочетание ГГТ и УДТ. Schwan и соавт. сообщили, что сочетание ГГТ и УДТ обладало более чем 90% чувствительностью для пациентов с АБП, тогда как специфичность составила 63% [144]. В другом исследовании с участием пациентов с поражением печени неалкогольной этиологии сообщалось о более высоких значениях чувствительности и специфичности - 83% и 95% соответственно [80].

Данные о методике проведения анализа, а также о чувствительности и специфичности традиционных непрямых маркеров алкоголя позволяют охарактеризовать их как недорогие, простые в исполнении, но недостаточно надежные показатели, обладающие рядом ограничений.

Влияние употребления алкоголя на прогноз заболевания печени исследовалось как у людей без имеющегося повреждения печени, так и у пациентов с уже диагностированным заболеванием.

Связь между самооценкой употребления алкоголя и риском развития заболевания печени была оценена у 13285 мужчин и женщин в возрасте 30-79 лет. Нижний порог относительного риска развития заболевания печени наблюдался при потреблении от 1 до 6 стандартных напитков алкоголя в неделю, при этом риск развития не зависел от возраста человека, но зависел от пола: при одинаковом уровне потребления, риск выше у женщин по сравнению с мужчинами [31].

В другом исследовании с участием 122 пациентов с уже диагностированным заболеванием печени постоянное употребление алкоголя ( $p = 0,002$ ) было связано со значительным повышением риска летального исхода в течение 5 лет, другими выявленными факторами являлись возраст ( $p = 0,01$ ), баллы по шкале Чайлд–Пью ( $p = 0,0001$ ), желудочно-кишечное кровотечение ( $p = 0,01$ ), наличие HBs Ag и/или анти-HCV ( $p = 0,03$ ) и курение ( $p = 0,01$ ) [127].

В нашем исследовании для определения характера употребления алкоголя мы использовали прямой маркер - фосфатидилэтанол. У исследуемых пациентов употребление алкоголя было связано с повышением риска развития неблагоприятного исхода алкогольного цирроза печени. У пациентов, продолжающих употреблять алкоголь (при значениях фосфатидилэтанола  $>340$  нг/мл, что соответствует употреблению не менее 4 дринков в день несколько дней в неделю, риск повторной госпитализации и летального исхода в течение года увеличивается почти в 5 ( $p=0,0005$ ) и 4( $p=0,04$ ) раз соответственно [7].

В настоящее время не опубликовано других данных об использовании фосфатидилэтанола в качестве предиктора исходов у пациентов с алкогольным поражением печени. Кроме того, существующие подходы к определению прогноза у таких пациентов не включают в себя объективную оценку характера употребления алкоголя лабораторными методами.



## ВЫВОДЫ

1. У 66% (58,45-74,68; 95%ДИ) больных с алкогольным циррозом печени отмечается повышение фосфатидилэтанола более 20 нг/мл, что свидетельствует о факте преднамеренного употребления алкоголя в течение 2-х недель предшествующих госпитализации. У 42% из них отмечалось «значительное», у 58% «тяжелое» употребление алкоголя.
2. Факт употребления алкоголя у больных циррозом печени отмечается у 36% с AUDIT 0 баллов и у 100% с AUDIT 16–19 баллов ( $p < 0,05$ ). Уровень фосфатидилэтанола не зависел от суммы баллов по шкале AUDIT. Чувствительность и специфичность факта употребления алкоголя для суммы баллов  $\geq 8$  баллов составляет 70,59% и 73,3% соответственно.
3. Частота употребления алкоголя у больных циррозом печени по опроснику CAGE менее 2 баллов статистически не отличается от больных, набравших от 2 и более баллов, и составляет 71% и 63,5% соответственно. Уровень фосфатидилэтанола не зависел от суммы баллов по опроснику CAGE. Чувствительность и специфичность факта употребления алкоголя для суммы баллов  $\geq 2$  составляет 58,8% и 80% соответственно.
4. У больных циррозом печени прием алкоголя не оказывает специфического влияния на основные биохимические показатели функции печени, за исключением активности ГГТ и уровня углеводефицитного трансферрина, которые были статистически значимо выше у больных с установленным фактом употребления алкоголя.
5. Среди биохимических показателей функции печени наибольшей диагностической значимостью для алкогольного поражения печени обладает повышение уровня ГГТ  $> 65$  МЕ/л (диагностическая точность 77,3%, специфичность 65% чувствительность 75,5%), повышение ГГТ более 2 норм (диагностическая точность 70,4%, специфичность 82,9% чувствительность 37,7%), отношение ГГТ/ЩФ  $> 0,6$  (диагностическая точность 60,8%, специфичность 81,3%

чувствительность 46,8%),  $(\text{ГГТ}/\text{ГГТ}_{\text{норм}})/(\text{ЩФ}/\text{ЩФ}_{\text{норм}}) > 2,7$  (диагностическая точность 66,7%, специфичность 78,1% чувствительность 58,7%).

