

УДК 616.36-002.2

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>

Диагностические стигмы алкогольной болезни печени

О. С. Першенкова, Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Алкоголь является токсическим веществом, которое связано со спектром повреждений печени, включая простой стеатоз или жировую дистрофию печени, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз. Алкогольная болезнь печени (АБП) — общий термин, используемый для обозначения этого спектра связанных с алкоголем повреждений печени. Чрезмерное или вредное употребление алкоголя входит в пятерку основных факторов риска смерти и инвалидности во всем мире и приводит к 2,5 млн смертей и 69,4 млн ежегодных лет жизни с поправкой на инвалидность. Диагноз АБП, как правило, может быть поставлен на основании анамнеза, клинических и лабораторных данных. Однако диагностика АБП может быть клинически сложной, поскольку не существует единого диагностического теста, подтверждающего этот диагноз, а пациенты могут не сообщать о степени употребления алкоголя.

Ключевые слова: *алкогольная болезнь печени, скрининг на алкоголь*

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Першенкова О.С., Михайлова Е.И. Диагностические стигмы алкогольной болезни печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):7–13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>

Diagnostic stigmas of alcoholic liver disease

Olga S. Pershenkova, Elena I. Mikhailova

Gomel state medical university, Gomel, Belarus

Abstract

Alcohol is a toxic substance that is associated with a spectrum of liver damage, including simple steatosis or fatty degeneration of liver, alcoholic hepatitis, fibrosis, and cirrhosis. Alcoholic liver disease (ALD) is the general term used for this spectrum of alcohol-related liver damage. Excessive or harmful alcohol use is among the top five risk factors for death and disability worldwide, causing 2.5 million deaths and 69.4 million annual disability-adjusted life years. The diagnosis of ABP can usually be made on the basis of anamnesis, clinical and laboratory findings. However, the diagnosis of ABP can be clinically challenging because there is no a single diagnostic test to confirm the diagnosis, and patients may not report the extent of their alcohol use.

Keywords: *alcoholic liver disease, alcohol screening*

Author contributions. All the authors made a significant contribution to the research and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Pershenkova OS, Mikhailova EI. Diagnostic stigmas of alcoholic liver disease. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):7–13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>

Введение

Алкоголь в большинстве регионов мира является основной причиной заболеваний печени. Ежегодно от алкоголя умирают более 2,5 млн человек, а АБП составляет значительную долю заболеваемости и смертности, связанных с ал-

коголем. В 2010 г. алкогольный цирроз печени стал причиной 500 тыс. смертей во всем мире, что составляет 50 % всей смертности, связанной с циррозом. Еще 80 тыс. смертей произошли в результате гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с алкоголем [1].

Модели потребления алкоголя сильно различаются в разных частях мира и зависят от местной культуры и привычек. Наиболее важными предикторами развития АБП являются продолжительность употребления алкоголя и количество употребляемого алкоголя. Но и такие факторы, как сопутствующие заболевания печени, ожирение, метаболический синдром и курение сигарет, также вносят свой вклад в общий риск развития АБП.

Гендерные различия в употреблении алкоголя свидетельствуют о том, что женщины более склонны к развитию АБП при более низких количествах употребляемого алкоголя и прогрессирование до фиброза печени происходит у них с большей вероятностью, чем у мужчин. Такая гендерно-специфическая восприимчивость к гепатотоксичности алкоголя объясняется тем, что у женщин более низкие уровни алкогольдегидрогеназы в желудке, что приводит к замедлению метаболизма алкоголя при первичном прохождении через печень (пресистемной элиминации), и более высокая проницаемость кишечника, вызывающая более высокие уровни эндотоксина после приема алкоголя, что, в свою очередь, приводит к более агрессивному окислительному стрессу и воспалению. Кроме того, у женщин наблюдается большее содержание жира в организме, что приводит к меньшему объему распределения алкоголя, так как этиловый спирт обладает слабой липидорастворимостью, таким образом, концентрация в крови и тканях у женщин выше [2].

