

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.П. ОГАРЁВА»  
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**КУЗМА ФАДИ**

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТОЧНОСТЬ МЕТОДА КРАТКОВРЕМЕННОЙ  
ЭЛАСТОГРАФИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АППАРАТА ФИБРОСКАН  
В ОЦЕНКЕ СТАДИЙ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ  
У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Усанова Анна Александровна

Саранск – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....	14
1.1 Эпидемиология и социальная значимость алкогольной болезни печени.....	14
1.2 Современные представления о метаболизме алкоголя и патогенез алкогольной болезни печени.....	16
1.3 Клинические особенности течения и осложнений алкогольной болезни печени.....	20
1.4 Современные аспекты лечения алкогольной болезни печени.....	23
1.4.1 Лечение алкогольного гепатита.....	27
1.4.2 Стратегия антифиброзной терапии и пути воздействия на процесс фиброгенеза.....	30
1.4.3 Препараты с антифиброзным действием.....	30
1.4.4 Внутрипеченочные коллатерали и восстановление кровотока в печени.....	31
1.4.5 Генно-инженерные подходы к терапии фиброза.....	31
1.5 Методы диагностики алкогольной болезни печени.....	34
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
2.1 Этические принципы, нормативные и инструктивные документы при проведении исследования.....	54
2.2 Общая характеристика и дизайн исследования. Критерии включения, невключения и исключения.....	55
2.3 Методы определения алкогольной зависимости.....	59
2.4 Лабораторные методы исследования.....	63
2.5 Метод проведения кратковременной эластографии.....	64
2.6 Метод выполнения пункционной биопсии печени.....	66

2.7 База данных клинического исследования.....	68
2.8 Статистическая обработка результатов исследования.....	69
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	71
3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	71
4 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ МЕТОДА КРАТКОВРЕМЕННОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ В СТАДИРОВАНИИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ.....	78
4.1 Результаты использования опросников CAGE и AUDIT в исследуемой популяции.....	78
4.2 Результаты проведения кратковременной эластографии у пациентов с АБП.....	81
4.3 Результаты клинико-лабораторных анализов в исследуемых группах пациентов.....	85
4.4 Результаты пункционной биопсии печени.....	90
4.5 Валидация диагностической точности метода кратковременной эластографии печени.....	92
5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	100
5.1 Перспективы развития темы диссертационного исследования.....	109
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	118

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Алкогольная болезнь печени (АБП) занимает лидирующую позицию среди болезней печени как самостоятельная нозологическая форма или в ассоциации с другими повреждающими факторами, такими как ожирение, вирусы гепатитов, аутоиммунные факторы. АБП – глобальная проблема: по данным зарубежных авторов, 5–7 % населения злоупотребляет алкогольными напитками, примерно 5 % от всего населения США и Германии употребляют алкоголь в количествах, характерных для высокого риска развития заболевания печени [22, 64]. В России, которая занимает 4-е место в рейтинге по уровню потребления алкоголя на душу населения, каждый год регистрируется 14 тыс. смертей, связанных с АБП, а доля алкоголизма в структуре общей смертности составляет от 11,9 до 23,4 % [38, 60, 89]. Также, согласно статистике, 1/3 мужчин трудоспособного возраста РФ употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах [27].

Следует подчеркнуть, что цирроз печени (ЦП), а именно алкогольной и вирусной этиологии, стал главным фактором, приводящим к смертельному исходу от заболеваний органов пищеварения на 50–80 % [70]. Примечательно, что проведенное в Москве скрининговое исследование на наличие заболеваний печени продемонстрировало высокий уровень заболеваемости – 6,9 % [85].

Для дифференциальной диагностики алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени в настоящее время используются такие лабораторные маркеры, как углеводдефицитный трансферрин, гамма-глутамилтрансфераза, средний объем эритроцитов, этилглюкуронид и фосфатидилэтаноламин [129]. Другими лабораторными признаками злоупотребления алкоголем являются тромбоцитопения и макроцитарная анемия. К факторам, имеющим в настоящее время ограниченное диагностическое значение, можно отнести соотношение аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, обусловленное ростом плазменной концентрации первого фермента до 8 норм и второго – до 5, что связано с формирующимся при АБП дефицитом пиридоксаль-5-фосфата (активная форма витамина В<sub>6</sub>),

являющегося кофактором аланинаминотрансферазы (АЛТ) [56]. В исследовании, проведенном D. N. Amarapurkar с соавторами, на основании построения регрессионной модели было показано, что АСТ/АЛТ индекс может служить надежным индикатором фиброза печени (ФП) у пациентов как с АБП, так и с НАЖБП [98]. Также было показано, что при повышении индекса до 2 и выше в 90 % случаев можно говорить об АБП, а при его значении 2,5 – в 96 % [67, 75, 117].

«Золотым стандартом» верификации фиброза печени и его тяжести остается пункционная биопсия печени (ПБП) с последующим морфологическим исследованием биоптатов, при этом эластографические методы, хотя и рассматриваются современными специалистами в качестве диагностической альтернативы, требуют корректной валидации [84].

Высокая социальная значимость, серьезные осложнения АБП и ряд ограничений морфологического метода верификации диагноза (ДЗ) делают весьма актуальным вопрос разработки и внедрения в клиническую практику неинвазивных методов диагностики алкогольного поражения печени.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время существует относительно небольшое число научных исследований, посвященных валидации диагностической точности эластографии, в которых были задействованы лица либо группы лиц, имеющие алкогольную болезнь печени.

Так, в соответствии с данными Ч. С. Павлова и соавторов [125], существует корреляция между показателями, полученными методом кратковременной эластографии и биопсии печени. По данным результатов исследований М. Г. Тухбатуллина и Л. А. Емелькиной [26], показатели эластичности печени, полученные методом кратковременной эластографии, сопоставимы с результатами морфологической оценки.

Значительные преимущества вышеназванного метода в оценке фиброза печени были подтверждены клинической практикой в лечении лиц, имеющих хронические заболевания печени [61]. В соответствии с официальными опубликованными современными метаанализами доказано, что этиология болезни

печени – одна из ключевых причин, объясняющих неоднородность результатов, а всевозможные хронические заболевания печени следует изучать в зависимости от этиологического фактора [88], проводя дополнительный тщательный анализ [76].

Согласно проведенному исследованию [18], средний показатель эластичности печени оказался равным  $3,5 \pm 0,5$  кПа для F0 и  $6,53 \pm 1,5$  для F1. Степень специфичности эластографии на стадии F1 фиброза равна 83 %, показатель уровня чувствительности был оценен в 66 % [132].

Метаанализ, проведенный Ч. С. Павловым и соавторами, был направлен на обобщение и рассмотрение результатов 14 научных исследований, в которых принимали участие 834 человека. В процессе анализа применялись девять различных пороговых нормативных значений – с 7,15 до 34,9 кПа [125]. Осуществленный анализ позволил сделать заключения о том, что для прогнозирования стадии  $\geq$  F2 чувствительность эластографии находится в пределах от 75 до 100 %, а специфичность – в промежутке между 80 и 100 %, однако пороговые значения в большинстве всех значимых исследований оказались равными примерно 7,5 кПа (варьируется между 7,0 и 7,8 кПа) [38].

### **Цель исследования**

Оптимизировать алгоритм неинвазивной диагностики степени фиброза печени на основе клинической оценки диагностической точности метода кратковременной эластографии с применением аппарата Фиброскан в определении стадии фиброза печени у пациентов с алкогольной болезнью печени по сравнению с биопсией печени.

### **Задачи исследования**

1. Определить чувствительность и специфичность кратковременной эластографии печени с применением аппарата Фиброскан на разных стадиях фиброза печени у пациентов АБП по сравнению с данными биопсии печени.

2. Определить пороговые значения с максимальной диагностической точностью для метода кратковременной эластографии у пациентов с АБП для диагностики цирроза (стадия F4) печени в сравнении с данными пункционной биопсии печени.

3. Определить пороговые значения с максимальной диагностической точностью для метода кратковременной эластографии у пациентов с АБП для диагностики умеренного ( $\geq F2$ ) фиброза печени в сравнении с данными пункционной биопсии.

4. Сопоставить некоторые клиничко-лабораторные данные с результатами кратковременной эластографии с использованием аппарата Фиброскан у пациентов с АБП.

5. Оценить диагностическую ценность опросников CAGE и AUDIT в отношении определения тяжести алкогольной зависимости у мужчин и женщин – участников исследования.

6. Предложить алгоритм применения метода кратковременной эластографии в неинвазивной диагностике степени фиброза печени у пациентов с АБП.

### **Научная новизна**

В результате сопоставления результатов кратковременной эластографии с показателями пункционной биопсии печени проведенное клиническое исследование впервые показало, что наибольшие показатели чувствительности и специфичности эластографии определены для стадии тяжелого фиброза (F4) у больных АБП и составляют 91,0 и 82,0 % соответственно, положительная предсказательная ценность показателя составила 94,7 %, отрицательная (NPV) – лишь 33,3 %.

Установлено, что в совокупной когорте пациентов с патоморфологической стадией фиброза F3 и выше диагностическая точность эластографии несколько снижается и составляет 91,7 %, при этом показатель чувствительности метода в данной когорте равен 70,0 %, специфичности – 94,9 %, площадь под характеристической кривой ошибок – 96,2 %.

По совокупности результатов патоморфологического исследования полученных биоптатов печени и неинвазивного эластографического диагностического метода установлено, что в исследуемой популяции пациенты с начальными проявлениями фиброза печени встречались статистически значимо реже, чем пациенты с тяжелой формой цирроза печени (стадия F4, 83,3 %

пациентов ( $n = 75$ )), а также пациенты с продвинутыми стадиями фиброза (F3–F4, 86,6 % пациентов ( $n = 78$ )).

Показано, что динамика выраженности тромбоцитопении у пациентов с АБП соответствует глубине морфологических изменений печени, при этом у пациентов с тяжелым фиброзом F4 установлена глубокая тромбоцитопения ( $p = 0,005$  при сравнении с группой F0, критерий Крускала – Уоллиса). Впервые была определена корреляционная связь высокой степени между плотностью печеночной ткани по данным кратковременной эластографии и концентрацией альбумина в плазме крови ( $R^2 = 0,71$ ,  $p = 0,004$ ) по данным биохимических анализов крови (БАК).

При корреляционном анализе результатов использования обоих опросников установлена высокая прямая корреляция при распределении опрошенных мужчин и женщин ( $R^2 = 0,89$ ,  $p = 0,003$ ) по шкале тяжести алкогольной зависимости. При этом следует обратить внимание на то, что в целом оба опросника показали более объективные результаты в отношении опрошенных мужчин, чем женщин, что свидетельствует о большей надежности применения анкеты именно у мужчин – участников настоящего клинического исследования.

Результаты клинического исследования показали, что метод кратковременной эластографии является достаточно простым в выполнении, не сопровождающимся формированием осложнений и нежелательных реакций, не требующим значительных затрат, в том числе временных, и в то же время имеющим высокую воспроизводимость, поскольку доля пациентов, которым удалось провести исследование, составила 94 %.

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

Внедрение метода кратковременной эластографии с применением аппарата Фиброскан у пациентов с АБП имеет высокую диагностическую точность на стадии цирроза (F4) печени и может рассматриваться на практике в качестве эффективной альтернативы по сравнению с биопсией печени у больных АБП. Пороговое значение плотности ткани печени с максимальной чувствительностью и специфичностью для диагностики цирроза печени составляет 12,5 кПа.



Метод кратковременной эластографии предлагается к применению на практике в качестве хорошей альтернативы инвазивной методике ПБП при фиброзе стадии F4 и при отсутствии клинических признаков декомпенсации цирроза печени. Хотя исследование показало, что метод эластографии печени характеризуется высокой диагностической точностью у лиц со стадией фиброза  $\geq F3$ , но он не может быть использован, чтобы с высокой точностью отделить F2 от F3, и с этой целью целесообразно выполнить биопсию печени. На стадиях умеренного фиброза (F1–F2) отдельное использование эластографии не является оправданным, поскольку исследование не располагает возможностями точного разграничения стадий умеренного фиброза печени.

### **Методология и методы исследования**

Проведено когортное двойное слепое сравнительное исследование результатов кратковременной эластографии и данных пункционной биопсии печени у 90 пациентов с подтвержденной АБП. В работе использованы современные методы лабораторной, инструментальной и патоморфологической диагностики заболеваний печени. Диагностика степени алкогольной зависимости выполнена при помощи опросников CAGE и AUDIT. Маркеры гепатотоксичности и форма заболевания определены на основе действующих клинических рекомендаций с использованием классических пропедевтических методов, а также лабораторных технологий определения гематологических и биохимических показателей крови, методов инструментальной диагностики (УЗИ органов брюшной полости).

Степень активности воспалительного процесса и фиброза печени определена с использованием светооптической микроскопии срезов образцов печеночной ткани, полученной в результате пункционной биопсии органа с их окрашиванием по общепринятой методике. Плотность ткани печени определена на аппарате Фиброскан методом кратковременной эластографии.

Расчетно-аналитическая часть работы выполнена с использованием пакета программ SPSS на персональном компьютере с процессором Intel. Проведен анализ чувствительности, специфичности, общей точности, площади под

характеристической кривой. Также выполнялись анализ корреляционной зависимости и межгрупповое сравнение средних величин.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения и выводы диссертации внедрены в клиническую работу гастроэнтерологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Мордовия «Мордовская республиканская центральная клиническая больница» (ГБУЗ РМ МРЦКБ) (г. Саранск), используются в образовательном процессе на кафедре факультетской терапии медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск), организационной работе Министерства здравоохранения Республики Мордовия и главного внештатного специалиста-терапевта Приволжского федерального округа и Республики Мордовия.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Сопоставление результатов кратковременной эластографии с данными морфологического исследования биоптатов – «золотого стандарта» оценки выраженности фиброза печени – позволило констатировать высокую диагностическую точность предлагаемого к использованию у пациентов с АБП для диагностики цирроза метода кратковременной эластографии.

2. Выявлена прямая корреляция между уровнем индикативных показателей диагностической точности, специфичности и чувствительности кратковременной эластографии и степенью выраженности фиброза печени по данным патоморфологического исследования биоптатов. Наибольшие значения индикативных показателей диагностической точности, специфичности и чувствительности наблюдаются на более выраженных стадиях фиброза (F3 и выше).

3. Кратковременная эластография представляет собой абсолютно безопасный, совершенно безболезненный, неинвазивный и экономически выгодный метод диагностики цирроза печени (на стадиях F3–F4) у больных АБП.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность основных положений и выводов настоящей диссертационной работы обусловлена тем, что оно базируется на проведенном клиническом исследовании с достаточным для получения статистически достоверных данных количеством пациентов (90 больных с подтвержденной АБП), корректно разработанным дизайном, критериями включения, исключения и невключения, грамотно выстроенной логистикой исследования, соблюдением принципов рандомизации. Достоверность результатов также подтверждается проведением всего комплекса лабораторно-инструментальных исследований на сертифицированном оборудовании, прошедшем своевременную поверку и техническое обслуживание с применением сертифицированных и зарегистрированных на территории России расходных материалов и диагностических систем. Грамотный статистический анализ, выполненный на лицензионном программном обеспечении с использованием корректных методов, обуславливает репрезентативность полученных результатов и выводов.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно сформулировал концепцию представленного клинического исследования, выдвинул научную гипотезу и обосновал исследовательский вопрос. Автор самостоятельно организовал и провел процесс включения пациентов в клиническое исследование, сформировал базу исследования, разработал макет индивидуальной регистрационной карты и вел все необходимые записи по настоящему клиническому исследованию. Автором лично осуществлены сбор анамнеза и физикальное обследование пациентов, их отбор в соответствии с критериями включения. Лично автором проведено анкетирование пациентов по опросникам CAGE и AUDIT. При непосредственном участии автора выполнены все процедуры кратковременной эластографии на аппарате Фиброскан. Автор лично присутствовал при проведении всех пункционных биопсий печени, а также осуществлял патоморфологическое описание микропрепаратов.

Автор самостоятельно систематизировал собранные данные и провел их дальнейшую статистическую обработку, обобщил полученные результаты, принял

непосредственное и деятельное участие в написании статей, подготовке выводов и практических рекомендаций.

### **Апробация результатов исследования**

Апробация результатов исследования проведена на совместном расширенном заседании кафедры факультетской терапии с курсом медицинской реабилитации с участием сотрудников кафедры амбулаторно-поликлинической терапии и кафедры госпитальной терапии медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», протокол № 21 от 12.12.2024 г.

Основные положения и результаты диссертации неоднократно докладывались на региональных, всероссийских научных конференциях и форумах с международным участием: XXII Международном конгрессе «Гепатология сегодня» (г. Москва, 2017), Всероссийском симпозиуме с международным участием «Синкопальные состояния как междисциплинарная проблема» (г. Саранск, 2019), XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2021).

### **Список публикаций результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 9 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах компьютерного текста, включает: введение, четыре главы – обзор литературы, главу материалы и методы исследования, две главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений. Библиографический список содержит 133

источника (28 – отечественных, 105 – зарубежных). Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 26 рисунками.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

## 1.1 Эпидемиология и социальная значимость алкогольной болезни печени

Употребление алкоголя широко распространено в современном мире и в ряде стран рассматривается как часть национальной культуры. В печени метаболизируется более 90 % этанола, и употребление излишнего количества этанола приводит к ее поражению.

Существует два главных этапа процесса переработки алкоголя в печени с участием алкогольдегидрогеназы (АДГ) и CYP2E1 (изофермент цитохрома P450) [2]. Ключевую роль в поражении печени играет ацетальдегид, образующийся в процессе переработки этанола [13].

Употребление алкоголя в 2016 году оказалось на седьмой позиции по уровню значимости среди факторов риска общей мировой смертности, а также причиной потери лет жизни (DALY – 13,6 %). В относительном выражении это равно примерно количеству в 6,8 % смертей среди мужчин и 2,2 % смертей среди женщин. В соответствии с данными за 2016 год, 32,5 % всего населения планеты, а именно 2,4 млрд людей, хронически злоупотребляли алкоголем, 2,8 млн смертей были так или иначе ассоциированы с употреблением алкоголя и алкогольсодержащих веществ. Индикатор потребления стандартных доз алкоголя (10 г чистого этилового спирта в день приняты за 1 единицу) в Российской Федерации равен: для мужчин 3,01–4,00 г, для женщин 2,01–3,00 г [23, 70, 99, 123]. В соответствии с официальными сведениями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в промежутке с 1990 по 2014 год на территории России, Украины, Молдовы и Беларуси уровень смертности возрос на 22 % по причине злоупотребления алкоголем и алкогольсодержащими веществами и связанных с этим негативных последствий [23].

Официальные статистические данные свидетельствуют о том, что алкоголь включен в список главных факторов смерти в России и равен 11,9 %. К тому же следует подчеркнуть, что цирроз печени, а именно алкогольной и вирусной этиологии, послужил причиной смерти от заболеваний органов пищеварения в 50–80 % случаев [7]. В Москве скрининговое обследование болезней печени на основе случайной выборки из 5000 жителей города позволило обнаружить и констатировать следующее: уровень заболеваемости равен 6,9 % [85]. В соответствии с официальными статистическими сведениями Национального института проблем злоупотребления алкоголем и алкоголизма США (NIAAA), токсическое отрицательное влияние алкоголя определило уровень смертности в 44–48 % населения, страдающего циррозом [132].

Алкогольная болезнь печени – собирательное клинико-морфологическое понятие – от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), способствующего развитию последовательных стадий – фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [7]. Гепатотоксичные дозы алкоголя: для мужчин более 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 %об.), 400–800 мл сухого вина (10 %об.), 800–1600 мл пива (5 %об.); для женщин доза в 2 раза меньше – более 20 г этанола в сутки. Количество алкоголя в крови рассчитывают с помощью формулы Widmark: %об.  $\times$  0,8 = количество чистого этанола в граммах на 100 мл напитка [7, 23].

Для того чтобы сформулировать диагноз АБП в соответствии с МКБ-10, в клинической практике применяют следующие коды:

К70.0 – Алкогольная жировая дистрофия печени (стеатоз);

К70.1 – Алкогольный гепатит;

К70.2 – Алкогольный фиброз и склероз печени;

К70.3 – Алкогольный цирроз печени;

К70.4 – Алкогольная печеночная недостаточность;

К70.9 – Алкогольная болезнь печени неуточненная.

## 1.2 Современные представления о метаболизме алкоголя и патогенез алкогольной болезни печени

Более 90 % этанола, поступившего в организм человека, метаболизируется в печени и включает две главные стадии [5, 20].

Первая стадия осуществляется тремя способами:

1) под действием АДГ, катализирующей окисление спиртов и ацеталей до альдегидов и кетонов в присутствии никотинамидадениндинуклеотида (НАД);

2) под действием микросомальной этанолокисляющей системы (МЭОС) [5, 8]. На мембранах гладкого цитоплазматического ретикулума располагается система МЭОС, которая представляет собой компонент общей детоксицирующей системы микросомальной фракции печени. В норме данная система окисляет примерно 10–20 % этанола. Считают, что МЭОС более активно осуществляет метаболизм этанола, если в организм человека попадает излишнее его количество [5, 8]. Данный способ окисления происходит с участием одной из изоформ P450 – изофермента P450 II E1. При хроническом алкоголизме происходит гипертрофия эндоплазматического ретикулума и индукция цитохрома P450 II E – за счет этого процесс окисления этанола ускоряется на 50–70 % [20];

3) под действием каталазы. Доказано, что уровень активности каталазы в 4–5 раз превышает активность АДГ. Превращение этанола, которое катализируется каталазой, происходит в основном в пероксисомах. Каталаза в среднем окисляет от 2 до 10 % этанола [14, 20].

Вышеперечисленные пути метаболизма способствуют формированию ацетальдегида, после которого начинается второй этап биотрансформации  $C_2H_5OH$  – на нем осуществляется процесс окисления ацетальдегида, который образовался из этанола, до уксусной кислоты двумя ферментами [5, 8]:

1) ФАД-зависимой альдегидоксидазой;

2) ацетальдегиддегидрогеназой (АлДГ) при участии кофермента НАД<sup>+</sup>.



Ацетальдегид является наиболее значимым фактором в процессе перекисного окисления липидов, нарушении электронно-транспортной цепи в митохондриях, угнетении репарации ДНК и усилении синтеза коллагена.

По причине снижения количества фосфатидилхолина во внутриклеточных и плазматических мембранах, наблюдается следующий процесс: усиление перекисного окисления липидов, способствующее непосредственному их поражению и обуславливающее рост степени проницаемости мембран, нарушение функциональности рецепторов и мембранного транспорта [7, 60]. В нормальном состоянии фосфатидилхолин формируется из фосфатидилэтаноламина посредством метилирования с участием S-аденозилметионина (SAMe).

При алкогольной болезни печени данный процесс прерывается по причине спада уровня активности фосфатидилэтаноламинметилтрансферазы. Также у людей с подобным заболеванием содержание SAM в печени снижено уже на стадии стеатоза, при этом степень активности SAMe-синтетазы держится на приемлемом уровне [7]. Падение количества SAM прямо коррелируется с индикативными показателями оксидативного стресса, а именно с ростом степени токсичного альдегида 4-HNE (4-гидрокси-2-ноненал) и спадом количества глутатиона, что, в свою очередь, связано с поражением митохондрий. Происходит превращение метионина с участием АТФ (аденозинтрифосфат) и фермента S-аденозилметионинсинтетазы в гомоцистеин и такие ключевые для организма человека антиоксиданты, как цистеин и глутатион, – именно данный процесс предшествует формированию SAM. Далее происходит усиление элиминация из гепатоцитов свободных радикалов и иных токсичных метаболитов [7, 20, 27].

Ключевое значение в патогенезе алкогольного поражения печени имеет транслокация липополисахаридов (ЛПС) через кишечную стенку. ЛПС вместе с липополисахаридсвязывающим белком (ЛПБ) вступает в реакцию на мембране клетки Купфера с CD14. По результатам мировых научных исследований известно, что макрофаги печени играют большую роль в возникновении и дальнейшем распространении алкогольного гепатита. Для того чтобы их активировать комплексом ЛПС–ЛПБ, нужны три важнейшие составляющие: CD14, толл-

подобный рецептор 4-го типа (TLR4) и белок MD2 (белок MD – миелоидный белок дифференцировки), который взаимодействует с TLR4, способствуя связыванию последнего с комплексом ЛПС–ЛПБ. Затем наблюдается достаточно сложная цепочка реакций, приводящая к формированию огромного количества фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ): именно его продукция клетками Купфера является важнейшим патогенетическим звеном в возникновении и развитии развернутой клинической картины воспаления.

Количество ФНО- $\alpha$ , циркулирующих в крови, и растворимых рецепторов к ФНО- $\alpha$  имеет прямую связь со степенью эндотоксемии и стадией заболевания [7, 25]. Излишнее употребление алкоголя и алкогольсодержащих веществ на протяжении длительного отрезка времени способствует росту накопления внеклеточного матрикса и активации процесса фиброгенеза.

Сложная взаимосвязь между путями активации клеточной гибели и сохранения жизнеспособности, регенерации как паренхиматозных, так и непаренхиматозных клеток печени играет решающую роль в патогенезе АБП [87]. Программируемая клеточная гибель – это многокомпонентный процесс управления клеточными популяциями и поддержания оптимального клеточного состава многоклеточных тканей и органов сложно устроенных живых систем. При АБП доказана активация четырех типов программируемой клеточной гибели – апоптоза, некроптоза, пироптоза и ферроптоза [121]. В исследованиях, проведенных в последние годы, было показано наличие еще одного пути клеточной гибели, ассоциированной с реакцией клеток на воспаления, – PANoptosis, запускаемый вирусными и бактериальными агентами и контролируемый специализированными псевдоорганоидами – PANоптосомами – многомерным белковым комплексом. PANоптосомы могут вовлекать в процесс клеточной гибели параллельно и другие виды – пироптоз, некроптоз и апоптоз [112].

Параллельно с упомянутыми механизмами большое значение в балансе выживания клеток имеют аутофагия и мембранный траффикинг, которые обладают схожими метаболическими компонентами и также имеют ключевое значение для баланса между гибелью и выживанием паренхиматозных клеток печени [133].

Гиперактивация аутофагии и мембранного траффикинга споровождаются клеточным повреждением и гибелью печеночных клеток при АБП [45, 50, 86]. Судьба клеток печени в ответ на активацию внешних сигнальных путей определяется состоянием микроокружения. Поскольку, как мы уже упоминали, при АБП клетки печени находятся в состоянии направленной на них двойной агрессии – молекулярного пути повреждения, ассоциированного с метаболизмом этанола, и ЖКТ-ассоциированного сигнального пути, связанного с воздействием кишечной микробиоты, оба этих вектора обладают кумулятивным повреждающим эффектом в запуске процесса гибели клеток органа.

Фиброгенез состоит из трех основных этапов: первый этап – непосредственно воспалительный процесс, второй – этап синтеза коллагенов и иных составляющих экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и третий этап – ремоделирование ткани печени. Клетки Ито (звездчатые клетки) имеют весомое значение в процессе патогенеза фиброза печени. Именно они формируют фибротический неоматрикс и регулируют процесс метаболизма экстрацеллюлярного матрикса. В нормальной средней печени звездчатые клетки – это примерно 5–8 % от общего количества клеток печени, находятся они в неактивном состоянии и, накапливая ретиноиды, создают протеины внеклеточного матрикса. Звездчатые клетки представляют собой депо витамина А и служат главными источниками факторов, поддерживающих гомеостаз в микроокружении синусоидов печени. Пусковым моментом процесса фиброза печени служит поражение гепатоцитов. Как следствие, повышается активность звездчатых клеток [18, 25].

Вместе с тем здесь следует упомянуть о регенерационных возможностях печени, которые также запускаются в патогенезе АБП. По современным представлениям, печень едва ли не единственный орган, который может полностью регенерировать в человеческом организме. При этом в процессе АБП регенерация печени существенным образом нарушается.

В здоровой печени гепатоциты обладают различным функциональным фенотипом в зависимости от их расположения по отношению к печеночной триаде – так называемое печеночное зонирование клеток. За экспрессию

специфических фенотипов гепатоцитов отвечает Hippo/YAP-сигнальный путь, регулирующий экспрессию регуляторных генов. При тяжелом алкогольном повреждении печени установлена активация экспрессии YAP на фоне ингибирования ESRP2-сигнального пути и ядерного рецептора HNF4 $\alpha$ , в результате чего активируются экспрессия генов перипортальных гепатоцитов, их эмбриональное перепрограммирование с активацией протоковой реакции, когда перипортальные гепатоциты и печеночные клетки-предшественники трансформируются либо в зрелые гепатоциты, либо в холангиоциты [51, 65, 80, 90].