6. У больных с циррозом печени алкогольной этиологии риск повторной госпитализации увеличивается при повышении ГГТ  $> 2,5$  норм ОШ 2,81(1,1-7,17; ДИ 95%),  $p=0,03$ ; повышение ЩФ  $> 2$  норм ОШ 3,56(1,19-10,16; ДИ 95%),  $p=0,023$ .

7. Фосфатидилэтанол обладает наибольшей прогностической значимостью для неблагоприятного течения цирроза печени. Риск госпитализации и летального исхода увеличивается при уровне фосфатидилэтанола более  $> 340$  нг/мл ОШ 4,86 (2,0-11,8; ДИ 95%),  $p=0,0005$ , и ОШ 3,8 (1,0-14,01; ДИ 95%),  $p=0,04$  соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение опросников AUDIT и CAGE у больных циррозом печени ограничено, так как не полностью отражает факт и характер употребления алкоголя.
2. Установленные в настоящее время критерии оценки хронического потребления алкоголя по уровню углеводдефицитного трансферрина не применимы для больных циррозом печени, и их критические значения для данной категории больных требуют дальнейшего уточнения.
3. У больных с алкогольным циррозом печени для установления факта продолжающегося употребления алкоголя необходимо использовать определение прямого маркера употребления алкоголя – фосфатидилэтанола.
4. Больные алкогольным циррозом с уровнем фосфатидилэтанола более 340 нг/мл должны быть отнесены в группу риска по частоте госпитализации и летальному исходу.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баринская Т. О. и др. Кинетика этанола в биологических средах //Судебно-медицинская экспертиза. – 2006. – Т. 49. – №. 1. – С. 27-32.
2. Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – №. 6. – С. 20-40.
3. Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 31. – №. 6. – С. 56-102.
4. Иконникова К. А. и др. Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени //Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 7. – С. 76-83.
5. Иконникова К. А. и др. Клинико-диагностическое значение биомаркеров алкоголя //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 7. – С. 211-223.
6. Иконникова К. А. и др. Сравнение результатов теста AUDIT и лабораторного контроля фосфатидилэтанола в крови с целью определения характера потребления алкоголя у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии //Российский психиатрический журнал. – 2022. – №. 1. – С. 73.
7. Иконникова К. А. и др. Фосфатидилэтанол как прогностический индикатор у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 7. – С. 61-67.
8. Козырева П. М. и др. Вестник Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ (RLMS-HSE). – 2016.

9. Лазебник Л. Б. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №. 2 (174). – С. 4-28.
10. Маев И. В. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей //М.: М-Вести. – 2005. – С. 122.
11. Общероссийская общественная организация "Российское научное медицинское общество терапевтов", Научное общество гастроэнтерологов России, Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых», 2021.
12. Сиволап Ю. П. Пандемия COVID-19 и алкоголь: проблема, выходящая за пределы наркологии и психиатрии //Клинический разбор в общей медицине. – 2020. – №. 2. – С. 11-15.
13. Тарасова О.И., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Моисеев В.С. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя // Клиническая фармакология и терапия. – 2013 – Т.16. – № 1. – С.1-5.
14. Afshar M. et al. Cut-point levels of phosphatidylethanol to identify alcohol misuse in a mixed cohort including critically ill patients //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2017. – Т. 41. – №. 10. – С. 1745-1753.
15. Alatalo P. I. et al. Effect of moderate alcohol consumption on liver enzymes increases with increasing body mass index //The American journal of clinical nutrition. – 2008. – Т. 88. – №. 4. – С. 1097-1103.
16. Albermann M. E. et al. Preliminary investigations on ethyl glucuronide and ethyl sulfate cutoffs for detecting alcohol consumption on the basis of an ingestion experiment and on data from withdrawal treatment //International journal of legal medicine. – 2012. – Т. 126. – №. 5. – С. 757-764.
17. Albermann M. E., Musshoff F., Madea B. A high-performance liquid chromatographic–tandem mass spectrometric method for the determination of ethyl glucuronide and ethyl sulfate in urine validated according to forensic guidelines //Journal of chromatographic science. – 2012. – Т. 50. – №. 1. – С. 51-56.