Важно понимать, что АБП представляет собой спектр патологии печени, которая начинается с жировых изменений печени, отмечаемых почти у всех сильно пьющих алкоголь и, как правило, протекающих бессимптомно. У 20–40 % алкоголиков развивается фиброз, у 10–20 % в конечном итоге развивается цирроз, а у 1–2 % больных циррозом ежегодно диагностируется гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). В то время как жировая дистрофия печени обычно обратима после прекращения употребления алкоголя, другие формы АБП имеют тенденцию прогрессировать несмотря на воздержание. Алкогольный гепатит представляет собой особо выраженное клиническое заболевание, характеризующееся быстрой печеночной декомпенсацией и в своей тяжелой форме приводящее к смерти до 50 % пациентов.

Алкоголь является основной причиной цирроза печени и его последующих осложнений, включая портальную гипертензию, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, варикозное кровотечение, печеночную энцефалопатию и гепаторенальный синдром [3].

Вредное употребление алкоголя соответствует характеру потребления, который может нанести

физический или психический вред. Алкогольная зависимость определяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как совокупность поведенческих, когнитивных и физиологических явлений, которые развиваются после употребления алкоголя. Обычно она включает в себя сильное желание употреблять алкоголь, трудности с контролем его употребления, постоянное употребление, несмотря на вредные последствия, более высокий приоритет, отдаваемый употреблению алкоголя, чем другим видам деятельности, повышенную толерантность, а иногда и физиологическое состояние отмены [4, 5].

Диагноз АБП основывается на анамнезе значительного употребления алкоголя, клинических особенностях, отклонениях лабораторных показателей и исключении других причин заболевания печени [6].

Для формулировки диагноза АБП в соответствии с МКБ-10 в клинической практике используют следующие коды:

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз].

K70.1 Алкогольный гепатит.

K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени.

K70.3 Алкогольный цирроз печени.

K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность.

K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

Для суждения о порциях употребления алкогольных напитков принято использовать понятие «стандартная единица алкоголя». В Республике Беларусь, как и в других странах Европейского региона ВОЗ, за единицу алкоголя принимают 10 г (12,7 мл) этилового спирта [7], что эквивалентно примерно 320 мл пива (5 %), 100 мл вина (12–13 %) или 45–50 мл крепкого алкоголя (40–45 %) [8]. Количество алкоголя в крови рассчитывают с помощью формулы Widmark: $\text{об\%} \times 0,8 =$ количество чистого этанола в граммах на 100 мл напитка. Заболевание, связанное с употреблением алкоголя, определяется как потребление более трех стандартных напитков в день у мужчин и более двух напитков в день у женщин или как пьянство — более пяти стандартных напитков у мужчин и более четырех напитков у женщин [9] в течение двух часов, что подразумевает развитие проблем со здоровьем, связанных с алкоголем в большей степени [10, 11].

Существует ряд опросников для пациентов, злоупотребляющих алкоголем (AUDIT и CAGE). Шкала AUDIT разработана ВОЗ в 1982 г. [12, 13], состоит из десяти вопросов с определенной системой оценки (рисунок 1) [14]. Интерпретация результатов: 8–15 баллов — пациенту следует уменьшить количество потребляемого спиртного;

16–19 баллов — употребление алкоголя наносит вред, целесообразно немедленно изменить кратность приема и количество выпиваемого спиртного; 20 баллов и более — вероятно алкогольная зависимость.

Вопросы	Количество баллов				
	0	1	2	3	4
1. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	Никогда	Раз в месяц или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 раза в неделю или чаще
2. Сколько алкогольных напитков Вы употребляете в обычный день, когда вы пьете?	1 или 2	3 или 4	5 или 6	7 или 9	10 или больше
3. Как часто Вы выпиваете 5 или более стандартных доз алкогольных напитков за один раз?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
4. Как часто за последний год Вы не могли остановиться после того, как начали употреблять алкоголь?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
5. Как часто за последний год Вы не смогли сделать того, что было запланировано, по причине употребления алкоголя?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
6. Как часто за последний год Вам было нужно выпить с утра, чтобы прийти в себя после того, как Вы накануне употребляли алкоголь?	Никогда	Реже чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
7. Как часто за последний год Вы чувствовали вину или раскаяние после употребления алкоголя?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить то, что было накануне, по причине употребления алкоголя?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
9. Получали ли Вы или кто-то другой травмы в результате того, что Вы употребили алкоголь?	Нет	Да, но не за последний год		Да, за последний год	
10. Был ли кто-нибудь из ваших родственников, друзей, врачей, или других работников здравоохранения обеспокоен тем, что Вы употребляли алкоголь, или предлагал вам «завязать»?	Нет	Да, но не за последний год		Да, за последний год	
Результат, равный 8 баллам у мужчин и 7 баллам у женщин, говорит о вероятном злоупотреблении алкоголем. Результат 13 баллов и выше указывает на серьезный риск или наличие зависимости					

