



## Фосфатидилэтанол как прогностический индикатор у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии

Иконникова К. А., Ерощенко Н. Н., Дроздов В. Н., Ших Е. В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, Россия

**Для цитирования:** Иконникова К. А., Ерощенко Н. Н., Дроздов В. Н., Ших Е. В. Фосфатидилэтанол как прогностический индикатор у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 61–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-61-67

✉ Для переписки:

**Иконникова**

**Каролина**

**Андреевна**

*karolin.ikonnikova*

*@yandex.ru*

**Иконникова Каролина Андреевна**, Аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней  
**Ерощенко Николай Николаевич**, Химик-эксперт, центр биоаналитических исследований и молекулярного дизайна Научно-технологического парка биомедицины  
**Дроздов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней  
**Ших Евгения Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

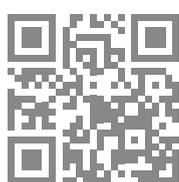
### Резюме

**Цель исследования:** оценить риск повторной госпитализации и летального исхода у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии, продолжающих употреблять алкоголь по результатам теста на фосфатидилэтанол.

**Материалы и методы:** проведено исследование с участием 112 пациентов с алкогольным циррозом печени. В первый день госпитализации пациентам было проведено клиничко-диагностическое обследование: клинический осмотр, общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, производился забор крови для определения уровня фосфатидилэтанола и оценка тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью. Через год со дня госпитализации среди пациентов производился опрос для выявления наличия повторных госпитализаций или летального исхода, в зависимости от результатов которого пациенты были разделены на группы с благоприятным и неблагоприятным течением цирроза печени. Был проведен ROC анализ связи уровня фосфатидилэтанола и течения цирроза печени.

**Результат:** Всего в исследование включено 112 мужчин, средний возраст 50,5 лет. Из них 74 пациента имели благоприятное течение цирроза печени и 38 неблагоприятное (36 имели повторные госпитализации, 18 — летальный исход). Средний уровень фосфатидилэтанола был выше у пациентов с летальным исходом и повторной госпитализацией по сравнению с пациентами с благоприятным течением цирроза печени. У пациентов, продолжающих употреблять алкоголь, риск повторной госпитализации и летального исхода в течение года увеличивается почти в 5 ( $p=0,0005$ ) и 4 ( $p=0,04$ ) раза соответственно.

EDN: BNGBU



**Заключение:** У пациентов с алкогольным циррозом печени злоупотребление алкоголем по результатам теста на фосфатидилэтанол связано с более высоким риском повторных госпитализаций и летального исхода в течение 1 года.

**Ключевые слова:** алкогольный цирроз печени, фосфатидилэтанол

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-61-67>

## Phosphatidylethanol as a prognostic indicator in patients with alcoholic liver cirrhosis

K.A. Ikonnikova, N.N. Eroshhenko, V.N. Drozdov, E.V. Shikh

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2

**For citation:** Ikonnikova K. A., Eroshhenko N. N., Drozdov V. N., Shikh E. V. Phosphatidylethanol as a prognostic indicator in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 61–67. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-61-67

✉ *Corresponding author:*

**Karolina A. Ikonnikova**

karolin.ikonnikova  
@yandex.ru

**Karolina A. Ikonnikova**, Graduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-2129-8542

**Nikolay N. Eroshhenko**, Reseacher, Center of bioanalytical research and molecular Design; ORCID: 0000-0001-8677-1946

**Vladimir N. Drozdov**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-0535-2916

**Evgeniya V. Shikh**, Dr. of Sci. (Med), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases; ORCID: 0000-0001-6589-7654

### Summary

**Purpose.** To assess the risk of readmission and death in patients with alcoholic liver cirrhosis who continue to drink alcohol based on the phosphatidylethanol level.

**Materials and methods:** A study involved 112 patients with alcoholic liver cirrhosis. On the first day of hospitalization, patients underwent a clinical examination, general and biochemical blood analysis, coagulation profile, blood sampling was performed to determine the level of phosphatidylethanol and assessment of the severity of liver cirrhosis on the Child-Pugh scale. A year after the date of hospitalization, a survey was conducted among patients to identify the presence of repeated hospitalizations or a fatal outcome, depending on the results of which patients were divided into groups with favorable and unfavorable course of liver cirrhosis. A ROC analysis of the relationship between the level of phosphatidylethanol and the course of liver cirrhosis was performed.

