

Статья поступила в редакцию 15.02.2020 г.

Шукевич Т.М., Помыткина Т.Е., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И.,
Захаров И.С., Сурина М.Н.

Кемеровская областная клиническая больница,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Цель исследования – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы патогенеза алкогольной болезни печени.

Материалы и методы. Проведен анализ 55 отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме.

Результаты. По результатам анализа научных данных обновлено представление о патогенезе алкогольной болезни печени.

Заключение. Алкогольная болезнь печени ассоциирована с ближайшими и отдаленными фатальными рисками, что делает ее актуальной проблемой. Проведенный анализ свидетельствует, что данная патология требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени; алкогольный цирроз; алкогольный стеатоз; алкогольный стеатогепатит.

Shukevich T.M., Pomytkina T.E., Moses K.B., Moses V.G., Rudaeva E.V. Elgina S.I., Zaharov I.S., Surina M.N.
Kemerovo Regional Clinical Hospital,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ALCOHOLIC LIVER DISEASE – NEW DATA ON THE EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE DISEASE

The aim of the research – to carry out an analytical review of modern sources of scientific literature, covering pathogenesis of alcoholic liver disease.

Materials and methods. The analysis of 55 domestic and foreign sources of literature on this topic.

Results. Based on the results of the analysis of scientific data, the understanding of the pathogenesis of alcoholic liver disease.

Conclusion. Alcoholic liver disease is associated with immediate and long-term fatal risks, which makes it an urgent problem. The analysis shows that this pathology requires further study.

Key words: alcoholic liver disease; alcoholic cirrhosis; alcoholic steatosis; alcoholic steatohepatitis.

Алкогольная болезнь печени (АБП) включает в себя несколько клинико-морфологических форм: алкогольный стеатоз, алкогольный стеатогепатит, прогрессирующий фиброз и алкогольный цирроз печени, которые являются стадиями единого патологического процесса, обусловленного приемом алкоголя [1]. Эпидемиология АБП точно не установлена, так как развитие этого заболевания обусловлено кратностью и дозами приема алкоголя, которые существенно разнятся в разных странах и регионах мира [2]. Тем не менее, в исследовании «Глобальное бремя болезней» был показан неуклонный рост смертности от болезней печени, в результате чего в 2010 году умерли около 1 миллиона человек, что составляет примерно 2 % от общей смертности [3]. В целом, если говорить о Европейском регионе, то 60-80 % смертей от заболеваний печени связаны с чрезмерным употреблением алкоголя [4].

Несколько крупных популяционных исследований, проведенных в последнее десятилетие, показали, что распространенность АБП может меняться как в лучшую, так и в худшую сторону в зависимости от наличия и эффективности в странах программ, направленных на борьбу с употреблением алкоголя [5]. Например, заболеваемость и смертность от цирроза печени традиционно остается высокой в Европейском регионе, однако примерно с 1980-х годов эти показатели значительно снизились во Франции, Италии, Испании, Греции и других средиземноморских странах, где начали работать антиалкогольные программы [6]. Таким образом, уровень потребления алкоголя рассматривается сегодня в качестве ведущего фактора развития АБП, а общепринятым консенсусом является факт, что злоупотребление алкоголем является глобальной общемировой проблемой, которая далека от своего решения [7].

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-46-00
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Информация для цитирования:

Шукевич Т.М., Помыткина Т.Е., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Рудаева Е.В.,
Елгина С.И., Захаров И.С., Сурина М.Н. Алкогольная болезнь печени – ключевые вопросы эпидемиологии и патогенеза заболевания // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 5-10.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10002

Употребление алкоголя существенно различается в разных странах даже в пределах одного региона, так как средний объем потребления чистого этанола зависит от множества факторов: географического расположения, культурных особенностей, социально-экономического развития страны и т.д. [8]. Среднее потребление алкоголя в мире составляет 6,2 литра чистого этанола на человека в год и мировым лидером по потреблению последние несколько десятилетий остается Европейский регион, где этот показатель составляет 10,9 литров/год. В России среднее потребление этанола в 2018 году по данным ВОЗ составило 11,7 л/год: 5,8 л/год у женщин и 18,7 л/год у мужчин [9].

Алкоголь сам по себе может быть непосредственной причиной острого отравления и смерти, и этот показатель в первую очередь зависит от социально-экономического благополучия страны. В Российской Федерации отмечается положительная тенденция к снижению смертности от случайных отравлений алкоголем с 13,4 на 100 000 населения в 2010 году до 8,4 на 100 000 населения в 2017 году [10]. Однако более значимой проблемой является общемировой рост числа заболеваний, ассоциированных с употреблением алкоголя — по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре общей смертности их доля составляет 5,9 % или в абсолютных значениях 3,3 миллиона человек ежегодно [1].