18. Albermann M. E., Musshoff F., Madea B. Comparison of ethyl glucuronide (EtG) and fatty acid ethyl esters (FAEEs) concentrations in hair for testing abstinence //Analytical and bioanalytical chemistry. – 2011. – T. 400. – №. 1. – C. 175-181.
19. Allen J. P. et al. Assessing the drinking status of liver transplant patients with alcoholic liver disease //Liver Transplantation. – 2013. – T. 19. – №. 4. – C. 369-376.
20. Andresen-Streichert H. et al. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts //Deutsches Ärzteblatt International. – 2018. – T. 115. – №. 18. – C. 309.
21. Aradottir S. et al. Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients //Alcohol and alcoholism. – 2006. – T. 41. – №. 4. – C. 431-437.
22. Aradottir S. et al. Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients //Alcohol and alcoholism. – 2006. – T. 41. – №. 4. – C. 431-437.
23. Arndt T. et al. False-positive ethyl glucuronide immunoassay screening associated with chloral hydrate medication as confirmed by LC–MS/MS and self-medication //Forensic science international. – 2009. – T. 184. – №. 1-3. – C. e27-e29.
24. Arndt T. et al. False-positive ethyl glucuronide immunoassay screening caused by a propyl alcohol-based hand sanitizer //Forensic science international. – 2012. – T. 223. – №. 1-3. – C. 359-363.
25. Aslinia F., Mazza J. J., Yale S. H. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis //Clinical medicine & research. – 2006. – T. 4. – №. 3. – C. 236-241.
26. Baggio S. et al. Identifying an accurate self-reported screening tool for alcohol use disorder: evidence from a Swiss, male population-based assessment //Addiction. – 2020. – T. 115. – №. 3. – C. 426-436.
27. Baldwin A. E. et al. Retrospective assessment of prenatal alcohol exposure by detection of phosphatidylethanol in stored dried blood spot cards: An objective method for determining prevalence rates of alcohol consumption during pregnancy //International Journal of Alcohol and Drug Research. – 2015. – T. 4. – №. 2. – C. 131-137.

28. Baranowski S. et al. In vitro study of bacterial degradation of ethyl glucuronide and ethyl sulphate //International journal of legal medicine. – 2008. – T. 122. – №. 5. – C. 389-393.
29. Baros A. M. et al. Alcohol consumption,% CDT, GGT and blood pressure change during alcohol treatment //Alcohol & alcoholism. – 2008. – T. 43. – №. 2. – C. 192-197.
30. Bayraktar M., Van Thiel D. H. Abnormalities in measures of liver function and injury in thyroid disorders //Hepato-gastroenterology. – 1997. – T. 44. – №. 18. – C. 1614-1618.
31. Becker U. et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study //Hepatology. – 1996. – T. 23. – №. 5. – C. 1025-1029.
32. Bellentani S. et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage //Gut. – 1997. – T. 41. – №. 6. – C. 845-850.
33. Bergström J. P., Helander A. Clinical characteristics of carbohydrate-deficient transferrin (% disialotransferrin) measured by HPLC: sensitivity, specificity, gender effects, and relationship with other alcohol biomarkers //Alcohol & Alcoholism. – 2008. – T. 43. – №. 4. – C. 436-441.
34. Bergström J. P., Helander A. HPLC evaluation of clinical and pharmacological factors reported to cause false-positive carbohydrate-deficient transferrin (CDT) levels //Clinica chimica acta. – 2008. – T. 389. – №. 1-2. – C. 164-166.
35. Bergström J. P., Helander A. Influence of alcohol use, ethnicity, age, gender, BMI and smoking on the serum transferrin glycoform pattern: implications for use of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as alcohol biomarker //Clinica chimica acta. – 2008. – T. 388. – №. 1-2. – C. 59-67.
36. Bianchi V., Raspagni A., Arfini C. Emerging biomarkers of alcohol consumption: Clinical and forensic application //The Open Toxicology Journal. – 2013. – T. 6. – №. Suppl 1, M4. – C. 27-33..
37. Bracero L. A. et al. Improving screening for alcohol consumption during pregnancy with phosphatidylethanol //Reproductive Toxicology. – 2017. – T. 74. – C. 104-107.
38. Bradley K. A. et al. Screening for problem drinking //Journal of general internal medicine. – 1998. – T. 13. – №. 6. – C. 379-388.

39. Bradley K. A. et al. Screening for problem drinking //Journal of general internal medicine. – 1998. – T. 13. – №. 6. – C. 379-388.
40. Brenner-Hartmann J. et al. Assessment of personal resources for safe driving. The principles of medical psychological assessment in Germany //Schriftenreihe Fahreignung. – 2014.
41. Bush K. et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking //Archives of internal medicine. – 1998. – T. 158. – №. 16. – C. 1789-1795.
42. Carvalho A. F. et al. Alcohol use disorders //The Lancet. – 2019. – T. 394. – №. 10200. – C. 781-792..
43. Cherpitel C. J. Analysis of cut points for screening instruments for alcohol problems in the emergency room //Journal of studies on alcohol. – 1995. – T. 56. – №. 6. – C. 695-700.
44. Cherpitel C. J. Differences in performance of screening instruments for problem drinking among blacks, whites and Hispanics in an emergency room population //Journal of Studies on Alcohol. – 1998. – T. 59. – №. 4. – C. 420-426.
45. Cherpitel C. J., Borges G. Screening instruments for alcohol problems: a comparison of cut points between Mexican American and Mexican patients in the emergency room //Substance use & misuse. – 2000. – T. 35. – №. 10. – C. 1419-1430.
46. Chung T. et al. Screening adolescents for problem drinking: performance of brief screens against DSM-IV alcohol diagnoses //Journal of studies on alcohol. – 2000. – T. 61. – №. 4. – C. 579-587.
47. Clemens M. R. et al. Plasma and red cell lipids in alcoholics with macrocytosis //Clinica chimica acta. – 1986. – T. 156. – №. 3. – C. 321-328.
48. Crabb D. W. et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. – 2020.
49. Crunelle C. L. et al. Hair ethyl glucuronide levels as a marker for alcohol use and abuse: a review of the current state of the art //Drug and alcohol dependence. – 2014. – T. 134. – C. 1-11.