Рисунок 1. Анкета AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test)
Figure 1. AUDIT Questionnaire (Alcohol Use Disorders Inventory Test)

Анкета CAGE — один из хорошо апробированных и информативных тестов в мире (рисунок 2). Два или более из четырех возможных вопросов с положительным вариантом ответа «да» указывают на то, что присутствует состояние, угрожающее здоровью в результате употребления алкоголя [15]. Английская версия опросника CAGE дает

возможность понять происхождение аббревиатуры: 1. Have you ever felt you needed to **C**ut down on your drinking? 2. Have people **A**nnoyed you by criticizing your drinking? 3. Have you ever felt **G**uilty about drinking? 4. Have you ever felt you needed a drink first thing in the morning (**E**ye-opener) to steady your nerves or to get rid of a hangover?

C	Чувствовали ли Вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков?
A	Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют употребление Вами спиртных напитков?
G	Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя?
E	Употребляете ли Вы алкоголь по утрам для устранения похмелья?
Положительные ответы на 2 и более вопросов указывают на скрытое пристрастие к алкоголю	

Рисунок 2. Анкета CAGE
Figure 2. CAGE questionnaire

Если у пациента есть признаки гепатоцеллюлярного повреждения, о чем свидетельствует повышенный уровень сывороточных трансаминаз, то ему следует пройти скрининг на хронический вирусный гепатит В и С с измерением количества поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), антител к сердцевинному антигену вируса гепатита В класса IgG (anti-HBc IgG), антител к гепатиту С (anti-HCV). Кроме этого пациенту также следует исключить аутоиммунный гепатит с определением количества антиядерных антител, антител к гладким мышцам и определением количества IgG и гамма-глобулинов. Гемохроматоз необходимо исключать при повышении уровней сывороточного железа, ферритина и индекса насыщения трансферрина железом. Дефицит α -1 антитрипсина можно исключить по количественному измерению α -1 антитрипсина, а болезнь Вильсона - Коновалова следует исключить при пониженном уровне церулоплазмينا в сыворотке крови и повышенной экскреции меди в суточной моче [16].

Кроме показателей в биохимическом анализе крови важными также являются показатели общего анализа крови (ОАК). В ОАК может быть выявлена тромбоцитопения, макроцитарная анемия, лимфопения, повышенная скорость оседания эритроцитов и повышенное международное нормализованное отношение (МНО) [17]. Макроцитоз свидетельствует о хроническом заболевании, но он может не всегда присутствовать в ОАК и играет не главную роль, как, например, повышенное отложение липидов в мембранах эритроцитов. У людей, употребляющих алкоголь, имеется склонность к снижению тромбоцитов в ОАК, но при лечении их в стационарных условиях уровень тромбоцитов может нормализоваться через 1–3 недели. Также вследствие длительного употребления алкоголя можно увидеть изменения в сторону повышения сывороточного ферритина и уратов, часто повышаются ЛПВП [18]. Кроме этого в ответ на плохую синтетическую функцию печени в биохимическом анализе крови отмечается низкий уровень сывороточного альбумина, хотя был отмечен интересный факт, что человек, длительно употребляющий алкоголь, но в анамнезе не имеющий заболеваний печени, связанных с алкоголем, может иметь повышенный уровень сывороточного альбумина. У пациентов, длительно принимающих алкоголь, повышается МНО и снижается ПТИ как результат ухудшения синтетической функции печени.

Пациенты с АБП часто демонстрируют признаки перегрузки железом, о чем свидетельствуют повышенные показатели сывороточного железа (насыщение трансферрина железом), ферритина и концентрация железа в печени.

Почти у 30 % пациентов с АБП увеличены запасы железа в печени [19], а насыщение трансферрина железом сыворотки в некоторых случаях может приближаться или даже превышать 60 %. Но тут нужно четко дифференцировать АБП от наследственного заболевания — гемохроматоза печени, которое может быть выявлено при мутации гена HFE.