**Result:** A total of 112 men were included in the study, with an average age of 50.5 years. Of these, 74 patients had a favorable course of liver cirrhosis and 38 unfavorable (36 had readmissions, 18 had a fatal outcome). The average level of phosphatidylethanol was higher in patients with fatal outcome and readmissions compared with patients with a favorable course of liver cirrhosis. In patients who continue to drink alcohol, the risk of readmissions and death during the year increases by almost 5 ( $p=0.0005$ ) and 4 ( $p=0.04$ ) times, respectively.

**Conclusion:** In patients with alcoholic cirrhosis of the liver, alcohol abuse according to the results of the phosphatidylethanol test is associated with a higher risk of repeated hospitalizations and death within 1 year.

**Keywords:** alcoholic liver cirrhosis, phosphatidylethanol

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

### Введение

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 [1].

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 сопровождается 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 [2].

В настоящее время отсутствуют крупные исследования хорошего качества о риске или пользе

низкого и умеренного употребления алкоголя у пациентов с уже имеющимся заболеванием печени. По некоторым данным, чрезмерное употребление алкоголя после трансплантации печени вне зависимости от показаний, ставшими причиной трансплантации, связано с повышенной смертностью от употребления алкоголя. Общей рекомендацией для пациентов с имеющимся заболеванием печени является полный отказ от употребления алкоголя [3, 4, 5].

Несмотря на поставленный диагноз и рекомендации полного отказа от алкоголя, некоторые пациенты продолжают употреблять, при этом часть из них может скрывать реальную картину употребления алкоголя. Для выявления употребления алкоголя используются опросные методы (например, опросник AUDIT) и лабораторные показатели: аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), углевод-дефицитный трансферрин (УДТ). Содержание этих маркеров может изменяться при повреждении печени, в том числе неалкогольного

генеза, а также по другим причинам, не связанным с употреблением алкоголя. В связи с этим они обладают невысокой чувствительностью и специфичностью при определении характера употребления [6].

Для установления характера употребления предложен прямой биомаркер алкоголя фосфатидилэтанола (ФЭ). Образование этого маркера происходит только в присутствии этанола, его концентрация не повышается в ответ на повреждение печени. Для предупреждения ложноположительных результатов в настоящее время показателем «не случайного» (например, при использовании ополаскивателей для рта) потребления алкоголя принят порог в 20 нг/мл. Средний период полувыведения ФЭ составляет 4–10 дней, к норме показатель ФЭ возвращается в течение 21–28 дней [7].

**Цель нашего исследования** – оценить риск повторной госпитализации и летального исхода у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии, продолжающих употреблять алкоголь по результатам теста на ФЭ.

## Материалы и методы

В исследование включались пациенты мужского пола старше 18 лет с алкогольным циррозом печени в анамнезе. Не включались пациенты с признаками желудочно-кишечного кровотечения, асцитом, перитонитом и пациенты с циррозом печени неалкогольной этиологии.

В день госпитализации пациенты проходили клинико-диагностическое обследование. У пациентов производилась оценка тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью, общий и биохимический анализы крови, коагулограмма. Перед включением пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Биохимический анализ крови проводился на биохимическом анализаторе VITROS 5.1 FS, коагулограмма проводилась на анализаторе автоматическом для исследования гемостаза Thrombolyzer XRM.

Для определения факта употребления алкоголя производился количественный анализ ФЭ (ФЭ 16–0:18–1) методом ВЭЖХ–МС/МС. Обработка результатов анализа образцов была проведена с использованием программного обеспечения Analyst 1.6.1 и MultiQuant 3.0 (Sciex, Канада). Факт употребления алкоголя расценивался как значения ФЭ > 20 нг/мл.

Через 1 год у этих пациентов был собран катанез путем телефонного опроса и данным медицинской документации. В зависимости от результатов опроса пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с благоприятным течением цирроза печени (если в течение прошедшего года не было госпитализации по поводу цирроза печени и/или смерти) и пациенты с неблагоприятным течением

(если по результатам опроса были зафиксированы повторные госпитализации и/или смерть).