Доказано, что увеличение дозы алкоголя ведет к экспоненциальному росту корреляция заболеваемости АБП, и этот факт затрудняет поиск безопасной дозы алкоголя [11]. Еще одной проблемой поиска безопасной дозы алкоголя является трудность подсчета количества этанола в потребляемых алкогольных напитках [12]. Поскольку алкогольные напитки содержат разное количество этанола, для описания уровня содержания алкоголя введено понятие стандартной единицы алкоголя. В разных странах приняты свои критерии стандартной единицы алкоголя, которые находятся в диапазоне от 8 до 16 грамм этанола. В Европейском регионе по рекомендации

EASL (Европейской ассоциации по исследованию печени) за стандартную единицу алкоголя приняты 10 грамм этанола [13].

Для женщин риск заболеваний, ассоциированных с приемом алкоголя, связан с меньшей дозой этанола: 40 грамм чистого алкоголя в день у мужчин против 20 грамм у женщин, причем патогенез этого феномена в настоящее время точно не установлен [14]. По данным ВОЗ, тяжелое эпизодическое или регулярное употребление алкоголя (60 грамм чистого этанола и более) связано с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, онкологических заболеваний и травм [15]. Причем, в отношении риска некоторых онкологических заболеваний (рак молочной железы, рак желудка) порогового значения безопасной дозы алкоголя не существует [16].

Исследования последних лет выявили экзогенные и эндогенные факторы, которые способны потенцировать или, наоборот, замедлять развитие АБП. Например, было высказано предположение, что, по сравнению с крепким алкоголем, употребление вина связано с более низким риском развития АБП, однако это утверждение в последнее время оспаривается [16]. Метаанализ 2016 года продемонстрировал, что употребление более 4 чашек кофе в день снижает риск развития цирроза при АБП [17]. Курение более 1 пачки в день ведет к трехкратному увеличению риска развития цирроза [18]. Сочетание АБП и вирусного гепатита В и/или С также увеличивает риск неблагоприятного течения заболевания [19]. Значимым фактором риска является ожирение [20].

В последние два десятилетия были получены доказательства роли генетически обусловленных эндогенных факторов риска неблагоприятного течения АБП. Например, исследование близнецов, проведенное в популяции 15924 мужских пар, обнаружило, что конкорданс алкогольного цирроза был в три раза выше у монозиготных, чем у дизиготных близнецов [21].

Сведения об авторах:

ШУКЕВИЧ Тамара Михайловна, зав. отделением гастроэнтерологии, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: golins123@mail.ru

ПОМЫТКИНА Татьяна Евгеньевна, доктор мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaevae@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ЗАХАРОВ Игорь Сергеевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

СУРИНА Мария Николаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Еще одним генетически обусловленным фактором риска неблагоприятного течения АБП является женский пол [22] – женщины более подвержены развитию алкогольного цирроза. Это подтверждается тем, что на момент постановки диагноза АБП у женщин в печени определяются более выраженные патологические изменения, более тяжелые клинические проявления заболевания, которые развиваются на фоне меньшей дозы и времени приема алкоголя [24, 25]. Существует несколько предположений, объясняющих гендерные особенности течения АБП: синергизм эстрогенов в отношении потенцированного алкоголем оксидативного стресса, различие в характере экспрессии алкоголь-метаболизирующих ферментов, меньший процент воды в организме женщин, чем у мужчин с равной массой тела [23].

Эндогенный генетически обусловленный риск АБП был выявлен в двух исследованиях, изучавших особенности течения алкогольного цирроза и алкогольного гепатита [26]. Оба исследования подтвердили, что мутация изолейцина > метионина в положении 148 в гене PNPLA3 (p.I148M, rs738409) является общим фактором восприимчивости к повреждению печени при стеатогепатите и алкогольном циррозе. Физиологическая роль белка PNPLA3 все еще остается неясной. Считается, что он участвует в переносе жирных кислот между фосфолипидами и лизофосфолипидами и может быть мощным фактором воспаления печени [27]. Тем не менее, выявленный полиморфизм является полезным инструментом для выявления пациентов с алкогольной болезнью печени, у которых имеется высокий риск неблагоприятного течения заболевания.