50. Dahl H. et al. Urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate testing for detection of recent drinking in an outpatient treatment program for alcohol and drug dependence //Alcohol and alcoholism. – 2011. – T. 46. – №. 3. – C. 278-282.
51. Dasgupta A. Alcohol and its biomarkers: clinical aspects and laboratory determination. – Elsevier, 2015.
52. Dawe S., Seinen A., Kavanagh D. An examination of the utility of the AUDIT in people with schizophrenia //Journal of Studies on Alcohol. – 2000. – T. 61. – №. 5. – C. 744-750.
53. De Iuliis V. et al. Comparison of serum total valproic acid levels and% CDT values in chronic alcohol addictive patients in an Italian clinic: A retrospective study //Drugs-Real World Outcomes. – 2016. – T. 3. – №. 1. – C. 7-12.
54. Devgun M. S. et al. Effects of Acute and Varying Amounts of Alcohol Consumption on Alkaline Phosphatase, Aspartate Transaminase, and  $\gamma$ -Glutamyltransferase //Alcoholism: clinical and experimental research. – 1985. – T. 9. – №. 3. – C. 235-237.
55. Dhalla S., Kopec J. A. The CAGE questionnaire for alcohol misuse: a review of reliability and validity studies //Clinical and Investigative medicine. – 2007. – C. 33-41.
56. Di Castelnuovo A. et al. Alcohol intake and total mortality in 142 960 individuals from the MORGAM Project: a population-based study //Addiction. – 2022. – T. 117. – №. 2. – C. 312-325.
57. DiMagno M. J., DiMagno E. P. New advances in acute pancreatitis //Current opinion in gastroenterology. – 2007. – T. 23. – №. 5. – C. 494.
58. Dong M. H. et al. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis //Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – T. 10. – №. 3. – C. 285-290. e1.
59. Dufour D. R. et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring //Clinical chemistry. – 2000. – T. 46. – №. 12. – C. 2050-2068.
60. Dunn W. et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis //Hepatology. – 2005. – T. 41. – №. 2. – C. 353-358.

61. England K. et al. Age-and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network //Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2009. – T. 49. – №. 1. – C. 71-77.
62. Eriksson C. J. P. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000) //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2001. – T. 25. – C. 15S-32S.
63. Eroshchenko N. N. et al. The development and validation of the method for the identification of ethyl glucuronide and ethyl sulfate as the markers of the consumption of ethyl alcohol during one's lifetime //Sudebno-Meditsinskaia Ekspertiza. – 2018. – T. 61. – №. 4. – C. 42-47.
64. European Association for the Study of the Liver et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease //Journal of hepatology. – 2018. – T. 69. – №. 1. – C. 154-181.
65. Fleming M. F. et al. Phosphatidylethanol detects moderate-to-heavy alcohol use in liver transplant recipients //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2017. – T. 41. – №. 4. – C. 857-862.
66. Fleming M. F., Anton R. F., Spies C. D. A review of genetic, biological, pharmacological, and clinical factors that affect carbohydrate-deficient transferrin levels //Alcoholism: clinical and experimental research. – 2004. – T. 28. – №. 9. – C. 1347-1355.
67. Fleming M., Mundt M. Carbohydrate-deficient transferrin: validity of a new alcohol biomarker in a sample of patients with diabetes and hypertension //The Journal of the American Board of Family Practice. – 2004. – T. 17. – №. 4. – C. 247-255.
68. Flodén A. et al. Calculation and comparison of the model for end-stage liver disease (MELD) score in patients accepted for liver transplantation in 1999 and 2004 //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2007. – T. 39. – №. 2. – C. 385-386.
69. Friedman S. L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver //Physiological reviews. – 2008. – T. 88. – №. 1. – C. 125-172.
70. Goll M. et al. Excretion profiles of ethyl glucuronide in human urine after internal dilution //Journal of analytical toxicology. – 2002. – T. 26. – №. 5. – C. 262-266.