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы MedCalc версия 18.11, для Windows XP Vista. Объем выборки определяли на основании средних значений и среднеквадратичного отклонения уровня ГГТП в группах больных употреблявших или не употреблявших алкоголь перед госпитализацией (ошибка 1 типа  $\alpha=0,05$ , ошибка 2 типа  $\beta=0,2$ ), минимальное количество больных в группах сравнения 17 человек. Для определения нормальности распределения в группах использовали критерий Колмогорова-Смирнова при  $p < 0,05$ , то гипотеза нормальности распределения отвергалась. В случае нормального распределения значения представлялись в виде средней ( $M$ ) и среднего квадратичного отклонения ( $s$ ) и/или ошибки средней ( $m$ ). Для оценки изучаемых лабораторных параметров использовался 95% доверительный интервал. При сравнении данных до и после воздействия использовали критерий Стьюдента. Разность распределения качественных признаков оценивали по значению хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Взаимосвязь между параметрами оценивали по результатам ROC анализа, значения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Работа утверждена локальным этическим комитетом, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) выписка из протокола № 01–20 заседания Локального этического Комитета от 22.01.2020.

## Результат

Всего в исследование включено 112 мужчин с диагнозом «цирроз печени алкогольной этиологии». Средний возраст пациентов – 50,5 лет, наибольшее количество пациентов было в группе от 31

до 50 лет (48,22%). Основной причиной госпитализации являлся транзиторный асцит (46%). Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

**Таблица 1.**  
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование  
**Примечание / Note:**  
n – абсолютное количество пациентов в группе / n – absolute number of patients included in the study  
**Table 1.**  
Clinical characteristics of patients included in the study

Характеристика / Parameter	Количество участников исследования / Number of Patients included in the study		
	Пациенты с ЦП с благоприятным течением / Patient with liver cirrhosis with favorable course (n=74)	Пациенты с ЦП с неблагоприятным течением / Patient with liver cirrhosis with unfavorable course (n=38)	
		в т.ч. повторная госпитализация / including readmission (n=36)	в т.ч. умершие / including fatal outcome (n=18)
Средний Возраст (лет) / average age (years)	49,9±14,9	51,8±10,8	58,3±11,2
Тяжесть цирроза по шкале Чайлд-Пью / The severity of liver cirrhosis, Child-Pugh scale	43	16	12
Класс В / Class B			
Класс С / Class C	31	20	6
Варикозное расширение вен пищевода / Esophageal varices	69	29	0
0 ст. / degree	5	3	11
I ст. / degree	0	4	7
II ст. / degree			
Асцит / Ascites			
Нет / Absent	15	13	3
Транзиторный / Transient	32	14	12
Рефрактерный / Refractory	27	10	3
Желтуха / jaundice	33	29	13
Отеки нижних конечностей / Lower extremities edema	32	20	15

В зависимости от исхода цирроза печени алкогольной этиологии пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с благоприятным исходом (n=74) и группа с неблагоприятным исходом (n=38), в которой были как пациенты с повторной госпитализацией (n=36), так и умершие по причинам, связанным с заболеванием печени (n=18). 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, 392,7 нг/мл и 249,8 нг/мл соответственно), аналогичная ситуация характерна для уровня ГГТП (390,1 МЕ/л, 270,7 МЕ/л и 137,7 МЕ/л соответствен-

но) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (388,3 МЕ/л, 331,3 МЕ/л и 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 ×10<sup>9</sup>/л против 6,1 ×10<sup>9</sup>/л и 220,1 ×10<sup>9</sup>/л против 151,1 ×10<sup>9</sup>/л соответственно). Результаты приведены в таблице 2. Показатели,

**Таблица 2.**  
Клинико-лабораторные показатели пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением алкогольного цирроза печени.  
**Table 2.**  
Clinical and laboratory indicators of patients with favorable and unfavorable course of alcohol-associated liver cirrhosis.