### **1.3 Клинические особенности течения и осложнений алкогольной болезни печени**

Стеатоз печени (алкогольная жировая дистрофия печени, жировая инфильтрация печени, жировой гепатоз; код по МКБ-10 K70.0) – первая стадия АБП, обратимое состояние, в процессе которого гепатоциты синтезируют триглицериды. Жировая инфильтрация печени наблюдается у 90 % людей, употребляющих в сутки в среднем 60 г этанола. Как правило, стеатоз печени протекает без наличия каких-либо симптомов и обнаруживается случайно при обследовании, в совокупности с данными анамнеза о злоупотреблении алкоголем и алкогольсодержащих веществ.

Эта стадия АБП может проявляться астенией, диспепсией, преимущественно тошнотой, жалобами больного на дискомфортные ощущения и тупую боль в правом подреберье или эпигастральной области [2, 7, 60]. При этом функция печени зачастую не нарушена. В биохимических тестах крови можно отметить рост уровня ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза), несущественное увеличение степени активности АСТ (аспартатаминотрансфераза), коэффициент Де Ритиса больше 1. При пальпации печень может быть увеличена в размерах, иметь гладкую поверхность и закругленный край.

Разновидностью алкогольного стеатоза печени является синдром Циве. Синдром Циве – выраженное нарушение липидного спектра

(гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперфосфолипидемия), гемолиз крови (в результате снижения резистентности эритроцитов в связи с дефицитом витамина E) и повышение уровня билирубина. В случае перехода стеатоза в цирроз наблюдаются клинические признаки, характерные для цирроза.

Алкогольный гепатит (АГ) (алкогольный стеатогепатит; коды в МКБ-10 K70.1; K70.4; K70.9) представляет собой непрерывный процесс прогрессирующего воспалительно-дистрофического повреждения печени. Последний может развиваться на любом этапе АБП, либо на фоне уже развитого стеатоза, либо в совокупности с уже имеющимся ЦП, который характеризуется систематическим употреблением «опасного» сверх меры количества этанола на протяжении длительного промежутка времени. Частота обнаружения алкогольного гепатита у больных, госпитализированных в клиники с АБП, находится в промежутке 10–35 %. Следует добавить, что примерно у 20 % больных диагноз АГ присутствует среди всех пациентов с алкогольным ЦП [2, 7, 60].

Клиническую картину в комплексе можно описать достаточно большим количеством признаков печеночной недостаточности (ПН). Так, пациенты высказывают жалобы на увеличение температуры тела, общую слабость, желтушное окрашивание кожи и склер, боль в области правого подреберья по причине растяжения глиссоновой капсулы, которое, в свою очередь, обусловлено формированием воспалительного отека и инфильтрации печени. Описанное выше, несомненно, благоприятствует росту печени в абсолютном размере. Могут проявляться и такие признаки, как увеличение объема живота, отеки. Анамнестические данные зачастую подтверждают длительное злоупотребление алкоголем и алкогольсодержащими веществами, после чего заболевание характеризуется наличием явных клинико-лабораторных признаков печеночной недостаточности и системного воспалительного ответа в форме увеличения уровня гамма-глобулинов сыворотки (может проявляться в совокупности с гипопроотеинемией), изменения осадочных реакций (тимоловая и сулемовая пробы), неспецифических маркеров воспаления (Серомукоид и С-реактивный белок), повышения уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). В

процессе осмотра часто выявляют стигмы длительного злоупотребления алкоголем: «*facies alcoholica*», яркие телеангиоэктазии, контрактуру Дюпюитрена, гинекомастию, атрофию мышц плечевого пояса, увеличение околоушных слюнных желез [7].

У людей, имеющих данное заболевание, могут наблюдаться проявления печеночной энцефалопатии (ПЭ), причем разной степени выраженности. Также может проявиться геморрагический синдром (кровоточивость слизистых оболочек, желудочно-кишечные кровотечения, синяки) в процессе клинических проявлений печеночной недостаточности. Во время осмотра живота иногда наблюдают расширение вен передней брюшной стенки, асцит, увеличенную в размерах печень, отеки. Портальная гипертензия (ПГ) с асцитом и спленомегалией носит обратимый характер в ситуации массивного воспалительного отека печени. Зачастую можно отметить формирование внутрипеченочного холестаза с повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) [70, 99].

### **Клинические проявления алкогольного цирроза печени**

Алкогольный цирроз печени (K70.3 по МКБ-10) – финальная стадия АБП. Риск развития алкогольного ЦП повышается пропорционально увеличению дозы принимаемого алкоголя и длительности его употребления [2, 7, 59]. В случае сохранения функции печени самочувствие больных может оставаться удовлетворительным, ряд пациентов предъявляют жалобы на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, боль и ощущение тяжести в области правого подреберья. При декомпенсации ПГ и функции печени появляются соответствующие клинические признаки: желтуха, ПЭ, геморрагический синдром, отечно-асцитический синдром. При объективном осмотре обнаруживают стигмы длительного злоупотребления алкоголем (контрактура Дюпюитрена, увеличение околоушных слюнных желез и др.), телеангиоэктазии, гинекомастию, расширение вен передней брюшной стенки, спленомегалию, асцит, периферические отеки. Печень увеличенная, плотная, болезненная. При лабораторном исследовании выявляют изменения, характерные для ПН в виде нарушения белково-синтетической функции печени (снижение альбуминовой фракции белка,

острофазных белков, факторов свертывания крови – фибриногена, протромбина, проконвертина), липидного обмена (снижение холестерина). Также нарушение функции печени может проявляться поступлением в кровяное русло, минуя печень, токсических веществ из кишечника с последующим развитием энцефалопатии. К индикаторам шунтирования печени относятся аммиак и его производные, фенолы, циклические аминокислоты, жирные кислоты с короткой цепью [7].

Результаты инструментального обследования подтверждают наличие портальной гипертензии и ЦП. На данной стадии АБП часто отмечается полиорганность поражения: алкогольная полинейропатия, панкреатит, кардиомиопатия и т. д.

Примерно 30 % пациентов с алкогольным циррозом госпитализируют с декомпенсацией. В первый год после декомпенсации риск развития асцита является самым высоким среди возможных проявлений и достигает 20 %, риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) составляет около 6 %, а риск ПЭ около 4 %. У больных с алкогольным ЦП отмечается высокая склонность к бактериальной инфекции и развитию спонтанного бактериального перитонита. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у больных с алкогольным циррозом печени колеблется в диапазоне от 7 до 16 % через 5 лет и почти до 29 % через 10 лет [8, 92].

#### **1.4 Современные аспекты лечения алкогольной болезни печени**

Прогноз определяется прежде всего желанием и решением больных прекратить употребление алкогольных веществ. Количество больных пациентов с алкогольным гепатитом составляет примерно 40 % [14]. Негативно воздействуют на функционирование печени и прогнозируют алкогольную болезнь следующие факторы: лейкоцитоз, функциональная почечная недостаточность, выраженный фиброз, коагулопатия, энцефалопатия, асцит.

Для оценки прогноза алкогольного гепатита и его последствий было разработано и предложено большое количество разных шкал и индексов. Среди

последних можно назвать индекс Маддрей (Maddrey index), Model for End-stage Liver Disease (MELD), шкалу Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score – GAHS). Индекс Маддрей, именуемый также дискриминантной функцией, является одним из наиболее используемых во всем мире индексов для оценки вероятности летального исхода у пациентов, которым диагностировали АГ с текущей госпитализацией. Данный индекс можно рассчитать, используя формулу

$$4,6 \times (\text{разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина [мг\%]}.$$

Если фактическое значение DF (рассчитанное по формуле, оценивающей степень тяжести алкогольного гепатита и жизненного прогноза пациента)  $>32$ , то вероятность летального исхода в промежутке до 1 мес. составляет от 30 до 50 % [25]. Широкое распространение получила также шкала MELD. Первоначально она создавалась в целях установления порядка очередности трансплантации печени. Фактическое значение можно рассчитать по формуле

$$\text{MELD} = 11,2 \times \ln (\text{МНО}) + 9,6 \times \ln (\text{креатинин, мг/дл}) + 3,8 \times \ln (\text{билирубин, мг/дл}) + 6,4,$$

где  $\ln$  – натуральный логарифм; МНО – международное нормализованное отношение. Анализируя тяжесть алкогольного гепатита при помощи шкалы MELD, приходим к заключению, что чем выше значение индекса, тем тяжелее протекает заболевание печени. Прогнозируемое состояние пациента с показателем  $\text{MELD} > 18$  характеризуется значительными отрицательными последствиями для больного.

Шкала Лилль. Данная шкала играет весомую роль в решении вопроса о целесообразности применения кортикостероидов. Осуществляются два расчета: для первого применяются индикативные показатели больного за период до начала терапии, в рамках второго – через неделю после начала использования кортикостероидов.

Если фактическое значение менее 0,45, то обычно констатируют следующее: выживаемость пациентов с алкогольным гепатитом приблизительно равна 25 % в промежутке до 6 мес.  $R = 3,19 - 0,101$  (возраст в годах) + 0,147 (альбумин в день



поступления, г/л) + 0,0165 (сывороточный билирубин, мкмоль) + 0,206 (наличие почечной недостаточности – 0 или 1\*) + 0,0065 (сывороточный билирубин в день поступления, мкмоль) + 0,0096 (протромбиновое время, с).

Существует другая популярная шкала – шкала Глазго (Glasgow alcoholic hepatitis score – GAHS). Она используется в целях оценки тяжести алкогольного гепатита, при этом учитываются такие критерии и индикативные показатели, как возраст больного, количество лейкоцитов периферической крови, мочевины и протромбинового времени.

В наши дни алкогольный фиброз может диагностироваться также по полуколичественным шкалам. Самой популярной среди них является шкала METAVIR (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика систем полуколичественной оценки фиброза печени

<b>Баллы</b>	<b>R.G. Knodell, 1981</b>	<b>P.J. Scheuer, 1991</b>	<b>K.G. Ishak, 1994</b>	<b>K.P. Batts, 1995</b>	<b>METAVIR, 1994</b>
1	2	3	4	5	6
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Расширенные фиброзные портальные тракты	Фиброзное расширение портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	–	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ

Таблица 1, продолжение

1	2	3	4	5	6
2	–	Перипортальные или портальные септы, строение печени не нарушено	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с или без коротких фиброзных септ	Портальный фиброз	Расширение портальных трактов с единичными портальными септами
3	Мостовидный фиброз – портальные или портальные септы	Фиброз с нарушением строения печени, но без явного цирроза	Фиброзное расширение большинства портальных трактов с единичными мостовидными портальными септами	Перипортальный фиброз, септальный фиброз	Многочисленные портальные септы без цирроза
4	Цирроз	Вероятный или несомненный цирроз	Фиброзное расширение портальных трактов с выраженными мостовидными портальными и портальными септами	Цирроз	Цирроз

Таблица 1, окончание

1	2	3	4	5	6
5	–	–	Многочисленные мостовидные септы с единичными узелками (неполный цирроз)	–	–
6	–	–	Цирроз, вероятный или достоверный	–	–

#### 1.4.1 Лечение алкогольного гепатита

Кортикостероиды. Применение кортикостероидов в лечении алкогольного гепатита является предметом обсуждения на протяжении длительного промежутка времени из-за различных результатов научных лабораторных исследований [47, 81]. На группе пациентов с клиническим ДЗ тяжелого алкогольного гепатита в Великобритании с 2011 по 2014 год проводилось большое многоцентровое рандомизированное исследование (STOPAH) для решения вопроса об использовании кортикостероидов и пентоксифиллина [107]. Результаты исследований показали снижение показателя смертности в течение 28 дней для пациентов, получавших преднизолон 40 мг/сут, по сравнению с пациентами контрольной группы. Другие авторы сообщают, что терапия преднизолоном не приносила пользы пациентам после одного месяца, что впоследствии было подтверждено в сетевом метаанализе [48].

Есть ряд ограничений в использовании кортикостероидной терапии. В первую очередь, они связаны с увеличением риска сепсиса и развития

кровотечения в ЖКТ. Поэтому раннее выявление лиц, не отреагировавших на кортикостероиды, важно для определения целесообразности и сроков терапии. Оценка Лилля позволяет клиницистам прогнозировать плохой ответ на кортикостероиды в течение семи дней терапии [120].

При наличии плохого ответа следует прекратить прием кортикостероидов, особенно при нулевом ответе (рассчитывается по шкале Лилля  $\geq 0,56$ ) [49]. Преднизолон и метилпреднизолон следует использовать в дозах 40 мг/сут и 32 мг/сут соответственно на протяжении 28 дней. По окончании прохождения курса терапии потребление преднизолона или метилпреднизолона следует прекратить моментально либо постепенно уменьшать его количество на протяжении трех недель [92].

N-ацетилцистеин. Антиоксидантная терапия, которая ориентирована на пополнение запасов глутатиона и уменьшение окислительного стресса. Представляет теоретический интерес из-за увеличения доказательств о роли окислительного стресса и истощения эндогенных антиоксидантных способностей в развитии алкогольного поражения печени [103].

Во Франции было осуществлено испытание для анализа воздействия эффекта комбинации N-ацетилцистеин (NAC) плюс преднизолон в сравнении с использованием преднизолона плюс плацебо. NAC вводили внутривенно на протяжении пяти дней. При этом уровень смертности на протяжении одного исследуемого месяца оказался достаточно малым в группе NAC плюс преднизолон в сравнении с группой, принимающей преднизолон плюс плацебо. Следует подчеркнуть и тот момент, что данная комбинация способствует уменьшению риска возникновения и развития гепаторенального синдрома и присоединения инфекции [72, 92].

Анти-ФНО-альфа-агенты. Эффект лекарств данной группы у больных АБП, таких как инфликсимаб и этарецепт, был проанализирован в ряде рандомизированных научных исследований. Результаты последних свидетельствуют о возникновении значительного риска смерти, в особенности у

больных с алкогольным гепатитом, имеющих тяжелые инфекции и потребляющих анти-ФНО-агенты [31, 32, 37, 127].

Пентоксифиллин (ПТКС). Препарат способен подавлять выработку фактора некроза опухоли. Результаты проведенного научного исследования демонстрируют, что у больных, употребляющих пентоксифиллин, наблюдалась повышенная шестимесячная выживаемость, но данный эффект не привел к каким-либо изменениям в функциях печени [53]. Было проведено масштабное многоцентровое испытание, включившее 335 пациентов из Франции с алкогольным циррозом печени. Примечательно, что по результатам проведенного исследования выяснилось, что уровень выживаемости между больными, употребляющими пентоксифиллин, и больными, принимающими плацебо, приблизительно одинаков [102].

Совокупное влияние кортикостероидов с пентоксифиллином помимо вышеперечисленного анализировали в различных испытаниях. Так, в научном исследовании Corpentox анализу и изучению подверглось 28-дневное лечение ПТКС (1200 мг/сут) плюс преднизолон в сравнении с преднизолоном плюс плацебо у больных пациентов с тяжелой формой алкогольного гепатита. Итоги следующие: данное исследование констатировало отсутствие улучшения краткосрочной выживаемости при первой комбинации [108].

Научное исследование STOPAN [107] проводило анализ процессов выживаемости в интервалах в один месяц, три месяца и один год. По результатам данного исследования можно констатировать отсутствие весомого эффекта по сравнению с теми больными, которые не получают ПТКС.

В рамках проведенных научных исследований по ранее обозначенной проблеме в мире особо выделяется французское исследование Лоувета и его соавторов. Его суть заключается в целесообразности перехода на пентоксифиллин у больных, у которых не наблюдалось реакции на кортикостероиды. Данное исследование не продемонстрировало улучшения двухмесячной выживаемости у больных с алкогольным гепатитом [58].

### **1.4.2 Стратегия антифиброзной терапии и пути воздействия на процесс фиброгенеза**

Доказательства возможности обратного развития фиброза впервые были обнаружены у пациентов, имеющих хронический вирусный гепатит С с применением терапии ИФН- $\alpha$  (интерферон альфа). Характерные проявления этого – снижение либо вообще полное отсутствие клинических признаков фиброза.

На сегодняшний день известны такие препараты, как антицитокиновые, которые блокируют профибротические цитокины, например TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий ростовой фактор бета первого типа) [35, 36, 99].

### **1.4.3 Препараты с антифиброзным действием**

Дальнейшее развитие фиброза в организме, его прогрессирование является закономерным результатом роста синтеза коллагена и его преобладания над процессами деградации. Именно по этой причине падение процесса синтеза коллагена и рост деградации служат основой механизма влияния препаратов с антифиброзным действием.

1. Препараты ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$ : блокируют синтетическую активность звездчатых клеток и значительно снижают синтез РНК проколлагена [40, 94, 101, 104, 124].

2. На процесс фиброгенеза оказывают большое воздействие препараты, блокирующие процесс синтеза и способствующие деградации ЭЦМ или моделирующие активность регуляторных цитокинов. Представители данной группы – ингибиторы пролил-4-гидроксилазы (ключевой фермент в синтезе коллагена), которые характеризуются антифиброзной активностью в экспериментальных условиях [19, 42, 46, 63, 79, 91, 118].

3. Нео-минофаген С: это лекарство включает в себя глицирризин и глицин, оказывает воздействие на звездчатые клетки печени и уменьшает уровень активности синтеза коллагена [88, 96, 107].

4. Лекарства, которые содержат протеогликаны, вступающие в реакцию с TGF- $\beta$ . Их ключевой механизм ориентирован на то, чтобы препятствовать действию рецепторов TGF- $\beta$ 1, блокировать их, что в итоге способствует значительному снижению синтеза коллагена [78, 113].

5. Блокаторы рецепторов ангиотензина II, находящихся на мембранах звездчатых клеток. Также блокаторы рецепторов регулируют уровень портального давления. Блокада рецепторов ангиотензина II способствует снижению уровня TGF- $\beta$ 1 и достаточно большому падению уровня активности синтеза коллагена [78, 86].

#### **1.4.4 Внутривеночные коллатерали и восстановление кровотока в печени**

Абстиненция и воздержание от приема алкоголя занимают первое место в рекомендациях по лечению больных с алкогольной болезнью печени. После отказа от приема алкоголя у части больных наблюдаются уменьшение количества коллагеновых волокон в интерстициальных пространствах и постепенное исчезновение псевдодолек, в результате чего падает давление во внутривеночных сосудах, которые постепенно расширяются. Конечным результатом данного процесса служит снижение портальной гипертензии и, как следствие, уменьшение размеров варикозного расширения вен пищевода [7, 19, 38, 83, 97, 119].

#### **1.4.5 Генно-инженерные подходы к терапии фиброза**

Генотерапия – одно из ведущих современных направлений в лечении всех различных заболеваний, суть которого сводится к целенаправленному введению в организм гена, кодирующего белок, обладающего терапевтическим действием (Рисунок 1).

Этот ген попадает в ядро клетки, там с него считывается (транскрибируется) матричная РНК (мРНК), последняя затем направляется в цитоплазму, где

транслируется с возникновением конечного белкового продукта [6, 37, 68, 122]. При этом данный ген может как находиться внутри самой клетки, так и секретироваться, направляться и двигаться по кровотоку или выходить в межклеточное пространство, что сопровождается положительным местным или системным терапевтическим влиянием на организм [1, 3, 22, 57].

Для того чтобы ген правильно и с наибольшим эффектом проявлялся в клетке, а в дальнейшем оказывал надлежащее функциональное воздействие, его следует поместить в состав специального плазмидного или вирусного вектора – кольцевой молекулы ДНК маленького размера. Наиболее простой пример – когда вектор напрямую вводят в кровь или ткань в форме «голой» ДНК. В целях поступления гена в необходимый орган, пораженный болезнью, на практике применяют достаточно сложные комплексные технологии: вектор укладывают в липосомы, положительно заряженные и различного состава, совокупность полимеров с ДНК, псевдовиральные частицы на основе адено- или лентивирусов. Зачастую допустимо использовать электропорацию [52, 66, 70, 115].



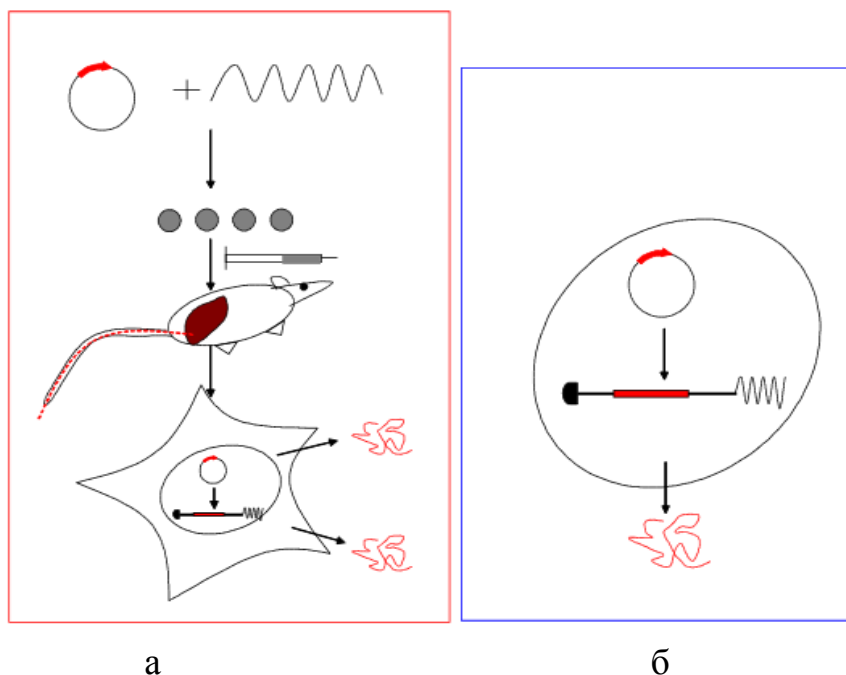


Рисунок 1 – Механизм воздействия антифиброзного препарата:  
 а) проникновение гена в клеточное ядро и транскрипция мРНК;  
 б) образование конечного белкового продукта в цитоплазме клетки по [5]

Если взять за теоретическую основу постулат о том, что в основе развития ФП лежит дисбаланс между профибротическими факторами и протеазами, влияющими впоследствии на процесс расщепления экстрацеллюлярного матрикса, то вполне логично и научно обоснованно использовать следующие человеческие гены [33, 82, 100, 110]:

- 1) матриксная металлопротеиназа-1 [ММП-1];
- 2) матриксная металлопротеиназа-8 [ММП-8];
- 3) фактор роста гепатоцитов [HGF];
- 4) урокиназа [UPA].

Ключевое достоинство неинвазивной группы методов (а именно метода кратковременной эластографии) заключается том, что возможно их неоднократное применение во время проводимой терапии, в том числе для мониторинга ответа на лечение и определения уровня регрессии процесса фиброза и уменьшения плотности печени (ПП).

Транзиторная эластография (ТЭ) вполне может применяться в том числе для мониторинга развития заболевания больных и обнаружения лиц, обладающих повышенным риском прогрессирования увеличения печеночно-венозного градиента давления (ПВГД), имеющего большое клиническое значение, или варикозного расширения вен, несмотря на то что неинвазивные тесты не могут заменить измерение ПВГД для оценки ПП и эндоскопию верхних отделов ЖКТ для выявления ВРВП. Тем не менее в условиях, когда измерение ПВГД недоступно, ТЭ может оценить риск клинически выраженной портальной гипертензии. Ряд научных испытаний и исследований продемонстрировали высокую непосредственную взаимосвязь между фактическим значением индикативного показателя ПП и уровнем ПВГД у лиц, имеющих выраженные заболевания печени до и после трансплантации.

### **1.5 Методы диагностики алкогольной болезни печени**

На сегодняшний день биопсия печени остается «золотым стандартом» при определении активности и стадии хронического заболевания печени и оценке эффективности проводимой терапии [16, 24].

Однако этот метод имеет ряд ограничений для широкого внедрения в клиническую практику: отсутствие нормативных документов, регламентирующих проведение манипуляции; дефицит квалифицированных морфологов, способных объективно описать и дать количественную оценку морфологических признаков; инвазивный характер процедуры и потенциальный риск развития осложнений, который напрямую зависит от опыта врача, проводящего биопсию [17].

Широкая распространенность, серьезные осложнения АБП и ряд ограничений морфологического метода делают вопрос диагностики заболевания и поиска оптимальных неинвазивных методов весьма актуальным.

Методы диагностики подразделяются на две большие группы: неинвазивные и инвазивные методы. Неинвазивные методы также можно подразделить на две группы:

- 1) сывороточные маркеры и другие лабораторные тесты;
- 2) методы визуализации [38] (Рисунок 2).

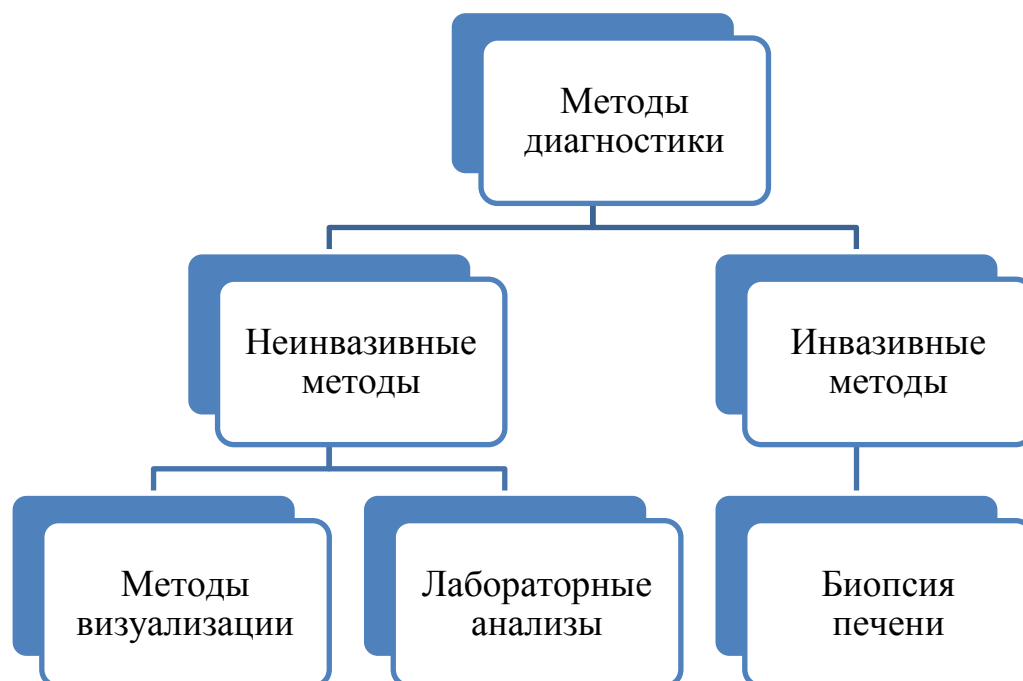


Рисунок 2 – Методы диагностики АБП

### **Сывороточные маркеры фиброза**

Можно выделить два вида маркеров: прямые и непрямые маркеры (Рисунок 3). Непрямые маркеры – индикаторы, отражающие функциональное состояние печени, которые вместе с тем не имеют непосредственной взаимосвязи с уровнем отложения внеклеточного матрикса [13, 23].

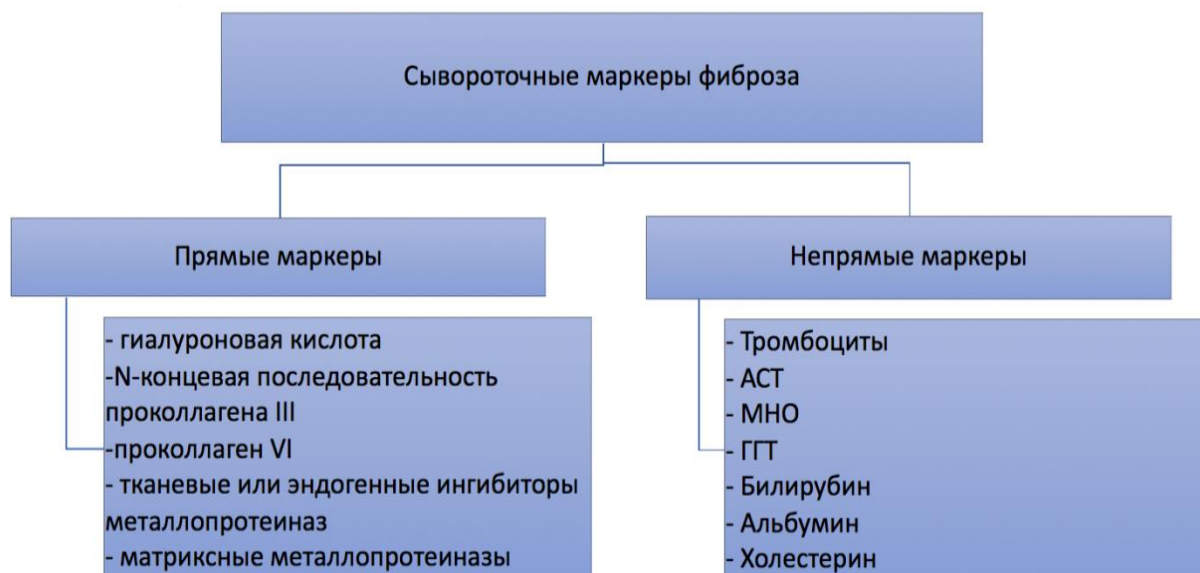


Рисунок 3 – Сывороточные маркеры фиброза

На основе их можно лишь косвенно делать какие-либо заключения о заболевании, в том числе о стадии фиброза. У пациентов, имеющих хронические заболевания печени, а также цирроз, вне зависимости от его этиологии наблюдаются отрицательные изменения в балансе прокоагулянтной системы.

