



Клинико-диагностическое значение биомаркеров алкоголя

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

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., Ших Е. В., Дроздов В. Н. Клинико-диагностическое значение биомаркеров алкоголя. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 211–223. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-211-223

✉ Для переписки:

Иконникова

Каролина

Андреевна

karolin.ikonnikova

@yandex.ru

Иконникова Каролина Андреевна, Кафедра 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

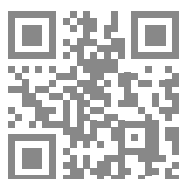
Злоупотребление алкоголем вносит значительный негативный вклад в мировую статистику здравоохранения и является социально-значимой проблемой. В России алкоголь является одним из основных факторов смертности в нашей стране. Несмотря на сложившуюся ситуацию, существующие диагностические подходы к пациентам, у которых подозревается наличие злоупотребления алкоголем и ассоциированные с этим заболевания, не всегда позволяют определить непосредственный вклад алкоголя в тяжесть и прогноз течения этих заболеваний. Объективные диагностические инструменты выявления и мониторинга факта употребления алкоголя и его характера в клинической практике могут быть полезны с точки зрения управления заболеванием пациента. Кроме того, информирование пациента о возможностях подобной диагностики способно мотивировать его на отказ от приема алкоголя при дальнейшем лечении, тем самым улучшать прогноз заболевания. В настоящее время разработаны различные подходы к оценке факта и характера употребления алкоголя, в том числе непосредственное определение этанола в крови, но не все из них нашли свое широкое применение в клинической практике.

В этой работе мы представили информацию об основных биомаркерах алкоголя, разработанных в настоящее время: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, средний карпускулярный объем эритроцита, углеводдефицитный трансферрин, этилглюкуронид и этилсульфат, фосфатидилэтанол, этиловые эфиры жирных кислот, описали их недостатки и преимущества с точки зрения применения в клинической практике. Не смотря на высокие показатели чувствительности и специфичности некоторых биомаркеров алкоголя, например, фосфатидилэтанола, результаты лабораторной оценки содержания биомаркеров алкоголя следует интерпретировать только в контексте всех соответствующих факторов, включая клиническую картину, историю болезни, психическое и физическое состояние здоровья пациента

Ключевые слова: биомаркеры алкоголя, углеводдефицитный трансферрин, фосфатидилэтанол, этилглюкуронид, этилсульфат

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TGBXNE



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-211-223>

Clinical and diagnostic value of alcohol biomarkers

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), build.8, b. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

For citation: Ikonnikova K. A., Eroshhenko N. N., Drozdov V. N., Shikh E. V. Clinical and diagnostic value of alcohol biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 211–223. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-211-223

✉ **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

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

Summary

Alcohol abuse is a socially significant problem that makes a significant negative contribution to the world health statistics. Alcohol is one of the main factors of mortality in Russia. Despite the current situation, the existing diagnostic approaches to patients with possible alcohol abuse and alcohol-associated diseases do not always allow us to determine the direct contribution of alcohol to the severity and prognosis of the course of these diseases. Objective diagnostic tools for identifying and monitoring the fact of alcohol consumption and its pattern in clinical practice can be useful from the point of view of managing the patient's disease. In addition, informing the patients about the possibilities of such a diagnosis can motivate them to refuse to take alcohol during further treatment, thereby improving the prognosis of the disease. Currently, various approaches have been developed to assess the fact and nature of alcohol consumption, including the direct determination of ethanol in the blood, but not all of them have found their wide application in clinical practice.

In this review, we presented information about the main alcohol biomarkers currently developed: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltranspeptidase, mean corpuscular volume, carbohydrate-deficient transferrin, ethylglucuronide and ethylsulfate, phosphatidylethanol, ethyl esters of fatty acids, described their disadvantages and advantages in terms of application in clinical practice. Despite the high sensitivity and specificity of some alcohol biomarkers, for example, phosphatidylethanol, the results of laboratory assessment of the content of alcohol biomarkers should be interpreted only in the context of all relevant factors, including the clinical presentation, medical history, mental and physical health of the patient

Keywords: alcohol biomarkers, carbohydrate deficient transferrin, ethylglucuronide, ethylsulfate, phosphatidylethanol

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Злоупотребление алкоголем вносит значительный негативный вклад в мировую статистику здравоохранения и является социально-значимой проблемой. В 2016г употребление алкоголя занимает 7 место среди ведущих факторов риска смертности и лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности на глобальном уровне [1]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), во всем мире в результате употребления алкоголя ежегодно погибает порядка 3 млн человек, что составляет 5,3% всех случаев смерти, при этом среди лиц моложе 40 лет показатель смертности равен 13,5%. Употребление алкоголя является фактором риска для более чем 200 заболеваний [2]. Наибольшее число смертей, связанных с приемом алкоголя, наступает в результате обострения заболеваний сердечно-сосудистой системы

и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), главным образом, печени [3].

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 [4].

Многие исследования демонстрируют вредное воздействие алкоголя на органы и системы, включая мозг, печень, ЖКТ, сердечно-сосудистую, эндокринную и иммунную системы. Употребление алкоголя во время беременности сопряжено со

многими её осложнениями и неблагоприятными исходами [2].

Несмотря на это, существующие диагностические подходы к пациентам, у которых подозревается наличие злоупотребления алкоголем и ассоциированные с этим заболевания, не всегда позволяют определить непосредственный вклад алкоголя на тяжесть и прогноз течения этих заболеваний. Разработка новых подходов к диагностике заболеваний с учетом непосредственного вклада алкогольной интоксикации в возникновение и прогрессирование болезни является важной клинико-диагностической задачей, а также актуализирует поиск новых подходов к установлению факта систематического употребления алкоголя среди различных групп людей.

По характеру употребления алкоголя можно выделить следующие группы [5]:

- 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 ни смотря на наличие неблагоприятных последствий. [5].

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 (The Alcohol Use Disorders Identification Test) [6], тест CAGE (скрининговая методика оценки хронической алкогольной интоксикации) [7], ASSIST (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening) [8]), которые имеют свои ограничения. Так, пациенты могут испытывать затруднение с точностью самооценки потребляемого количества алкоголя и/или направленно скрывать реальное количество выпитого [9, 10, 11].

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 [12]. Альтернативным путем является определение биомаркеров употребления алкоголя.

Биомаркеры алкоголя могут быть разделены на 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 [13]. Маркеры состояния могут быть разделены на прямые и непрямые (табл. 1) [14].

Кроме того, биомаркеры состояния (диагностические) могут быть разделены по времени обнаружения (табл. 2) [15].