Показатель / Parameter	Пациенты с ЦП с благоприятным течением / Patient with liver cirrhosis with favorable course (n=74) М (σ)	Пациенты с ЦП с неблагоприятным течением / Patient with liver cirrhosis with unfavorable course	
		Повторная госпитализация / Readmission (n=36) М (σ)	Умершие / Fatal outcome (n=18) М (σ)
ФЭ, нг/мл / Peth, ng/ml	249,8(204)	392,7(295,7) <sup>1</sup>	468,7(331,9) <sup>2</sup>
Альбумин (г/л) / Albumine, g/L	28,3(6,0)	27,6(5,1)	26,9(6,28)
АЛТ (МЕ/л) / ALT, U/L	55,7(140,9)	40,9(23,4)	36,4(17,8)
АСТ (МЕ/л) / AST U/L	88,2(117,2)	95,3(58,6)	90,2(57,4)
ГГТП (МЕ/л) / GGT, U/L	137,7(197,1)	270,7(344,7) <sup>1</sup>	390,1(526,2) <sup>1</sup>
ЩФ (МЕ/л) / ALP, U/L	240,6(168,1)	331,3(172,5) <sup>1</sup>	388,3(253,1) <sup>1</sup>
Билирубин общий (мкмоль/л) / Total bilirubin, umol/l	73,6(80,2)	78,7(95,9)	96,8(135,1)
Билирубин прямой (мкмоль/л) / Direct bilirubin, umol/l	49,9(59,7)	49,4(59,5)	60,2(88,4)
Креатинин (мкмоль/л) / Creatinine, umol/l	109,6(50,6)	114,5(77,2)	99,2(31,6)

Таблица 2.  
Продолжение  
Table 2.  
Continue

Показатель / Parameter	Пациенты с ЦП с благоприятным течением / Patient with liver cirrhosis with favorable course (n=74)	Пациенты с ЦП с неблагоприятным течением / Patient with liver cirrhosis with unfavorable course	
	М (σ)	Повторная госпитализация / Readmission (n=36) М (σ)	Умершие / Fatal outcome (n=18) М (σ)
Гемоглобин (г/л) / hemoglobin, g/l	86,9(45,1)	106,6(22,8) <sup>1</sup>	88,6(16,9)
Лейкоциты (×10 <sup>9</sup> /л) / white blood cells (×10 <sup>9</sup> /l)	8,9(4,7)	8,1(5,1)	6,1(3,5) <sup>1</sup>
Тромбоциты (×10 <sup>9</sup> /л) / platelets (×10 <sup>9</sup> /l)	220,1(121,1)	189,3(102,0)	151,1(96,8) <sup>1</sup>
МНО / INR	1,72(0,7)	1,66(0,73)	1,49(0,38)
Чайлд-Пью (баллы) / Child-Pugh score	9,47(2,23)	9,4(2,18)	8,9(1,7)
Индекс Маддрей (баллы) / Maddrey index	48,7(42,8)	67,6(53,7) <sup>1</sup>	51,1(41,2)

**Примечание / Note:**

1. достоверность разницы между больными с благоприятным течением цирроза печени и у больных с повторной госпитализацией по критерию Стьюдента (t), p≤0,05
2. достоверность разницы между больными с благоприятным течением цирроза печени и умершими больными по критерию Стьюдента(t), p≤0,001 / 1. The reliability of the difference between patients with a favorable course of liver cirrhosis and in patients with readmission according to the Student's criterion (t) p≤0,05; 2. The reliability of the difference between patients with a favorable course of liver cirrhosis and deceased patients according to the Student's criterion (t), p≤0,001.

для которых была получена статистически значимая разница, были использованы для ROC анализа (Таблица 3).

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 Маддрей не было получено достоверной связи. Летальный исход был достоверно связан с уровнем ФЭ (p=0,001).

На основании результатов ROC анализа были рассчитаны отношения шансов (ОШ) повторной госпитализации и летального исхода у больных циррозом печени в течение 1 года (Таблица 4). 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%).

Таблица 3.  
Table 3.