71. Gustavsson L., Alling C. Formation of phosphatidylethanol in rat brain by phospholipase D //Biochemical and biophysical research communications. – 1987. – T. 142. – №. 3. – C. 958-963.
72. Habash N. W. et al. Epigenetics of alcohol-related liver diseases //JHEP Reports. – 2022. – C. 100466.
73. Hahn J. A. et al. Phosphatidylethanol (PEth) as a biomarker of alcohol consumption in HIV-positive patients in sub-Saharan Africa //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2012. – T. 36. – №. 5. – C. 854-862.
74. Hartmann S. et al. BIOMARKER: Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker—comparison with gamma-glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin //Addiction biology. – 2007. – T. 12. – №. 1. – C. 81-84.
75. Hegstad S. et al. EtG/EtS in urine from sexual assault victims determined by UPLC–MS-MS //Journal of analytical toxicology. – 2013. – T. 37. – №. 4. – C. 227-232.
76. Helander A. et al. Detection times for urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in heavy drinkers during alcohol detoxification //Alcohol & Alcoholism. – 2009. – T. 44. – №. 1. – C. 55-61.
77. Helander A., Dahl H. Urinary tract infection: a risk factor for false-negative urinary ethyl glucuronide but not ethyl sulfate in the detection of recent alcohol consumption //Clinical Chemistry. – 2005. – T. 51. – №. 9. – C. 1728-1730.
78. Helander A., Péter O., Zheng Y. Monitoring of the alcohol biomarkers PEth, CDT and EtG/EtS in an outpatient treatment setting //Alcohol and alcoholism. – 2012. – T. 47. – №. 5. – C. 552-557.
79. Helander A., Zheng Y. Molecular species of the alcohol biomarker phosphatidylethanol in human blood measured by LC-MS //Clinical Chemistry. – 2009. – T. 55. – №. 7. – C. 1395-1405.
80. Hock B. 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. – T. 100. – №. 10. – C. 1477-1486.
81. Høiseth G. et al. A pharmacokinetic study of ethyl glucuronide in blood and urine: applications to forensic toxicology //Forensic science international. – 2007. – T. 172. – №. 2-3. – C. 119-124..
82. Horstman A. L., Serck S. L., Go R. S. Macrocytosis associated with monoclonal gammopathy //European journal of haematology. – 2005. – T. 75. – №. 2. – C. 146-149.
83. Howlett H. et al. How strong is the evidence for using blood biomarkers alone to screen for alcohol consumption during pregnancy? A systematic review //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2017. – T. 213. – C. 45-52.
84. IFFLAND R. New ways to use biochemical indicators of alcohol abuse to regrant licences in a fairer manner after drunken driving in Germany //Alcohol and alcoholism. – 1996. – T. 31. – №. 6. – C. 619-620.
85. Ikeda M. et al. Relation of coffee consumption and serum liver enzymes in Japanese men and women with reference to effect modification of alcohol use and body mass index //Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. – 2010. – T. 70. – №. 3. – C. 171-179.
86. Ikejima K. et al. Estrogen increases sensitivity of hepatic Kupffer cells to endotoxin //American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 1998. – T. 274. – №. 4. – C. G669-G676.
87. Ingall G. B. Alcohol biomarkers //Clinics in laboratory medicine. – 2012. – T. 32. – №. 3. – C. 391-406.
88. Ishak K. G., Zimmerman H. J., Ray M. B. Alcoholic liver disease: pathologic, pathogenetic and clinical aspects //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 1991. – T. 15. – №. 1. – C. 45-66.
89. Jastrzębska I. et al. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects //Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. – 2016. – T. 11. – №. 2. – C. 78-89.

90. Kamath P. S. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease //Hepatology. – 2001. – T. 33. – №. 2. – C. 464-470.
91. Kamath P. S. et al. Alcohol rehabilitation within 30 days of hospital discharge is associated with reduced readmission, relapse, and death in patients with alcoholic hepatitis //Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – T. 18. – №. 2. – C. 477-485. e5.
92. Kamper-Jørgensen M. et al. Alcohol and cirrhosis: dose–response or threshold effect? //Journal of hepatology. – 2004. – T. 41. – №. 1. – C. 25-30.
93. Karagülle D. et al. Biological markers for alcohol withdrawal seizures: a retrospective analysis //European Addiction Research. – 2012. – T. 18. – №. 3. – C. 97-102..
94. Keenan W. F. Macrocytosis as an indicator of human disease //The Journal of the American Board of Family Practice. – 1989. – T. 2. – №. 4. – C. 252-256.
95. Klatsky A. L. et al. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes //Archives of internal medicine. – 2006. – T. 166. – №. 11. – C. 1190-1195.
96. Klatsky A. L., Armstrong M. A. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis //American journal of epidemiology. – 1992. – T. 136. – №. 10. – C. 1248-1257.
97. Kollmann D. et al. Good outcome after liver transplantation for ALD without a 6 months abstinence rule prior to transplantation including post-transplant CDT monitoring for alcohol relapse assessment—a retrospective study //Transplant International. – 2016. – T. 29. – №. 5. – C. 559-567.
98. Kong L. Z. et al. Pathogenesis, early diagnosis, and therapeutic management of alcoholic liver disease //International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – T. 20. – №. 11. – C. 2712.
99. Krier M., Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests //Clinics in liver disease. – 2009. – T. 13. – №. 2. – C. 167-177.
100. Kummer N. et al. Quantification of phosphatidylethanol 16: 0/18: 1, 18: 1/18: 1, and 16: 0/16: 0 in venous blood and venous and capillary dried blood spots from patients in alcohol withdrawal and control volunteers //Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2016. – T. 408. – №. 3. – C. 825-838.