### **Количество тромбоцитов**

Тромбоцитопения, характерная для больных с циррозом печени, обусловлена повышенной секвестрацией тромбоцитов в селезенке в результате спленомегалии, снижением уровня трёх основных антикоагулянтов: протеина С, протеина S и антитромбина III. У таких больных часто встречается снижение количества тромбоцитов от лёгкой ( $50 - 100 \times 10^9 / \text{мл}$ ) до умеренной ( $20 - 50 \times 10^9 / \text{мл}$ ) степени. Однако при этом на фоне «естественной гипокоагуляции» может возникать широкий спектр спонтанных (или неспровоцированных) венозных тромботических осложнений. Показано, что количество тромбоцитов может дискриминировать стадию фиброза F4 от стадий F1–F3 у 75–80 % пациентов [70].

**γ-Глутамилтрансфераза (ГГТ):** показывает уровень ферментативной активности печени, но при этом увеличение фактического значения данного индикативного показателя также наблюдается при патологии билиарной системы, при сердечной патологии либо при употреблении некоторых лекарственных препаратов. Алкоголь, как известно, стимулирует экспрессию гена ГГТ. Уровень

активности сывороточной ГГТ увеличен у около 75 % людей, злоупотребляющих алкогольными (специфичность 50–72 %, чувствительность 60–90 %) [7, 13, 70].

**Аспаратаминотрансфераза (АСТ, АсАт):** повышается при тяжелом алкогольном гепатите, но, как правило, этот показатель редко бывает  $> 300$  ед/л. У 70 % больных невирусным гепатитом соотношение АСТ/АЛТ может быть больше 2 [17]. На стадиях цирроза показатели печеночные трансаминазы могут нормализоваться, а уровень АЛТ будет немного повышен.

**Билирубин:** уровень прямого билирубина может повышаться при АБП на фоне ЦП и тяжелого стеатогепатита [41]. Также нужно отметить изменения в обмене железа и уровне железа протеинов, которые нужно дифференцировать с наследственным гемохроматозом.

Анализ крови у больных АБП показывают некоторые изменения, такие как увеличение среднего объема клетки эритроцита (MCV) в прямой корреляции с уровнем трансаминазы. Комбинация этих показателей [ГГТ, MCV, IgA, карбогидрат-дефицитный (углеводдефицитный) трансферрин (CDT) и соотношение (АСТ/АЛТ)] повышает диагностическую точность АБП с чувствительностью и специфичностью  $> 90$  % [38, 41].

**Прямые маркеры** служат составными частями элементов печеночного матрикса, которые синтезируются звездчатыми клетками печени в процессе фиброгенеза, и молекул, которые принимают непосредственное участие в регулировании прогресса и регресса фиброза [3813].

**Гиалуроновая кислота** является компонентой гликозаминогликана экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). В ходе исследований для нее была показана наиболее высокая корреляция с гистологическими результатами фиброза печени [3813, 95].

**Карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (PICP) и аминотерминальный пропептид проколлагена III типа (PIINP), проколлаген VI типа.** В результате процесса фиброгенеза количество коллагена I типа неуклонно растет и повышается в несколько раз. PIINP – один из ключевых элементов соединительной ткани. Количество его в базальной мембране намного

выше, чем при печеночном фиброгенезе, это, безусловно, характеризуется одновременным увеличением его содержания в сыворотке крови [3813, 73].

**Металлопротеиназы** представляют собой семейство структурно коррелируемых протеолитических ферментов, вносящих весомый вклад в деградацию ЭЦМ и базальной мембраны. Следует отметить, что при различных заболеваниях печени их содержание неуклонно растет. ТИМП-1 (TIMPs) являются секретируемыми белками, вступающими в непосредственную реакцию с ММП, модулирующими степень их активности и, безусловно, влияющими на их функционирование. ТИМП-1 влияет непосредственно на активность большинства ММП, осуществляя при этом контрольные функции, а ТИМП-2 специфически ингибирует ММП-2. Следует отметить, что ТИМП-зависимое ингибирование деградации ЭЦМ может привести к постепенному прогрессированию фиброза печени. Увеличение количества ТИМП характерно для лиц, имеющих хронические заболевания печени [93].

На сегодняшний день известны диагностические панели, состоящие из комплекса показателей, связанных в дискриминантную функцию.

Так, рассмотрим первый из них и один из самых популярных тестов – **фибротест**. Для него характерен огромный диагностический потенциал в оценке фиброза у лиц с алкогольной болезнью печени в пределах 0,8 [116]. Он учитывает изменения в показателях: альфа-2-макроглобулин, ГГТ, билирубин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, – соотнося значения индикативных показателей с критериями пола и возраста [55]. По результатам проведенного исследования на базе анализа большого количества данных о 221 пациенте с поставленным диагнозом АБП обнаруживаем следующее: в сравнении значения маркеров фибротеста диагностическая точность теста находилась в промежутке от 0,29 для больных с показателем F0 до 0,88 для лиц с показателем F4, при этом для пациентов с выраженной стадией фиброза печени F4 данный тест продемонстрировал высокое значение чувствительности – 0,95 [38, 39].

Подлежит анализу и **фиброметр**. Он разработан на коммерческой основе крупной фирмой BioLiveScale (Angers, Франция). Применяется для точной оценки

фиброза при возникновении вирусного гепатита. Фиброметр S Тест предлагается применять при метаболической стеатопатии.

**FibrometerA**, который комбинирует ГГТ, альфа-2-макроглобулин, гиалуроновую кислоту с учетом возраста, имеет похожую диагностическую точность для АБП, а именно 0,962 [41]. При разработке этого теста для выбора наиболее оптимальной комбинации маркеров изучили 51 сывороточный маркер и сопоставили картины их активности со стадиями фиброза. По мнению авторов, разработанная ими панель по своей чувствительности и специфичности превосходит такие тесты, как Fibrospect, ELFG, APRI и Forns [13, 41].

Проанализируем другой тест – **Hepascore**. Он включает следующие показатели: билирубин, ГГТ, гиалуроновую кислоту, альфа-2-макроглобулин, одновременно учитывая такие важные критерии, как пол и возраст пациента. Согласно исследованиям, его диагностическое значение и точность не отличались от FibrometerA или Fibrotest и имели более высокую точность, чем непатентованные биомаркеры (APRI, Forns, FIB-4) [38, 109].

Следующий тест, который подлежит изучению, – **эштест**. Предназначен для диагностики алкогольного гепатита у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Включает альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ, общий билирубин, АЛТ и АСТ, связанные в дискриминантную функцию [38, 70]. Для того чтобы решить важный вопрос относительно того, какая фиброзная панель эффективнее при диагностике алкогольной болезни печени, различные тесты, включая Hepascore, Fibrometer, Fibrotest и ряд других, сравнивались у 218 лиц с АБП. Показано, что при определении цирроза и стадий выраженного фиброза у пациентов эффективность вышеобозначенных панелей оказалась намного больше, чем у «непатентованных» тестов FIB-4, APRI, Forns. Самым достоверным и значимым оказался Fibrotest. Создатели Fibrotest утверждают, что у лиц «с алкогольными заболеваниями печени тесты FibrometerA и Hepascore не улучшают диагностических и прогностических значений, которые имеет Fibrotest» [38, 81]. Можно отметить диагностическую эффективность в скрининге фиброза у данных тестов, а также то, что они позволяют сделать прогноз смертности, напрямую

коррелирующий с поражениями печени, о чем свидетельствуют научные исследования лиц с алкогольной болезнью печени, которые подлежали обследованию на временном промежутке 8 лет и более и чьи индикативные показатели выживания были взаимосвязаны с индикаторами неинвазивной оценки фиброза [38, 109].

**Методы визуализации печени.** Среди значительных достоинств методов визуализации печени можно назвать неинвазивность, доступность, удобство в их использовании для скрининга на начальной стадии повреждения печени. Широко применяются следующие методы: компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и метод кратковременной эластографии печени. Использование рутинного УЗИ с целью оценки стадии фиброза имеет низкую чувствительность и специфичность, особенно на ранних стадиях его развития. То же относится к диагностике степени стеатоза, выраженность которого должна быть представлена не менее 20–30 % объема ткани печени [38, 60]. МРТ и МРС (магнитно-резонансная спектроскопия) являются надежными инструментами и могут обнаружить 5–10 % стеатоза, но важно помнить, что методы стандартизации этих исследований еще не разработаны, а высокая стоимость и низкая доступность ограничивают их применение [30, 123]. Однако эти методы лишь позволяют количественно определить стеатоз, исключить другие причины поражения печени (например, первичный склерозирующий холангит – ПСХ), выявить признаки выраженного фиброза/цирроза и их осложнений. Однако этиологическая причина поражения печени не может быть установлена ни одним из этих методов [23].

**Транзиторная эластография** характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью и вполне может применяться для диагностики, мониторинга прогрессирования заболевания, обнаружения лиц, имеющих повышенный риск развития клинически значимого увеличения печеночно-венозного градиента давления или варикозного расширения вен. С учётом сказанного выше неинвазивные тесты не в состоянии стать равноценной заменой измерению ПВГД для оценки портальной гипертензии и эндоскопии верхних отделов ЖКТ для



обнаружения ВРВП. Однако тогда, когда измерение ПВГД недоступно, транзиторная эластография способна достоверно оценить риск клинически выраженной портальной гипертензии.

**Эластография.** Определение «эластография» (от лат. *elasticus* – упругий) была предложено J. Orhir с соавторами в 1991 г. и первоначально обозначало количественный метод визуализации биологических тканей [116]. Метод компрессионной эластографии (представлен на Рисунке 4) позволяет сделать оценку деформации тканей, определить соотношение величин деформации в различных частях исследуемой области.

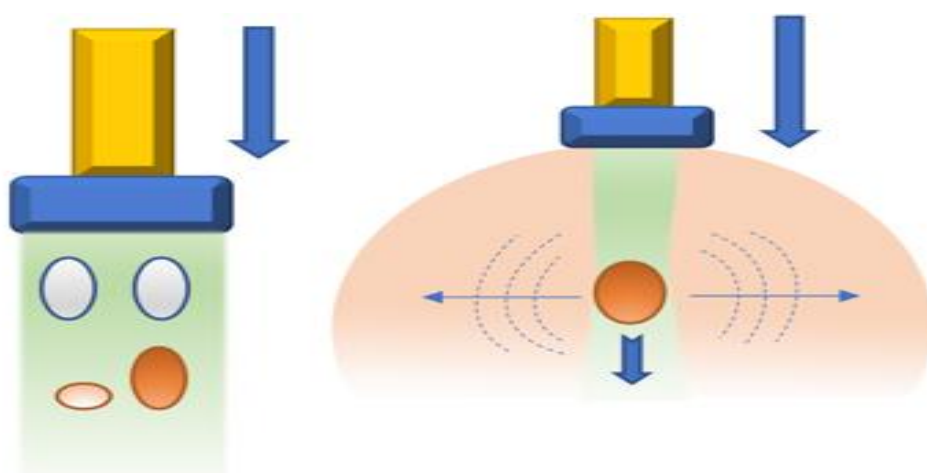


Рисунок 4 – Компрессионная эластография (схема метода по [116])

Применяя метод компрессионной эластографии, можно анализировать поверхностно расположенные органы. Компрессия осуществляется линейным датчиком, что способствует сохранению деформации тканей. Менее упругий, мягкий объект сократится в размерах больше, чем более упругий. При этом на информативность данного метода оказывают воздействие определенные условия [13] (Рисунок 5).

Главный механизм динамической эластографии состоит в сдвиговых поперечных упругих волнах,двигающихся, а точнее, распространяющихся преимущественно в твердых телах. В мягких биологических тканях при хороших,

благоприятных условиях они могут появиться по причине особых (резиноподобных) свойств биологических тканей, связанных непосредственно с вязкостью.

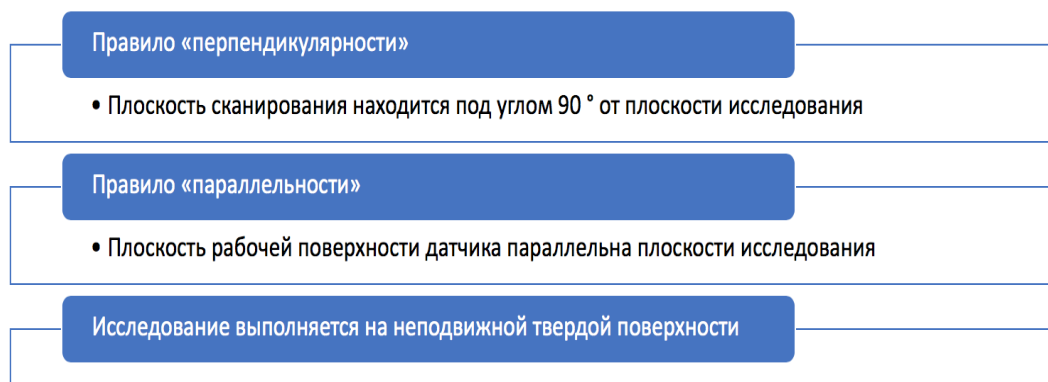


Рисунок 5 – Условия проведения компрессионной эластографии

Смещение частиц среды и обусловленная деформация обнаруживаются в поперечном направлении относительно направления распространения волны. Таким образом, если в направлении излучения ультразвукового датчика сделать давление в узкой области конкретного уровня, то в поперечном направлении образуется и двигается сдвиговая волна.

Заключая вышесказанное, констатируем, что скорость увеличивается прямо пропорционально упругости ткани. Существуют механический способ (аппарат Фиброскан) и электронный способ (аппараты Aixplorer [SuperSonic Imagine, Франция] и Ultima [Радмир, Украина]) генерации данных волн.

В ходе динамической эластографии применяются следующие виды давления:

- 1) механическое импульсное или вибрационное с использованием сдвиговых волн, возникающих при этом (транзиторная эластография – transient elastography – TE);
- 2) акустическое радиационное, создаваемое длинным ультразвуковым сигналом и оценкой получающихся продольных деформаций;
- 3) акустические радиационные импульсы, создаваемые ультразвуковыми сигналами, сфокусированными на разную глубину, с использованием оценки скорости сдвиговых волн (Shear wave elastography – SWE) [23].

С помощью компрессионных методов получают только качественные (или сравнительные количественные) характеристики жесткости тканей, тогда как методы с использованием сдвиговых волн позволяют оценить количественно модуль Юнга [38]. В таком случае используют термин «эластография» [15, 126].

Достоинствами вышеназванного метода принято считать следующие:

- нет ограничительных мер в трудоспособности больных;
- легкость проведения самого исследования;
- эффективные материальные издержки и минимальные временные затраты (необходим только специальный гель для осуществления процедуры УЗИ, никакие другие материальные затраты не нужны, к тому же на его исполнение требуется всего 5–7 мин).

Аспектами ограничительного характера являются аппаратзависимые факторы, непосредственно воздействующие на достоверность результатов и качество проводимой методики:

- лишний вес, наличие большого слоя подкожно-жировой клетчатки;
- развитие асцита, способствующего невозможности движения и распространения механической волны на ткань печени через слой жидкости;
- достаточно узкие межреберные промежутки;
- увеличение внутрибрюшного давления (метеоризм, ношение очень тесной одежды на животе, напряжение пресса, гастростаз и излишние приемы пищи с большими по объему порциями);
- быстрые смещения органа (нахождение ряда частей печени в относительно недопустимой близости к сердцу, диафрагме, аорте) [15].

### **Пороговые значения и корреляция ТЭ с пункционной биопсией печени**

Единые правила и критерии для установления «пороговых значений» плотности ткани печени для различных стадий фиброза печени на данный момент отсутствуют [125].

Разные авторы предлагают неодинаковые пороговые уровни для дифференцированной оценки выраженности ФП [23]. Пороговые значения стадии фиброза варьируют в зависимости от этиологии, поскольку стеатоз печени

отражает количественный уровень фиброза, не учитывая его топографические особенности и последствия его влияния на архитектуру печени, которые являются основой всех полуколичественных систем определения стадии фиброза. При алкогольных циррозах печени средняя медиана выше, чем наблюдаемая у пациентов с вирусными циррозами печени. Это может быть связано с особенностями распределения алкогольного фиброза.

Есть относительно небольшое число научных исследований, в которых были задействованы лица либо группы лиц, имеющие алкогольную болезнь печени.

Так, в соответствии с данными Ч. С. Павлова и соавторов [125], существует корреляция между показателями, полученными методом кратковременной эластографии и биопсии печени. По данным результатов исследований М. Г. Тухбатуллина и Л. А. Емелькиной [26], показатели эластичности печени, полученные методом кратковременной эластографии, сопоставимы с результатами морфологической оценки. Величина эластичности печени менее 5,8 кПа со средними значениями 4,6 кПа (в сопоставлении с международной классификацией METAVIR / Knodell) соответствовала стадии фиброза F0; интервал 5,9–7,2 кПа со средними значениями 6,5 кПа – стадии фиброза F1; интервал 7,3–9,5 кПа со средними значениями 8,4 кПа – стадии фиброза F2; интервал 9,6–12,5 кПа со средними значениями 11,1 кПа – стадии фиброза F3; показатели более 12,5 кПа – стадии фиброза F4 [54].

Значительные преимущества вышеназванного метода в оценке фиброза печени были подтверждены клинической практикой в лечении лиц, имеющих хронические заболевания печени [61]. В соответствии с официальными опубликованными современными метаанализами, доказано, что этиология болезни печени – один из ключевых причин, объясняющих неоднородность результатов, а всевозможные хронические заболевания печени следует изучать в зависимости от этиологического фактора [107], проводя дополнительный тщательный анализ [76].

Согласно проведенному исследованию [18], максимальная диагностическая точность эластографии наблюдается у лиц с алкогольной болезнью печени на стадии фиброза F3 (92,5 %) и F4 (96 %): эти данные сравнимы с морфологической

оценкой METAVIR и ее итогами. Так, средний показатель эластичности печени оказался равным  $3,5 \pm 0,5$  кПа для F0 и  $6,53 \pm 1,5$  для F1. Степень специфичности эластографии на стадии F1 фиброза равна 83 %, показатель уровня чувствительности был оценен в 66 % [132].

Метаанализ, проведенный Ч. С. Павловым и соавторами, был направлен на обобщение и рассмотрение результатов 14 научных исследований, в которых принимали участие 834 человека. В процессе анализа применялись девять различных пороговых нормативных значений – с 7,15 до 34,9 кПа [125]. Осуществленный анализ позволил сделать заключения о том, что для прогнозирования стадии  $\geq$  F2 чувствительность эластографии находится в пределах от 75 до 100 %, а специфичность – в промежутке между 80 и 100 %, однако пороговые значения в большинстве всех значимых исследований оказались равными примерно 7,5 кПа (варьируется между 7,00 и 7,8 кПа).

В целях осуществления правильного и точного прогноза стадии фиброза  $\geq$  F3, в рамках проведенного метаанализа рекомендуется использовать значение чувствительности в промежутке между 72 и 100 %, при этом значение специфичности составляет от 59 до 89 %. Пороговые нормативные значения при этом, применяемые автором, составили от 8,0 до 17,0 кПа.

При прогнозе стадии F4 фактическое значение чувствительности TЭ находится в промежутке между 75 и 100 %, а величина специфичности – в диапазоне от 33 до 94 %. Самое применяемое фактическое значение для прогноза цирроза печени в данных исследованиях оказалось равным 12,5 кПа. В метаанализе были проанализированы и обобщены данные и сделаны следующие выводы: фактическая величина специфичности равна 0,71 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,82), чувствительности – 0,95 (95%-й ДИ: 0,87–0,98); негативное отношение правдоподобия (ОП–) 0,07 (95%-й ДИ: 0,03–0,19), положительное отношение правдоподобия (ОП+) 3,3 (95%-й ДИ: 2,1–5,00).

Подводя итог вышесказанному, необходимо отметить, что эластография представляет собой один из ключевых методов диагностики, его следует применять

на практике или в качестве отдельного метода, или в комплексе с иными неинвазивными методами.

Решение о применении эластографии и необходимости осуществления процедуры биопсии печени необходимо принимать для отдельного пациента на основе информации о стадии фиброза и с учётом различных факторов, влияющих на диагностическую точность данного метода (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Алгоритм диагностики фиброза печени

Биопсия печени: врачи Пауль Эрлих и Лукателло осуществили пункционную биопсию печени в 1884 и 1885 гг. соответственно – именно тогда данная процедура была проведена впервые. Врач-гинеколог из России Ойген Отт в 1901 г. использовал такую технику, как лапароскопия (другое ее название – «вентроскопия»), которая сделала весомый рывок в эффективном осмотре печени. Вследствие новых научных открытий в развитии патогенеза диффузных заболеваний печени и проведении огромного числа исследований в данной области

роль осуществления биопсии печени в рамках других методов с течением времени не перестаёт пересматриваться.

Задачи биопсии печени состоят в том, чтобы уточнить диагноз, установить уровень активности вышеназванных процессов, выявить стадии поражения, осуществить прогноз и контроль за динамикой терапии, возможно, поставить и разрешить вопрос о проведении трансплантации печени [4, 10, 106].

Показания к проведению ПБП (Таблица 2). Показания к осуществлению биопсии печени постоянно и тщательно анализируются научным сообществом, что находит отражение в соответствующих публикациях и результатах проведенных исследований.

Таблица 2 – Показания к проведению ПБП

Показания к проведению ПБП согласно рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов и Британской ассоциации по изучению печени [44]
Внутрипеченочный холестаз (ВХ)
Гепатомегалия и/или спленомегалия неясного генеза
Лекарственный гепатит
Аутоиммунный гепатит (АИГ)
Портальная гипертензия и фиброз печени
Гемохроматоз
Болезнь Вильсона – Коновалова
Инфекции и лихорадки неуточненной этиологии
Первичный билиарный цирроз
Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)
НАЖБП
Алкогольная болезнь печени
Изменения печеночных показатели неизвестной этиологии
Очаговые поражения печени
Период после трансплантации печени

В частности, данный метод рекомендуется для лечения лиц, имеющих вирусный гепатит и нормальный уровень АСТ/АЛТ, поскольку именно в процессе морфологического исследования у 50 % пациентов из этой группы обнаружались активный гепатит или выраженный фиброз печени. Этот метод активно используется для диагностики метаболических заболеваний печени (болезнь Вильсона, первичный гемохроматоз). Если у пациента наблюдается начальный (первичный) гемохроматоз, то, применяя биопсию, можно выявить запасы железа и риск возникновения цирроза. Для лиц, которым диагностирована болезнь Вильсона, ПБП осуществляется в целях регуляции и контроля за эффективностью лечения пациента хелатирующими препаратами [11].

Биопсия печени осуществляется в отношении лиц с холестатическими заболеваниями печени: ПСХ, синдром иммунного перекреста, первичный билиарный цирроз (ПБЦ) (см. Таблица 2).

Биопсия позволяет уточнить ДЗ при отрицательных результатах антимитохондриальных антител и установить стадию заболевания и темпы развития и прогрессирования ФП. При этом цель морфологического исследования при сочетанных поражениях, например, при иммунном перекресте (ПБЦ + АИГ), – оценка влияния каждой из двух болезней на функциональность печени, установление роли болезни в ее поражении. Проведение ПБП также имеет большое значение, когда, в соответствии со сведениями проведенных ядерной магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ) и ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ), нет возможности установить и подтвердить ДЗ первичного склерозирующего холангита. ПБП также активно используется для обнаружения уровня повреждений печени у лиц, имеющих алкогольные и алкогольно-вирусные заболеваниями печени, и в целях оценки вклада двух вышеперечисленных этиологических факторов (вирус и алкоголь) в развитие заболевания печени. Сведения, представляемые после ПБП, имеют большое значение в выявлении и постановке диагноза НАЖБП, что одновременно служит диагнозом исключения при увеличенном уровне сывороточных трансаминаз и присутствии следующих



индикативных показателей: резистентность к инсулину, ожирение, нарушение липидного спектра [10, 12, 19, 83].

Решение о проведении ПБП больным с очаговым поражением печени принимается после анализа клинических признаков заболевания. Биопсия печени не всегда показана (из-за риска развития кровотечения) больным с циррозом, у которых по данным УЗИ и КТ имеются крупный очаг в ее паренхиме и многократное увеличение  $\alpha$ -фетопротеина, указывающее на развитие ГЦК. Морфологическая верификация метастазов в печени (после резекции толстой кишки по поводу рака) приводит к потере времени и дальнейшему росту опухоли. В случаях, когда данные УЗИ и КТ указывают на наличие фокальной нодулярной гиперплазии или гемангиомы печени, возможно проведение тонкоигольной аспирационной биопсии [4].

Следует отметить ряд образуемых осложнений после проведения процедуры биопсии печени. Поскольку осуществление биопсии печени может повлечь за собой негативные последствия, именно с этой целью предварительно рекомендуется надлежащим образом и в разумные сроки оценить все плюсы и минусы данного метода, проанализировать состояние, физическое здоровье пациента, и только после проведения вышеописанного комплекса действий рекомендуется принять решение о его использовании с учетом всего спектра угроз здоровью больного, в том числе риска возникновения осложнений.

В общем объеме осложнений около 60 % обнаруживаются на протяжении ближайших 2 ч после проведения операции и 96 % – на протяжении суток. Тяжелые осложнения и осложнения, влекущие фатальный исход, зачастую формируются в ближайшие 6 ч. Частота госпитализации по причине негативных последствий в виде осложнений при этом составляет 1,4–3,2 %. Уровень смертности после проведения процедуры биопсии обычно находится в диапазоне от 0,0088 до 0,3 % [34].

Причины смертности после биопсии печени таковы.

### 1. Массивные кровотечения

В Италии провели масштабное исследование, в рамках которого была проведена процедура биопсии печени 68000 людям. Исследование продемонстрировало, что осложнение в форме массивного кровотечения явилось ключевым фактором, объясняющим все шесть летальных исходов.

Для абсолютного числа пациентов был характерен цирроз класса В и С по Чайлду – Пью или опухолевое поражение печени. Опираясь на официальные статистические научные сведения из клиники Mayo, можно говорить о таком фактическом значении летальных исходов после проведения биопсии печени, как 0,11 %. В рамках иных ключевых факторов смерти пациентов можно отметить прокол желчного пузыря с возникновением и развитием перитонита [28].

### 2. Болевой синдром

Проведению биопсии печени, как правило, сопутствуют значительные болевые ощущения у пациентов. Последние утверждают о появлении приступов боли на месте прокола с иррадиацией в правое плечо и правую половину шеи (появляется при поражении ветвей диафрагмального нерва). Боль также может возникать в околопупочной или эпигастральной области. Как правило, появление такой боли характерно в период проведения, а также после осуществления каждой третьей манипуляции. Явно выраженные болевые ощущения (впоследствии обуславливающие прием анальгетиков), по мнению разных ученых и практиков, характерны для 1,5–3% всех ситуаций. Эпизоды рефлекторной гипотензии, которым сопутствуют рвота и тошнота, что непосредственно вызвано сосудисто-вагусными рефлексам, наблюдаются лишь у 3 % – в таких ситуациях необходимо лечение атропином [21, 74].

### 3. Подкапсульные гематомы печени

Это осложнение на практике встречается гораздо чаще кровотечений. Его частота, по мнению большинства авторов, равна более 23 % [21]. Следует подчеркнуть, что подкапсульные гематомы отличает малый объем кровопотери, при этом нет клинических признаков их проявления. Зачастую вышеназванное

осложнение наблюдается при осуществлении процедуры УЗИ у пациента на протяжении суток после проведения биопсии печени.