Наиболее изучаемыми биохимическими маркерами АБП являются сывороточная ГГТП, АСТ, АЛТ, средний объем эритроцитов (MCV) и трансферрин с дефицитом углеводов (CDT) [20]. Отношение АСТ к АЛТ более двух в значительной степени указывает на АБП. У большинства пациентов без АБП соотношение АСТ и АЛТ ниже единицы. Также специфическим маркером является повышение уровня IgA. Повышенное соотношение IgA к IgG в значительной степени указывает на АБП [21].

Важной концепцией в лечении алкогольного гепатита является оценка тяжести заболевания. Для этой цели было разработано несколько систем оценки, которые демонстрируют корреляцию с клиническими исходами этих пациентов. К ним относятся дискриминантная функция — индекс Мэддрей, оценка модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), оценка алкогольного гепатита Глазго (GAHS).

Индекс Мэддрей (Maddrey score) представляет собой дискриминантную функцию (DF):

$$DF = 4,6 \times (\text{ПВ больного} - \text{ПВ контроля}) + \text{СБ},$$

где ПВ — протромбиновое время (с);

СБ — уровень сывороточного билирубина (мг/дл).

Индекс Мэддрей ≥ 32 указывает на тяжелый алкогольный гепатит [22], при котором к лечению следует добавить группу глюкокортикостероидов.

Показатели шкалы Глазго (GAHS) оцениваются в 1-й или 7-й день госпитализации. Оценка более 8 баллов говорит о возможном летальном исходе в ближайшее время.

Система MELD — модель терминальной стадии болезни печени для определения риска летального исхода в 90-дневный срок, ранее разработанная для больных, нуждающихся в трансплантации печени:

$$\text{MELD} = 11,2 \times \ln(\text{МНО}) + 9,57 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43,$$

где \ln — натуральный логарифм.

Таблица 1. Оценка тяжести алкогольного гепатита по шкале Глазго
Table 1. Assessment of the severity of alcoholic hepatitis according to the Glasgow scale

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, годы	< 50	≥ 50	—
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	< 15	≥ 15	—
Мочевина, ммоль/л	< 5	≥ 5	—
МНО	< 1,5	1,5–2,0	> 2
Билирубин, мкмоль/л	< 125	125–250	> 250

Неблагоприятный прогноз для жизни ассоциирован со значением индекса MELD > 18 [23].

Чем выше значение индекса, тем тяжелее протекает заболевание печени.

Таблица 2. Интерпретация шкалы MELD
Table 2. Interpretation of the MELD scale

Индекс MELD, баллы	Период, мес.	Выживаемость, %
10	3	74
	6	66
	12	59
20	3	52
	6	40
	12	30
30	3	11
	6	5
	12	2

Фиброз является одним из основных прогностических факторов, и поскольку биопсия — очень сложный инвазивный метод диагностики, были разработаны неинвазивные методы оценки фиброза печени при АБП [24]. В частности, такими альтернативами являются коммерчески доступные сывороточные биомаркеры, такие как Fibrotest (ФиброТест®), Fibrometer (Фиброметр®) и др.

ФиброТест® — сывороточный биомаркер фиброза, который включает следующие параметры: уровни α2-макроглобулина, гаптоглобина, ГГТП, аполинопротеина (АроА1) и билирубина, а также пол и возраст пациента. Фиброметр® — сывороточный маркер фиброза, который включает протромбиновое время, уровни α2-макроглобулина и гиалуриновой кислоты, возраст пациента, его диагностическая точность при АБП подобна таковой ФиброТеста®. Нерасcore® — сывороточный маркер фиброза, который включает уровни билирубина, ГГТП, гиалуриновой кислоты, α2-макроглобулина, возраст и пол пациента.

Другим неинвазивным подходом является использование транзиентной эластографии (ТЭ) [25], которая оценивает жесткость печени. Изме-

рение жесткости печени тесно коррелирует со степенью фиброза и используется для исключения выраженного фиброза или цирроза. ТЭ лучше выявляет цирротические изменения печени, менее информативна при фиброзе, и поэтому ее скорее используют с целью исключения цирроза (прогностическая ценность отрицательного результата более 90 %). Информативность показателей, полученных при эластометрии, сопоставима с морфологической стадией фиброза печени (по шкале METAVIR, с чувствительностью и специфичностью в определении стадий: ≥ F2 – 97,1 %, 77,4 %; ≥ F3 – 88,3 %, 92,5 %; F4 – 95,6 %, 89,1 %) [25]. Одним из последних методов диагностики фиброза является магнитно-резонансная эластография (МРЭ) [26]. Аппарат использует звуковые волны низкой частоты в сочетании с магнитным резонансом, который включает в себя комбинацию магнитных полей и радиоволн для получения диагностических изображений.