Показатель / Parameter	AUC	95% ДИ AUC / 95% CI AUC	Достоверность / reliability
Фосфатидилэтанол / Peth	0,657	0,559–0,747	p=0,004
ГГТП / GGT	0,636	0,502–0,739	p=0,028
ЩФ / ALP	0,628	0,511–0,734	p=0,05
Индекс Маддрей / Maddrey index	0,619	0,508–0,720	p=0,058
Тромбоциты / platelets	0,566	0,456–0,702	p=0,3
Лейкоциты / white blood cells	0,571	0,460–0,677	p=0,27
Летальный исход / Fatal outcome			
Фосфатидилэтанол / Peth	0,711	0,616–0,795	p=0,001

ROC-анализ связи между уровнем некоторых лабораторных показателей и исходом алкогольного цирроза печени  
ROC- analysis of the relationship between the level of laboratory parameters and the outcome of alcohol-associated liver cirrhosis.

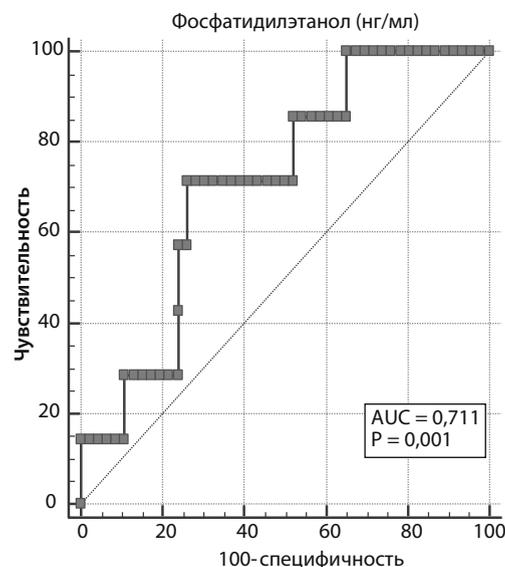
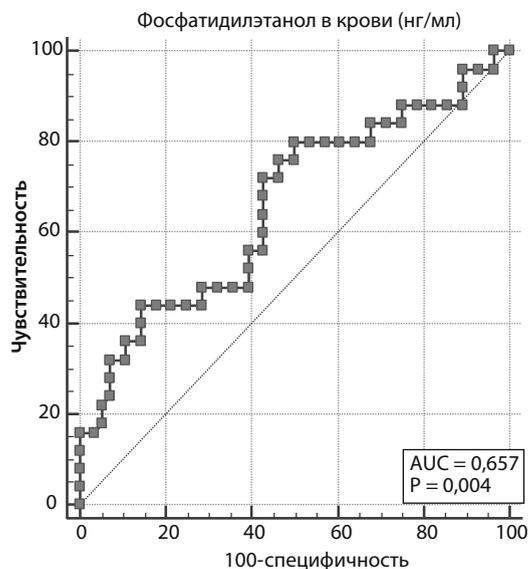
Таблица 4.  
Table 4.

Критерий / Parameter	Отношение шансов (95%ДИ); достоверность / Odd Ratio (95%CI); reliability
Фосфатидилэтанол >340 нг/мл / Peth >340 ng/ml	4,86(2,0–11,8); p=0,0005
ГГТП >2,5 норм / GGT >2,5 norm	2,81(1,1–7,17); p=0,03
АСТ >2 норм / AST > 2 norm	1,58(0,65–3,8); p=0,231
ЩФ >2 норм / ALP > 2 norm	3,56(1,19–10,6); p=0,023
Летальный исход / fatal outcome	
Фосфатидилэтанол >340 нг/мл / Peth >340 ng/ml	3,8 (1,0–14,01); p=0,04

Отношения шансов повторной госпитализации и летального исхода у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии в течение 1 года.  
The odd ratio of readmission and fatal outcome in patients with alcohol-associated liver cirrhosis within 1 year

**Рисунок 1.**  
ROC-зависимость между уровнем ФЭ и повторной госпитализацией  
Picture 1.  
ROC-analysis of the relationship between the Peth level and readmission.

**Рисунок 2.**  
ROC-зависимость между уровнем ФЭ и летальным исходом  
Picture 2.  
ROC-analysis of the relationship between the Peth level and fatal outcome.