Печень является наиболее чувствительным к алкоголю органом, так как в ней происходит окисление этанола с образованием токсичного метаболита – ацетальдегида (АА). АА – это высоко реактивный, токсичный и мутагенный метаболит, который может неферментативно ацетилировать SH-, NH₂-группы белков и других соединений в клетке, нарушать их функции, и поэтому является мощным

канцерогеном [28]. Именно АА отводится ведущая роль в патогенезе АБП на всех ее стадиях.

После приема алкоголь в небольших количествах метаболизируется алкогольдегидрогеназой (АДГ) слизистой оболочки желудка по механизму, известному как метаболизм первого прохода [29]. Большая часть этанола быстро всасывается слизистой оболочкой тонкого кишечника и достигает печени через систему порталных сосудов, где алкоголь частично метаболизируется, или, минуя печень, попадает в системный кровоток, что приводит к увеличению уровня алкоголя в крови в течение нескольких часов после приема [30]. Небольшие количества этанола выводятся из организма мочой или выдыхаются [31], в то время как большая часть алкоголя метаболизируется в печени [32].

Окисление этанола в печени до АА происходит при помощи двух ферментных систем.

Первой из них является алкогольдегидрогеназа – специфичный фермент, локализующийся в основном в цитозоле и митохондриях клеток печени [33]. Алкогольдегидрогеназа не является индуцируемым ферментом, поэтому ее количество в печени не увеличивается с ростом частоты и регулярности потребления алкоголя, однако активность фермента зависит от множества факторов (возраста, пола, этнической принадлежности, генетической предрасположенности) и снижается при хроническом алкоголизме [34, 35].

Второй ферментной системой является цитохром P₄₅₀-зависимая микросомальная этанолюкисляющая система (МЭОС), локализованная в мембране гладкого эндоплазматического ретикулума гепатоцитов [36]. В отличие от алкогольдегидрогеназы, МЭОС является индуцируемым ферментом и его количество может повышаться в 10-20 раз у лиц, регулярно употребляющих алкоголь [37]. Кроме основной реакции, МЭОС катализирует образование активных форм кислорода (АФК) – ключевого фактора патогенеза АБП. Термин АФК включает в себя ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси как неорганического, так и органического проис-

Information about authors:

SHUKEVICH Tamara Mikhailovna, head of the department of gastroenterology, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: golins123@mail.ru

POMYTKINA Tatyana Evgenievna, doctor of medical sciences, head of the department of outpatient therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of outpatient therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

ZAKHAROV Igor Sergeevich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

SURINA Maria Nikolaevna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

хождения [38]. Это небольшие молекулы с исключительной реактивностью благодаря наличию неспаренного электрона на внешнем электронном уровне, которые оказывают повреждающее действие путем стимуляции перекисного окисления липидов в печени и других органах. В настоящее время открыто, что функция МЭОС в печени имеет циркадные ритмы, нарушение которых, как предполагается, играет важную роль в патогенезе АБП [39].

В окислении этанола принимает участие катализа, находящаяся в пероксисомах цитоплазмы и митохондриях клеток печени, однако она имеет второстепенное значение, так как расщепляет примерно 2 % этанола, но при этом утилизирует пероксид водорода [40].

Алкогольный стеатоз является первой стадией АБП, встречается практически у всех злоупотребляющих алкоголем [41, 42]. Ключевыми звеньями патогенеза стеатоза являются повреждающее действие АА на митохондрии с сокращением окисления жирных кислот, торможение этанолом активности аденозинмонофосфаткиназы с уменьшением окисления гепатоцитами жирных кислот, повышение синтеза и накопление гепатоцитами триглицеридов, увеличение поступления жиров в печень за счет мобилизации жирных кислот из периферических жировых депо и хиломикроннов из кишечника [43]. Типичная гистологическая картина стеатоза представлена накоплением жира в гепатоцитах по макро-везикулярному или, реже, микровезикулярному типу [44].

Стеатоз может сопровождаться паренхиматозным воспалением с развитием алкогольного стеатогепатита, который является ведущим фактором формирования прогрессирующего фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [45]. Патогенез алкогольного стеатогепатита в настоящее время связывают с токсическим действием АА, который усиливает перекисное окисление липидов, повреждает белки и является триггером иммунопатологических реакций в печени [42]. Еще одним триггером иммунологического поражения гепатоцитов при алкогольном стеатогепатите является кишечная флора: прием алкоголя увеличивает проницаемость кишечника и потенцирует транслокацию эндотоксинов грамотрицательной флоры в портальный кровоток, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов и активируя рекрутирование воспалительных и мезенхимальных клеток [46]. Гистологическая картина алкогольного стеатогепатита представлена различной степенью стеатоза и типичным воспалительным инфильтратом, который наиболее выражен в центродолевой области ацинуса [47]. Воспалительный инфильтрат состоит преимущественно из полиморфно-ядерных клеток, телец

Мэллори (гиалиновые капли в цитоплазме гепатоцитов) и фиброза [48]. Частой находкой при гистологическом исследовании печени больных алкогольным стеатогепатитом является гидропическая дистрофия гепатоцитов – увеличенные в объеме клетки сдавливают синусоиды и, тем самым, формируют портальную гипертензию [45].