Также немаловажным инструментальным исследованием является УЗИ органов брюшной полости (ОБП), МРТ и КТ ОБП. УЗИ ОБП характеризуется наименьшей чувствительностью по сравнению с КТ и МРТ.

При изучении АБП важно уделить внимание генетическим маркерам. Одним из таких маркеров является генетический вариант I148M в гене-3, содержащим пататин-подобный домен фосфолипазы (PNPLA 3) rs738409, который может указывать на связь с АБП [27]. Существуют различные аллели гена PNPLA 3, но важно отметить, что у людей, принимающих алкоголь, с генотипом PNPLA3 rs738409-G (56 % GG-гомозигот ($p < 0,001$)) и TM6SF2 rs58542926-T (100 % у TT-гомозигот ($p = 0,001$)) наблюдались более высокие стадии фиброза [16]. Интересен тот факт, что эти гены являются не просто маркером заболевания, но и влияют на прогрессирование алкогольной болезни печени и также способствуют переходу заболевания печени в ГЦК. О других генах имеются неоднозначные данные. Такие гены, как ADH, ALDH, Cytochrome P450 (CYP2E1), могут быть обнаружены при АБП [29, 30].

Заключение

Алкогольная болезнь печени сложна в постановке диагноза, который может быть установлен сочетанием клинических и лабораторных данных, а также при выявлении из анамнеза жизни количества и продолжительности употребления алкоголя. Клинические проявления могут быть минимальными или отсутствовать при ранней АБП, характеризующейся только стеатозом печени, тогда как при циррозе будут наблюдаться типичные лабораторные признаки печеночно-клеточной недостаточности, признаки портальной гипертензии. Немаловажную роль в развитии и прогрессирования АБП играют и генетические факторы, которые еще требуют дальнейшего изучения. Таким образом, из-за множества недостатков используемых в настоящее время биомаркеров потребления алкоголя ни один из них не получил достаточно широкого распространения и поиск идеальных биомаркеров, позволяющих проводить более точный, более надежный и более расширенный мониторинг алкогольного статуса пациентов, продолжается.

Список литературы / References

1. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018 Feb;113(2):175-194. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.469>
2. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Aug 16;4(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>
3. Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res*. 2017;38(2):147-161.
4. Medvedev A.S. Monitoring of situation and social damage connected with alcohol: methodical guide. Minsk: Kovcheg; 2013. 222 p. (in Russ.).
5. Di Sarno R, Brigida A, Caprio GG, Ciardiello D, Dallio M, Sangineto M, et al. Critical review on the use and abuse of alcohol. When the dose makes the difference. *Minerva Med*. 2020 Aug;111(4):344-353.
6. Holleck JL, Merchant N, Gunderson CG. Symptom-Triggered Therapy for Alcohol Withdrawal Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med*. 2019 Jun;34(6):1018-1024.
7. Гришенкова Л.Н. Биомаркеры злоупотребления алкоголем: роль в диагностике и ретроспективной оценке хронической алкогольной интоксикации. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2021;10(2):217-245.
8. Grishenkova LN. Biomarkers of alcohol abuse: a role in the diagnosis and retrospective evaluation of chronic alcohol intoxication. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2021;10(2):217-245. (in Russ.).
8. Walsh K, Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2000;76:280-286.
9. Sand J, Välikoski A, Nordback I. Alcohol consumption in the country and hospitalizations for acute alcohol pancreatitis and liver cirrhosis during a 20-year period. *Alcohol Alcohol*. 2009 May-Jun;44(3):321-325. DOI: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn121>
10. Раздовский Ю.Е., Немцов А.В. Вклад алкоголя в гендерные различия уровня общей смертности в России и Беларуси. *Вопросы наркологии*. 2020;(6):60-69.
11. Альшулер В.Б. Алкоголизм. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 264 с.
11. Al'tshuler VB. Alcoholism. M.: GEOTAR-Media; 2010. 264 p. (in Russ.).
12. Higgins-Biddle JC, Babor TF. A review of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), AUDIT-C, and USAUDIT for screening in the United States: Past issues and future directions. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;44(6):578-586. DOI: <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1456545>
13. MacKenzie DM, Langa A, Brown TM. Identifying hazardous or harmful alcohol use in medical admissions: a comparison of AUDIT, CAGE and brief MAST. *Alcohol and Alcoholism*. 1996;31(6):591-599.
14. Delaney KE, et al. Inconsistencies between alcohol screening results based on AUDIT-C scores and reported drinking on the AUDIT-C questions: prevalence in two US national samples. *Addict Sci Clin Pract*. 2014; 9(2):110-114. DOI: <https://doi.org/10.1186/1940-0640-9-2>
15. Zamora-Rodríguez FJ, Tolosa-Gutiérrez L, Sánchez-Autet M, Arranz B, González-Martínez I, Benítez-Vega C, et al. Detection of alcohol use disorders using the camouflaged CAGE questionnaire in three population groups. *Adicciones*. 2021 Mar 31;33(2):121-136. DOI: <https://doi.org/10.20882/adicciones.1287>
16. Israelsen M, Juel HB, Detlefsen S, Madsen BS, Rasmussen DN, et al. Metabolic and genetic risk factors are the strongest predictors of severity of alcohol-related liver fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(8):1784-1794.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.11.038>
17. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 13;326(2):165-176. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7683>
18. Liu SY, Tsai IT, Hsu YC. Alcohol-Related Liver Disease: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021 May 13;22(10):5170. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22105170>