#### 4. Повреждения рядом расположенных органов

Согласно взглядам иностранных авторов и их исследованиям, наблюдаются проколы легкого с возникновением локального пневмоторакса, перфорации желчного пузыря, толстой кишки, почек, развитием подкожной эмфиземы. В соответствии с официальными опубликованными сведениями Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению болезней печени (APASL 2017), частота поражения органов в результате проведения биопсии равна: 0,001–0,014 % – для легких, 0,034–0,117 % – для желчного пузыря, 0,029–0,096 % – для почек, 0,005–0,044 % – для ободочной кишки. При этом у ряда пациентов проявляется аллергия на такой местный анестетик, как новокаин [34].

Противопоказания к биопсии. Многие противопоказания, выработанные до начала использования метода и иглы Менгини, сегодня потеряли свою актуальность. Накопленный клинический опыт показал, что некоторые противопоказания к ПБП не имеют серьезной аргументации, а переносятся авторами, не имеющими собственного опыта ее проведения, из одного руководства болезней печени в другое. Важное значение имеют такие факторы, как наличие подпеченочного холестаза и холангита, нарушения гемостаза. Сегодня не выработан единый безопасный уровень показателя гемостаза, при котором ПБП можно проводить без риска кровотечений [19].

Исследования показали отсутствие нарастания риска кровотечения, если ПБП проводится при удлинении протромбинового времени до 4 с выше нормы. Продемонстрировано отсутствие нарастания риска кровотечения, если протромбиновое время не превышает норму более чем на 7 с.

Наличие асцита и жидкостных образований печени может стать противопоказанием для проведения ПБП. Индивидуально принимается решение о необходимости выполнения методики под контролем УЗИ или направлении пациента в специализированное отделение для трансъюгулярной или лапароскопической биопсии [81].

Процедура биопсии. Еще до проведения процедуры биопсии печени больной обязан предоставить информированное согласие на ее осуществление в бумажной или электронной форме. Этап подготовки к данной процедуре состоит из важнейших стадий, включающих ряд исследований, обязательных к проведению (Таблица 3). После того как осуществлена процедура биопсии печени, рекомендуется к проведению курс антибактериальной терапии для профилактики возможных осложнений.

Таблица 3 – Обязательные исследования до проведения ПБП

1	Общий анализ крови (ОАК) + количество тромбоцитов
2	ПИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген
3	УЗИ печени, желчного пузыря, селезенки, сосудов (для исключения аномалий развития, очаговых изменений)
4	Определение группы крови и резус-фактора
5	Определение агрегационной способности тромбоцитов
6	При выявлении очаговых изменений необходимо проведение компьютерной томографии и определение альфа-фетопротеина

В связи с вышесказанным поиск и клинично-лабораторное обоснование диагностической ценности новых неинвазивных малотравматичных и экономически обоснованных методов определения клинично-патофизиологической и морфологической стадии развития поражения печени при алкогольной болезни представляет серьезную научную задачу. Ее решение позволит сформулировать инновационные подходы к стадированию заболевания и изменению алгоритма диагностики и лечения пациентов с АБП, что и определяет своевременность, обоснованность и нужность представленной диссертационной работы.

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика алкогольной болезни печени представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему. Сложность диагностики заболевания определяется главным образом необходимостью четкой и убедительной дифференциации алкогольного и других этиологических факторов поражения печени, а также их сочетания. Кроме того, правильное стадирование болезни, ее корректная клинико-лабораторная и патоморфологическая характеристика определяют как тактику ведения и лечения пациента, так и прогноз заболевания.

Мультидисциплинарность рассматриваемой проблемы обусловлена сложным многокомпонентным патогенезом АБП, вовлечением в патологический процесс помимо печени других органов и систем, высоким технологическим прогрессом в области визуализации (ультразвуковой, магнитно-резонансной, рентгеновской – компьютерная томография и др.), современными достижениями биохимии, молекулярной биологии и иммунологии, доказательством высокой чувствительности и специфичности специализированных опросников, тестов и шкал.

Все это требует особых подходов к построению научного исследования, посвященного определению диагностического потенциала и клинической валидации инструментального метода оценки фиброза печени, формирующегося у пациентов с АБП. Именно поэтому для клинического обоснования диагностической точности метода кратковременной эластографии с использованием аппарата Фиброскан потребовалось привлечение помимо клинических методов смежных медицинских и медико-биологических наук – биохимии, патологической анатомии, медицинской статистики. В целом методологический подход к работе был основан на принципах целостности и единства общего замысла, комплексности и внутренней связи между отдельными структурными элементами диссертационного исследования.

## **2.1 Этические принципы, нормативные и инструктивные документы при проведении исследования**

Протокол проспективного когортного интервенционного клинического исследования был рассмотрен и утвержден на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва (протокол № 110 от 31.10.2022 г.). Каждый пациент перед включением в исследование был информирован о его целях, задачах, объеме интервенции, рисках для здоровья, условиях сохранения конфиденциальности и хранения базы данных персональных, клинических и лабораторных данных.

При планировании и проведении исследования руководствовались следующими нормативными и информационно-методическими документами, регулирующими проведение клинических исследований и принципы диагностики, лечения, профилактики алкогольной болезни печени:

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (в действующей редакции).

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

3. ГОСТ Р 52379-2005 «Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).

4. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Клинические рекомендации: одобрены Научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 24/2 от 19.11.2021 г.

5. Алкогольная болезнь печени. Клинические рекомендации: одобрены Научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2019 г.

Забор биологического материала (крови из периферической вены), лабораторные, инструментальные исследования, пункционная биопсия печени выполнялись при неукоснительном соблюдении стандартных операционных

процедур (СОП), действующих в клинических и диагностических подразделениях медицинских организаций, на базе которых осуществлялось исследование.

## **2.2 Общая характеристика и дизайн исследования. Критерии включения, невключения и исключения**

В основу диссертационной работы положен анализ проспективного когортного интервенционного мультицентрового исследования, включавшего 90 пациентов с подтвержденной АБП. Проспективное клиническое исследование проходило на клинической базе кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва) и кафедры факультетской терапии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ Республики Мордовия МРЦКБ) (г. Саранск) в период с 01.11.2022 г. по 01.10.2024 г. Дизайн проспективного клинического исследования представлен на Рисунке 7.

Перед включением пациента в исследование проводили постановку диагноза алкогольной болезни печени на основании критериев, изложенных в «Алкогольная болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации: одобрены Научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 24/2 от 19.11.2021 г.» с учетом уровня достоверности доказательств.

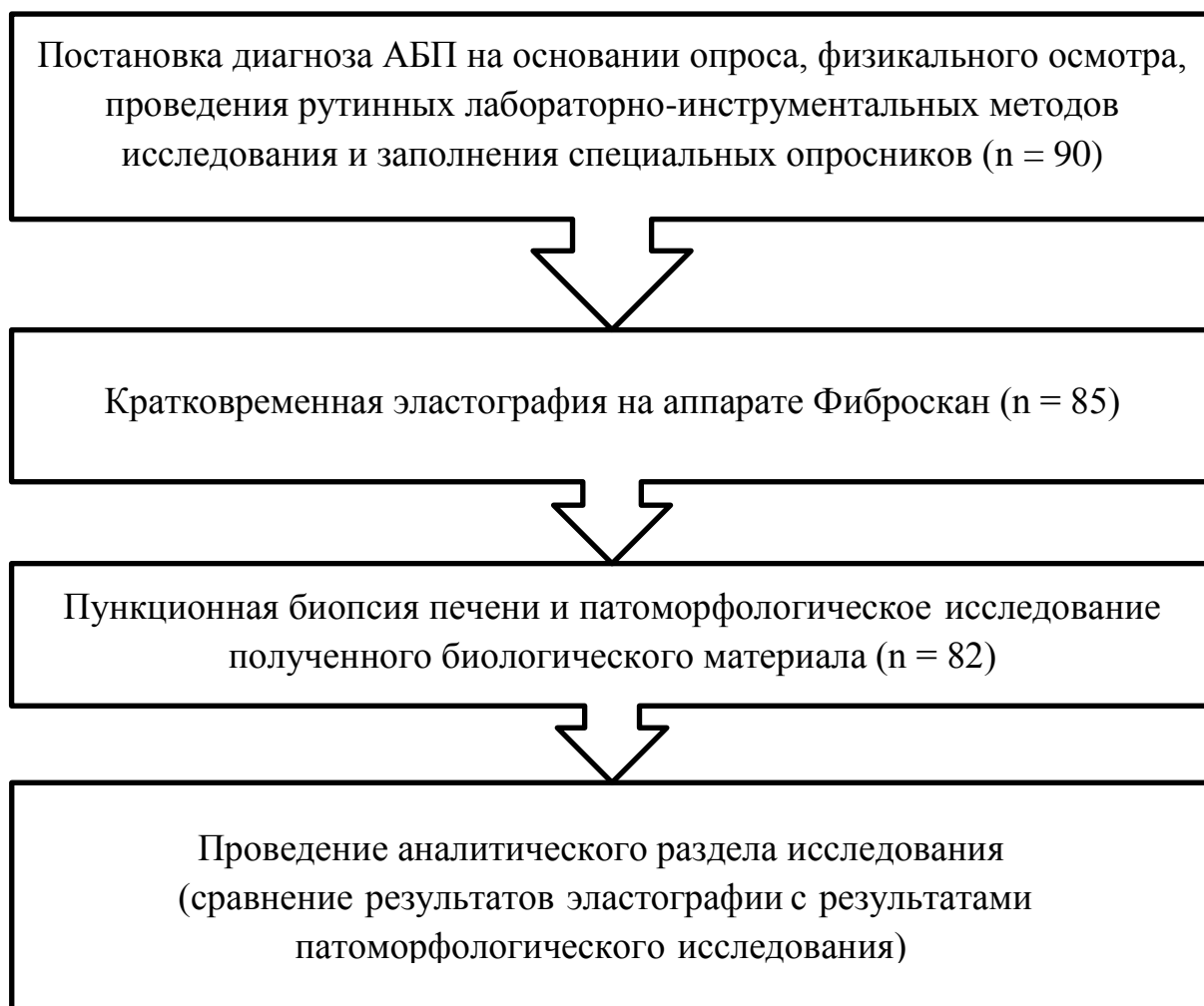


Рисунок 7 – Общая характеристика и дизайн клинического исследования, пояснения в тексте

В частности, проводили опрос каждого пациента, физикальный осмотр, использовали рутинные лабораторные и клиничко-инструментальные методы исследования: общеклинический анализ крови с подсчетом количества форменных элементов крови, биохимическое исследование крови, включавшее определение уровня общего белка и его фракций, общего билирубина и его фракций, активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, сывороточного железа, ферритина, подсчет протромбинового времени, определение концентрации аполипопротеина А1, альфа-2-макроглобулина, ультразвуковое сканирование органов брюшной полости (ОБП), определение тяжести алкогольного гепатита по шкале Глазго (GAHS),



определение тяжести цирроза печени по Чайлду – Пью, определение ранних признаков цирроза печени по индексу PGAА.

Одними из важнейших аспектов постановки диагноза АБП являлись идентификация и подтверждение ведущего этиологического фактора и алкогольной зависимости. Этиологический фактор считали установленным при подтверждении злоупотребления алкоголем в течение более 5 лет в дозах из расчета на чистый этиловый спирт (при этом за гепатотоксичные дозы алкоголя принимали дозы для мужчин – более 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 %об.), или 400–800 мл сухого вина (10 %об.), или 800–1600 мл пива (5 %об.); для женщин – 20 г/сут этанола с соответствующими эквивалентами.

Количество алкоголя в крови рассчитано с помощью формулы Widmark [7, 10]:

$$\%об. \times 0,8 = \text{количество чистого этанола в граммах на } 100 \text{ мл напитка.}$$

Алкогольная зависимость и статус состояния алкоголизма (обострение или ремиссия) определяли в соответствии с результатами опросников CAGE и AUDIT согласно общепринятой схеме. Описания методологии тестирования и интерпретации результатов приведены ниже.

Схема включения, невключения и исключения из настоящего исследования приведена на Рисунке 8.

### **Критерии включения**

1. Лица обоего пола в возрасте 18 лет и старше.
2. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, в том числе на проведение пункционной биопсии печени с последующим морфологическим анализом пункционного материала.
3. Подтвержденный данными клинического осмотра, комплексом лабораторно-инструментальных тестов: шкала Глазго (GANS), определение



Рисунок 8 – Схема включения пациентов в исследование

тяжести цирроза печени по Чайлду – Пью, определение ранних признаков цирроза печени по индексу PGAA; диагноз алкогольной болезни печени.

4. Подтвержденные данными анализа потребления алкоголя и тестами CAGE и AUDIT алкогольная зависимость и состояние обострения или ремиссии.

#### **Критерии невключения**

В наше клиническое исследование не были включены пациенты при удовлетворении следующих условий:

- 1) наличие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП);
- 2) наличие острого или хронического вирусного гепатита С;
- 3) наличие острого или хронического вирусного гепатита В;
- 4) наличие аутоиммунных заболеваний печени;
- 5) наличие паразитарных поражений печени;
- 6) наличие поражений печени при ферментопатиях;
- 7) онкологическое заболевание;
- 8) ВИЧ-инфекция.

### **Критерии исключения**

Отобранные в исследование пациенты были исключены из анализа при наличии следующих документированных обстоятельств:

- 1) не удалось провести 10 или больше валидных измерений на аппарате Фиброскан;
- 2) пункционная биопсия печени выполнена на глубине менее 15 мм;
- 3) отозванное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, в том числе на проведение пункционной биопсии печени с последующим морфологическим анализом пункционного материала.

## **2.3 Методы определения алкогольной зависимости**

Для того чтобы выявить степень алкогольной зависимости, или алкогольный статус пациентов (обострение или ремиссия – абстиненция), всех лиц, подписавших добровольное информированное согласие и являвшихся субъектами клинического исследования, обязали пройти анкетирование по опросникам CAGE и AUDIT.

**Тест CAGE** включает 4 основополагающих вопроса, на которые предложено всего два вида альтернативных ответов. Итоговый результат по тесту устанавливается в зависимости от числа положительных ответов (Таблица 4) [16].

Оценка теста CAGE осуществлялась по нижеописанной схеме (Рисунок 9):

1) один положительный ответ на один из четырех вопросов теста не служит достаточным основанием для определенных заключений;

2) два положительных ответа и более демонстрируют систематический прием алкогольных напитков и алкогольсодержащих веществ, и он является клинически значимым;

3) на основе четырех положительных ответов можно заключить о формировании алкоголизма;

4) четыре отрицательных ответа свидетельствуют либо о ведении трезвого образа жизни, либо о недостоверности ответов опрашиваемого лица.

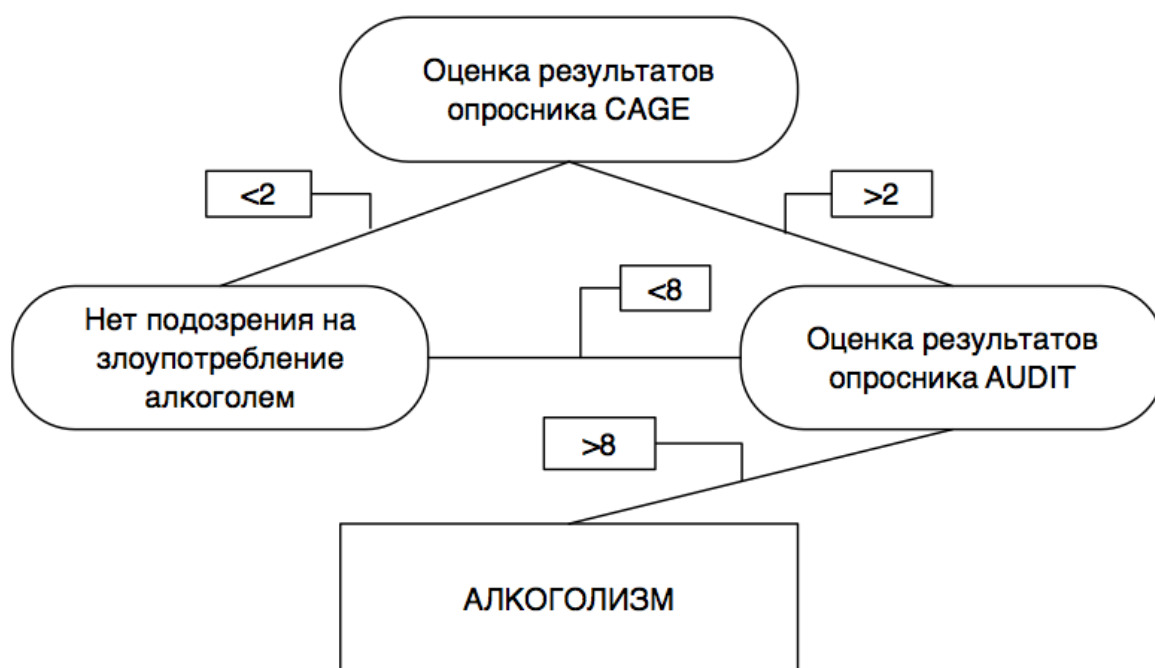


Рисунок 9 – Алгоритм определения степени алкогольной зависимости пациентов на этапе установления клинического диагноза и решения вопроса о включении в клиническое исследование

Таблица 4 – Опросный лист теста CAGE по [16]

№	Вопрос	Да (баллы)	Нет (баллы)
1	Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?	[1]	[0]
2	Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?	[1]	[0]
3	Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?	[1]	[0]
4	Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего место употребления алкогольных напитков?	[1]	[0]

**Тест AUDIT** известен как удобный в применении, достаточно простой и в то же время высокоинформативный (Таблица 5) [14].

Рекомендуемый пороговый балл – 8. Результативная оценка больше 15 баллов свидетельствует о наличии алкогольной зависимости. Результаты, превышающие 20 баллов, говорят о наличии большой как психологической, так и физической алкогольной зависимости.

Таблица 5 – Опросный лист теста AUDIT по [11]

<p>1. Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?</p> <p>Никогда [перейдите к вопросам 9–10]</p> <p>[1] Раз в месяц или реже [2] 2–4 раза в месяц [3] 2–3 раза в неделю [4] 4 раза в неделю и чаще</p>	<p>6. Как часто в течение последнего года Вам приходилось принять первую порцию алкоголя утром для нормализации самочувствия после употребления большого количества алкогольных напитков накануне?</p> <p>[0] Никогда [1] Реже, чем раз в месяц [2] Раз в месяц [3] Раз в неделю [4] Каждый день или почти каждый день</p>
<p>2. Когда вы употребляете алкогольные напитки, сколько стандартных порций алкоголя вы потребляете обычно за день?</p> <p>[0] 1 или 2 [1] 3 или 4 [2] 5 или 6 [3] 7, 8 или 9 [4] 10 или более</p>	<p>7. Как часто в течение прошедшего года вы испытывали чувство вины или угрызения совести после употребления алкогольных напитков?</p> <p>[0] Никогда [1] Реже, чем раз в месяц [2] Раз в месяц [3] Раз в неделю [4] Каждый день или почти каждый день</p>
<p>3. Как часто вы за один раз потребляли шесть или более стандартных порций алкоголя?</p> <p>[0] Никогда [1] Реже, чем раз в месяц [2] Раз в месяц</p>	<p>8. Как часто за последний год вы не могли вспомнить события предшествующего вечера, когда вы употребляли алкогольные напитки?</p> <p>[0] Никогда [1] Реже, чем раз в месяц</p>

Таблица 5, окончание

<p>[3] Раз в неделю</p> <p>[4] Каждый день или почти каждый день</p> <p>Перейдите к вопросам 9 и 10, если набрали 0 баллов, отвечая на вопросы 2 и 3</p>	<p>[2] Раз в месяц</p> <p>[3] Раз в неделю</p> <p>[4] Каждый день или почти каждый день</p>
<p>4. Как часто в течение прошедшего года вы чувствовали, что не в состоянии остановиться, после того как начали употреблять алкогольные напитки?</p> <p>[0] Никогда</p> <p>[1] Реже, чем раз в месяц</p> <p>[2] Раз в месяц</p> <p>[3] Раз в неделю</p> <p>[4] Каждый день или почти каждый день</p>	<p>9. Получали ли вы или кто-либо другой травмы в результате употребления вами алкогольных напитков?</p> <p>[0] Нет</p> <p>[2] Да, но не в прошедшем году</p> <p>[4] Да, в прошедшем году</p>
<p>5. Как часто в течение прошедшего года вы не выполнили то, что от вас ожидалось, по причине употребления вами алкогольных напитков?</p> <p>[0] Никогда</p> <p>[1] Реже, чем раз в месяц</p> <p>[2] Раз в месяц</p> <p>[3] Раз в неделю</p> <p>[4] Каждый день или почти каждый день</p>	<p>10. Говорил ли вам родственник, друг, врач или другой медицинский работник о своей обеспокоенности вашим отношением к алкоголю, и рекомендовалось ли вам уменьшить количество потребляемого алкоголя?</p> <p>[0] Нет</p> <p>[2] Да, но не в прошедшем году</p> <p>[4] Да, в прошедшем году</p>

## 2.4 Лабораторные методы исследования

Биохимическое исследование показателей крови проводилось с использованием прибора Hitachi 911/912 (Япония) и диагностических наборов того же производителя. Определяли концентрацию АСТ, АЛТ, ГГТ, альбумина, общего билирубина, а также следующих маркеров:

1) *Иммунотурбидиметрический метод определения аполипопротеина А1* – это количественный иммунотурбидиметрический тест для определения аполипопротеина А1 (Апо А1) в сыворотке и плазме человека. Антитела к Апо А1 при добавлении к пробам, содержащим Апо А1, образуют нерастворимые комплексы. Эти комплексы вызывают изменение абсорбции пропорционально концентрации Апо А1 в пробе пациента. Расчет производится с помощью построения многоточечной калибровочной кривой по нескольким калибраторам (URL: <https://smirnov-med.ru/data/documents/73.pdf>).

2) *Иммунотурбидиметрический метод определения альфа-2-макроглобулина* – это количественный иммунотурбидиметрический тест для определения альфа-2-макроглобулина в сыворотке и плазме человека. Антитела к альфа-2-макроглобулину при добавлении к пробам, содержащим его, образуют нерастворимые комплексы. Эти комплексы вызывают изменение абсорбции пропорционально концентрации альфа-2-макроглобулина в пробе пациента. Расчет производится с помощью построения многоточечной калибровочной кривой по нескольким калибраторам (URL: <https://smirnov-med.ru/data/documents/73.pdf>).

Показатели коагулограммы (протромбиновое время, уровень фибриногена) исследовались при помощи прибора StagoCompact.

## 2.5 Метод проведения кратковременной эластографии

Инструментальное исследование кратковременная эластография проводилось на аппарате FibroScan 502 производства компании Echosense. Следуя



рекомендациям компании-производителя, для обеспечения достоверности результатов исследования (Таблица 6), участникам проводилось не менее 10 измерений, каждое из которых укладывалось в межквартильный диапазон (IQR), не превышающий 30 % от медианного значения полученного показателя, а отношение количества успешных измерений к общему числу проведенных измерений составляло не менее 60 %.

Таблица 6 – Требования для кратковременной эластографии

<b>Количественная характеристика</b>	
Количество измерений	Не менее 10
Межквартильный диапазон (IQR)	Не более 30 %
Отношение количества успешных измерений	Не менее 60 %

Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине с максимально отведенной за голову правой рукой. Датчик аппарата устанавливался в проекции правой доли печени по средней подмышечной линии в VIII–X межреберных промежутках. Точное позиционирование датчика осуществлялось с помощью окна визуализации: для исследования выбирался участок печеночной ткани однородной структуры, не содержащий крупных сосудистых образований. После правильной установки датчика выполнялось десять замеров, затем встроенная программа вычисляла результирующую величину плотности печени и ее достоверность. Значение ПП измерялось в килопаскалях (кПа).

Для оценки стадии фиброза печени у лиц, имеющих алкогольную болезнь печени, применяли пороговые нормативные значения, отмеченные в клинических рекомендациях [60].

При плотности печени менее 5,8 кПа делался вывод об отсутствии фиброза (стадия F0). Значение в интервале от 5,8 до 7,1 кПа позволяло диагностировать первую стадию фиброза (F1). Эластичность печени от 7,2 до 9,5 кПа соответствовала второй стадии (F2). Третья стадия фиброза (F3) определялась при

значениях от 9,6 до 12,5 кПа. В случае если плотность печени превышала 12,5 кПа, диагностирован цирроз печени (F4). Пороговые значения плотности печени представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Пороговые значения для оценки стадий фиброза печени с применением кратковременной эластографии у пациентов с АБП [60]

<b>Стадия фиброза (F)</b>	<b>Пороговые значения</b>
F0	Менее 5,8 кПа
F1	$\geq 5,8 - < 7,2$ кПа
F2	$\geq 7,2 - < 9,5$ кПа
F3	$\geq 9,5 - < 12,5$ кПа
F4	От 12,5 кПа и выше

## **2.6 Метод выполнения пункционной биопсии печени**

Пункционная биопсия печени выполнялась всем пациентам после исключения всех установленных противопоказаний к проведению данной манипуляции. Биопсии печени проведены в кабинете биопсии в клинике им. академика В.Х. Василенко ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) проф. Ч.С. Павловым и к.м.н. Ш.А. Ондосом. ПБП осуществлялась с применением метода Менгини (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Схематическое изображение метода проведения ПБП

Перед проколом кожи и подкожно-жировой клетчатки проводили послойную анестезию тканей 2%-м раствором новокаина.

Применяли биопсийные иглы типа Менгини и Tru-Cut диаметром 14–18 G (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Образец столбика тканей печени, полученной при ПБП, и пункционной иглы типа Менгини

Требования к столбику ткани печени для дальнейшего морфологического исследования: длина – не менее 15 мм, ткань должна включать не менее 7 портальных трактов (Таблица 8). После проведения процедуры биопсии всем пациентам проводилось контрольное УЗИ печени для исключения возможных осложнений данной процедуры.

Таблица 8 – Требования к столбику ткани исследования ПБП

<b>Требования к столбику ткани</b>	
Длина	Не менее 15 мм
Количество портальных трактов	Не менее 7 портальных трактов

Все морфологические исследования проведены при участии доцента Института морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) к.м.н. Т.П. Некрасовой.

Оценку степени фиброза печени проводили полуколичественным методом по шкале METAVIR. Согласно данной шкале, стадия F0 выставлялась при полном отсутствии фиброзных изменений, критерием стадии F1 было звездчатое расширение портальных трактов без образования септ, стадии F2 – расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами, стадии F3 – порто-центральных септ без цирроза, стадии F4 – признаки цирроза печени. Время между проведением процедуры кратковременной эластографии с применением аппарата FibroScan 502 и осуществлением процедуры биопсии не более 14 дней.

## **2.7 База данных клинического исследования**

База данных настоящего клинического исследования построена на основе программной среды RedCap (США). В базу вносились сведения о гендерной, клинической характеристике каждого пациента, данные лабораторно-

инструментальных методов исследования, в том числе сведения о проводимых интервенциях (кратковременной эластографии и ПБП). Данные о пациентах были деперсонифицированы, электронная индивидуальная регистрационная карта была зашифрована при помощи уникального ID. Ключ от персональной информации базы данных хранился у главного исследователя.

## **2.8 Статистическая обработка результатов исследования**

Результаты проведенного исследования были представлены в виде средних величин (средняя арифметическая со среднеквадратическим отклонением или медиана с межквартильным интервалом) либо в виде абсолютных значений. Достоверность различий между непрерывными величинами оценивали одним из двух способов: если при анализе нормальности распределения (методом одномерного дисперсионного анализа Колмогорова – Смирнова) устанавливали нормальную закономерность, то для оценки использовали t-критерий Стьюдента при сравнении двух групп данных или тест ANOVA с post-hoc-анализом критериев Даннета или Тьюки; при ненормальном распределении признаков использовали критерий Манна – Уитни, при этом данные были представлены медианой. Для определения корреляционной связи использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Для патологоанатомической валидации результатов метода кратковременной эластографии использовали анализ бинарного результата в четырехпольной таблице (доля ложноположительных, истинно положительных, ложноотрицательных и истинно отрицательных результатов) с расчетом показателей чувствительности, специфичности и площади под кривой ошибок (AUC ROC) с соответствующим графическим представлением результата.

Для учета роли missing data и введения соответствующих корректировок в финальный статистический анализ применяли принцип «intension to diagnose» при условии соблюдения принципа «Fully at random» потери данных о пациентах – участниках исследования.