## Обсуждение и выводы

На сегодняшний день проблема прогнозирования исхода цирроза печени остается открытой. С этой целью разработано множество различных подходов – шкала Чайлд-Пью, шкала MELD, индекс Маддрей, каждая из которых не лишена своих достоинств и недостатков [8]. На наш взгляд одним из общих недостатков этих шкал является отсутствие в них объективной оценки статуса употребления алкоголя у пациента.

Употребление алкоголя является важным прогностическим фактором течения цирроза печени алкогольной этиологии. Опубликованы данные, согласно которым пациенты, воздержавшиеся от употребления алкоголя в течение 30 дней имели значительно лучшую долгосрочную выживаемость: 72% выжили в течение длительного времени (медиана 7 лет) по сравнению с 44% пациентов, продолжавших употреблять алкоголь ( $p=0,026$ ). Отказ от алкоголя был сопряжен с лучшим исходом даже у лиц с тяжелым циррозом печени [9].

Наше исследование подтверждает, что продолжение употребления алкоголя связано с повышением риска развития неблагоприятного течения алкогольного цирроза печени. У пациентов, продолжающих употреблять алкоголь (при значениях фосфатидилэтанола  $>340$  нг/мл, что соответствует употреблению не менее 4 дринок в день несколько дней в неделю [10]) риск повторной госпитализации и летального исхода в течение года увеличивается почти в 5 ( $p=0,0005$ ) и 4 ( $p=0,04$ ) раз соответственно.

Таким образом, характер употребления алкоголя – модифицируемый фактор, который может оказывать влияние на прогноз цирроза печени. Внедрение объективного инструмента оценки характера употребления алкоголя в существующие прогностические шкалы может быть ценным с точки зрения оценки течения заболевания и формирования терапевтической тактики. Для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Работа выполнена на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

The work was carried out on the basis of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I. M. Sechenov First Moscow State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, b. 2

## Литература | References

1. Kozyreva P. M., Radaev V. V., Roshchin S. Yu., Roshchina Ya. M. [Bulletin of the Russian Monitoring of the Economic Situation and Health of the Population NRU Higher School of Economics (RLMS-HSE)]. 2011: 242–242. (in Russ.)  
Козырева, П. М., и Соавторы. «Вестник Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ (RLMS-HSE).» (2011): 242–242.
2. Sivola Yu.P. COVID-19 pandemic and alcohol: a problem beyond addiction and psychiatry. *clinical review for general practice*. 2020; 2: 11–15. doi: 10.47407/kr2020.1.2.00012.  
Сиволап, Юрий Павлович. «Пандемия COVID-19 и алкоголь: проблема, выходящая за пределы наркологии и психиатрии.» Клинический разбор в общей медицине 2 (2020): 11–15. doi: 10.47407/kr2020.1.2.00012.

3. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? *Curr Hepatol Rep.* 2017;16(2):152–157. doi: 10.1007/s11901-017-0343-0.
4. Faure S., Herrero A., Jung B., et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol.* 2012 Aug;57(2):306–12. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.014.
5. Ivashkin V.T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(6):20–40. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.  
Ивашкин, В. Т., и соавт. «Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени.» *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 27.6 (2017): 20–40. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
6. Dasgupta Amitava. Alcohol and its biomarkers: clinical aspects and laboratory determination. *Elsevier*, 2015, 300 p.
7. Chaudhari Rahul, Dilip Moonka, and Frederick Nunes. Using biomarkers to quantify problematic alcohol use. *J Fam Pract.* 2021 December;70(10):474–481. doi: 10.12788/jfp.0317.
8. Haj M., Rockey D. C. Predictors of clinical outcomes in cirrhosis patients. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Jul;34(4):266–271. doi: 10.1097/MOG.0000000000000450.
9. Verrill C., Markham H., Templeton A., Carr N. J., Sheron N. Alcohol-related cirrhosis – early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. *Addiction.* 2009 May;104(5):768–74. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02521.x.
10. Ulwelling W., Smith K. The PEth Blood Test in the Security Environment: What it is; Why it is Important; and Interpretative Guidelines. *J Forensic Sci.* 2018 Nov;63(6):1634–1640. doi: 10.1111/1556-4029.13874.