19. Rehm J. The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health*. 2011;34(2):135-143.
20. Пронько П.С. Биомаркеры в диагностике алкоголизма. *Ведущая национальная академия наук*. 2009;(2):103-116.
- Pronko PS. Biomarkers in the diagnosis of alcoholism. *The lead the national academy of sciences*. 2009;(2):103-116. (in Russ.).
21. Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 2;20(11):2712. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112712>
22. Amieva-Balmori M, Mejia-Loza SM, Ramos-González R, Zamarripa-Dorsey F, García-Ruiz E, Pérez Y López N, et al. Model for end-stage liver disease-Na score or Maddrey discrimination function index, which score is best? *World J Hepatol*. 2015 Aug 18;7(17):2119-2126. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i17.2119>
23. W. Dunn LH, Jamil LS, Brown RH, Wiesner WR, Kim KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41:353-358.
24. Hyun J, Han J, Lee C, Yoon M, Jung Y. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *Int J Mol Sci*. 2021 May 27;22(11):5717. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115717>
25. Cai C, Song X, Chen X, Zhou W, Jin Q, Chen S, Ji F. Transient Elastography in Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan 20; 2021:8859338. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8859338>
26. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: clinical trials to clinical practice. *J Hepatol*. 2016;65(5):1006-1016.
27. Nguyen-Khac E, Houchi H, Dreher ML, et al. Is PNPLA3 polymorphism involved in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2011;54:976A.
28. Schwantes-An TH, Darlay R, Mathurin P, Masson S, Liangpunsakul S, Mueller S, et al. Genome-wide Association Study and Meta-analysis on Alcohol-Associated Liver Cirrhosis Identifies Genetic Risk Factors. *Hepatology*. 2021 May;73(5):1920-1931. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31535>
29. Barrio P, Wurst FM, Gual A. New Alcohol Biomarkers. New challenges. *Alcohol Alcohol*. 2018 Nov 1;53(6):762-763. DOI: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg064>
30. Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut*. 2012;61:150-159.

Информация об авторах / Information about the authors

Першенкова Ольга Сергеевна, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3705-7740>

e-mail: 70bssr@tut.by

Михайлова Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: elena.mikhailova@tut.by

Olga S. Pershenkova, Assistant Lecturer at the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3705-7740>

e-mail: 70bssr@tut.by

Elena I. Mikhailova, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: elena.mikhailova@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Першенкова Ольга Сергеевна

e-mail: 70bssr@tut.by

Olga S. Pershenkova

e-mail: 70bssr@tut.by

Поступила в редакцию / Received 23.09.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 28.03.2023

Принята к публикации / Revised 24.05.2023