Расчеты проводили на персональном компьютере с процессором Intel AMD (IBM, США) с применением пакета статистических программ STATA 17.0 (США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Для включения в настоящее клиническое исследование в обоих клинических центрах были отобраны 90 пациентов, сведения о которых представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Общая характеристика пациентов с АБП, первоначально отобранных в исследование

Признак	Значение
Общее число пациентов, удовлетворяющих критериям включения	90
Число пациентов, включенных в финальный статистический анализ	82 (91,1 %)
Число (доля) мужчин	71 (78,9 %)
Число (доля) женщин	19 (21,1 %)
Средний возраст, лет ( $M \pm SD$ )	$54,3 \pm 26,7$
Возрастной диапазон (Min ÷ Max)	29 ÷ 81
Средний возраст для женщин, лет ( $M \pm SD$ )	$47,1 \pm 3,8$
Средний возраст для мужчин, лет ( $M \pm SD$ )	$54,6 \pm 2,1$

Сведения от восьми исследуемых лиц не удалось использовать для проведения финального статистического анализа и обработки данных по вышеприведенным обстоятельствам: 5 человек не были включены по причине

неинформативности 10 попыток кратковременной эластографии на аппарате Фиброскан, у 3 пациентов не удалось выполнить пункционную биопсию печени и столбика ткани, подходящего для данного исследования (Рисунок 12).

Статистический анализ и обработка данных о 82 лицах, включенных в финальный анализ, в том числе обработка «missing data», осуществлялись по принципу «intention to diagnose».

В структуре пациентов с АБП, включенных в исследование и финальный анализ, удельный вес мужчин составил 78,9 % (71 человек), женщин – 21,1 % (19 человек) (Рисунки 13, 14).

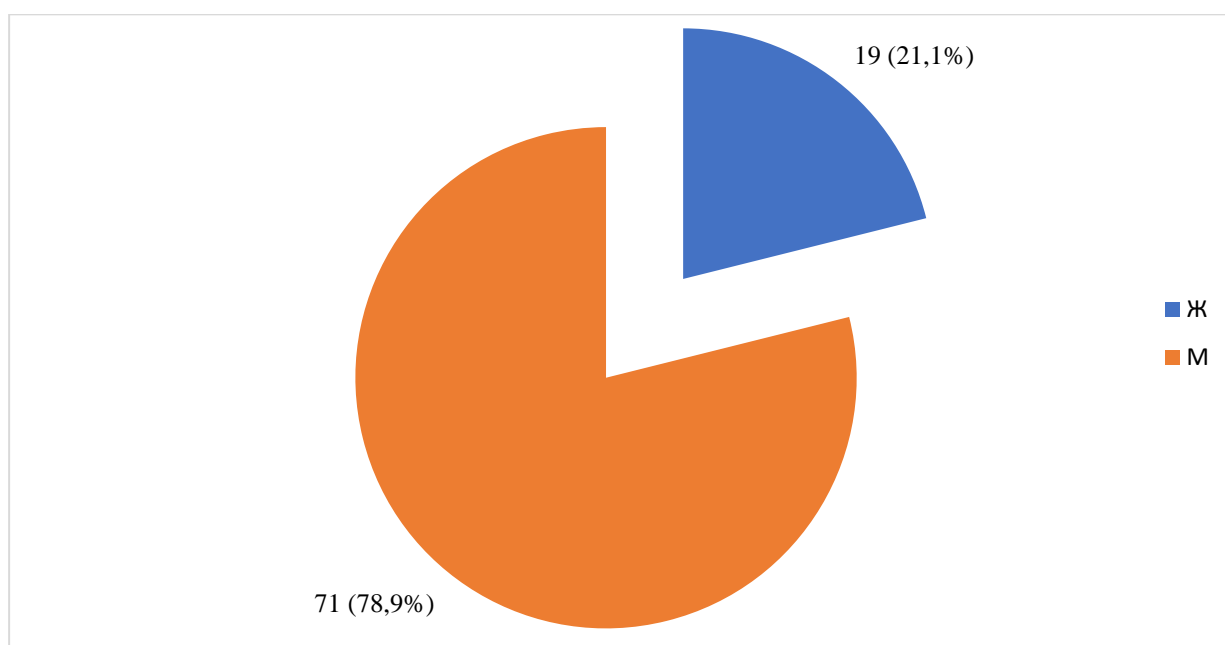


Рисунок 12 – Распределение пациентов, включенных в исследование и финальный анализ, по полу

Средний возраст пациентов с АБП, включенных в настоящее исследование, составил  $54,3 \pm 6,7$  лет. При этом средний возраст мужчин был равен 54,6 лет, а средний возраст женщин 47,1 лет ( $p = 0,001$  при сравнении с соответствующим показателем мужчин).

Абсолютное большинство – 63 пациента (76,6 %) с АБП было представлено лицами (мужчины и женщины) трудоспособного социально активного возраста, из



них 49 человек (59,8 %) имели инвалидность II или III группы, причем мужчин-инвалидов было 39 (54,9 % от общего числа мужчин), женщин – 10 (52,6 % от общего числа женщин).

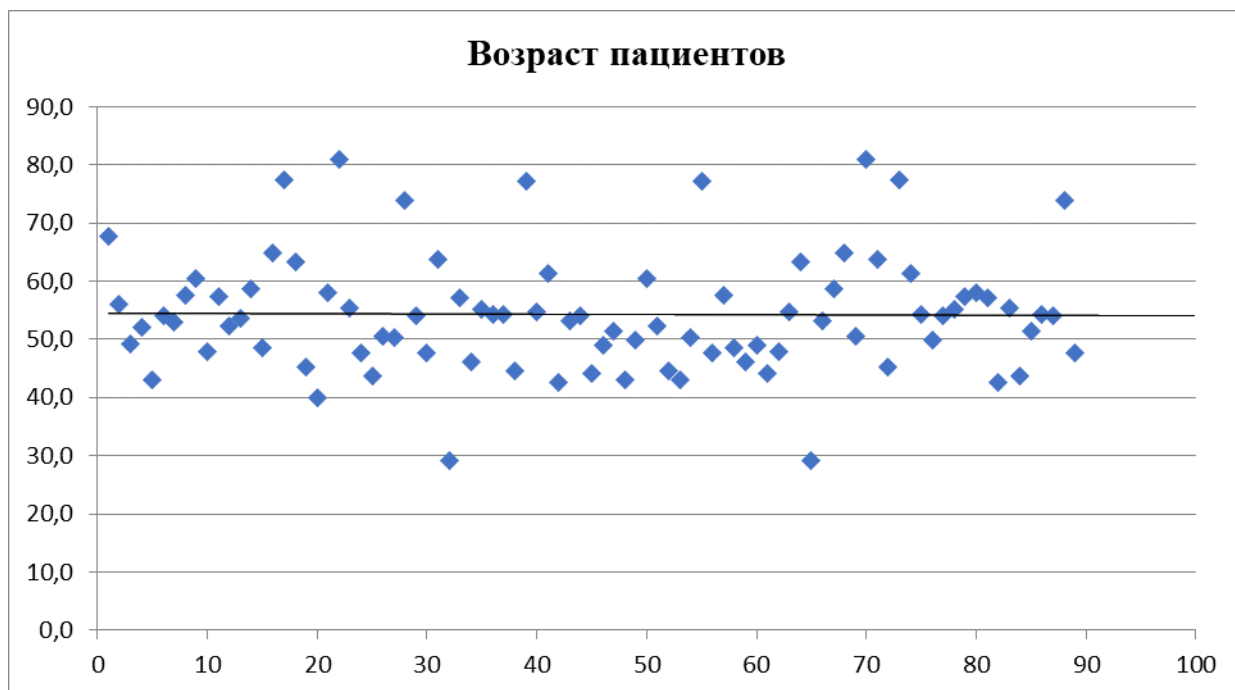


Рисунок 13 – Распределение пациентов, включенных в исследование, в зависимости от возраста

Также провели анализ структуры клинического варианта алкогольной болезни печени и стадии фиброза печени. Результаты представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Распределение пациентов с фиброзом по различным клиническим вариантам АБП

Стадия фиброза	n	Клинический вариант АБП
F0	1	Стеатоз
F2	3	Гепатит
F3	3	Гепатит
F4	82	Цирроз

У пациента без признаков фиброза был диагностирован стеатоз печени. У 6 пациентов с умеренным фиброзом (F2, F3) клинически был диагностирован алкогольный гепатит. Всем пациентам со стадией фиброза F4 был выставлен ДЗ алкогольного цирроза печени.

Высокая частота инвалидизации пациентов подтверждает высокую социально-экономическую значимость проблемы АБП. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило 25,39 и не имело значимых половых различий в группах мужчин и женщин (Рисунок 14).

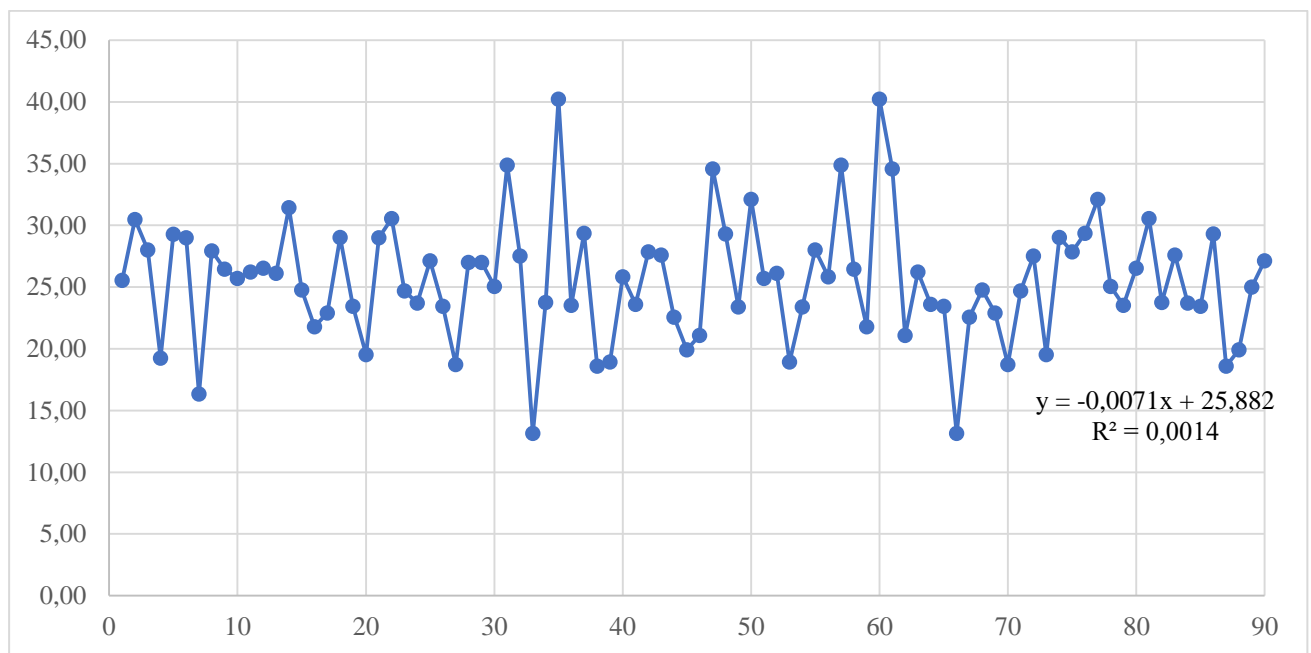


Рисунок 14 – Распределение пациентов, включенных в исследование, по ИМТ

Изучили также частоту сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследовательские группы. Результаты представлены в Таблице 11 и на Рисунке 15. С наибольшей частотой в популяции пациентов встречались сердечно-сосудистые заболевания. У 40,5% пациентов была диагностирована гипертоническая болезнь (ИБС), у 31,5% – гипертоническая болезнь. Необходимо подчеркнуть, что у всех пациентов с ИБС выявлялась гипертоническая болезнь. У подавляющего большинства лиц, включенных в исследование, преобладали доинфарктные формы заболевания. У 1 пациента с болезнями сердца и сосудов выявлен сопутствующий миокардит.

Таблица 11 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с АБП, включенных в исследование

Сопутствующие заболевания	Число пациентов	Доля от общей популяции исследования, %
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>		
Гипертоническая болезнь	36	40,5
Ишемическая болезнь сердца	28	31,5
Иные сердечно-сосудистые заболевания	2	2,2
<i>Заболевания органов дыхания</i>		
ХОБЛ	7	7,9
Хронический бронхит	11	12,4
<i>Болезни эндокринной системы</i>		
Сахарный диабет	14	15,7
Заболевания щитовидной железы	5	5,6
<i>Болезни почек и выделительной системы</i>		
Хронический пиелонефрит	6	6,7
Мочекаменная болезнь	8	8,9
<i>Болезни желудочно-кишечного тракта</i>		
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3	3,4
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)	21	23,6
Желчнокаменная болезнь (ЖКБ)	6	6,7
<i>Неврологические заболевания</i>		
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	2	2,2
Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника	24	26,7

Среди болезней выделительной системы преобладала мочекаменная болезнь (8,9% пациентов) и хронический пиелонефрит (6,7% пациентов). С высокой частотой выявляли неврологические заболевания, а среди них – дегенеративно-дистрофические процессы позвоночника с частотой 26,7%; у 2 пациентов в анамнезе – ишемические нарушения мозгового кровообращения.

Среди желудочно-кишечных заболеваний в 23,6 % случаев выявляли ГЭРБ, в 6,7 % – ЖКБ и у 3,4 % пациентов – язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

При распределении по полу получили следующую картину (Рисунок 15): по частоте встречаемости заболеваний сердечно-сосудистых заболеваний преобладали женщины (20 против 18 мужчин).

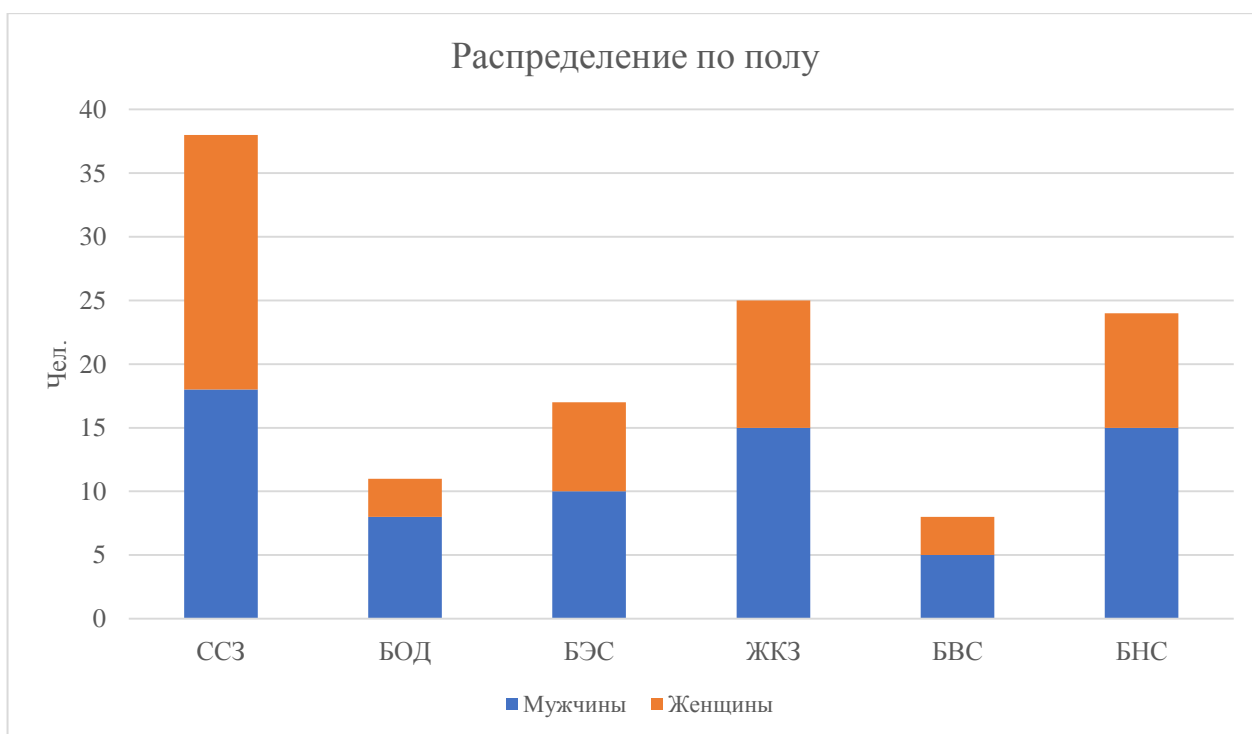


Рисунок 15 – Распределение групп сопутствующих заболеваний, выявленных у пациентов с АБП и включенных в исследование, по полу: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; БОД – болезни органов дыхания; БЭС – болезни эндокринной системы; ЖКЗ – желудочно-кишечные заболевания; БВС – болезни выделительной системы; БНС – болезни нервной системы

Напротив, по частоте встречаемости болезней органов дыхания, болезней эндокринной системы, желудочно-кишечных заболеваний, болезней выделительной системы и болезней нервной системы преобладали мужчины.

#### **4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ МЕТОДА КРАТКОВРЕМЕННОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ В СТАДИРОВАНИИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ**

В настоящей главе изложены результаты проведенного клинического исследования: дана характеристика результатов использования опросников AUDIT и CAGE в объективной и субъективной оценке наличия алкогольной зависимости субъектов, клинико-лабораторная характеристика пациентов, а также проведены результаты клинико-патологоанатомической валидации диагностических возможностей неинвазивной оценки глубины фибротического / цирротического поражения печени при АБП.

##### **4.1 Результаты использования опросников CAGE и AUDIT в исследуемой популяции**

В строгом соответствии с протоколом клинического исследования в опросе с применением обоих опросников приняли участие все 90 пациентов, включенных в исследование и прошедших анализ результатов, из них 19 женщин и 71 мужчина.

Оценили результаты использования аналитической анкеты определения степени тяжести алкогольной зависимости CAGE отдельно в подгруппе мужчин и женщин с установленным диагнозом АБП.

В первой группе (женщины с АБП,  $n = 19$ ) не было ни одной пациентки, ответившей отрицательно на все вопросы аналитической анкеты. Респонденты разделилась на две подгруппы: подгруппа 1а – характеризовалась тем, что в ней 12 человек (63,1 % опрошенных) дали 2 положительных ответа, что свидетельствовало о регулярном употреблении спиртных напитков; подгруппа 1б – в ней 7 человек (36,9 % опрошенных) дали положительные ответы на три заданных вопроса, что позволяет сделать вывод о систематическом употреблении алкоголя (Рисунок 16).

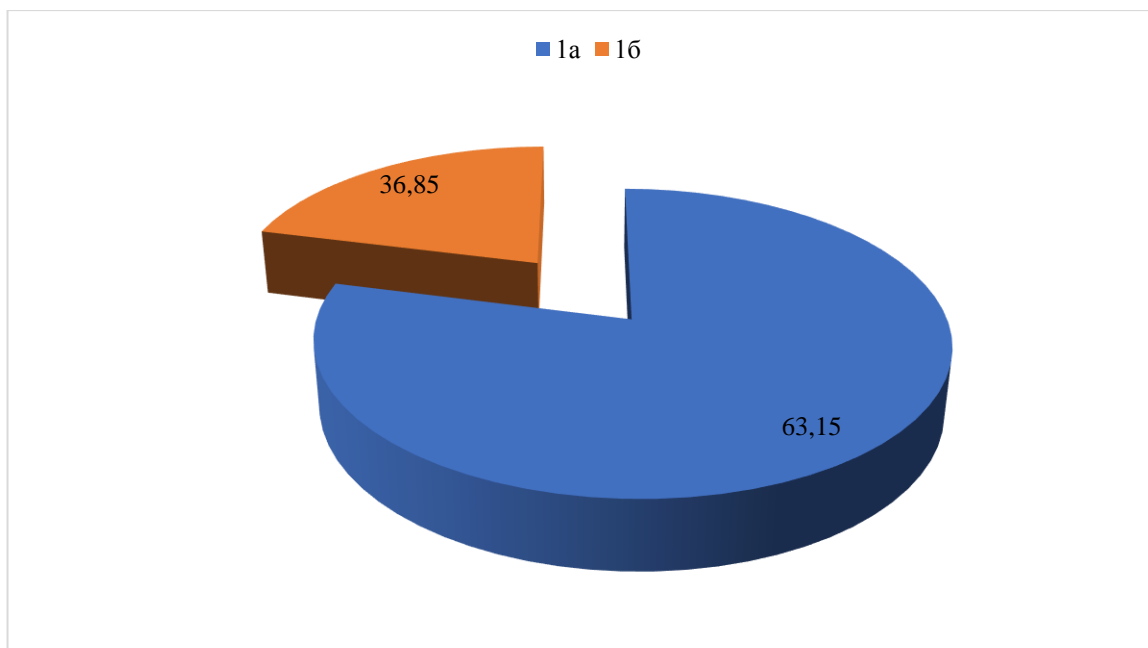


Рисунок 16 – Распределение опрошенных женщин (% , n = 19) по числу данных положительных ответов опросника CAGE (пояснение в тексте)

Во второй – более многочисленной группе (мужчины с установленным диагнозом АБП, n = 71) были получены следующие результаты: условную подгруппу 2а сформировали 8 человек (11 % респондентов), которые ответили положительно на 2 вопроса анкеты CAGE, что говорит об употреблении спиртных напитков. В подгруппу 2б вошли 43 опрошенных участника клинического исследования мужского пола (61 % респондентов), которые дали 3 положительных ответа на вопросы анкеты CAGE, что соответствует, по мнению авторов опросника, систематическому употреблению алкоголя. Двадцать мужчин (28 % респондентов), сформировавших подгруппу 2в, – на все 4 вопроса опросника ответили «да», а это означает систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию зависимости (алкоголизму) (Рисунок 17).

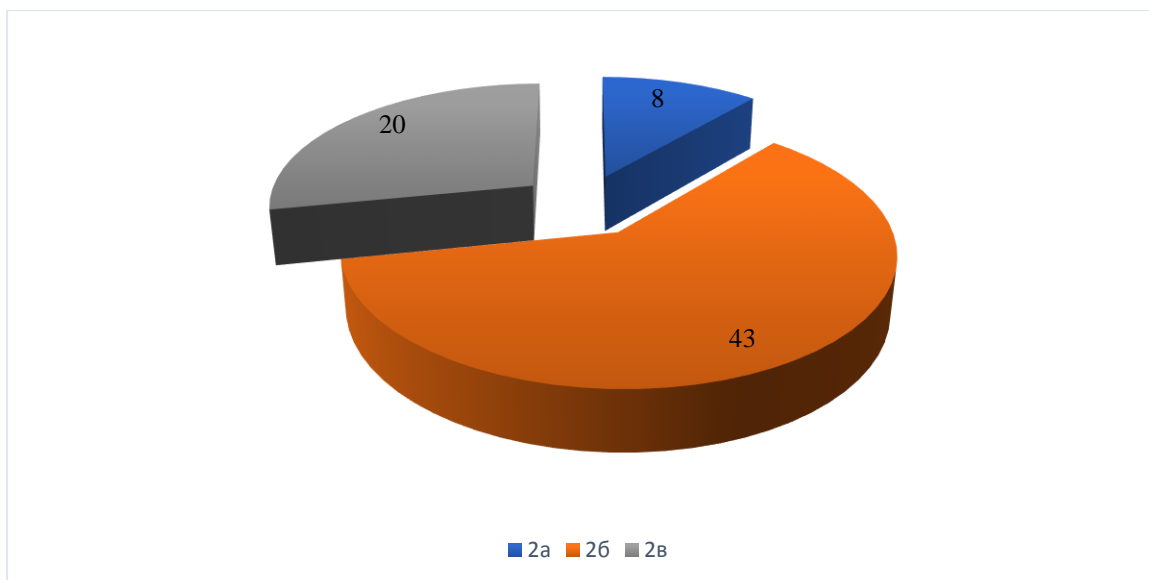


Рисунок 17 – Распределение опрошенных мужчин (% , n = 71) по числу данных положительных ответов опросника CAGE (пояснение в тексте)

На Рисунке 18 проиллюстрированы результаты клинического использования альтернативного и более сложного по своей структуре опросника AUDIT. При анализе суммы баллов, полученных опрошенными участниками клинического исследования во время заполнения анкеты AUDIT, результаты выглядят следующим образом.

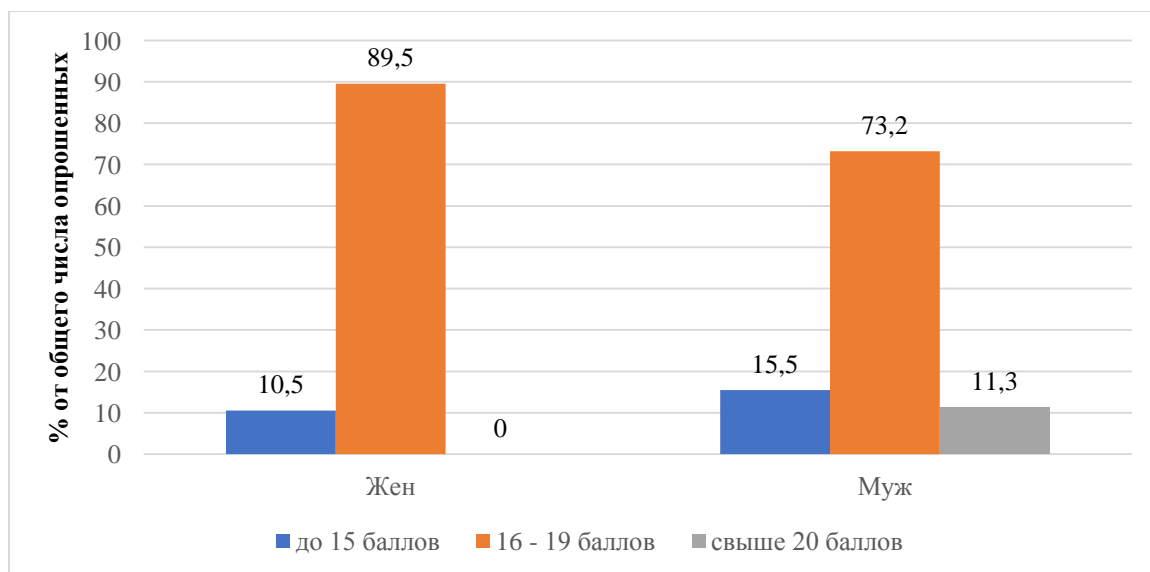


Рисунок 18 – Распределение опрошенных мужчин и женщин (%) по числу данных положительных ответов опросника AUDIT (пояснение в тексте)



Из принявших участие в клиническом исследовании женщин ( $n = 19$ ) лишь две (10,5 % респондентов) набрали 9 и 13 баллов. Это значит, что пациенту следует уменьшить количество спиртного в его рационе, в то время как остальные 17 участников исследования женского пола (89,5 % респондентов) набрали свыше 13 баллов – серьезный риск или наличие зависимости.

В группе мужчин ( $n = 71$ ) 11 человек (15,5 % респондентов) набрали от 10 до 15 баллов – пациенту, в соответствии с описанием опросника, следует уменьшить количество спиртного в его рационе; 52 опрошенных участника клинического исследования мужского пола (73,2 % респондентов) набрали сумму в диапазоне 16–19 баллов – употребление алкоголя несет явный вред здоровью, целесообразно немедленно изменить стиль приема и количество спиртного; и, наконец, 8 человек (11,3 % респондентов) набрали свыше 20 баллов анкеты AUDIT, что означает вероятную алкогольную зависимость.

При корреляционном анализе результатов использования обоих опросников установлена высокая прямая корреляция при распределении опрошенных мужчин и женщин ( $R^2 = 0,89$ ,  $p = 0,003$ ) по шкале тяжести алкогольной зависимости. При этом следует обратить внимание на то, что в целом оба опросника показали более объективные результаты в отношении опрошенных мужчин, чем в отношении женщин, что свидетельствует о большей надежности применения анкеты именно у мужчин – участников настоящего клинического исследования.

#### **4.2 Результаты проведения кратковременной эластографии у пациентов с АБП**

Процедуру не удалось выполнить 5 пациентам, что составляет 6 % от общего количества пациентов, включенных в настоящее клиническое исследование. Следовательно, диагностическая доступность метода составила 94 % (Рисунок 19).