Непрямые биомаркеры

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 ≥ 40 г/день [5]. Уровень ферментов коррелирует со степенью поражения печени. АЛТ обнаруживается в основном в цитозоле, АСТ – в митохондриях и свидетельствует о более глубоком поражении печени [16]. АЛТ специфичнее для поражения гепатоцитов, нежели АСТ, уровень которого также повышается при повреждении клеток сердца, почек, мозга или мышечных клеток [17]. При наличии хронического поражения печени уровни АЛТ и АСТ остаются повышенными даже при воздержании от употребления алкоголя [18]. В диагностике алкогольного поражения печени также используется соотношение АСТ/АЛТ > 1 ,

однако чувствительность и специфичность этого теста вызывают сомнения [4].

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 [19]. Как ГГТ, так и аминотрансферазы редко увеличиваются после эпизодического употребления алкоголя [20].

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 [5].

Таблица 1.
Классификация
биомаркеров
алкоголя.
Table 1.
Classification of
alcohol biomarkers

Группа / Group	Биомаркеры / Biomarkers
Непрямые биомаркеры (ферменты или клетки, которые изменяются в ответ на употребление алкоголя) / indirect biomarkers (enzymes or cells which undergo typical changes in response to alcohol consumption)	Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ) / gamma-glutamyl transferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST); Средний карпускулярный объем эритроцитов / mean corpuscular volume (MCV) Углеводдефицитный трансферрин (УДТ) / carbohydrate-deficient transferrin (CDT) β-гексозаминидаза / β-hexosaminidase Сиаловая кислота / Sialic acid 5-гидрокситриптофан / 5-hydroxytryptophan Сиаловый индекс аполипопротеина J / Sial index of apolipoprotein J Аддукты ацетальдегид-протеин / Acetaldehyde-protein adducts
Прямые биомаркеры (возникают в процессе метаболизма этанола) / Direct biomarkers (Direct biomarkers are formed as a result of ethanol metabolism)	Этилглюкуронид (ЭГ) / ethyl glucuronide (EtG) Этилсульфат (ЭС) / ethyl sulfate (EtS) Этиловые эфиры жирных кислот (ЭЭЖК) / fatty acid ethyl ester (FAEE) Фосфатидилэтанол (ФЭ) / phosphatidylethanol (Peth)

Таблица 2.
Классификация
диагностических
биомаркеров
алкоголя по времени
обнаружения
в биологических
материалах [15].
Table 2.
Classification of
diagnostic alcohol
biomarkers by
detection time in
biological materials

Краткосрочные биомаркеры алкоголя (от нескольких часов до нескольких дней) / Short-term alcohol biomarkers (from several hours to several days)	Долгосрочные биомаркеры алкоголя (от одной до нескольких недель) / Long-term alcohol biomarkers (from one to several weeks)
• ЭЭЖК в сыворотке крови / FAEE in the blood serum • 5-гидрокситриптофол / 5-hydroxytryptophol • ЭГ в крови и моче / EtG in urine • ЭС в крови и моче / EtS in urine • Сюда также можно отнести содержание этанола в сыворотке/ плазме/ крови/слюне / ethanol in serum/plasma/ blood/saliva	• β-гексозаминидаза / β-hexosaminidase • MCV • ГГТ / GGT • УДТ / CDT • УДТ+ГГТ / CDT + GGT • Аддукты ацетальдегид-протеин / Acetaldehyde-protein adducts • Сиаловая кислота в сыворотке/плазме / Sialic acid in serum / plasma • ЭГ в волосах (несколько месяцев) / EtG in hair • ЭЭЖК в волосах (несколько месяцев) / FAEE in hair • ФЭ / Peth • Сиаловый индекс аполипопротеина J / Sial index of apolipoprotein J

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% [5]. 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 [21];
- Пол. Девочки имеют более низкий уровень АЛТ по сравнению с мальчиками; мужчины имеют более высокий уровень АЛТ по сравнению с женщинами [22];
- Деторождение. ГГТ может повышаться в течение 5–10 дней после родов, особенно после кесарева сечения [23];
- Раса. Уровни ГГТ выше у африканцев по сравнению с европеоидами [23];
- Индекс массы тела (ИМТ). Ожирение сопряжено с увеличением уровня трансаминаз [24];
- Табакокурение может увеличивать уровень ГГТ [25];
- Употребление кофе. Уменьшает уровень печёночных ферментов [26, 27];

- Физические нагрузки увеличивают уровень АСТ, могут вызывать уменьшение уровня АЛТ [28];
- Диета. Высокоуглеводная, высококалорийная диета может увеличить уровень сывороточных трансаминаз [29];
- Недостаточное питание может вызывать увеличение печеночных ферментов [30];
- Заболевания сердечно-сосудистой системы. Сердечная недостаточность и инфаркт миокарда могут вызывать повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови, особенно ГГТ [31];
- Заболевания костно-мышечного аппарата. Значительное повышение уровня АСТ у пациентов с мышечной дистрофией, полимиозитом и рабдомиолизом [32];
- Эндокринные расстройства. Увеличение уровня АЛТ и АСТ [33];
- Болезнь Вилсона. Увеличение уровня АЛТ и АСТ [34];
- Другие заболевания печени

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

Таблица 3.

Диагностические характеристики некоторых биомаркеров потребления алкоголя

Примечание:

* В зависимости от длины анализируемых волос.

Рекомендуется отбирать сегмент волос длиной от 3 до 6 см – т.е. возможно получить информацию о потреблении

в течение последних 3–6 месяцев [98]. / Depending on the length of the analyzed hair. It is recommended to select a segment of hair from 3 to 6 cm long – i.e. it is possible to obtain information about consumption during the last 3–6 months [98].

Параметр / Parameter	Доза алкоголя, вызывающая изменение параметра / The alcohol dose causing the parameter change	Время обнаружения / Detection Time	Уровни порогового значения / cutoff level	Чувствительность / Sensitivity	Специфичность / Specificity	Клиническое использование / clinical application	Ссылки / References
УДТ / CDT	>60 г/день в течение минимум 2 недель / >60 g/day for at least 2 weeks	2–3 недели / 2–3 weeks	1.7–2.6%	21–90%	50–100%	Контроль воздержания от потребления алкоголя, выявление хронического злоупотребления алкоголем. Диагностическая значимость теста низкая при контроле воздержания от потребления алкоголя при заболеваниях печени. / Control of abstinence from alcohol consumption, detection of chronic alcohol abuse. The diagnostic significance of the test is low when controlling abstinence from alcohol consumption in liver diseases.	42, 120
ЭГ в моче / EtG in urine	Единый факт потребления алкоголя / A single fact of alcohol consumption	3 дня / 3 days	100–500 нг/мл / ng/ml	76–89%	93–99%	Контроль воздержания от потребления алкоголя. Заболевания почек увеличивают время обнаружения метаболита. / Control of abstinence from alcohol consumption. Kidney diseases increase the detection time of the metabolite.	71, 72, 73, 121
ЭГ в волосах / EtG in hair	>60 г/день в течение нескольких месяцев / >60 g/day for several months	Месяцы* / Months*	<5 пг/мг – воздержание от потребления; >30 пг/мг – хроническое чрезмерное потребление / <5 pg/mg – abstinence from consumption; >30 pg/mg – chronic excessive consumption	81–100%	83–98%	Контроль воздержания от потребления алкоголя, выявление хронического злоупотребления алкоголем. Воздействие косметических средств может привести к ложноотрицательным результатам. / Control of abstinence from alcohol consumption, detection of chronic alcohol abuse. Exposure to cosmetics can lead to false negative results.	97, 122, 123
ЭС в моче / EtS in urine	Единый факт потребления алкоголя / A single fact of alcohol consumption	3 дня	25–50 нг/мл	82%	86%	Контроль воздержания от потребления алкоголя. Заболевания почек увеличивают время обнаружения метаболита. Дополнительный тест к ETG.	71, 72, 73, 121
ФЭ / Peth	Единый факт потребления алкоголя / A single fact of alcohol consumption	2–3 недели / 2–3 weeks	20 нг/мл / ng/ml	97–100%	66–96%	Контроль воздержания от потребления алкоголя. / Control of abstinence from alcohol consumption. determining the type of alcohol consumption	124, 125

Средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV)

Увеличение показателя MCV может свидетельствовать о злоупотреблении алкоголя: употребление более 60г этанола в день вызывает увеличение MCV. Это связано как с токсичным действием самого этанола, так и его метаболита ацetalдегида [35]. При воздержании содержание MCV нормализуется через 2–4 месяца [5]. Данный показатель неспецифи-

чен и может изменяться при других патологических состояниях: дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, гипотиреоз, неалкогольное поражение печени, ретикулоцитоз, моноклональная гаммапатия, дисплазия костного мозга, острый лейкоз, апластическая анемия, анорексия, применение некоторых лекарственных средств [36, 37, 38, 39, 40].

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 грамм 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 [41].

УДТ был первым одобрен FDA в качестве биомаркера алкоголя в США в 2001г [42]. 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 [43].

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 [44].

По результатам исследования Bergström J. P., Helander A., 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% [45].

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 [46, 47, 48], но для окончательных выводов необходимо проведение дополнительных исследований.

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 UDP-глюкуронозилтрансфераз (UGT), а образование

Существуют данные, что на увеличение уровня УДТ могут влиять факторы, увеличивающие 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 [49, 50].

Тест неприменим в случае подозрения на врожденные нарушения гликозилирования, галактоземии, врожденном нарушении толерантности к фруктозе, редких генетических вариациях [51].

На результаты анализа также могут повлиять условия хранения образцов. Исследование Veronesi A. et al. демонстрирует возможность хранения плазмы крови для анализа на УДТ в течение двух лет при температуре –20°C [52].

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, 54, 55].

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 [56].

Другим направлением клинического использования УДТ является выявление пренатального воздействия алкоголя с целью минимизации неблагоприятных исходов у беременных женщин из группы риска [57].

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 [58, 59], а также для выявления этиологии (алкогольная/неалкогольная) панкреатита [60, 61, 62] и заболеваний сердечно-сосудистой системы [63, 64, 65], что может повлиять на формирование оптимальной стратегии лечения и последующее наблюдение пациентов.

ЭС происходит путем сульфатной конъюгации с участием ферментов сульфотрансфераз [66]. 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 [66].

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) [67]. Однако время детектирования может увеличиваться до 3–5 дней при избыточном употреблении [67, 68].

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 [69]. В Германии утвержден уровень порогового значения 100 нг/мл для ЭГ в моче для мониторинга воздержания от алкоголя при восстановлении водительских прав [70].

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% [71]. 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 3х дней [72].

Для ЭС в моче был предложен уровень порогового значения в 25–50 нг/мл. Данный уровень позволяет выявлять потребление алкоголя в течение последних 24 часов [72, 73].

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 [72, 74].

К ложноположительным результатам может привести использование ополаскивателей для рта, антисептиков для рук [75], употребление в больших количествах безалкогольного пива (2,5л) или вина (750 мл), фруктовых соков, спелых фруктов, а также использование хлоралгидрата [76, 77, 78].

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 [79, 80]. 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 [81].

ЭГ и ЭС в моче широко используются в качестве маркеров недавнего (3–5 дней) употребления алкоголя [82]. При этом одновременный анализ этих маркеров позволяет снизить риск ложноотрицательного результата вследствие высокой стабильности ЭС в биологических образцах [79].

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 [83].

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 [84, 85, 86].

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 [87–90].

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 [91–94].

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 [95].

Этот маркер образуется в результате реакции этанола с жирными кислотами, триглицеридами, липопротеинами и фосфолипидами под действием фермента FААЕЕ-синтазы (синтазы этиловых эфиров жирных кислот) (цитозольной и микросомальной) 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 для подтверждения [96].

Эти метаболиты стабильно накапливаются в волосах, в результате чего анализ волос позволяет диагностировать потребление алкоголя в течение длительного времени [99].

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) [98].

При анализе волос основным маркером потребления алкоголя является ЭГ, а ЭЭЖК используются в качестве дополнительного теста [97, 98].

Фосфатидилэтанол

ФЭ представляет собой группу аномальных фосфолипидов, которые образуются в присутствии этанола, фосфатидилхлоина и фосфолипазы D [101]. 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 [102]. 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 [103]. Значения маркера нормализуются после 15 дней абстиненции [104].

Систематический обзор и статистический анализ показали, что ФЭ является надежным прямым биомаркером потребления алкоголя с высокой чувствительностью и специфичностью [105]. Анализ ФЭ в крови превосходит УДТ и ГГТ по чувствительности, имеет более тесную корреляцию с методом анкетирования [106].

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% [106].

Заключение

Клиническое применение маркеров алкогольной интоксикации перспективно с точки зрения оценки фактического потребления алкоголя пациентом. Эти знания необходимы не только для контроля воздержания пациента от потребления алкоголя в процессе лечения, но и для диагностики этиологии заболевания, что влияет на выбор дальнейшей стратегии ведения пациента. При этом отмечено, что информирование пациента о возможности такого контроля повышает его мотивацию в отказе от потребления алкоголя [125].

Рутинно определяемые печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, ГГТ) могут использоваться для определения алкогольного поражения печени, однако данные параметры обладают низкой специфичностью [5].

Наиболее изученными биомаркерами алкоголя являются ЭГ и ЭС в моче, ФЭ, а также ЭГ в волосах. При этом ЭГ в волосах позволяет ретроспективно

В последние годы были разработаны специфические и чувствительные методы определения обоих маркеров алкоголя в волосах [99]. Анализ ЭГ и ЭЭЖК в волосах приобретает все большее практическое значение для выявления хронического чрезмерного потребления алкоголя, а также для оценки абстиненции [100].