Исследования последних лет открыли новые факторы риска неблагоприятного течения алкогольного стеатогепатита, ведущим из которых является низкая способность печени к регенерации, встречающаяся у некоторых пациентов [49]. Изучение эксплантов у пациентов с алкогольным стеатогепатитом, которым была проведена трансплантация печени, показало, что у больных, не отвечающих на медикаментозную терапию, была снижена печеночная экспрессия цитокинов, связанных с регенерацией печени, и отсутствовала пролиферация гепатоцитов. Этот факт был подтвержден серией наблюдений, показавших, что наличие в биоптатах печени пролиферирующих гепатоцитов при алкогольном стеатогепатите связано с лучшим прогнозом [50]. Кроме того, у пациентов с алкогольным стеатогепатитом часто наблюдается массовое размножение клеток-предшественников печени, называемое «протоковой реакцией», но эти клетки не способны дифференцироваться в зрелые гепатоциты и положительно коррелируют с тяжестью заболевания и смертностью больных [51].

Ключевым поражением при АБП является прогрессирующий фиброз печени, механизм формирования которого обусловлен усилением фиброгенеза и уменьшением фибролиза. При этой стадии АБП паренхима печени замещается избытком внеклеточного матрикса, продуцируемого активированными клетками Ито и миофибробластами [52]. Патогенез прогрессирующего фиброза связан с повреждающим действием АФК на гепатоциты, клетки Купфера, звездчатые клетки и синусоидальные эндотелиальные клетки печени, которые посредством сигнальных медиаторов – интерлейкинов, интерферонов и факторов роста, стимулируют развитие фиброза и цирроза [53].

Наиболее тяжелым осложнением АБП является гепатоцеллюлярная карцинома [54], ведущим триггером развития которой в настоящее время считается АА, обладающий не только токсическим, но и мутагенным эффектом [55].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Mathurin P, Hadengue A, Bataller R. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology*. 2012; 57: 399-420.

2. Jürgen Rehm. The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health*. 2011; 34(2): 135-143.
3. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzad S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014; 12: 145.
4. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe: simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol*. 2016; 64: 957-967.
5. Axley PD, Richardson CT, Singal AK. Epidemiology of Alcohol Consumption and Societal Burden of Alcoholism and Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2019; 23(1): 39-50.
6. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, et al. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol*. 2017; 46: 827-839.
7. Rehm J, Room R, Graham K, et al. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: An overview. *Addiction*. 2003; 98(9): 1209-1228.
8. Mackenbach JP, Kulháňová I, Bopp M, Borrell C, Deboosere P, Kovács K et al. Inequalities in Alcohol-Related Mortality in 17 European Countries: A Retrospective Analysis of Mortality Registers. *PLoS Med*. 2015; 12(12): e1001909.
9. Indicator Code Book Global Information System on Alcohol and Health. WHO, 2016.
10. Russian statistical yearbook. 2019: Statsb./Rosstat. P76 M., 2019; 708 p. Russian (Российский статистический ежегодник. 2019: Стат.сб./Росстат. P76 M., 2019. 708 с.)
11. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Erratum: Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver*. 2017; 11(3): 447.
12. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. In: 8th ed. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture; 2015.
13. WHO. Food based dietary guidelines. 2003.
14. Patra J, Taylor B, Rehm J. Deaths associated with high-volume drinking of alcohol among adults in Canada in 2002: A need for primary care intervention? *Contemporary Drug Problems*. 2009; 36(2): 283-301.
15. Shield KDR, Rehm, J. Public health successes and missed opportunities Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. In. WHO. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2016.
16. Becker U, Grønbaek M, Johansen D, et al. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology*. 2002; 35: 868-875.
17. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43: 562-574.
18. Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M et al. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48: 585-591.
19. Shoreibah M, Anand BS, Singal AK. Alcoholic hepatitis and concomitant hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 11929-11934.
20. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ*. 2010; 340: c1240.
21. Reed T, Page WF, Viken RJ, et al. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20: 1528-1533.
22. Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 1377-1384.
23. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001; 25: 502-507.
24. Moses VG. Hormonal contraception in women at risk for the development of arterial and venous thrombosis. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2009; 2: 83-87. Russian (Мозес В.Г. Гормональная контрацепция у женщин группы риска по развитию артериальных и венозных тромбозов //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8, № 2. С. 83-87.)
25. Prince M, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*. 2002; 123(4): 1044-1051.
26. Buch S, Stickel F, Trépo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet*. 2015; 47: 1443-1448.
27. Stickel F, Moreno C, Hampe J, Morgan MY. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2017; 66: 195-211.
28. Rocco A, Compare D, Angrisani D. et al. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(40): 14652-14659.
29. Teschke R. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): Success over 50 years and an encouraging future. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2019; 43: 386-400.
30. Teschke R., Zhu Y. Opinion: Intestinal microbiome, endotoxins, cytochrome P450 2E1, and the gut-liver axis in alcoholic liver disease. *EC Gastroenterology Dig. Syst*. 2019; 6: 66-75.
31. Salaspuro M. Epidemiological aspects of alcohol and alcoholic liver disease, ethanol metabolism, and pathogenesis of alcoholic liver injury. *Oxf. Textb. Clin. Hepatol*. 1991; 2: 791-810.
32. Pizon A.F., Becker C.E., Bikin D. The clinical variations in ethanol toxicokinetics. *Toxicol Rev*. 2007; 3: 63-72.
33. Teschke R. Alcoholic steatohepatitis (ASH) and alcoholic hepatitis (AH): Cascade of events, clinical aspects, and pharmacotherapy options. *Expert Opin. Pharm*. 2018; 19: 779-793.