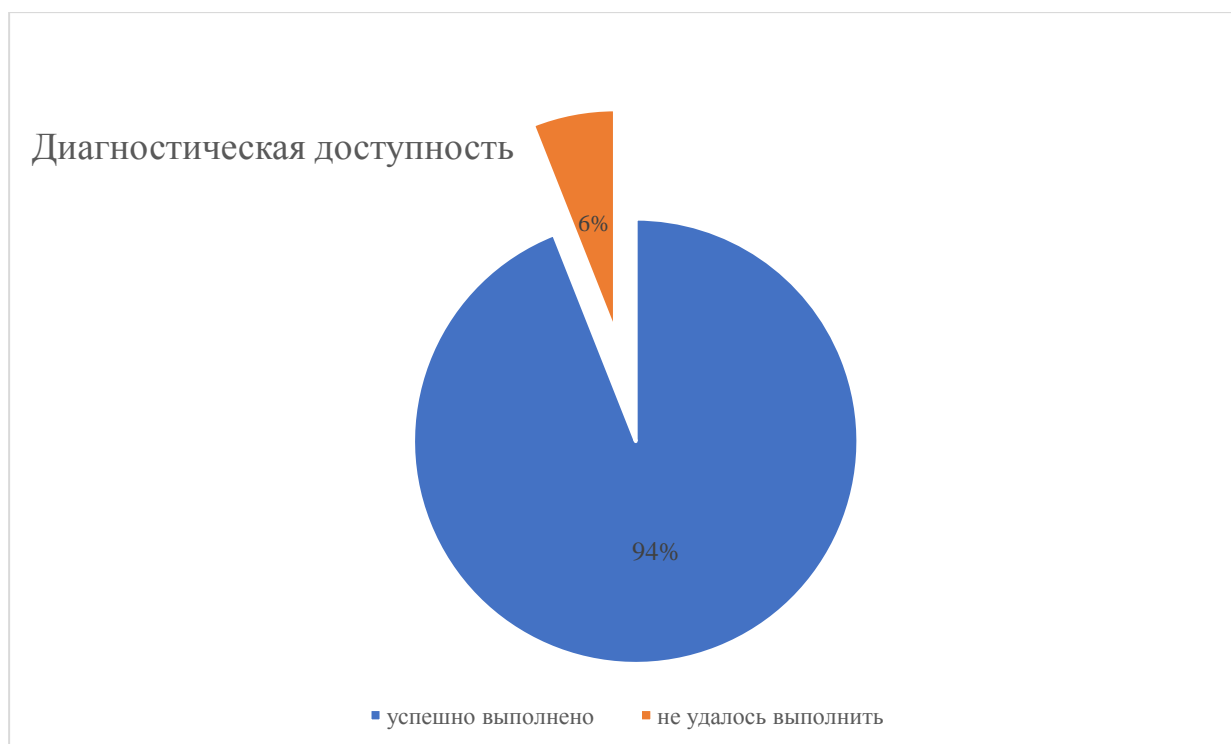


Рисунок 19 – Диагностическая доступность метода эластографии

Временной интервал, необходимый для осуществления данного исследования, в группе пациентов был равен в среднем  $8 \pm 3$  мин. Нами была обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь времени выполнения процедуры и ИМТ, значение коэффициента корреляции  $R^2 = 0,746$  ( $p = 0,02$ ).

Среднее значение результатов эластографии у пациентов всех групп составило  $46,68 \pm 6,4$  кПа. После осуществления кратковременной эластографии мы получили соответствующие итоговые результаты, что позволило разделить исследуемых лиц на нижеприведенные группы (Таблица 12).

Стадия F4 – диагностирована у 73 пациентов, что составляет 81,1 % от всех пациентов, включенных в исследование.

Стадия F3 – выявлена у 4 пациентов по результатам кратковременной эластографии, и эта группа составляет 4,5 % исследуемых лиц.

Стадия F2 – выявлена у 3 пациентов, что составляет 3,7 % от всех пациентов, включенных в исследование.

Таблица 12 – Распределение пациентов исследовательской группы по результатам кратковременной эластографии

<b>Стадия фиброза</b>	<b>Количество пациентов, %</b>
F0	2 (2,6)
F1	0 (0)
F2	3 (3,7)
F3	4 (4,5)
F4	73 (81,1)

Стадия F1 – не выявлена ни у одного обследуемого пациента, включенного в исследование.

Стадия F0 – выявлена у 2 пациентов по результатам эластографии, и эта группа составляет 2,6 % исследуемых лиц.

У двух пациентов на стадии F0 значение показателя было равным  $4,3 \pm 2,3$  кПа. Ни у одного обследованного пациента определенный по данным измерения показатель плотности органа не укладывался в референсный диапазон значений от 5,8 до 7,2 кПа, в связи с чем в подгруппе F1 не было ни одного пациента.

В подгруппе F2, которую составили 3 пациента, чей результат измерений находился в пределах референсных 7,2–9,5 кПа, средневзвешенный диапазон значений показателя плотности печени возрастал до  $8,8 \pm 3,1$  кПа, но при этом различие с группой пациентов с предыдущей стадией фиброза не носило статистически достоверный характер.

Еще большее нарастание диапазона значений у показателя эластографии (кПа) у 4 пациентов на стадии F3 по сравнению с F2 приводило к появлению достоверности диагностики стадии выраженного фиброза  $\geq$  F3.

Максимальные значения плотности печени, как и следовало ожидать, регистрировались на стадии цирроза печени (F4), и различия со стадией F3 были

значимыми (Таблица 13, Рисунок 20). Пациенты со значением плотности, превышавшем референсные 12,5 кПа, сформировали наиболее многочисленную (73 пациента) группу F4.

Таблица 13 – Средние значения эластичности печени (кПа) в зависимости от стадий фиброза

Стадии фиброза (число пациентов)	Среднее значение эластичности, кПа	Р	Пороговые значения, кПа
F0 (2)	4,3 ± 2,3		Менее 5,8
F1 (0)	–	–	≥ 5,8 – < 7,2
F2 (3)	8,8 ± 3,1	p1 = 0,4	≥ 7,2 – < 9,5
F3 (4)	11,05 ± 2,7	<b>p1 = 0,02</b> p2 = 0,3	≥ 9,5 – < 12,5
F4 (73)	53,5 ± 4,8	<b>p1 = 0,02</b> p2 = 0,3 p3 = 0,3	От 12,5 и выше

Примечание: p1 – уровень достоверности различий при сравнении с группой F0; p2 – уровень достоверности различий при сравнении с группой F2; p3 – уровень достоверности различий при сравнении с группой F3 (ANOVA; критерий Даннета).

Таким образом, эластография печени, если оценивать ее с позиции возможности мониторинга состояния пациента, позволяла довольно четко регистрировать переход в стадии выраженного фиброзного процесса печени, при этом наиболее точно граница между стадиями, судя по 95%-му доверительному интервалу и достоверности отклонений, определялась на переходах на стадии F3 ≥, F3/F4 (см. Таблица 13).

Таким образом, большинство (77) пациентов имели выраженный фиброз в стадии F3 и выше, что составляет 85,6 % всех пациентов.

### **4.3 Результаты клинико-лабораторных анализов в исследуемых группах пациентов**

Так же как и при анализе результатов использования опросников, выявляющего степень и глубину алкогольной зависимости, при интерпретации клинико-лабораторных результатов настоящего диссертационного исследования все пациенты, включенные в исследование ( $n = 90$ ) были разделены на две группы по гендерному признаку: группа 1 ( $n = 19$ ) – женщины ( $n = 71$ ) и группа 2 ( $n = 71$ ) – пациенты мужского пола с подтвержденным диагнозом АБП. Исследуемые показатели выражены в виде медианы и интерквартильного интервала вследствие высокой вариабельности величин и явной асимметрии выборок.

Биохимическое исследование показателей крови (Таблица 14) показало повышение уровня ферментов – индикаторов цитолитического синдрома клеток печени (АЛТ, АСТ) у основной массы пациентов. Медиана значения ключевого ферментативного маркера алкогольной болезни печени – АЛТ у мужчин составила 76 ед./л. Медиана значения АЛТ у женщин с АБП, принимавших участие в настоящем исследовании, была рассчитана на уровне 34 ед./л. Зафиксированные результаты характерны для стадии F4, к которой относится большинство пациентов.

Медиана значения АСТ в группе 2 (мужчины с АБП) составила 112 ед./л, в то время как у пациентов группы 1 (женщины с АБП) среднее значение аспарагиновой аминотрансферазы составило 74 ед./л (Рисунок 20). Также наблюдалось повышение уровня ГГТ, который является индикатором хронического употребления высоких доз алкоголя и обеспечивает условия метаболизма алкоголя. Для мужчин (группа 1) медианное значение составило 200 МЕ/л, для женщин (группа 2) – 180 МЕ/л (см. Таблица 14).

Таблица 14 – Распределение клинико-лабораторных показателей крови в зависимости от пола (медиана [интерквартильный интервал])

<b>Признак</b>	<b>Группа 1, n = 71</b>	<b>Группа 2, n = 19</b>
В процентах от общей популяции	79	21
Медиана возраста, лет	54,5 [29,3–81,0]	53,1 [43,8–64,9]
АЛТ, ед./л	76 [17–867]	34 [14–149]
АСТ, ед./л	112 [21–155]	74 [29–233]
Альбумин, г/л	33,3 [21,6–45,0]	33,3 [23,2–40,3]
Билирубин, мкмоль/л	42 [8–270]	64 [8–285]
Тромбоциты, $10^9$ /л	150 [320–368]	155 [380–422]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26 [13–40]	19 [16–24]
ГГТП, МЕ/л	200 [10–420]	180 [57–347]

У большинства включенных в исследование пациентов наблюдалась склонность к снижению абсолютного количества тромбоцитов, что являлось доказательством угнетения продукции тромбоцитов на фоне длительного приема алкоголя в исследуемой популяции: среднее значение составило  $149 \cdot 10^9$ /л,  $150 \cdot 10^9$ /л у мужчин и женщин.

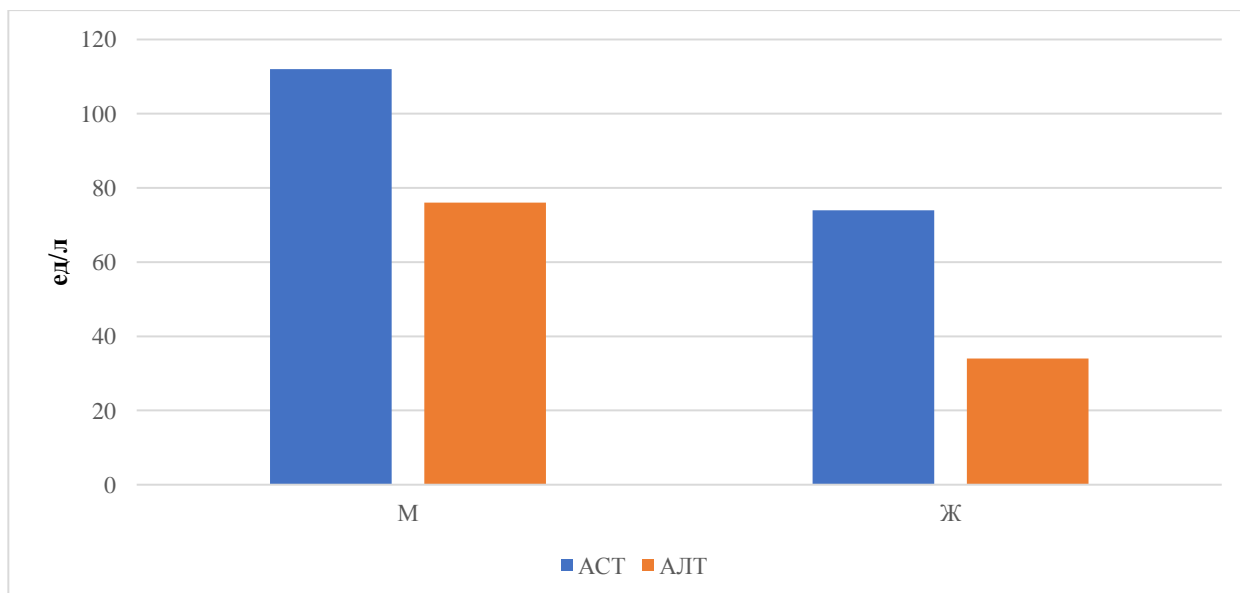


Рисунок 20 – Медианы ферментов цитолиза (АСТ, АЛТ) в подгруппах мужчин и женщин (ед./л), принимавших участие в настоящем исследовании

Медианное значение концентрации альбумина в плазме крови у мужчин (группа 2) составило 33 г/л, у женщин значение было аналогичным (группа 1). Причиной зафиксированных изменений служит нарушение ферментных систем печени при ее поражении алкоголем и подавлении синтеза альбуминов. Эти данные свидетельствуют о взаимосвязи выраженности синдромов цитолиза, холестаза и мезенхимального воспаления при поражениях печени у пациентов с АБП.

Мы установили отсутствие статистически значимых различий в изученных клинико-лабораторных параметрах между мужчинами и женщинами с алкогольной болезнью печени.

Пациенты, включенные в клиническое исследование, были распределены в зависимости от стадий фиброза по результатам пункционной биопсии печени с целью изучения изменений клинико-лабораторных показателей крови при прогрессировании патологического процесса (Таблица 15).

Таблица 15 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с АБП в зависимости от стадии фиброза (F\* по результатам биопсии печени), M ± SD

F*	n	АЛТ, ед./л	АСТ, ед./л	АСТ/АЛТ индекс	Альбумин, г/л	Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	Билирубин, мкмоль/л	ГГТП, МЕ/л
F0	1	35±0	24±0	0,69	45,0±0,0	215±0	9±0	20±0
F2	3	82±12 <b>p<sub>1</sub> = 0,007</b>	45±10 <b>p<sub>1</sub> = 0,04</b>	0,56	37,3±2,1 <b>p<sub>1</sub> = 0,03</b>	224±15 <b>p<sub>1</sub> = 0,7</b>	12±3 <b>p<sub>1</sub> = 0,1</b>	278,3±12 <b>p<sub>1</sub> = 0,001</b>
F3	3	95±8 <b>p<sub>1</sub> = 0,0001</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,6</b>	138±13 <b>p<sub>1</sub> = 0,001</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,003</b>	1,45	40,4±2,8 <b>p<sub>1</sub> = 0,03</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,4</b>	170±10 <b>p<sub>1</sub> = 0,02</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,01</b>	19±2 <b>p<sub>1</sub> = 0,001</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,005</b>	80,5±14 <b>p<sub>1</sub> = 0,001</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,001</b>
F4	82	66±14 <b>p<sub>1</sub> = 0,03</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,08</b> <b>p<sub>3</sub> = 0,06</b>	136±14 <b>p<sub>1</sub> = 0,0001</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,001</b> <b>p<sub>3</sub> = 0,8</b>	2,06	32,8±1,7 <b>p<sub>1</sub> = 0,03</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,08</b> <b>p<sub>3</sub> = 0,06</b>	86±11 <b>p<sub>1</sub> = 0,0001</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,0001</b> <b>p<sub>3</sub> = 0,0001</b>	49±12 <b>p<sub>1</sub> = 0,001</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,001</b> <b>p<sub>3</sub> = 0,003</b>	199,6±13 <b>p<sub>1</sub> = 0,001</b> <b>p<sub>2</sub> = 0,01</b> <b>p<sub>3</sub> = 0,007</b>

Примечание: p<sub>1</sub> – уровень вероятности ошибки при сравнении с группой F0, p<sub>2</sub> – с группой F2, p<sub>3</sub> – с группой F3 (одномерный дисперсионный анализ, ANOVA, post-hoc-тест Тьюки), жирным выделены различия, носящие достоверный характер



В тяжелых случаях поражения печени, обычно в терминальной стадии печеночной недостаточности, активность цитолитических ферментов в плазме крови может оказаться нормальной или даже сниженной вследствие резкого нарушения синтеза ферментов гепатоцитами. При этом нередко наблюдается так называемая билирубин-ферментативная диссоциация: нормальный или сниженный уровень активности АЛТ и АСТ и повышение уровня билирубина. Мы установили рост индекса соотношения АСТ/АЛТ в группах в зависимости от стадии фиброза: так, в группах F0 и F2 он составлял 0,69 и 0,56 соответственно, тогда как в группах с тяжелым фиброзомкратно увеличивался: в группе F3 – до 1,45, а в группе F4 – до 2,06. Установленный рост коэффициента был обусловлен ускорением роста плазменной активности аспарагиновой трансаминазы в среднем до 138 и 136 ед./л в группах F3 и F4 по сравнению с отстающим ростом аланиновой аминотрансферазы – до в среднем 95 и 66 ед./л соответственно. В частности, мы также установили рост уровня билирубина в группах F2–F4 по сравнению с группой F0 (см. Таблица 15).

Значимая динамика повышения активности ГГТ наблюдается у пациентов на стадиях фиброза F2–F4, сопровождающаяся холестазом и цитолизом гепатоцитов в сочетании с гипербилирубинемией. Это подтверждает наличие холестатического синдрома у пациентов. Данные клинико-лабораторных анализов крови по материалам нашего исследования также показывают максимальные средние значения показателей АСТ и АЛТ у пациентов стадий фиброза F3 и понижение на стадии F4.

Данные общеклинического анализа крови показывают тенденцию к снижению уровня тромбоцитов в крови в группах, что отражает наличие и выраженность фиброза печени у пациентов исследуемых групп. У пациентов подгруппы F4 определена выраженная тромбоцитопения ( $p = 0,0001$  при сравнении с группами F0–F2–F3, критерий Тьюки). Была установлена корреляционная связь высокой степени между плотностью печеночной ткани, по данным ПБП, и показателями альбумина ( $R^2 = 0,71$ ,  $p = 0,004$ ), по данным

биохимических анализов крови (Рисунок 21), при этом у пациентов прогрессировала гипоальбуминемия в направлении повышения тяжести фиброза печени от F2 к F4 (см. Таблица 15).

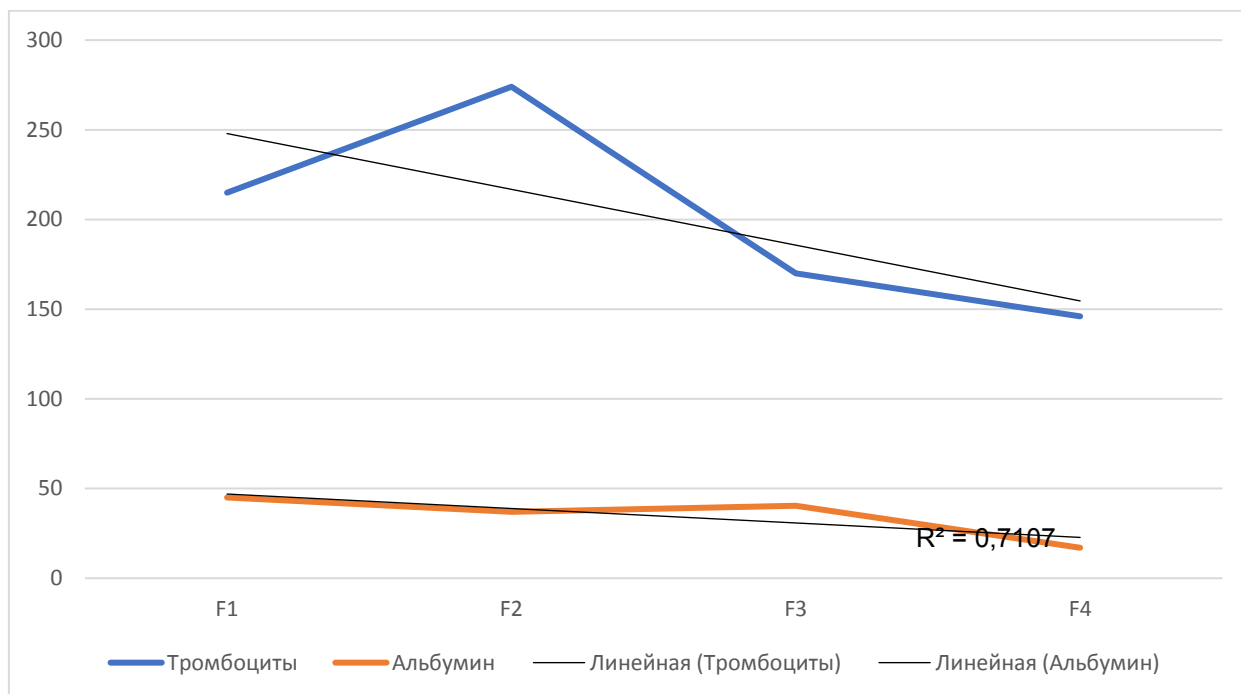


Рисунок 21 – Корреляционный анализ связи между концентрацией альбумина крови и плотности печеночной ткани (кПа) по данным кратковременной эластографии у пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, в зависимости от степени фиброза

#### 4.4 Результаты пункционной биопсии печени

Исследование успешно проведено у 87 пациентов. У троих пациентов не удалось получить столбики ткани, пригодные для морфологического исследования (Рисунок 22), что было обусловлено техническими сложностями, избыточным развитием подкожно-жировой клетчатки в месте пункции. Среди осложнений после проведения ПБП чаще всего фиксировались жалобы на болевые ощущения в зоне прокола. Боль распространялась в правое плечо и правую половину шеи. У трёх пациентов

наблюдалась рефлекторная гипотензия, которая сопровождалась рвотой и тошнотой (Таблица 16). Был зафиксирован случай эпилептического пароксизма у одного пациента, что потребовало прекращения манипуляции и введения финлепсина внутримышечно. На контрольных УЗИ ОБП в течение 24 ч после пункционной биопсии печени зафиксировано появление подкапсульных гематом печени у 16 пациентов (см. Таблица 16).



Рисунок 22 – Распределение пациентов в зависимости от успешности выполнения ПБП

Таблица 16 – Частота осложнений после проведения ПБП

Осложнение	Частота, %
Рефлекторная гипотензия	3,3
Эпилептический припадок	1,1
Подкапсульная гематома	17,7

По результатам патоморфологического исследования полученных биоптатов печени, большинство пациентов относились к стадиям выраженного фиброза F4 – 75 пациентов, что составляет 83,3 % всех пациентов. У 78 пациентов, составивших 86,6 % всех лиц, перенесших интервенцию, установлена стадия фиброза F3 и выше (Таблица 17).

Таблица 17 – Распределение пациентов по результатам патоморфологического исследования биоптатов печени

<b>Стадия фиброза</b>	<b>Количество пациентов</b>
F0	1
F1	Не выявлено
F2	3
F3	3
F4	75

#### **4.5 Валидация диагностической точности метода кратковременной эластографии печени**

Для анализа, обобщения и сравнительной оценки итогов проведения кратковременной эластографии и сведений, полученных в результате осуществления процедуры биопсии печени, применялся слепой метод для оценки диагностической точности кратковременной эластографии в сравнении с данными, полученными при ПБП (Таблица 18).

Таблица 18 – Диагностическая точность метода прямой кратковременной эластографии в зависимости от патоморфологической стадии фиброза печени (определенной по результатам биопсии)

Гистологические данные		Показатели кратковременной эластографии		Диагностическая точность
Стадия фиброза	Число больных	Число больных	Число пациентов с истинно положительными результатами	
F0	1	2	1	Неприменимо
F1	0	0	–	Неприменимо
F2	3	3	1	Неприменимо
F3	3	4	1	94,4 %
F4	75	73	68	88,0 %

У пациентов с патоморфологической стадией фиброза F3 и более диагностическая точность эластографии составила 91,7 % (чувствительность F3/F4 = 70,0 %, специфичность F3/F4 = 94,9 %, площадь под характеристической кривой – 96,2 %) (Рисунок 23).

После того как была установлена диагностическая точность метода, были определены показатели чувствительности и специфичности, а также отрицательная и положительная прогностическая ценность метода эластографии (Таблица 18). Данные сопоставления результатов кратковременной эластографии с показателями ПБП показали наибольшие показатели чувствительности и специфичности эластографии для стадии фиброза (F4) у больных АБП: они составляют 91,0 и 72,0 % соответственно, положительная предсказательная ценность составила 94,7 %, отрицательная – 33,3 %.

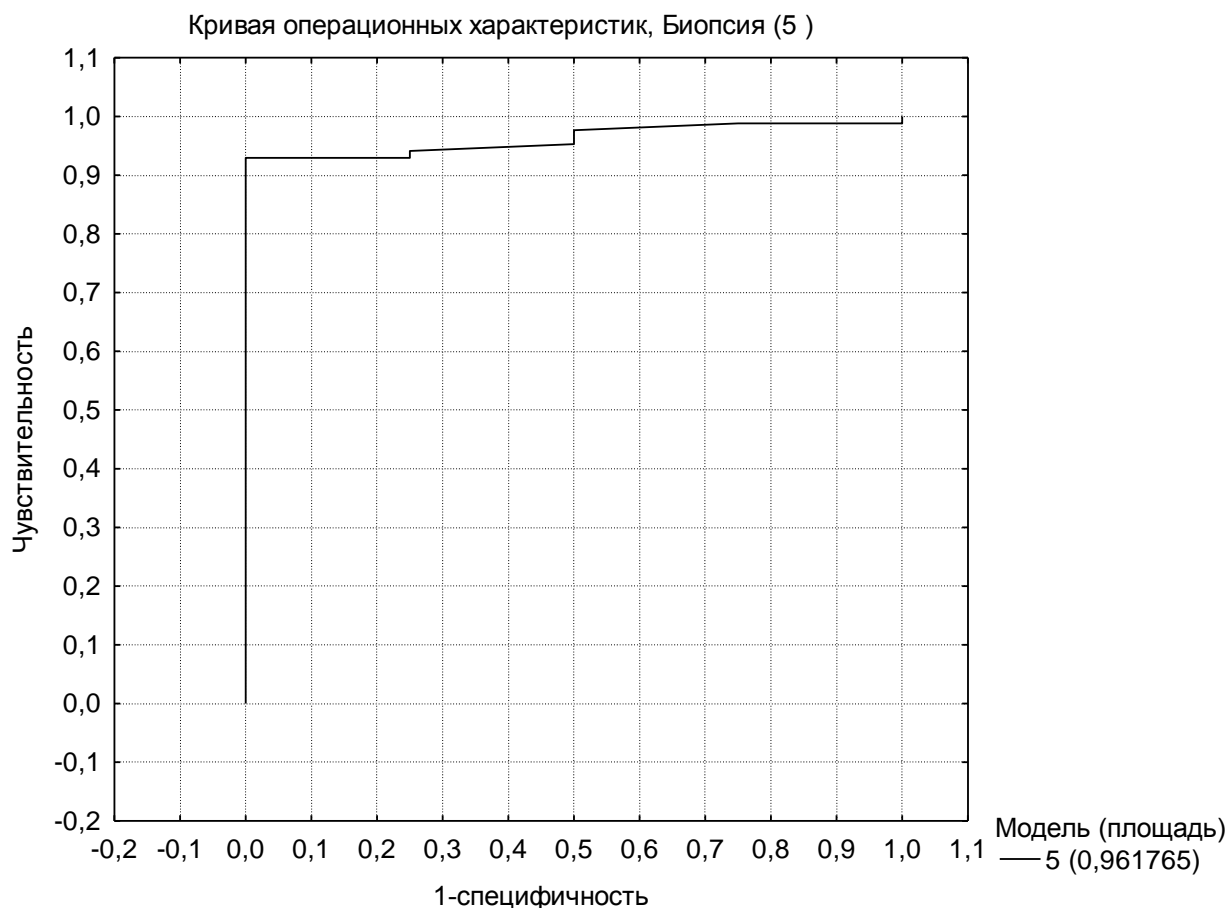


Рисунок 23 – Соотношение чувствительности и специфичности метода кратковременной эластографии для диагностики выраженного фиброза печени (F3 и F4)

Результаты нашего исследования показали, что метод кратковременной эластографии является достаточно простым в выполнении, не сопровождается формированием осложнений и нежелательных реакций, не требует значительных затрат, в том числе временных, и в то же время имеет высокую воспроизводимость, поскольку доля пациентов, которым удалось провести исследование, составила 94 %.

Совпадение стадии фиброза по результатам кратковременной эластографии с итогами патоморфологического исследования биоптата печени было установлено у 71 из 82 исследуемых лиц. Таким образом, итоговая суммарная диагностическая точность метода оказалась весьма

высокой – 86 % [13]. Ввиду малого числа лиц, участвующих в исследовании, имеющих F0–F2 стадии фиброза печени, не удалось установить диагностическую точность эластографии для пациентов с этими стадиями (см. Таблица 19).

Таблица 19 – Диагностическая точность метода эластографии

<b>Стадия фиброза</b>	<b>Чувствительность метода, %</b>	<b>Специфичность метода, %</b>	<b>ОП+</b>	<b>ОП–</b>
F0	Неприменимо – мало пациентов	98,8	82,5	0,685
F2	Неприменимо – мало пациентов	97,7	14,34	0,685
F3	70,0	96,5	9,428	0,694
F4	91,0	72,0	0,56	0,21

Обобщение и сравнение сведений, полученных после проведения кратковременной эластографии, с итогами патоморфологического исследования биоптатов выявило достаточно большое значение диагностической точности применяемого метода на стадии цирроза печени F4 (чувствительность и специфичность эластографии для стадии фиброза F4 у больных АБП составляют 91,0 и 72,0 % соответственно), с высоким значением площади под ROC-кривой – 97,6 %.