Устанавливая соответствующие пороговые значения возможно определение различных уровней потребления алкоголя, от небольшого эпизодического потребления до хронического злоупотребления [45, 107].

Пороговые значения ФЭ не стандартизированы. В Швеции пороговые значения определены как 0.7 мкмоль/л (492 нг/мл) для лиц, употребляющих 50 г алкоголя в день и более и 0.2 мкмоль/день (140 нг/мл) для выявления лиц, употребляющих 40 г/день и менее [102].

Этот маркер не подвержен влиянию каких-либо заболеваний печени, что может быть использовано при наблюдении пациентов с патологией печени [108, 109].

ФЭ стал широко использоваться в качестве биомаркера потребления алкоголя, при этом данный биомаркер позволяет определить как характер употребления алкоголя, так и периоды воздержания [110].

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 [111, 112], людей, находящихся на реабилитации [113], беременных женщин и новорожденных [114, 115], ВИЧ инфицированных [116], у людей до и после желудочного шунтирования [117], пациентов отделения интенсивной терапии [118], а также у водителей при медицинском освидетельствовании [119].

оценить характер потребления алкоголя в течение последних месяцев. ЭГ в волосах также позволяет надежно различить воздержание от потребления или низкое потребление алкоголя от социального или хронического чрезмерного потребления алкоголя [5, 98].

ЭГ в моче и волосах, ЭС в моче и ФЭ являются предпочтительными биомаркерами потребления алкоголя при заболеваниях печени, так как данное патологическое состояние не влияет на их диагностические характеристики [126].

Для комплексной оценки характера потребления алкоголя рекомендуется сочетание различных биомаркеров и биологических матриц, поскольку они различаются по патомеханизму. Результаты содержания биомаркеров алкоголя следует интерпретировать только в контексте всех соответствующих факторов, включая клиническую картину, историю болезни, психическое и физическое состояние здоровья пациента [95].

Литература | References

- GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in *Lancet*. 2018 Sep 29;392(10153):1116] [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190): e44]. *Lancet*. 2018;392(10152):1015–1035. doi:10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization, 2019.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154–181. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.018
- Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S., Sivolap Yu. P., Lunkov V. D., Zharkova M. S., Maslennikov R. V. 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., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Сиволап Ю. П., Луньков В. Д., Жаркова М. С., Маслеников Р. В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20–40. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
- Jastrzębska I, Zwolak A, Szczyrek M, Wawryniuk A, Skrzydło-Radomańska B, Daniluk J. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(2):78–89. doi:10.5114/pg.2016.60252
- Saunders J.B., Aasland O. G., Babor T.F., de la Fuente J.R., Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption – II. *Addiction*. 1993;88(6):791–804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
- Bradley K.A., Bush K.R., McDonell M.B., Malone T., Fihn S.D.; Ambulatory Care Quality Improvement Project. Screening for problem drinking: Comparison of CAGE and AUDIT. *J Gen Intern Med*. 1998;13(6):379–388. doi:10.1046/j.1525-1497.1998.00118.x.
- McNeely J., Strauss S.M., Wright S., et al. Test-retest reliability of a self-administered Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in primary care patients. *J Subst Abuse Treat*. 2014;47(1):93–101. doi:10.1016/j.jsat.2014.01.007.
- Steinbauer J.R., Cantor S.B., Holzer C.E. 3rd, Volk R.J. Ethnic and sex bias in primary care screening tests for alcohol use disorders. *Ann Intern Med*. 1998;129(5):353–362. doi:10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00002.
- Baggio S., Trächsel B., Rousson V., et al. Identifying an accurate self-reported screening tool for alcohol use disorder: evidence from a Swiss, male population-based assessment. *Addiction*. 2020;115(3):426–436. doi:10.1111/add.14864.
- Lange S., Shield K., Monteiro M., Rehm J. Facilitating Screening and Brief Interventions in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis of the AUDIT as an Indicator of Alcohol Use Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(10):2028–2037. doi:10.1111/acer.14171.
- Barinskaya T. O., et al. Kinetics of ethanol in biological media. *Forensic medicine*. 2006;49(1): 27–32. (in Russ.)
Баринская Т. О., и соавт. Кинетика этанола в биологических средах. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2006;49(1): 27–32.
- Peterson Karen. Biomarkers for alcohol use and abuse: a summary. *Alcohol Research & Health*. 2004;28(1): 30.
- Woźniak M.K., Wiergowski M., Namieśnik J., Biziuk M. Biomarkers of Alcohol Consumption in Body Fluids – Possibilities and Limitations of Application in Toxicological Analysis. *Curr Med Chem*. 2019;26(1):177–196. doi:10.2174/0929867324666171005111911.
- Stauffer K., Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):3725–3734. doi:10.3748/wjg.v22.i14.3725.
- Pratt D.S., Kaplan M. M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266–1271. doi:10.1056/NEJM200004273421707.
- Bianchi Vincenza, Alessia Raspagni, and Carlo Arfini. Emerging biomarkers of alcohol consumption: Clinical and forensic application. *The Open Toxicology Journal*. 2013; 6(Suppl 1, M4): 27–33.
- Wurst F.M., Alling C., Aradottir S., et al. Emerging biomarkers: new directions and clinical applications. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(3):465–473. doi:10.1097/01.alc.0000156082.08248.ab.
- Sillanaukee P., Massot N., Jousilahti P., et al. Dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population. *Am J Epidemiol*. 2000;152(8):747–751. doi:10.1093/aje/152.8.747.
- Devgun M.S., Dunbar J. A., Hagart J., Martin B. T., Ogston S. A. Effects of acute and varying amounts of alcohol consumption on alkaline phosphatase, aspartate transaminase, and gamma-glutamyltransferase. *Alcohol Clin Exp Res*. 1985;9(3):235–237. doi:10.1111/j.1530-0277.1985.tb05742.x.
- Dong M.H., Bettencourt R., Brenner D. A., Barrett-Connor E., Loomba R. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):285–90.e1. doi:10.1016/j.cgh.2011.10.014.
- England K., Thorne C., Pembrey L., Tovo P. A., Newell M. L. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):71–77. doi:10.1097/MPG.0b013e31818fc63b.
- Kunutsor S. K. Gamma-glutamyltransferase-friend or foe within? *Liver Int*. 2016;36(12):1723–1734. doi:10.1111/liv.13221.
- Alatalo P.I., Koivisto H. M., Hietala J. P., Puukka K. S., Bloigu R., Niemelä O. J. Effect of moderate alcohol consumption on liver enzymes increases with increasing body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):1097–1103. doi:10.1093/ajcn/88.4.1097.
- 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. *Ann Clin Biochem*. 1996;33 (Pt 6):530–535. doi:10.1177/000456329603300607.
- Ikeda M., Maki T., Yin G., et al. Relation of coffee consumption and serum liver enzymes in Japanese men and women with reference to effect modification of al-