101. Kunutsor S. K. Gamma-glutamyltransferase—friend or foe within? //Liver International. – 2016. – T. 36. – №. 12. – C. 1723-1734.
102. Lang M. B. et al. Management of alcohol use disorders in patients with chronic pancreatitis //JOP. Journal of the Pancreas. – 2012. – T. 13. – №. 6. – C. 654-659.
103. Lange S. et al. Facilitating screening and brief interventions in primary care: A systematic review and meta-analysis of the AUDIT as an indicator of alcohol use disorders //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2019. – T. 43. – №. 10. – C. 2028-2037.
104. Larkman N. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: can biological markers predict alcohol withdrawal syndrome? //Emergency Medicine Journal: EMJ. – 2013. – T. 30. – №. 6. – C. 512-513.
105. Lelbach W. K. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse //Annals of the New York Academy of Sciences. – 1975. – T. 252. – №. 1. – C. 85-105.
106. Lieber C. S. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis //Alcohol. – 2004. – T. 34. – №. 1. – C. 9-19.
107. Litten R. Z., Bradley A. M., Moss H. B. Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2010. – T. 34. – №. 6. – C. 955-967.
108. Liu B. et al. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study //Bmj. – 2010. – T. 340.
109. Liu Y. et al. Stability of ethyl glucuronide, ethyl sulfate, phosphatidylethanol and fatty acid ethyl esters in postmortem human blood //Journal of Analytical Toxicology. – 2018. – T. 42. – №. 5. – C. 346-352.
110. Lofthus D. M. et al. Pattern of liver enzyme elevations in acute ST-elevation myocardial infarction //Coronary artery disease. – 2012. – T. 23. – №. 1. – C. 22-30.
111. Mahjoub F. et al. Atomic absorption spectrometry in Wilson's disease and its comparison with other laboratory tests and paraclinical findings //Iranian Journal of Pediatrics. – 2012. – T. 22. – №. 1. – C. 52.

112. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy //Herz. – 2016. – T. 41. – №. 6. – C. 484-493.
113. Maisto S. A. et al. Use of the AUDIT and the DAST-10 to identify alcohol and drug use disorders among adults with a severe and persistent mental illness //Psychological assessment. – 2000. – T. 12. – №. 2. – C. 186.
114. Manthey J. et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study //The Lancet. – 2019. – T. 393. – №. 10190. – C. 2493-2502.
115. Marques P. et al. Detection of phosphatidylethanol (PEth) in the blood of drivers in an alcohol ignition interlock program //Traffic injury prevention. – 2011. – T. 12. – №. 2. – C. 136-141.
116. Marques P. R., Tippetts A. S., Yegles M. Ethylglucuronide in hair is a top predictor of impaired driving recidivism, alcohol dependence, and a key marker of the highest BAC interlock tests //Traffic injury prevention. – 2014. – T. 15. – №. 4. – C. 361-369.
117. McNeely J. et al. Test–retest reliability of a self-administered Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in primary care patients //Journal of substance abuse treatment. – 2014. – T. 47. – №. 1. – C. 93-101.
118. Morales-Arráez D. et al. The MELD score is superior to the Maddrey discriminant function score to predict short-term mortality in alcohol-associated hepatitis: a global study //The American Journal of Gastroenterology. – 2022. – T. 117. – №. 2. – C. 301-310.
119. Morini L. et al. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in meconium and hair-potential biomarkers of intrauterine exposure to ethanol //Forensic Science International. – 2010. – T. 196. – №. 1-3. – C. 74-77..
120. Morton J. L., Jones T. V., Manganaro M. A. Performance of alcoholism screening questionnaires in elderly veterans //The American journal of medicine. – 1996. – T. 101. – №. 2. – C. 153-159.
121. Musshoff F., Albermann E., Madea B. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in urine after consumption of various beverages and foods—misleading results? //International Journal of Legal Medicine. – 2010. – T. 124. – №. 6. – C. 623-630.