Корреляция данных показателей кратковременной эластографии и ПБП отображена на Рисунке 24. Сравнение результатов также показывало, что метод эластографии способен с высокой точностью диагностировать выраженный фиброз. У пациентов со стадией фиброза F3 и более диагностическая точность эластографии составила 91,7 % (чувствительность 70,0 %, специфичность 94,9 %).

Корреляция показывает тесную взаимосвязь между результатами биопсии и результатами кратковременной эластографии. При росте показателя кратковременной эластографии на 1 ед. измерения показатель биопсии вырастает на 0,003554 (Таблица 20).

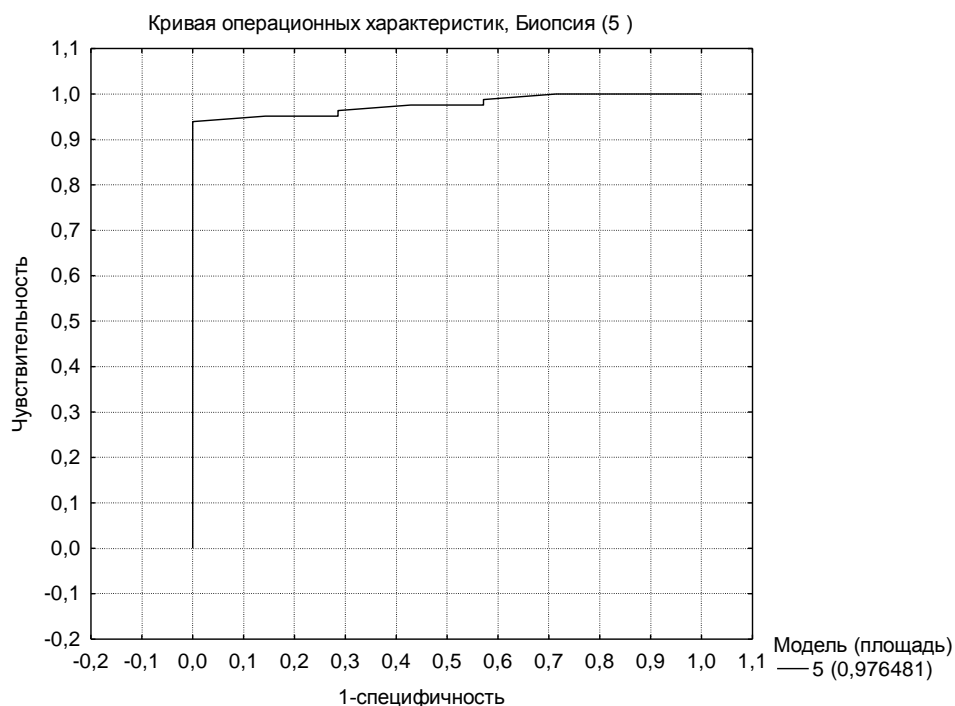


Рисунок 24 – Соотношение чувствительности и специфичности метода кратковременной эластографии для диагностики цирроза печени (стадия F4)

Таблица 20 – Корреляция между результатами биопсии и результатами кратковременной эластографии

Вид определения фиброза	БЕТА	Стд. ош.	В	Стд. ош.	t(87)	p-уров.
Биопсия	–	–	0,78916	0,04894	16,12467	0,00000
Эластография	0,37195	0,09952	0,00355	0,00095	3,73748	0,000332

Примечание: итоги регрессии для зависимой переменной – биопсия  
 $R=0,37195080$ ,  $R^2=0,13834740$ , скорректир.  $R^2=0,12844334$ ,  
 $\Phi(1,87)=13,969$  p



Метод кратковременной эластографии предлагается нами к применению на практике в качестве хорошей альтернативы инвазивной методике ПБП при фиброзе стадии F4 и при отсутствии клинических признаков декомпенсации цирроза печени. Хотя исследование показало, что метод эластографии печени характеризуется высокой диагностической точностью у лиц со стадией фиброза  $\geq$  F3, его диагностические возможности недостаточны для обоснования его использования для высокоточной дифференциации F2 и F3, и с этой целью целесообразно выполнить биопсию печени. На стадиях умеренного фиброза (F1–F2) изолированное использование эластографии не является оправданным, поскольку исследование не располагает возможностями точного разграничения стадий умеренного фиброза печени.

### **Клинический пример**

Пациент К., 45 лет, предъявляет жалобы на чувство тяжести и дискомфорта в правом подреберье, тошноту и общую слабость. Подобные симптомы беспокоят приблизительно 8 месяцев, причем отмечается их четкая взаимосвязь со злоупотреблением спиртными напитками.

Тестирование по опроснику CAGE подтверждает злоупотребление алкоголем: даны 3 положительных ответа. При расспросе установлено, что пациент регулярно принимает крепкие алкогольные напитки, в том числе запоями (последний случай запоя – 2 месяца назад). Средняя суточная доза чистого этанола составила примерно 45 мл. Из имеющихся хронических заболеваний – хронический холецистит, хронический панкреатит и хронический пиелонефрит.

При объективном исследовании: кожные покровы бледной окраски, пониженной влажности, на коже спины, груди и лица – телеангиоэктазии («сосудистые звездочки»), склеры субиктеричные. Артериальное давление 130 и 80 мм рт. ст., ЧСС – 68 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота дыхания 17 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык

влажный, малинового цвета, у корня слегка обложен белым налетом. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень выступает на 2 см из-под края правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул и диурез без особенностей. Рост – 175 см, вес – 104 кг. ИМТ – 33,9 кг/м<sup>2</sup>.

В общих анализах крови и мочи без патологических изменений. Билирубин общий – 36,0 мкмоль/л; билирубин прямой – 25,0 мкмоль/л; активность АСТ – 16,0 ед./л; активность АЛТ – 29,0 ед./л; по результатам ультразвукового исследования выявлено усиление эхогенности печени и поджелудочной железы. Оценена ПП с помощью кратковременной эластографии: 16 кПа (стадия F4) (Рисунок 25).



Рисунок 25 – Результат метода кратковременной эластографии пациента К., 45 лет

Кроме того, была выполнена биопсия печени. В гистологическом заключении описаны признаки цирроза печени с умеренной гистологической активностью воспаления, стадия фиброза IV. Таким образом, в данном клиническом примере стадия фиброза, установленная с помощью кратковременной эластографии, совпадает с результатами патоморфологического исследования биоптата печени.

## 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Алкогольная болезнь печени занимает лидирующую позицию среди болезней печени как самостоятельная нозологическая форма или в ассоциации с другими повреждающими факторами, такими как ожирение, вирусы гепатитов, аутоиммунные факторы. АБП – глобальная проблема: по данным зарубежных авторов, 5–7 % населения злоупотребляет алкогольными напитками, примерно 5 % от всего населения США и Германии употребляют алкоголь в количествах, характерных для высокого риска развития заболевания печени [22, 64]. В России, которая занимает 4-е место в рейтинге по уровню потребления алкоголя на душу населения, каждый год регистрируется 14 тыс. смертей, связанных с АБП, а доля алкоголизма в структуре общей смертности составляет от 11,9 до 23,4 % [60, 89]. Также, согласно статистике, 1/3 мужчин трудоспособного возраста РФ употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах [38, 27].

Количество потребления алкоголя измеряется стандартными дозами (10 г чистого этилового спирта в день приняты за 1 единицу) относительно РФ для мужчин равен 3,01–4,00 г, для женщин равен 2,01–3,00 г [7, 99, 123].

Следует подчеркнуть, что цирроз печени, а именно алкогольной и вирусной этиологии, стал главным фактором, приведшим к смертельному исходу от заболеваний органов пищеварения на 50–80 % [48]. Примечательно, что проведенное в Москве скрининговое исследование на наличие заболеваний печени продемонстрировало высокий уровень заболеваемости – 6,9 % [85].

Высокая социальная значимость, серьезные осложнения АБП и ряд ограничений морфологического метода верификации ДЗ делают весьма актуальным вопрос разработки и внедрения в клиническую практику неинвазивных методов диагностики алкогольного поражения печени.

Целью нашей работы была оценка диагностической точности метода кратковременной эластографии с применением аппарата Фиброскан в

определении стадии фиброза печени у пациентов с алкогольной болезнью печени по сравнению с золотым стандартом – патоморфологической диагностикой биоптатов печени.

Диагностика АБП представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему. Сложность диагностики заболевания определяется главным образом необходимостью четкой и убедительной дифференциации алкогольного и других этиологических факторов поражения печени, а также их сочетания. Помимо этого, правильное стадирование болезни, ее корректная клиничко-лабораторная и патоморфологическая характеристика определяют как тактику ведения и лечения пациента, так и прогноз заболевания.

Мультидисциплинарность рассматриваемой проблемы обусловлена сложным многокомпонентным патогенезом АБП, вовлечением в патологический процесс помимо печени других органов и систем, высоким технологическим прогрессом в области визуализации (ультразвуковой, магнитно-резонансной, рентгеновской – компьютерная томография и др.), современными достижениями биохимии, молекулярной биологии и иммунологии, доказательством высокой чувствительности и специфичности специализированных опросников, тестов и шкал.

Все это требует особых подходов к построению научного исследования, посвященного определению диагностического потенциала и клинической валидации инструментального метода оценки фиброза печени, формирующегося у пациентов с АБП. Именно поэтому для клинического обоснования диагностической точности метода кратковременной эластографии с использованием аппарата Фиброскан потребовалось привлечение помимо клинических методов смежных медицинских и медико-биологических наук – биохимии, патологической анатомии, медицинской статистики. В целом методологический подход к работе был основан на принципах целостности и единства общего замысла, комплексности и

внутренней связи между отдельными структурными элементами диссертационного исследования.

В основу диссертационной работы положен анализ проспективного когортного интервенционного мультицентрового исследования, включавшего 90 пациентов с подтвержденной алкогольной болезнью печени. Проспективное клиническое исследование проходило на клинической базе кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва) и кафедры факультетской терапии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ Республики Мордовия МРЦКБ) (г. Саранск) в период с 01.11.2018 г. по 01.12.2021 г.

Для включения в настоящее клиническое исследование в обоих клинических центрах были отобраны 90 пациентов. Сведения от восьми исследуемых лицах не удалось использовать в целях проведения финального статистического анализа и обработки данных по вышеприведенным обстоятельствам: 5 человек не были включены по причине неинформативности 10 попыток кратковременной эластографии на аппарате Фиброскан, у 3 пациентов не удалось выполнить пункционную биопсию печени и столбика ткани, подходящего для данного исследования. Статистический анализ и обработка данных о 82 лицах, включенных в финальный анализ, в том числе обработка «missing data», осуществлялись по принципу «intention to diagnose».

В структуре пациентов с АБП, включенных в исследование и финальный анализ, удельный вес мужчин составил 78,9 % (71 человек) и 21,1 % – женщин (19 человек). Средний возраст пациентов с АБП, включенных в настоящее исследование, составил  $54,3 \pm 26,7$  лет. При этом средний возраст мужчин был равен 54,64 лет, а средний возраст женщин 47,1 лет ( $p = 0,001$  при сравнении с соответствующим показателем мужчин). Абсолютное большинство, 63 пациента (76,6 %) с АБП было представлено лицами (мужчины и женщины)

трудоспособного социально активного возраста, из них 49 человек (59,8 %) имели инвалидность II или III группы, причем мужчин-инвалидов было 39 (54,9 % от общего числа мужчин), женщин – 10 (52,6 % от общего числа женщин). Высокая частота инвалидизации пациентов подтверждает высокую социально-экономическую значимость проблемы АБП. Среднее значение ИМТ составило 25,39 и не имело значимых половых различий в группах мужчин и женщин.

На первом этапе исследования нам было интересно установить степень алкогольной зависимости участников исследования по данным опросников CAGE и AUDIT. В строгом соответствии с протоколом клинического исследования в опросе с применением обоих опросников приняли участие все 90 пациентов, включенных в исследование и прошедших анализ результатов, из них 19 женщин и 71 мужчина.

При корреляционном анализе результатов использования обоих опросников установлена высокая прямая корреляция при распределении опрошенных мужчин и женщин ( $R^2 = 0,89$ ,  $p = 0,003$ ) по шкале тяжести алкогольной зависимости. При этом следует обратить внимание на то, что в целом оба опросника показали более объективные результаты в отношении опрошенных мужчин, чем в отношении женщин, что свидетельствует о большей надежности применения анкеты именно у мужчин – участников настоящего клинического исследования.

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена кратковременная эластография на аппарате Фиброскан. Временной интервал, необходимый для осуществления данного исследования был равен в среднем в группе пациентов  $8 \pm 3$  мин. Нами была обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь времени выполнения процедуры и индекса массы тела пациента, значение коэффициента корреляции  $R^2 = 0,746$  ( $p = 0,02$ ).

Полученные результаты позволили четко ранжировать пациентов по степени фибротических изменений, предусмотренных описанием выполняемого метода.

Таким образом, эластография печени, если оценивать ее с позиции возможности мониторинга состояния пациента, позволяла довольно четко регистрировать переход в стадии выраженного фиброзного процесса печени, при этом наиболее точно граница между стадиями, судя по 95%-му доверительному интервалу и достоверности отклонений, определялась на переходах на стадии F3 и выше, F3/F4. При этом большинство (77) пациентов имели выраженный фиброз F3 и выше, что составляет 85,6 % всех пациентов.

Для проведения валидации диагностической точности метода кратковременной эластографии была выполнена пункционная биопсия печени с последующим патоморфологическим исследованием биоптатов. Пациенты, включенные в клиническое исследование, были распределены в зависимости от стадий фиброза по результатам ПБП с целью изучения изменений клинико-лабораторных показателей крови при прогрессировании патологического процесса.

В тяжелых случаях поражения печени, обычно в терминальной стадии печеночной недостаточности, активность цитолитических ферментов в плазме крови может оказаться нормальной или даже сниженной вследствие резкого нарушения синтеза ферментов гепатоцитами. При этом нередко наблюдается так называемая билирубин-ферментативная диссоциация: нормальный или сниженный уровень активности АЛТ и АСТ и повышение уровня билирубина. В частности, мы установили рост уровня билирубина в группах F1–F4 по сравнению с группой F0, тогда как по показателю АСТ пациенты группы F4 не отличались от F0.

Значимое повышение активности ГГТ наблюдается у пациентов стадии фиброза F4, сопровождающейся холестазом и цитолизом гепатоцитов в сочетании с гипербилирубинемией. Это подтверждает наличие холестатического синдрома у пациентов. Данные клинико-лабораторных



анализов крови по материалам нашего исследования также показывают максимальное среднее значения показателей АСТ и АЛТ у пациентов стадий фиброза F3 и понижение на стадии F4.

Данные общеклинического анализа крови показывают тенденцию к снижению уровня тромбоцитов в крови в группах, что отражает наличие и выраженность фиброза печени у пациентов исследуемых групп. У пациентов подгруппы F4 определена выраженная тромбоцитопения ( $p = 0,005$  при сравнении с группой F0, критерий Крускала – Уоллиса). Была установлена корреляционная связь высокой степени между плотностью печеночной ткани, по данным кратковременной эластографии, и показателями альбумина ( $R^2 = 0,71$ ,  $p = 0,004$ ), по данным БАК.

По результатам патоморфологического исследования полученных биоптатов печени, большинство пациентов относились к стадиям выраженного фиброза F4 – 75 пациентов, что составляет 83,3 % всех пациентов. У 78 пациентов, составивших 86,6 % всех лиц, перенесших интервенцию, установлена стадия фиброза  $\geq$  F3.

Данные сопоставления результатов кратковременной эластографии с показателями ПБП показали наибольшие показатели чувствительности и специфичности эластографии для стадии фиброза (F4) у больных АБП и составляют 91,0 и 42,0 % соответственно, положительная предсказательная ценность составила 94,7 %, отрицательная – 33,3 %.

У пациентов с патоморфологической стадией фиброза F3 и выше диагностическая точность эластографии составила 91,7 % (чувствительность F3/F4 = 50,0 %, специфичность F3/F4 = 94,9 %, площадь под характеристической кривой – 96,2 %).

Результаты нашего исследования показали, что метод кратковременной эластографии является достаточно простым в выполнении, не сопровождающимся формированием осложнений и нежелательных реакций, не требующим значительных затрат, в том числе временных, и в то же время

имеющим высокую воспроизводимость, поскольку доля пациентов, которым удалось провести исследование, составила 94 %.

Метод кратковременной эластографии предлагается нами к применению на практике в качестве хорошей альтернативы инвазивной методике ПБП при фиброзе стадии F4 и при отсутствии клинических признаков декомпенсации цирроза печени. Хотя исследование показало, что метод эластографии печени характеризуется высокой диагностической точностью у лиц со стадией фиброза F3 и выше, но он не может быть использован, чтобы с высокой точностью отделить F2 от F3, и с этой целью целесообразно выполнить биопсию печени. На стадиях умеренного фиброза (F1–F2) отдельное использование эластографии не является оправданным, поскольку исследование не располагает возможностями точного разграничения стадий умеренного фиброза печени.

Результаты нашего исследования соотносятся с результатами ряда метаанализов. В последних метаанализах проводили оценку диагностической точности эластографии, для того чтобы обнаружить фиброз при хронических заболеваниях печени различной этиологии. Так, в метаанализе Talwalkar et al. [128] было проанализировано девять научных исследований, в рамках которых чувствительность метода у людей с фиброзом стадии F4 оказалась приблизительно равной 87 %, уровень специфичности – 91 %. У лиц с фиброзом (F2–F4) чувствительность оказалась равной 70 %, а специфичность, – 84 % вне зависимости от этиологии повреждения печени. Данные итоги подтверждают постулат о том, что чем тяжелее стадия развития фиброза, тем больше диагностическая точность метода.

Другой метаанализ, как пишут E. A. Tsochatzis, K. S. Gurusamy, S. Ntaoula, объединил 40 научных исследований (различная этиология повреждения печени). Анализируя итоги анализа, обнаруживаем, что чувствительность и специфичность для F2 оказались равными соответственно 79 и 78 %, при этом для цирроза аналогичные значения составляют 83 и 89 % [61].

Следующий метаанализ проведен Stebbing et al. и включил 22 исследования, в которых участвовали 4430 лиц с разной этиологией повреждения печени. В результате проведенных исследований показатель специфичности оказался равным 82,4 %, чувствительности – 71,9 % на стадии выраженного фиброза ( $\geq$  F2) и соответственно 84,5 и 94,7 % – на стадии цирроза печени [29].

Метаанализ, проведенный Ч. С. Павловым и соавторами, включал 14 исследований, в которых было задействовано 834 лица с алкогольной болезнью печени. Применялось 9 различных предельных нормативных значений в диапазоне от 7,15 до 34,9 кПа. Таким образом, метаанализ продемонстрировал, что для стадии фиброза F2 чувствительность эластографии находится в интервале от 75 до 100 %, а специфичность – в промежутке между 80 и 100 %. Нормативные предельные значения преимущественно оказались равными 7,5 кПа, варьируя между значением 7,0 и 7,8 кПа, что говорит лишь в пользу воздействия различных предельных значений на точность исследуемого метода [125].

По результатам проведенных исследований может быть предложен следующий диагностический алгоритм степени фиброза при алкогольной болезни печени, позволяющий осуществлять неинвазивную диагностику (Рисунок 26).

Предложенный алгоритм максимально адаптирован к действующим клиническим рекомендациям «Алкогольная болезнь печени». Так, после диагностики алкоголизма и определения клинико-лабораторных и инструментальных маркеров поражения печени, дифференциальная диагностика алкогольных стеатоза, гепатита или цирроза с определением степени печеночного фиброза должна проводиться в том числе с обязательным включением в алгоритм кратковременной эластографии на аппарате Фиброскан. Выявление стадий F3 и F4 фиброза печени не потребует проведения ПБП, тогда как для уточнения стадии F2 потребуется проведение патоморфологического исследования биоптата печени.

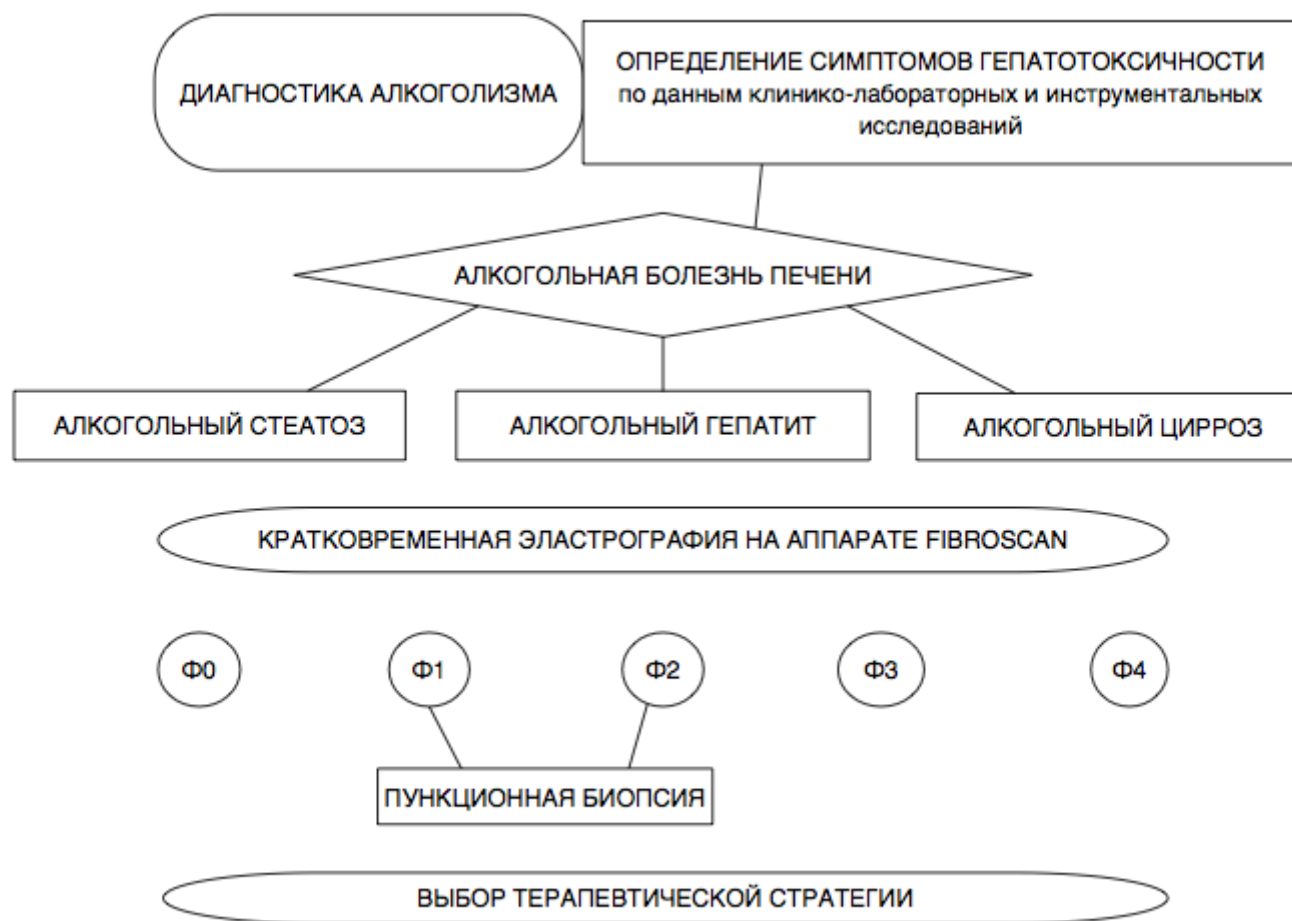


Рисунок 26 – Схема модифицированного алгоритма диагностики степени фиброза у пациентов с АБП

Результаты нашего исследования показали, что метод кратковременной эластографии является достаточно простым в выполнении, не сопровождающимся формированием осложнений и нежелательных реакций, не требующим значительных затрат, в том числе временных, и в то же время имеющим высокую воспроизводимость, поскольку доля пациентов, которым удалось провести исследование, составила 94 %.

Метод кратковременной эластографии предлагается нами к применению на практике в качестве хорошей альтернативы инвазивной методике ПБП при фиброзе стадии F4 и при отсутствии клинических признаков декомпенсации цирроза печени. Хотя исследование показало, что метод эластографии печени характеризуется высокой диагностической точностью у лиц со стадией фиброза  $\geq$  F3, но он не может быть использован, чтобы с высокой точностью отделить F2 от F3, и с этой целью целесообразно выполнить биопсию печени. На стадиях умеренного фиброза (F1–F2) отдельное использование эластографии не является оправданным, поскольку исследование не располагает возможностями точного разграничения стадий умеренного фиброза печени.

Результаты нашего исследования соотносятся с результатами ряда метаанализов. В последних метаанализах проводили оценку диагностической точности эластографии, для того чтобы обнаружить фиброз при хронических заболеваниях печени различной этиологии.

### **5.1 Перспективы развития темы диссертационного исследования**

Проведенное исследование открывает широкие перспективы для продолжения клинических исследований и проведения внедренческой работы.

Во-первых, для определения диагностической точности валидации метода кратковременной эластографии в группах пациентов АБП со стадиями фиброза в диапазоне F0–F2 необходимо дополнительное проспективное целевое исследование с четко определенными критериями включения, позволяющими обеспечить получение репрезентативных результатов.

Во-вторых, предложенный нами диагностический алгоритм с неинвазивной стратификацией пациентов к группе F3 и F4 по результатам лишь кратковременной эластографии печени на аппарате Фиброскан без проведения биопсии печени требует экспертного обсуждения с целью последующего внедрения в клинические рекомендации. Кроме того, полученные данные в исследовании на пациентах АБП со стадиями фиброза в диапазоне F0–F2 потребуют дальнейшей редакции как алгоритма, так и клинических рекомендаций.

## ВЫВОДЫ

1. Чувствительность и специфичность метода кратковременной эластографии для диагностики цирроза печени (стадия F4) у лиц с алкогольной болезнью печени составляет 91,0 и 72,0 % соответственно, положительная предсказательная ценность равна 94,7 %, при этом отрицательная предсказательная ценность метода составляет всего 33,3 %, а площадь под характеристической кривой (ROC) была вычислена на уровне 97,6 %.

2. Пороговое значение плотности печени, определенное для пациентов со стадией фиброза F4 с максимальной диагностической точностью, составило 12,5 кПа, при это показатель в группе колеблется в диапазоне от 8 до 76 кПа.

3. В когорте пациентов со стадией фиброза F3 и более диагностическая точность метода кратковременной эластографии составила 91,7 % (чувствительность 70,0 %, специфичность 94,9 %), вычисленная площадь под характеристической кривой равнялась 96,2 %.

4. Пороговое значение с максимальной диагностической точностью составило 7,2 кПа, при это показатель в группе колеблется в диапазоне от 3,3 до 14,6 кПа. Для четкого отграничения F2 от F3 целесообразно проведение биопсии печени.

5. При корреляционном анализе результатов использования опросников CAGE и AUDIT установлена высокая прямая корреляция при распределении опрошенных мужчин и женщин ( $R^2 = 0,89$ ,  $p = 0,003$ ) по шкале тяжести алкогольной зависимости. При этом оба опросника показали более объективные результаты в отношении опрошенных мужчин, чем женщин, что свидетельствует о большей надежности применения анкеты именно у мужчин.

6. Установлено клинико-лабораторное соответствие результатов кратковременной эластографии признакам активности алкогольной болезни печени в зависимости от стадии фиброза: выявлена зависимость плазменной концентрации альбумина и количества тромбоцитов для пациентов со стадиями F3–F4.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Кратковременную эластографию рекомендуем использовать как альтернативу инвазивной методике ПБП при фиброзе стадии F4 при отсутствии клинических признаков декомпенсации цирроза печени.

2. Метод кратковременной эластографии печени характеризуется высокой диагностической точностью у лиц со стадией фиброза  $\geq$  F3.

3. Для того чтобы с высокой точностью разграничить F2 от F3, целесообразно осуществлять биопсию печени.