- cohol use and body mass index. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70(3):171–179. doi:10.3109/00365511003650165.
27. Klatzky A.L., Morton C., Udaltsova N., Friedman G.D. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*. 2006;166(11):1190–1195. doi:10.1001/archinte.166.11.1190.
 28. Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S., Gretch D.R., Koff R.S., Seeff L.B. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem*. 2000;46(12):2050–2068. doi:10.1093/clinchem/46.12.2050.
 29. Purkins L., Love E.R., Eve M.D., et al. The influence of diet upon liver function tests and serum lipids in healthy male volunteers resident in a Phase I unit. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(2):199–208. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01969.x
 30. Urso, C., S. Brucculeri, and G. Caimi. Marked elevation of transaminases and pancreatic enzymes in severe malnourished male with eating disorder. *Clin Ter*. 2013;164(5): e387–e391. doi:10.7417/CT.2013.1619.
 31. Lofthus D.M., Stevens S.R., Armstrong P.W., Granger C.B., Mahaffey K.W. Pattern of liver enzyme elevations in acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2012;23(1):22–30. doi:10.1097/MCA.0b013e32834e4ef1
 32. Krier M., Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis*. 2009;13(2):167–177. doi:10.1016/j.cld.2009.02.001.
 33. Bayraktar M., Van Thiel D.H. Abnormalities in measures of liver function and injury in thyroid disorders. *Hepatogastroenterology*. 1997;44(18):1614–1618.
 34. Mahjoub F., Fereiduni R., Jahanzad I., Farahmand F., Monajemzadeh M., Najafi M. Atomic Absorption Spectrometry in Wilson's Disease and Its Comparison with Other Laboratory Tests and Paraclinical Findings. *Iran J Pediatr*. 2012;22(1):52–56.
 35. Eriksson C.J. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(5 Suppl ISBRA):15S–32S. doi:10.1097/00000374-200105051-00005.
 36. Clemens M.R., Kessler W., Schied H.W., Schupmann A., Waller H.D. Plasma and red cell lipids in alcoholics with macrocytosis. *Clin Chim Acta*. 1986;156(3):321–328. doi:10.1016/0009-8981(86)90075-6
 37. Keenan W.F. Jr. Macrocytosis as an indicator of human disease. *J Am Board Fam Pract*. 1989;2(4):252–256. PMID: 2801193.
 38. Horstman A.L., Serck S.L., Go R.S. Macrocytosis associated with monoclonal gammopathy. *Eur J Haematol*. 2005;75(2):146–149. doi:10.1111/j.1600-0609.2005.00441.x.
 39. Younes M., Dagher G.A., Dulanto J.V., Njeim M., Kuriakose P. Unexplained macrocytosis. *South Med J*. 2013;106(2):121–125. doi:10.1097/SMJ.0b013e3182824cdf.
 40. Aslinia F., Mazza J.J., Yale S.H. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis [published correction appears in Clin Med Res. 2006 Dec;4(4):342]. *Clin Med Res*. 2006;4(3):236–241. doi:10.3121/cmr.4.3.236.
 41. Tarasova, O.I., et al. Modern laboratory markers of alcohol consumption. *Clinical pharmacology and therapy*. 2007;16(1):10–15.
Тарасова, О.И., и соавт. «Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя.» Клиническая фармакология и терапия. 2007;16(1): 10–15.
 42. Fleming M., Mundt M. Carbohydrate-deficient transferrin: validity of a new alcohol biomarker in a sample of patients with diabetes and hypertension. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(4):247–255. doi:10.3122/jabfm.17.4.247.
 43. Niemelä O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(2):166. Published 2016 Jan 27. doi:10.3390/ijerph13020166.
 44. Schellenberg F., Wielders J.P. Evaluation of capillary electrophoresis assay for CDT on SEBIA's Capillarys System: intra and inter laboratory precision, reference interval and cut-off. *Clin Chim Acta*. 2010;411(23–24):1888–1893. doi:10.1016/j.cca.2010.07.015.
 45. Schröck A., Thierauf A., Wurst F.M., Thon N., Weinmann W. Progress in monitoring alcohol consumption and alcohol abuse by phosphatidylethanol. *Bioanalysis*. 2014;6(17):2285–2294. doi:10.4155/bio.14.195.
 46. 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. *Clin Chim Acta*. 2008;388(1–2):59–67. doi:10.1016/j.cca.2007.10.011.
 47. 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 Alcohol*. 2008;43(4):436–441. doi:10.1093/alcac/agn017.
 48. Bergström J.P., Helander A. HPLC evaluation of clinical and pharmacological factors reported to cause false-positive carbohydrate-deficient transferrin (CDT) levels. *Clin Chim Acta*. 2008;389(1–2):164–166. doi:10.1016/j.cca.2007.11.020.
 49. Fleming M.F., Anton R.F., Spies C.D. A review of genetic, biological, pharmacological, and clinical factors that affect carbohydrate-deficient transferrin levels. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(9):1347–1355. doi:10.1097/01.alc.0000139815.89794.be.
 50. Reif A., Fallgatter A.J., Schmidtke A. Carbohydrate-deficient transferrin parallels disease severity in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2005;137(1–2):143–146. doi:10.1016/j.psychres.2004.04.016.
 51. Anttila P., Järvi K., Latvala J., Blake J.E., Niemelä O. Diagnostic characteristics of different carbohydrate-deficient transferrin methods in the detection of problem drinking: effects of liver disease and alcohol consumption. *Alcohol Alcohol*. 2003;38(5):415–420. doi:10.1093/alcac/agg102.
 52. Veronesi A., Rota C., Carone C., Trenti T., Cariani E. Long-term stability of serum samples positive for carbohydrate deficient transferrin (CDT) routinely stored at –20 °C. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Oct 1;54(10): e285–7. doi: 10.1515/cclm-2016-0074. PMID: 26974144.
 53. De Iuliis V., Gelormini R., Flacco M., 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 Mar;3(1):7–12. doi: 10.1007/s40801-015-0053-2. PMID: 27747801; PMCID: PMC4819473.
 54. Karagülle D., Heberlein A., Wilhelm J., Frieling H., Kornhuber J., Bleich S., Hillemacher T. Biological markers for alcohol withdrawal seizures: a retrospective analysis. *Eur Addict Res*. 2012;18(3):97–102. doi: 10.1159/000335273. Epub 2012 Jan 24. PMID: 22286945.
 55. Larkman N. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: Can biological markers predict alcohol withdrawal syndrome? *Emerg Med J*. 2013 Jun;30(6):512–3. doi: 10.1136/emered-2013-202697.1. PMID: 23673783.