122. Mustonen H. Relationships of drinking behaviour, gender and age with reported negative and positive experiences related to drinking //Addiction. – 2000. – T. 95. – №. 5. – C. 727-736.
123. Nanau R. M., Neuman M. G. Biomolecules and biomarkers used in diagnosis of alcohol drinking and in monitoring therapeutic interventions //Biomolecules. – 2015. – T. 5. – №. 3. – C. 1339-1385.
124. Niemelä O. Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders //International journal of environmental research and public health. – 2016. – T. 13. – №. 2. – C. 166..
125. Oppolzer D. et al. Determination of ethyl glucuronide and fatty acid ethyl esters in hair samples //Biomedical Chromatography. – 2017. – T. 31. – №. 4. – C. e3858.
126. Osna N. A., Donohue Jr T. M., Kharbanda K. K. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management //Alcohol research: current reviews. – 2017. – T. 38. – №. 2. – C. 147.
127. Pessione F. et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence //Liver International. – 2003. – T. 23. – №. 1. – C. 45-53.
128. Peterson K. Biomarkers for alcohol use and abuse: a summary //Alcohol Research & Health. – 2004. – T. 28. – №. 1. – C. 30.
129. Poikolainen K. Risk factors for alcohol dependence: a case-control study //Alcohol and Alcoholism. – 2000. – T. 35. – №. 2. – C. 190-196.
130. Powell J. E., McInness E. Alcohol use among older hospital patients: Findings from an Australian study //Drug and Alcohol Review. – 1994. – T. 13. – №. 1. – C. 5-12.
131. Pragst F. et al. Commentary on current changes of the SoHT 2016 consensus on alcohol markers in hair and further background information //Forensic science international. – 2017. – T. 278. – C. 326-333.
132. Pratt D. S., Kaplan M. M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients //New England Journal of Medicine. – 2000. – T. 342. – №. 17. – C. 1266-1271.



133. Purkins L. et al. The influence of diet upon liver function tests and serum lipids in healthy male volunteers resident in a Phase I unit //British journal of clinical pharmacology. – 2004. – T. 57. – №. 2. – C. 199-208.
134. Rainio J. et al. Comparison of ethyl glucuronide and carbohydrate-deficient transferrin in different body fluids for post-mortem identification of alcohol use //Alcohol and alcoholism. – 2014. – T. 49. – №. 1. – C. 55-59.
135. Rehm J. et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis //Drug and alcohol review. – 2010. – T. 29. – №. 4. – C. 437-445.
136. Rehm J. et al. Alcohol use in times of the COVID 19: Implications for monitoring and policy //Drug and alcohol review. – 2020. – T. 39. – №. 4. – C. 301-304.
137. Reif A., Fallgatter A. J., Schmidtke A. Carbohydrate-deficient transferrin parallels disease severity in anorexia nervosa //Psychiatry research. – 2005. – T. 137. – №. 1-2. – C. 143-146.
138. Reitan R. M. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage //Perceptual and motor skills. – 1958. – T. 8. – №. 3. – C. 271-276.
139. Roerecke M. et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis //The American journal of gastroenterology. – 2019. – T. 114. – №. 10. – C. 1574.
140. Saunders J. B. et al. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II //Addiction. – 1993. – T. 88. – №. 6. – C. 791-804.
141. Schellenberg F., Wienders J. P. M. Evaluation of capillary electrophoresis assay for CDT on SEBIA's Capillarys System: intra and inter laboratory precision, reference interval and cut-off //Clinica Chimica Acta. – 2010. – T. 411. – №. 23-24. – C. 1888-1893.
142. Schröck A. et al. Assessing phosphatidylethanol (PEth) levels reflecting different drinking habits in comparison to the alcohol use disorders identification test–C (AUDIT-C) //Drug and Alcohol Dependence. – 2017. – T. 178. – C. 80-86.
143. Schröck A. et al. Progress in monitoring alcohol consumption and alcohol abuse by phosphatidylethanol //Bioanalysis. – 2014. – T. 6. – №. 17. – C. 2285-2294.

144. Schwan R. et al. Multicenter validation study of the% CDT TIA kit in alcohol abuse and alcohol dependence //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2004. – T. 28. – №. 9. – C. 1331-1337.
145. Sepanlou S. G. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 //The Lancet gastroenterology & hepatology. – 2020. – T. 5. – №. 3. – C. 245-266.
146. Sillanaukee P. et al. Dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population //American journal of epidemiology. – 2000. – T. 152. – №. 8. – C. 747-751.
147. Sillanaukee P. et al. Enhanced Clinical Utility of  $\gamma$ -CDT in a General Population //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2000. – T. 24. – №. 8. – C. 1202-1206.
148. Simon T. W. Providing context for phosphatidylethanol as a biomarker of alcohol consumption with a pharmacokinetic model //Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2018. – T. 94. – C. 163-171.
149. Simpson R. F. et al. Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK Million Women Study //The Lancet Public Health. – 2019. – T. 4. – №. 1. – C. e41-e48..
150. Society of Hair Testing. Consensus for the use of alcohol markers in hair for supporting the assessment of abstinence and chronic alcohol consumption. – 2019.
151. Soehendra N. Therapeutic Endoscopy: color atlas of operative techniques for the gastrointestinal tract. – George Thieme Verlag, 2005. – T. 398.
152. Staufer K. et al. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post–liver transplantation improves detection of alcohol consumption //Hepatology. – 2011. – T. 54. – №. 5. – C. 1640-1649.
153. Staufer K., Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation //World Journal of Gastroenterology. – 2016. – T. 22. – №. 14. – C. 3725.
154. Steinbauer J. R. et al. Ethnic and sex bias in primary care screening tests for alcohol use disorders //Annals of Internal Medicine. – 1998. – T. 129. – №. 5. – C. 353-362..