34. Parker R., Kim SJ., Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: Mechanistic links and clinical considerations. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15: 50-59.
35. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin. Liver Dis.* 2012; 16: 667-685.
36. Geschke R., Hasumura Y., Joly J.G., et al. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): Purification and properties of a rat liver system free of catalase and alcohol dehydrogenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972; 49: 1187-1193.
37. Lieber CS., DeCarli LM. Reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase: Enhanced by ethanol consumption. *Science.* 1970; 170: 78-80.
38. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol.* 2009; 76(2): 215-228.
39. Teschke R. Alcoholic Liver Disease: Current Mechanistic Aspects with Focus on Their Clinical Relevance. *Biomedicines.* 2019; 7(3): 68.
40. Lieber C.S. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology.* 1994; 106: 1085-1105.
41. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010; 29: 437-445.
42. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and current management. *Alcohol Res.* 2017; 38: 147-161.
43. Neuman MG, French SW, Zakhari S, et al. Alcohol, microbiome, life style influence alcohol and non-alcoholic organ damage. *Exp. Mol. Pathol.* 2017; 102: 162-180.
44. Lieber CS, DeCarli LM, Matsuzaki S, Ohnishi K, Teschke R. The microsomal ethanol oxidizing system (MEOS). *Methods Enzym.* 1978; 52: 355-367.
45. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Burt AD. Fatty liver disease: alcoholic and non-alcoholic. In: Burt A, Portmann B, Ferrell L, editors. *MacSween's pathology of the liver.* 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2012. P. 293-360.
46. Roh YS, Zhang B, Loomba R, Seki E. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015; 309: 30-41.
47. An L, Wang X, Cederbaum AI. Cytokines in alcoholic liver disease. *Arch Toxicol.* 2012; 86: 1337-1348.
48. Petrasek J, Csak T, Szabo G. Toll-like receptors in liver disease. *Adv Clin Chem.* 2013; 59: 155-201.
49. Dubuquoy L, Louvet A, Lassailly G, Truant S, Boleslawski E, Artru F, et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut.* 2015; 64: 1949-1960.
50. Lanthier N, Rubbia-Brandt L, Lin-Marq N, et al. Hepatic cell proliferation plays a pivotal role in the prognosis of alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2015; 63: 609-621.
51. Sancho-Bru P, Altamirano J, Rodrigo-Torres D, et al. Liver progenitor cell markers correlate with liver damage and predict short-term mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2012; 55: 1931-1941.
52. Schuppan D. Liver fibrosis: common mechanisms and antifibrotic therapies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39: 51-59.
53. Patsenker E, Stoll M, Millonig G, et al. Cannabinoid receptor type I modulates alcohol-induced liver fibrosis. *Mol Med.* 2011; 17: 1285-1294.
54. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004; 127: 35-50.
55. Villanueva A, Portela A, Sayols S, et al. DNA methylation-based prognosis and epidrivers in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015; 61: 1945-1956.