56. Pirro V., Valente V., Oliveri P., De Bernardis A., Salomone A., Vincenti M. Chemometric evaluation of nine alcohol biomarkers in a large population of clinically-classified subjects: pre-eminence of ethyl glucuronide concentration in hair for confirmatory classification. *Anal Bioanal Chem.* 2011 Oct;401(7):2153–64. doi: 10.1007/s00216-011-5314-7. Epub 2011 Sep 4. PMID: 21901464.
57. Howlett H, Abernethy S, Brown NW, Rankin J, Gray WK. How strong is the evidence for using blood biomarkers alone to screen for alcohol consumption during pregnancy? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Jun;213:45–52. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.005. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28426943.
58. Allen JP, Wurst FM, Thon N, Litten RZ. Assessing the drinking status of liver transplant patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl.* 2013 Apr;19(4):369–76. doi: 10.1002/lt.23596. Epub 2013 Mar 17. PMID: 23281299.
59. Kollmann D, Rasoul-Rockenschaub S, Steiner I, Freundorfer E, Györi GP, Silberhumer G, Soliman T, Berlakovich GA. 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. *Transpl Int.* 2016 May;29(5):559–67. doi: 10.1111/tri.12756. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26865285.
60. DiMagno MJ, DiMagno EP. New advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007 Sep;23(5):494–501. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282ba566d. PMID: 17762554; PMCID: PMC3474362.
61. Lang MB, Segersvärd R, Grundsten M, Segerdahl M, Arnelo U, Permert J, Franck J, Löhr M, Tsai JA. Management of alcohol use disorders in patients with chronic pancreatitis. *JOP.* 2012 Nov 10;13(6):654–9. doi: 10.6092/1590-8577/1037. PMID: 23183394.
62. Vujasinovic M, Makuc J, Tepes B, Marolt A, Kikec Z, Robac N. Impact of a clinical pathway on treatment outcome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 14;21(30):9150–5. doi: 10.3748/wjg.v21.i30.9150. PMID: 26290642; PMCID: PMC4533047.
63. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz.* 2016 Sep;41(6):484–93. doi: 10.1007/s00059-016-4469-6. PMID: 27582365; PMCID: PMC5013142.
64. Zatu MC, van Rooyen JM, Loots du T, Greeff M, Schutte AE. A comparison of the cardiometabolic profile of black South Africans with suspected non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and excessive alcohol use. *Alcohol.* 2015 Mar;49(2):165–72. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.11.002. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25543202.
65. Baros AM, Wright TM, Latham PK, Miller PM, Anton RF. Alcohol consumption, %CDT, GGT and blood pressure change during alcohol treatment. *Alcohol Alcohol.* 2008 Mar-Apr;43(2):192–7. doi: 10.1093/alcalc/agn156. Epub 2007 Nov 25. PMID: 18039674.
66. Ingall GB. Alcohol biomarkers. *Clin Lab Med.* 2012 Sep;32(3):391–406. doi: 10.1016/j.cll.2012.06.003. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22939298.
67. Høiseth G, Bernard JP, Karinen R, Johnsen L, Helander A, Christophersen AS, Mørland J. A pharmacokinetic study of ethyl glucuronide in blood and urine: applications to forensic toxicology. *Forensic Sci Int.* 2007 Oct 25;172(2–3):119–24. doi: 10.1016/j.forsciint.2007.01.005. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17306943.
68. Tavakoli HR, Hull M, Michael Okasinski L. Review of current clinical biomarkers for the detection of alcohol dependence. *Innov Clin Neurosci.* 2011 Mar;8(3):26–33. PMID: 21487543; PMCID: PMC3074194.
69. Helander A, Böttcher M, Fehr C, Dahmen N, Beck O. Detection times for urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in heavy drinkers during alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol.* 2009 Jan-Feb;44(1):55–61. doi: 10.1093/alcalc/agn084. Epub 2008 Oct 29. PMID: 18971292.
70. Albermann ME, 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. *J Chromatogr Sci.* 2012 Jan;50(1):51–6. doi: 10.1093/chromsci/bmr012. PMID: 22291056; PMCID: PMC3252119.
71. Stauffer K, Andresen H, Vettorazzi E, Tobias N, Nashan B, Sterneck M. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology.* 2011 Nov;54(5):1640–9. doi: 10.1002/hep.24596. PMID: 21809364.
72. Stewart SH, Koch DG, Burgess DM, Willner IR, Reuben A. Sensitivity and specificity of urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in liver disease patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013 Jan;37(1):150–5. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01855.x. Epub 2012 Jun 22. PMID: 22725265; PMCID: PMC3459172.
73. Albermann ME, Musshoff F, Doberentz E, Heese P, Banger M, Madea B. 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. *Int J Legal Med.* 2012 Sep;126(5):757–64. doi: 10.1007/s00414-012-0725-3. Epub 2012 Jun 30. PMID: 22752748.
74. Wurst FM, Wiesbeck GA, Metzger JW, Weinmann W. On sensitivity, specificity, and the influence of various parameters on ethyl glucuronide levels in urine – results from the WHO/ISBRA study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 Aug;28(8):1220–8. doi: 10.1097/01.alc.0000134230.21414.11. PMID: 15318121.
75. Arndt T, Grüner J, Schröfel S, Stemmerich K. False-positive ethyl glucuronide immunoassay screening caused by a propyl alcohol-based hand sanitizer. *Forensic Sci Int.* 2012 Nov 30;223(1–3):359–63. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.10.024. Epub 2012 Nov 5. PMID: 23137849.
76. Thierauf A, Halter CC, Rana S, Auwaerter V, Wohlfarth A, Wurst FM, Weinmann W. Urine tested positive for ethyl glucuronide after trace amounts of ethanol. *Addiction.* 2009 Dec;104(12):2007–12. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02722.x. PMID: 19922567.
77. Musshoff F, Albermann E, Madea B. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in urine after consumption of various beverages and foods – misleading results? *Int J Legal Med.* 2010 Nov;124(6):623–30. doi: 10.1007/s00414-010-0511-z. Epub 2010 Sep 14. PMID: 20838803.
78. Arndt T, Gierten B, Güssregen B, Werle A, Grüner J. False-positive ethyl glucuronide immunoassay screening associated with chloral hydrate medication as confirmed by LC–MS/MS and self-medication. *Forensic Sci Int.* 2009 Jan 30;184(1–3):e27–9. doi: 10.1016/j.forsciint.2008.10.022. Epub 2008 Dec 11. PMID: 19084359.
79. 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. *Clin Chem.* 2005 Sep;51(9):1728–30. doi: 10.1373/clinchem.2005.051565. PMID: 16120954.
80. Baranowski S, Serr A, Thierauf A, Weinmann W, Grosse Perdekamp M, Wurst FM, Halter CC. In vitro study of bacterial degradation of ethyl glucuronide and ethyl sulphate. *Int J Legal Med.* 2008 Sep;122(5):389–93. doi:

- 10.1007/s00414-008-0229-3. Epub 2008 Jun 24. PMID: 18574590.
81. Goll M, Schmitt G, Ganssmann B, Aderjan RE. Excretion profiles of ethyl glucuronide in human urine after internal dilution. *J Anal Toxicol.* 2002 Jul-Aug;26(5):262–6. doi: 10.1093/jat/26.5.262. PMID: 12166812.
 82. Nanau RM, Neuman MG. Biomolecules and Biomarkers Used in Diagnosis of Alcohol Drinking and in Monitoring Therapeutic Interventions. *Biomolecules.* 2015 Jun 29;5(3):1339–85. doi: 10.3390/biom5031339. PMID: 26131978; PMCID: PMC4598755.
 83. Crunelle CL, Yegles M, Nuijs ALNV, Covaci A, De Doncker M, Maudens KE, Sabbe B, Dom G, Lambert WE, Michielsen P, Neels H. Hair ethyl glucuronide levels as a marker for alcohol use and abuse: a review of the current state of the art. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Jan 1;134:1–11. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.10.008. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24239414.
 84. Dahl H, Voltaire Carlsson A, Hillgren K, Helander A. Urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate testing for detection of recent drinking in an outpatient treatment program for alcohol and drug dependence. *Alcohol Alcohol.* 2011 May-Jun;46(3):278–82. doi: 10.1093/alcac/agr009. Epub 2011 Feb 20. PMID: 21339184.
 85. Morini L, Marchei E, Vagnarelli F, Garcia Algar O, Groppi A, Mastrobattista L, Pichini S. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in meconium and hair-potential biomarkers of intrauterine exposure to ethanol. *Forensic Sci Int.* 2010 Mar 20;196(1–3):74–7. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.12.035. Epub 2010 Jan 8. PMID: 20060246.
 86. Vollmar J, Stern F, Lackner K, Mildenerberger P, Greifhiger G, Mittler J, Darstein F, Foerster F, Grimm D, Marquardt JU, Schattenberg J, Woerns MA, Lang H, Galle PR, Zimmermann T. Urinary ethyl glucuronide (uEtG) as a marker for alcohol consumption in liver transplant candidates: a real-world cohort. *Z Gastroenterol.* 2020 Jan;58(1):30–38. English. doi: 10.1055/a-1008-9736. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31931538.
 87. Hegstad S, Helland A, Hagemann C, Michelsen L, Spigset O. EtG/EtS in Urine from sexual assault victims determined by UPLC–MS–MS. *J Anal Toxicol.* 2013 May;37(4):227–32. doi: 10.1093/jat/bkt008. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23467259.
 88. 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).
 89. Wagner, Thomas, et al. “Assessment of personal resources for safe driving-The principles of medical psychological assessment in Germany.” Schriftenreihe Fahreignung (2014).
 90. Marques PR, Tippetts AS, 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 Inj Prev.* 2014;15(4):361–9. doi: 10.1080/15389588.2013.824569. PMID: 24471360.
 91. Rainio J, Ahola S, Kangastupa P, Kultti J, Tuomi H, Karhunen PJ, Helander A, Niemelä O. Comparison of ethyl glucuronide and carbohydrate-deficient transferrin in different body fluids for post-mortem identification of alcohol use. *Alcohol Alcohol.* 2014 Jan-Feb;49(1):55–9. doi: 10.1093/alcac/agt159. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24154730.
 92. 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. *Ann Ist Super Sanita.* 2015;51(1):19–27. doi: 10.4415/ANN_15_01_05. PMID: 25857380.
 93. Liu Y, Zhang X, Li J, Huang Z, Lin Z, Wang J, Zhang C, Rao Y. Stability of Ethyl Glucuronide, Ethyl Sulfate, Phosphatidylethanol and Fatty Acid Ethyl Esters in Postmortem Human Blood. *J Anal Toxicol.* 2018 Jun 1;42(5):346–352. doi: 10.1093/jat/bky010. PMID: 29425299.
 94. Eroshchenko NN, Barsegyan SS, Kiryushin AN, Tuaeve NO, Nosyrev AE, Salomatin VE. Razrabotka i validatsiia metodiki opredeleniia étilgliukuronida i étilsul’fata kak markerov prizhiznennogo upotrebleniia étilovogo spirta [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]. *Sud Med Ekspert.* 2018;61(4):42–47. Russian. doi: 10.17116/sudmed201861442. PMID: 30168529.
 95. Andresen-Streichert H, Müller A, Glahn A, Skopp G, Sterneck M. Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 May 4;115(18):309–315. doi: 10.3238/arztebl.2018.0309. PMID: 29807559; PMCID: PMC5987059.
 96. Pragst F, Suesse S, Salomone A, Vincenti M, Cirimele V, Hazon J, Tsanaclis L, Kingston R, Sporkert F, Baumgartner MR. Commentary on current changes of the SoHT 2016 consensus on alcohol markers in hair and further background information. *Forensic Sci Int.* 2017 Sep;278:326–333. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.07.023. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28802209.
 97. Albermann ME, Musshoff F, Madea B. Comparison of ethyl glucuronide (EtG) and fatty acid ethyl esters (FAEEs) concentrations in hair for testing abstinence. *Anal Bioanal Chem.* 2011 Apr;400(1):175–81. doi: 10.1007/s00216-010-4443-8. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21127843.
 98. 2019 Consensus for the use of alcohol markers in hair for supporting the assessment of abstinence and chronic alcohol consumption. https://www.soht.org/images/pdf/Revision_2019_Alcoholmarkers.pdf.
 99. Oppolzer D, Barroso M, Passarinha L, Gallardo E. Determination of ethyl glucuronide and fatty acid ethyl esters in hair samples. *Biomed Chromatogr.* 2017 Apr;31(4). doi: 10.1002/bmc.3858. Epub 2016 Nov 6. PMID: 27696467.
 100. 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 Sci Int.* 2015 Apr;249:1–5. doi: 10.1016/j.forsciint.2014.11.020. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25549888.
 101. Gustavsson L, Alling C. Formation of phosphatidylethanol in rat brain by phospholipase D. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987 Feb 13;142(3):958–63. doi: 10.1016/0006-291x(87)91507-5. PMID: 3827907.
 102. Helander A, Zheng Y. Molecular species of the alcohol biomarker phosphatidylethanol in human blood measured by LC–MS. *Clin Chem.* 2009 Jul;55(7):1395–405. doi: 10.1373/clinchem.2008.120923. Epub 2009 May 7. PMID: 19423735.
 103. Simon TW. Providing context for phosphatidylethanol as a biomarker of alcohol consumption with a pharmacokinetic model. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018 Apr;94:163–171. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.01.029. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29408287.
 104. Litten RZ, Bradley AM, Moss HB. Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010 Jun;34(6):955–67. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01170.x. Epub 2010 Apr 5. PMID: 20374219.