155. Steinweg D. L., Worth H. Alcoholism: the keys to the CAGE //The American journal of medicine. – 1993. – T. 94. – №. 5. – C. 520-523.
156. Stewart S. H. et al. Sensitivity and specificity of urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in liver disease patients //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2013. – T. 37. – №. 1. – C. 150-155.
157. Stewart S. H. Phosphatidylethanol and Alcohol Use in Liver Disease Patients //Biomarkers in Liver Disease. – 2017. – C. 527.
158. Suesse S., Bluemel M., Pragst F. Effect of the analyzed hair length on fatty acid ethyl ester (FAEE) concentrations in hair–Is there congruence of cut-offs for 0–3 and 0–6 cm hair segments? //Forensic Science International. – 2015. – T. 249. – C. 1-5.
159. Tavakoli H. R., Hull M., Okasinski L. T. M. Review of current clinical biomarkers for the detection of alcohol dependence //Innovations in clinical neuroscience. – 2011. – T. 8. – №. 3. – C. 26.
160. Teli M. R. et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver //The Lancet. – 1995. – T. 346. – №. 8981. – C. 987-990.
161. Thierauf A. et al. Urine tested positive for ethyl glucuronide after trace amounts of ethanol //Addiction. – 2009. – T. 104. – №. 12. – C. 2007-2012.
162. Urso C., Brucculeri S., Caimi G. Marked elevation of transaminases and pancreatic enzymes in severe malnourished male with eating disorder //Clin Ter. – 2013. – T. 164. – №. 5. – C. e387-391.
163. Veronesi A. et al. Long-term stability of serum samples positive for carbohydrate deficient transferrin (CDT) routinely stored at– 20° C //Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). – 2016. – T. 54. – №. 10. – C. e285-e287.
164. Vezzoli S., Bernini M., De Ferrari F. Ethyl glucuronide in vitreous humor and blood postmortem specimens: analysis by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry and interpreting results of neo-formation of ethanol //Annali dell'Istituto superiore di sanita. – 2015. – T. 51. – C. 19-27.
165. Viel G. et al. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis //International journal of molecular sciences. – 2012. – T. 13. – №. 11. – C. 14788-14812.

166. Vollmar J. et al. Urinary ethyl glucuronide (uEtG) as a marker for alcohol consumption in liver transplant candidates: a real-world cohort //Zeitschrift für Gastroenterologie. – 2020. – T. 58. – №. 01. – C. 30-38.
167. Vujasinovic M. et al. Impact of a clinical pathway on treatment outcome in patients with acute pancreatitis //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2015. – T. 21. – №. 30. – C. 9150.
168. Walther L. et al. Alcohol consumption in obese patients before and after gastric bypass as assessed with the alcohol marker phosphatidylethanol (PEth) //Obesity Surgery. – 2018. – T. 28. – №. 8. – C. 2354-2360.
169. Walther L. et al. Phosphatidylethanol is superior to carbohydrate-deficient transferrin and  $\gamma$ -glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2015. – T. 39. – №. 11. – C. 2200-2208.
170. Whitehead T. P., Robinson D., Allaway S. L. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on serum liver enzyme activities: a dose-related study in men //Annals of clinical biochemistry. – 1996. – T. 33. – №. 6. – C. 530-535.
171. World Health Organization et al. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. – World Health Organization, 2000. – №. WHO/MSD/MSB/00.4.
172. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. – World Health Organization, 2019..
173. Woźniak M. K. et al. Biomarkers of alcohol consumption in body fluids—possibilities and limitations of application in toxicological analysis //Current medicinal chemistry. – 2019. – T. 26. – №. 1. – C. 177-196.
174. Wurst F. M. et al. Emerging biomarkers: new directions and clinical applications //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2005. – T. 29. – №. 3. – C. 465-473.
175. Wurst F. M. et al. On sensitivity, specificity, and the influence of various parameters on ethyl glucuronide levels in urine—results from the WHO/ISBRA study //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2004. – T. 28. – №. 8. – C. 1220-1228..

176. Younes M. et al. Unexplained macrocytosis //Southern Medical Journal. – 2013. – T. 106. – №. 2. – C. 121-125.
177. Zatu M. C. et al. A comparison of the cardiometabolic profile of black South Africans with suspected non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and excessive alcohol use //Alcohol. – 2015. – T. 49. – №. 2. – C. 165-172.
178. Ziegler H. Evaluation results of the medical and psychological assessment (MPA) in Germany. New relapse rate of drink-drivers after medical and psychological assessment of fitness to drive (MPA) //SCHRIFTENREIHE FAHREIGNUNG. – 2012.