105. Viel G, Boscolo-Berto R, Cecchetto G, Fais P, Nalesso A, Ferrara SD. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2012 Nov 13;13(11):14788–812. doi: 10.3390/ijms131114788. PMID: 23203094; PMCID: PMC3509610.
106. Walther L, de Bejczy A, Löf E, Hansson T, Andersson A, Guterstam J, Hammarberg A, Asanovska G, Franck J, Söderpalm B, Isaksson A. Phosphatidylethanol is superior to carbohydrate-deficient transferrin and γ -glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Nov;39(11):2200–8. doi: 10.1111/acer.12883. PMID: 26503066.
107. Schröck A, Wurst FM, Thon N, Weinmann W. Assessing phosphatidylethanol (PEth) levels reflecting different drinking habits in comparison to the alcohol use disorders identification test – C (AUDIT-C). *Drug Alcohol Depend*. 2017 Sep 1;178:80–86. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.04.026. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28645063.
108. Aradottir S, Asanovska G, Gjerss S, Hansson P, Alling C. PHosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 2006 Jul-Aug;41(4):431–7. doi: 10.1093/alcalc/agl027. Epub 2006 Apr 19. PMID: 16624837.
109. Hartmann S, Aradottir S, Graf M, Wiesbeck G, Lesch O, Ramskogler K, Wolfersdorf M, Alling C, Wurst FM. Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker: comparison with gamma-glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin. *Addict Biol*. 2007 Mar;12(1):81–4. doi: 10.1111/j.1369–1600.2006.00040.x. PMID: 17407500.
110. Kummer N, Ingels AS, Wille SM, Hanak C, Verbanck P, Lambert WE, Samyn N, Stove CP. 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. *Anal Bioanal Chem*. 2016 Jan;408(3):825–38. doi: 10.1007/s00216–015–9169–1. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26597914.
111. Stewart, Scott H. “Phosphatidylethanol and Alcohol Use in Liver Disease Patients.” *Biomarkers in Liver Disease* (2017): 527.
112. Fleming MF, Smith MJ, Oslakovic E, Lucey MR, Vue JX, Al-Saden P, Levitsky J. Phosphatidylethanol Detects Moderate-to-Heavy Alcohol Use in Liver Transplant Recipients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Apr;41(4):857–862. doi: 10.1111/acer.13353. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28196282; PMCID: PMC5417070.
113. Helander A, Péter O, Zheng Y. Monitoring of the alcohol biomarkers PEth, CDT and EtG/EtS in an outpatient treatment setting. *Alcohol Alcohol*. 2012 Sep-Oct;47(5):552–7. doi: 10.1093/alcalc/ags065. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22691387.
114. Bracero LA, Maxwell S, Nyanin A, Seybold DJ, White A, Broce M. Improving screening for alcohol consumption during pregnancy with phosphatidylethanol. *Reprod Toxicol*. 2017 Dec;74:104–107. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.09.007. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28939493.
115. Baldwin, Aileen 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.” *The International Journal of Alcohol and Drug Research*. 4.2 (2015): 131–137. doi: 10.7895/ijadr.v4i2.209
116. Hahn JA, Dobkin LM, Mayanja B, Emenyonu NI, Kigozi IM, Shiboski S, Bangsberg DR, Gnann H, Weinmann W, Wurst FM. Phosphatidylethanol (PEth) as a biomarker of alcohol consumption in HIV-positive patients in sub-Saharan Africa. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 May;36(5):854–62. doi: 10.1111/j.1530–0277.2011.01669.x. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22150449; PMCID: PMC3310261.
117. Walther L, Brodén CM, Isaksson A, Hedenbro JL. Alcohol Consumption in Obese Patients Before and After Gastric Bypass as Assessed with the Alcohol Marker Phosphatidylethanol (PEth). *Obes Surg*. 2018 Aug;28(8):2354–2360. doi: 10.1007/s11695–018–3165–4. PMID: 29500677.
118. Afshar M, Burnham EL, Joyce C, Clark BJ, Yong M, Gaydos J, Cooper RS, Smith GS, Kovacs EJ, Lowery EM. Cut-Point Levels of Phosphatidylethanol to Identify Alcohol Misuse in a Mixed Cohort Including Critically Ill Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Oct;41(10):1745–1753. doi: 10.1111/acer.13471. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28792620; PMCID: PMC5626634.
119. Marques P, Hansson T, Isaksson A, Walther L, Jones J, Lewis D, Jones M. Detection of phosphatidylethanol (PEth) in the blood of drivers in an alcohol ignition interlock program. *Traffic Inj Prev*. 2011 Apr;12(2):136–41. doi: 10.1080/15389588.2010.544048. PMID: 21469020; PMCID: PMC3077108.
120. Stewart SH, Reuben A, Anton RF. Relationship of Abnormal Chromatographic Pattern for Carbohydrate-Deficient Transferrin with Severe Liver Disease. *Alcohol Alcohol*. 2017 Jan;52(1):24–28. doi: 10.1093/alcalc/agw069. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27998920; PMCID: PMC5169034.
121. Høiseth G, Nordal K, Pettersen E, Mørland J. Prolonged urinary detection times of EtG and EtS in patients with decreased renal function. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Jul;36(7):1148–51. doi: 10.1111/j.1530–0277.2011.01713.x. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22316172.
122. Boscolo-Berto R, Favretto D, Cecchetto G, Vincenti M, Kronstrand R, Ferrara SD, Viel G. Sensitivity and specificity of EtG in hair as a marker of chronic excessive drinking: pooled analysis of raw data and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Ther Drug Monit*. 2014 Oct;36(5):560–75. doi: 10.1097/FTD.0000000000000063. PMID: 24577122.
123. Biondi A, Freni F, Carelli C, Moretti M, Morini L. Ethyl glucuronide hair testing: A review. *Forensic Sci Int*. 2019 Jul;300:106–119. doi: 10.1016/j.forsciint.2019.05.004. Epub 2019 May 8. PMID: 31096163.
124. Stewart SH, Koch DG, Willner IR, Anton RF, Reuben A. Validation of blood phosphatidylethanol as an alcohol consumption biomarker in patients with chronic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 Jun;38(6):1706–11. doi: 10.1111/acer.12442. Epub 2014 May 21. PMID: 24848614; PMCID: PMC4409698.
125. Andresen-Streichert H, Beres Y, Weinmann W, Schröck A, Müller A, Skopp G, Pischke S, Vettorazzi E, Lohse A, Nashan B, Sterneck M. Improved detection of alcohol consumption using the novel marker phosphatidylethanol in the transplant setting: results of a prospective study. *Transpl Int*. 2017 Jun;30(6):611–620. doi: 10.1111/tri.12949. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28295675.
126. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):306–333. doi: 10.1002/hep.30866. PMID: 31314133.