4. На стадиях умеренного фиброза (F1–F2) самостоятельное применение кратковременной эластографии нецелесообразно, так как исследование не позволяет четко дифференцировать стадии фиброза печени.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- А1 – аполипопротеин
- АБП – алкогольная болезнь печени
- АГ – алкогольный гепатит
- АДГ – алкогольдегидрогеназа
- АИГ – аутоиммунный гепатит
- АлДГ – ацетальдегиддегидрогеназа
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ, АсАТ – аспартатаминотрансфераза
- АТФ – аденозинтрифосфат
- БАК – биохимический анализ крови
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВХ – внутripеченочный холестаз
- ВРВП – варикозное расширение вен пищевода
- ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения
- ГГТ – глутамилтрансфераза
- ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ДЗ – диагноз
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФН- $\alpha$  – интерферон альфа
- ИФН- $\gamma$  – интерферон гамма, или иммунный интерферон
- КТ – компьютерная томография
- ЛПБ – липополисахаридсвязывающий белок
- ЛПС – липополисахариды

- МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра
- ММП – матриксная металлопротеиназа
- МНО – международное нормализованное отношение
- МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МРЦКБ – Мордовская республиканская центральная клиническая больница
- мРНК – матричная РНК
- МЭОС – микросомальная этанолокисляющая система
- НАД – никотинамидадениндинуклеотид
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- ОАК – общий анализ крови
- ОБП – органы брюшной полости
- ПБП – пункционная биопсия печени
- ПБЦ – первичный билиарный цирроз
- ПВГД – печеночно-венозный градиент давления
- ПГ – портальная гипертензия
- ПН – печеночная недостаточность
- ПП – плотность печени
- ПТКС – пентоксифиллин
- ПСХ – первичный склерозирующий холангит
- ПЭ – печеночная энцефалопатия
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РХПГ – ретроградная холангиопанкреатография
- СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
- СМП – скорая медицинская помощь
- ТИМП –
- ТЭ – транзиторная эластография
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФАД – флавинадениндинуклеотид – кофермент, принимающий участие во многих окислительно-восстановительных биохимических процессах

ФГАОУ ВО – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

ФП – фиброз печени

ЦП – цирроз печени

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

ЯМРТ – ядерная магнитно-резонансная томография

APASL – Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по анализу печени

APRI – индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к количеству тромбоцитов

C – протеин, основной физиологический антикоагулянт

CAGE (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) – скрининговый тест на диагностику алкогольной и/или наркотической зависимости

CDT (carbohydrate-deficient transferrin) – углеводдефицитный трансферрин

CYP2E1 (Cytochrome P450 2E1) – изофермент цитохрома P450

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH – этанол

DALY (Disability-adjusted life year) – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности

DF – фактическое значение, рассчитанное по формуле, оценивающей степень тяжести алкогольного гепатита и жизненного прогноза пациента

ELFG – тест для определения стадии развития фиброза

F – фиброз

FIB-4 – тест для определения наличия/отсутствия значимого фиброза печени у пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С

GAHS (Glasgow alcoholic hepatitis score) – шкала Глазго для оценки тяжести алкогольного гепатита

HGF – фактор роста гепатоцитов

IBM (International Business Machines) – американская корпорация – один из крупнейших в мире производителей и поставщиков аппаратного и программного обеспечения

IQR (interquartile range) – интерквартильный (межквартильный) размах, интервал, диапазон

IgA – иммуноглобулин класса А

IgM – иммуноглобулин класса М

IgG – иммуноглобулин класса G

ln – натуральный логарифм

Max – максимум

MCV – средний объем эритроцитов

MD – миелоидный белок дифференцировки

MELD (Model for End-stage Liver Disease) – модель оценки тяжести заболевания печени

METAVIR – шкала для оценки тяжести и степени активности печеночного фиброза

Min – минимум

NAC – ацетилцистеин

NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) – Национальный институт проблем алкоголизма США

NPV (Negative predictive value) – прогностическая ценность отрицательного результата теста

PCP – карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа

PINP – аминотерминальный пропептид проколлагена III типа

P450 II E – цитохром P450, общее название ферментов семейства P450

PTX – пентоксифиллин

S-протеин – кофактор протеина C, усиливающий его антикоагулянтное и профибринолитическое действие

SAMe – S-аденозил метионин, серосодержащая аминокислота

STOPAN – многоцентровое рандомизированное исследование

SWE (shear wave elastography) – эластография звуковой волны

TE (transient elastography) – транзиторная эластография

TIMP1 – эндогенный или тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 – белок человека, кодируемый геном TIMP1 на X-хромосоме

TGF- $\beta$  – трансформирующий ростовой фактор бета

TLR4 – толл-подобный рецептор 4-го типа

UPA – урокиназа

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Абдурахманов, Д. Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени / Д. Т. Абдурахманов. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 6. – С. 31–37.
2. Алкогольная болезнь печени / И. В. Маев, Д. Т. Абдурахманов, Д. Т. Дичева [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая гепатология. – 2012. – № 8 (2). – С. 33–40.
3. Аруин, Л. И. Морфологическая классификация хронического гепатита / Л. И. Аруин. – Текст : непосредственный // Архив патологии. – 1995. – Т. 57, № 3. – С. 3–6.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей : руководство для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. – 2-е изд. – М. : М-Вести, 2005. – 536 с. – Текст : непосредственный.
5. Вовк, Е. И. Алкогольная болезнь печени (АБП) как системное заболевание: клинические ракурсы и тактика лечения / Е. И. Вовк. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2013. – № 20. – С. 993–1002.
6. Губергриц, Н. В. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификации, диагностика и лечение / Н. В. Губергриц. – Донецк : Лебедь, 2002. – 164 с. – Текст : непосредственный
7. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 20–40.
8. Кляритская, И. Л. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с алкогольной болезнью печени / И. Л. Кляритская, Е. И. Стилиди. – Текст : непосредственный // Крымский терапевтический журнал. – 2014. – № 1. – С. 11–13.

9. Куркина, И. А. Гиперкоагуляция и тромбоз у больных циррозом печени / И. А. Куркина, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин. – Текст : непосредственный // Гастроэнтерология. Поликлиника. – 2015. – № 2, спецвыпуск (3). – С. 15–25.

10. Лопаткина, Т. Н. Алкоголь и хроническая HCV-инфекция / Т. Н. Лопаткина, Е. Л. Танащук. – Текст : непосредственный // Вирусный гепатит. – 2000. – № 1. – С. 11–14.

11. Маевская, М. В. Клинические особенности алкогольно-вирусных поражений печени / М. В. Маевская. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – № 2. – С. 17–21.

12. Маевская, М. В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатита В и С / М. В. Маевская. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 25–38.

13. Неинвазивные и лабораторные методы диагностики алкогольной болезни печени: литературный обзор / Ф. Кузма, Ч. С. Павлов, А. А. Усанова [и др.]. – Текст : непосредственный // Гастроэнтерология. Приложение к журналу «Consilium Medicum». – 2017. – № 2. – С. 27–32.

14. Непомнящих, Д. Л. Ультраструктурный анализ биоптатов печени при хронических гепатитах и гепатопатиях / Д. Л. Непомнящих. – Текст : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т. 118, № 9. – С. 306–310.

15. Осипов, Л. В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике / Л. В. Осипов. – Текст : непосредственный // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 3. – С. 5–21.

16. Павлов, Ч. С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 65–78.

17. Павлов, Ч. С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени / Ч. С. Павлов. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2007. – № 1. – С. 11.

18. Павлов, Ч. С. Современные возможности эластометрии, фибро- и актитеста в диагностике фиброза печени / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, В. Т. Ивашкин. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 4. – С. 43–52.

19. Павлов, Ч. С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С : 14.00.05 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Павлов Чавдар Савов ; Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова. – Москва, 2009. – 277 с. – Текст : непосредственный.

20. Попов, С. С. Оценка и коррекция антиоксидантного статуса и апоптотических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени : «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Попов Сергей Сергеевич ; Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 2015. – 451 с. – Текст : непосредственный.

21. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С / Н. Д. Ющук, О. О. Знойко, Н. Х. Сафиуллина [и др.]. – Текст : непосредственный // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 1. – С. 9–16.

22. Системные проявления хронического вирусного гепатита / З. Г. Апросина, В. В. Серов, Т. М. Игнатова [и др.]. – Текст : непосредственный // Хронический вирусный гепатит / под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. – Москва : Медицина, 2002. – С. 221–295.

23. Современные подходы к диагностике фиброза при алкогольной болезни печени / Ф. Кузма, Т. А. Туранкова, А. А. Усанова, Ч. С. Павлов. – Текст : непосредственный // Доктор.Ру. – 2019. – № 3 (158). – С. 21–26.



24. Современные методы ранней диагностики фиброза печени / Ч. С. Павлов, В. Б. Золотаревский, Ю. О. Шульпекова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 12. – С. 58–60.
25. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч. С. Павлов, Ю. О. Шульпекова, В. Б. Золотаревский, В. Т. Ивашкин. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 13–20.
26. Тухбатуллин, М. Г. Морфометрические показатели гепатобилиарной системы в зависимости от степени активности хронических гепатитов / М. Г. Тухбатуллин, Л. А. Емелькина. – Текст : непосредственный // Сборник трудов 5-го Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики. – М., 2007. – С. 165.
27. Хомерики, С. Г. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии / С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики. – Текст : непосредственный // Гастроэнтерология. – 2012. – № 1. – С. 27–34.
28. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М. : ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с. – Текст : непосредственный.
29. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis / J. Stebbing, L. Farouk, G. Panos [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 44 (3). – P. 214–219. – DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b4af1f.
30. Accuracy of LIVER fat quantification with advanced CT, MRI, and ultrasound techniques: prospective comparison with MR spectroscopy / H. Kramer, P. J. Pickhardt, M. A. Kliewer [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2017. – Vol. 208. – P. 92–100.
31. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis / S. Naveau, S. Chollet-Martin, S. Dharancy [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P. 1390–1397.
32. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat / Y. Iimuro, R. M. Gallucci,

M. I. Luster [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26. – P. 1530 – 1537. – DOI: 10.1002/hep.510260621.

33. Antifibrotic effects of a tissue inhibitor of metalloproteinase-1 antibody on established liver fibrosis in rats / C. J. Parsons, B. U. Bradford, C. Q. Pan [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – P. 1106–1115.

34. APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing / M. Omata, T. Kanda, L. Wei [et al.] // *Hepatol. Int.* – 2016. – Vol. 10. – P. 681–701.

35. Arthur, M. J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C / M. J. Arthur // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 1525–1528.

36. Beaugrand, M. How to assess liver fibrosis and for what purpose? / M. Beaugrand // *J. of Hepatology*. – 2006. – Vol. 44, № 3. – P. 444–445.

37. Behlke, M. A. Progress towards in vivo use of siRNAs / M. A. Behlke // *Mol. Ther.* – 2006. – Vol. 13. – P. 644–670.

38. Belperio, J. A. Interaction of IL-13 and CIO in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis // J. A. Belperio, M. Dy, M. D. Burdick [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 27, № 4. – P. 419–427.

39. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study / F. Imbert-Bismut, V. Ratziu, L. Pieroni [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1069–1075.

40. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C / R. P. Myers, V. Ratziu, F. Charlotte [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2419–2425.

41. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease / S. Naveau, B. Raynard, V. Ratziu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 167–174.

42. Blomhoff, R. Perisinusoidal stellate cells of the liver: important roles in retinol metabolism and fibrosis / R. Blomhoff, K. Wake // *FASEB J.* – 1991. – Vol. 5. – P. 271–277.

43. Blomhoff, R. Transfer of retinol from parenchymal to stellate cells in liver is mediated by retinol-binding protein / R. Blomhoff, T. Berg, K. R. Norum // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 85. – P. 3455–3458.
44. British Society of Gastroenterology. BSG guidelines [Electronic resource]. – URL : [http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/liver\\_biopsy.pdf](http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/liver_biopsy.pdf).
45. Cargo recognition and trafficking in selective autophagy / A. Stolz, A. Ernst, I. Dikic // *Nat. Cell Biol.* – 2014. – Vol. 16. – P. 495–501. – DOI: 10.1038/ncb2979.
46. Cheng, S. (MMP-2) is necessary and sufficient for renal tubular cell epithelial-mesenchymal transformation / S. Cheng, D. H. Lovett, A. Gelatinase // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162, № 6. – P. 1937–1949.
47. Christensen, E. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables / E. Christensen, C. Gluud // *Gut.* – 1995. – № 37. – P. 113–118.
48. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network metaanalysis / S. Singh, M. H. Murad, A. K. Chandar [et al.] // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 149. – P. 958–970. – e912. – DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.006.
49. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data / P. Mathurin, J. O’Grady, R. L. Carithers [et al.] // *Gut.* – 2011. – № 60. – P. 255–260.
50. Decreased hepatocyte autophagy leads to synergistic IL-1 $\beta$  and TNF mouse liver injury and inflammation / Y. Shen, S. A. Malik, M. Amir [et al.] // *Hepatology.* – 2020. – Vol. 72 (2). – P. 595–608. – DOI: 10.1002/hep.31209.
51. Defective HNF4 $\alpha$ -dependent gene expression as a driver of hepatocellular failure in alcoholic hepatitis / J. Argemi, M. U. Latasa, S. R. Atkinson [et al.] // *Nat. Commun.* – 2019. – № 10 (1). – P. 3126. – DOI: 10.1038/s41467-019-11004-3.
52. Development of novel cationic liposomes for efficient gene transfer into peritoneal disseminated tumor / A. Kikuchi, Y. Aoki, S. Sugaya [et al.] // *Hum. Gene. Ther.* – 1999. – Vol. 10 (6). – P. 947–955. – DOI: 10.1089/10430349950018346.

53. Dey, A. Alcohol and oxidative liver injury / A. Dey, A. I. Cederbaum // *Hepatology*. – 2006. – № 43 (S1). – S. 63–74. – DOI:10.1002/hep.20957.

54. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study / X. Adhoute, J. Foucher, D. Laharie [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 180–187.

55. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease / S. Naveau, G. Gaudé, A. Asnacios [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 97–105.

56. Diehl, A. M. Liver disease in alcohol abusers: Clinical perspective / A. M. Diehl // *Alcohol*. – 2022. – № 27. – P. 7–11.

57. Disease fingerprinting with cDNA microarrays reveals distinct gene expression profiles in lethal type 1 and type 2 cytokine-mediated inflammatory reactions / K. F. Hoffmann, T. C. McCarty, D. H. Segal [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15, № 13. – P. 2545–2547.

58. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids / A. Louvet, E. Diaz, S. Dharancy [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 465–470.

59. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease [Electronic resource] / European Association for the Study of the Liver // *J. of Hepatology*. – 2018. – Vol. 69. – P. 154–181. – URL: <http://www.easl.eu/medias/cpg/Alcoholic-LiverDisease/2018/English-report.pdf>.

60. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease / European Association for the Study of Liver // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57 (2). – P. 399–420. – DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.004.

61. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy / E. A. Tsochatzis, K. S. Gurusamy, S. Ntaoula [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54 (4). – P. 650–659. – DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.033.

62. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti [et al.] // *Ultrasonic imaging*. – 1991. – Vol. 13, № 2. – P. 111–134.

63. Endogenous interleukin-10 modulates fibrosis and regeneration in experimental chronic pancreatitis / A. Demols, J. L. Van Laethem, E. Quertinmont [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 6. – P. 1105–1112.
64. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease / J. Parkes, P. Roderick, S. Harris, et al. // *Gut.* – 2010. – Vol. 59 (9). – P. 1245–51. – DOI: 10.1136/gut.2009.203166.
65. Epithelial splicing regulatory protein 2-mediated alternative splicing reprograms hepatocytes in severe alcoholic hepatitis / J. Hyun, Z. Sun, A. R. Ahmadi [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2020. – № 130. – P. 2129–2145.
66. Expression profiling reveals off-target gene regulation by RNAi / A. L. Jackson, S. R. Bartz, J. Schelter [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2003. – Vol. 21 (6). – P. 635–637. – DOI: 10.1038/nbt831.
67. Fatty Liver Disease-Alcoholic and Non-Alcoholic: Similar but Different / S. D. H. Malnick, P. Alin, M. Somin, M. G. Neuman // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (24). – P. 1622–1626. – DOI: 10.3390/ijms232416226.
68. Friedman, S. L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury / S. L. Friedman // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 2247–2250.
69. Ghany, M. Assessment of liver fibrosis: palpate, poke or pulse? / M. Ghany, E. Doo // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, № 4. – P. 759–761.
70. Global analysis of gene expression in pulmonary fibrosis reveals distinct programs regulating lung inflammation and fibrosis / N. Kaminski, J. D. Allard, J. F. Pittet [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2000. – Vol. 97, № 4. – P. 1778–1783.
71. Global status report on alcohol and health. – 2014 [Electronic resource] // World Health Organization. Management of Substance Abuse Unit. – 2014. – 8 May. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/global-status-report-on-alcohol-and-health-2014>.
72. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis / E. Nguyen-Khac, T. Thevenot, M. A. Piquet [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1781–1789.

73. Hazeldine, S. Alcoholic liver disease—the extent of the problem and what you can do about it / S. Hazeldine, T. Hydes, N. Sheron // *Clinical Medicine*. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 179–185.

74. Hepatic fibrosis / J. C. Letard, C. Boustiere, P. Romy [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1993. – Vol. 17, № 8-9. – P. 578–583.

75. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking / H. Nyblom, U. Berggren, J. Balldin, R. Olsson // *Alcohol Alcohol.* – 2014. – Vol. 39. – P. 336–339. – DOI: 10.1093/alcalc/agh074.

76. Histological grading and staging of chronic hepatitis / K. Ishak, A. Baptista, L. Bianchi [et al.] // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 22 (6). – P. 696–699. – DOI: 10.1016/0168-8278(95)80226-6.

77. Hullinghorst, R. Geeshacht: Neuland Verlagsgesellschaft mbH / R. Hullinghorst, D. Kaldeweil, F. Lindemann // *Jahrbuch*. – 2007.

78. IL-13 Ra2 and IL-10 coordinately suppress airway inflammation, airway-hyperreactivity, and fibrosis in mice / M. S. Wilson, E. Elnekave, M. M. Mentink-Kane et al. // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117 (9). – P. 2941–2951. – DOI: 10.1172/JCI31546.

79. Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF $\beta$  and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis / C.E. Daniels, M.C. Wilkes, M. Edens [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114, № 9. – P. 1308–1316.

80. Impaired TFEB-mediated lysosome biogenesis and autophagy promote chronic ethanol-induced liver injury and steatosis in mice / X. Chao, S. Wang, K. Zhao [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – № 155 (3). – P. 865–879. – DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.027.

81. Imperiale, T. F. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials / T. F. Imperiale, A. J. McCullough // *Ann. Intern. Med.* – 1990. – № 113. – P. 299–307.

82. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor-1 / C. G. Lee, R.J. Homer, Z. Zhu [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 194, № 6. – P. 809–821.

83. Investigation of liver fibrosis in clinical practice / J. F. Blanc, P. Bioulac-Sage, C. Balabaud, A. Desmouliere // *Hepatology Res.* – 2005. – № 32 (1). – P. 1–8. – DOI: 10.1016/j.hepres.2005.03.001.

84. Investigators of the LiverScreen Consortium. Low Accuracy of FIB-4 and NAFLD Fibrosis Scores for Screening for Liver Fibrosis in the Population / I. Graupera, M. Thiele, M. Serra-Burriel [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – № 20 (11). – P. 2567–2576.

85. Komova, A. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Populationbased Study / A. Komova, M. Maevskaya, V. Ivashkin // *Am. J. Clin. Med. Res.* – 2014. – Vol. 2 (5). – P. 99–102.

86. LC3-associatedphagocytosis protects against inflammation and liver fibrosis via immunoreceptor inhibitory signaling / J. H. Wan, E. Weiss, S. B. Mkaddem [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2020. – № 12 (539). – eaaw8523. – DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw8523.

87. Linking pathogenic mechanisms of alcoholic liver disease with clinical phenotypes / L.E. Nagy, W.X. Ding, G. Cresci [et al.] // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 150. – P. 1756–1768. – DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.035.

88. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group / T. J. Walsh, R. W. Finberg, C. Arndt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340 (10). – P. 764–771. – DOI: 10.1056/NEJM199903113401004.

89. Litten, R. Z. Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities / R. Z. Litten, A. M. Bradley, H. B. Moss // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2010. – Vol. 34. – P. 955–967.

90. Loss of hepatocyte identity following aberrant YAP activation: a key mechanism in alcoholic hepatitis / M. Bou Saleh, A. Louvet, L. C. Ntandja-Wandji [et al.] // *J. Hepatol.* – 2021. – № 75 (4). – P. 912–923. – DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.041.

91. Lysyl oxidase-like protein localizes to sites of de novo fibrinogenesis in fibrosis and in the early stromal reaction of ductal breast carcinomas / M. Decitre, C. Gleyzal, M. Raccurt [et al.] // *Lab. Inves.* – 1998. – Vol. 78, № 2. – P. 143–151.

92. Management of Alcoholic Liver disease EASL Clinical Practice Guidelines [Electronic resource] // EASL – The Home of Hepatology. – URL: <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-alcoholic-liver-disease-easl-clinical-practice-guidelines/report/3#section-4.1>.

93. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis / S. Duarte, J. Baber, T. Fujii, A. J. Coito // *Matrix Biology*. – 2015. – Vol. 44. – P. 147–156. – DOI: 10.1016/j.matbio.2015.01.

94. Meneghin, M. D. Hogaboam C. Infectious disease, the innate immune response, and fibrosis / M. D. Meneghin, C. Hogaboam // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 3. – P. 530–538.

95. Mueller, S. Noninvasive assessment of patients with alcoholic liver disease / S. Mueller // *Clin. Liver. Dis.* – 2013. – Vol. 2. – P. 68–71.

96. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling / J. J. Tomasek, G. Gabbiani, B. Hinz [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 3 (5). – P. 349–363. – DOI: 10.1038/nrm809.

97. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis / R. Bataller, R. F. Schwabe, Y. H. Choi [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 9. – P. 1383–1394.

98. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: Predictors of liver fibrosis / D. N. Amarapurkar, A. D. Amarapurkar, N. D. Patel [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2016. – № 5. – P. 30–33. – DOI: 10.1016/S1665-2681(19)32036-8.

99. OECD. Alcohol consumption among adults // *Health at a Glance*. – 2017. – P. 72–73.

100. Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloproteinases-9 and -12 in IL-13-induced inflammation and remodelling / S. Lanone, T. Zheng, Z. Zhu [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110, № 4. – P. 463–474.

101. Parsons, C. J. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis / C. J. Parsons, M. Takashima, R. A Rippe // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 79–84. – DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04659.x.



102. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis / D. Lebrec, D. Thabut, F. Oberti [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138. – P. 1755–1762.

103. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial / E. Akriviadis, R. Botla, W. Briggs [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637–1648.

104. Peterkofsky, B. Use of a mixture of proteinase-free collagenases for the specific assay of radioactive collagen in the presence of other proteins / B. Peterkofsky, R. Diegelmann // *Biochemistry*. – 1971. – Vol. 10. – P. 988–994.

105. Pivotal role of CCR1-positive leukocytes in bleomycin-induced lung fibrosis in mice / A. Tokuda, M. Itakura, N. Onai [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164 (5). – P. 2745–2751. – DOI: 10.4049/jimmunol.164.5.2745.

106. Poynard, T. Cost effectiveness of pegylated interferon alpha 2b and ribavirin combination in chronic hepatitis C / T. Poynard // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – P. 1532.

107. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis / M. R. Thursz, P. Richardson, M. Allison [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1619–1628. – DOI: 10.1056/NEJMoa1412278.

108. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial / P. Mathurin, A. Louvet, A. Duhamel [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310. – P. 1033–1041.

109. Prevalence of alcoholic liver disease among Korean adults: results from the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Studies / S. H. Park, C.H. Kim, D. J. Kim [et al.] // *Ultrasonic imaging*. – 1992. – Vol. 15, № 2. – P. 110–145.

110. Proteome analysis of rat hepatic stellate cells / D. B. Kristensen, N. Kawada, K. Imamura [et al.] // *Hematology*. – 2000. – Vol. 32, № 2. – P. 268–277.

111. Quantification of hepatic steatosis: a comparison of computed tomography and magnetic resonance indices in candidates for living liver donation / L. Maruzzelli, A. J. Parr, R. Miraglia [et al.] // *Academic. radiology*. – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 507–513.

112. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease [Electronic resource] / X. Wu, X. Fan, T. Miyata [et al.] // *Ann. Rev.*

Pathol. Mech. Dis. – 2023. – № 18. – P. 411–438. – URL : <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-030435>. – Downloaded from [www.annualreviews.org](http://www.annualreviews.org) Access provided by 83.220.34.69 on 12/02/23.

113. Regulation of hepatic fibrosis and extracellular matrix genes by the Th response: New insight into the role of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases / B. Vaillant, M. G. Chiaramonte, A. W. Cheever [et al.] // *Immunol.* – 2001. – Vol. 167 (12). – P. 7017–7026. – DOI: 10.4049/jimmunol.167.12.7017.

114. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis / P. Witters, K. Freson, C. Verslype [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008 – Vol. 27 (11). – P. 1017–1029. – DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03674.x.

115. Sequence-dependent stimulation of the mammalian innate immune response by synthetic siRNA / A. D. Judge, V. Sood, J. R. Shaw [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2005. – Vol. 23 (4). – P. 457–462. – DOI: 10.1038/nbt1081.

116. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis / A. Parés, R. Deulofeu, A. Giménez [et al.] // *Hepatology.* – 1996. – № 24. – P. 1399–403.

117. Sorbi, D. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease / D. Sorbi, J. Boynton, K. D. Lindor // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 1018–1022. – DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01006.x.

118. Studies of murine schistosomiasis reveal interleukin-13 blockade as a treatment for established and progressive liver fibrosis / M. G. Chiaramonte, A. W. Cheever, J. D. Malley [et al.] // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34, № 2. – P. 273–282.

119. TGF signalling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia / N. A. Bhowmick, A. Chytil, D. Plieth [et al.] // *Science.* – 2004. – Vol. 303, № 5659. – P. 848–851.

120. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids / A. Louvet, S. Naveau, M. Abdelnour [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – № 45. – P. 1348–1354.

121. The molecular machinery of regulated cell death / D. Tang, R. Kang, T. V. Berghe [et al.] // *Cell Res.* – 2019. – Vol. 29 (5). – P. 347–364. – DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5.

122. The murine IL-13 receptor  $\alpha 2$ : molecular cloning, characterization, and comparison with murine IL-13 receptor  $\alpha 1$  / D. D. Donaldson, M. J. Whitters, L. J. Fitz [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161, № 5. – P. 2317–2324.

123. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease-an update / J. Rehm, Sr G. E. Gmel, G. Gmel [et al.] // *Addiction.* – 2017. – Vol. 112 (6). – P. 968–1001. – DOI: 10.1111/add.13757.

124. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro / A. B. Roberts, M. B. Sporn, R. K. Assoian [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – Vol. 83 (12). – P. 4167–4171. – DOI: 10.1073/pnas.83.12.4167.

125. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease / Ch. S. Pavlov, G. Casazza, D. Nikolova [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – № 1 (1). – CD010542. – DOI: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.

126. Transient elastography alone and in combination with FibroTest® for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease / C. S. Voican, A. Louvet, J. B. Trabut [et al.] // *Liver Int.* – 2017. – Vol. 37 (11). – P. 1697–1705. – DOI: 10.1111/liv.13440.

127. Tumor necrosis factor and alcoholic liver disease / C. J. McClain, S. Barve, S. Barve [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol. 22. – P. 248–252.

128. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis / J. A. Talwalkar, D. M. Kurtz, S. J. Schoenleber [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5 (10). – P. 1214–1220.

129. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: A study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin / B. Hock, M. Schwarz, I. Domke [et

al.] // *Addiction*. – 2015. – № 100. – P. 1477–1486. – DOI: 10.1111/j.1360-0443.2005.01216.x.

130. Viral hepatitis C / T. Poynard, M. F. Yuen, V. Ratziu, C. L. Lai // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362, № 9401. – P. 2095–2100.

131. Wang, Y. Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLU gene in scleroderma fibroblasts / Y. Wang, P. S. Fan, B. Kahaleh // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54 (7). – P. 2271–2279. – DOI: 10.1002/art.21948.

132. Yoon, Y. H. Surveillance Report Liver cirrhosis mortality in the United States: national, state, and regional trends, 2000–2013 [Electronic resource] / Y.-H. Yoon, C. M. Chen ; U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service. National Institutes of Health. – 2016. [Cited 19 April 2017]. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/308764652\\_SURVEILLANCE\\_REPORT\\_10\\_5\\_LIVER\\_CIRRHOSIS\\_MORTALITY\\_IN\\_THE\\_UNITED\\_STATES\\_NATIONAL\\_STATE\\_AND\\_REGIONAL\\_TRENDS\\_2000-2013](https://www.researchgate.net/publication/308764652_SURVEILLANCE_REPORT_10_5_LIVER_CIRRHOSIS_MORTALITY_IN_THE_UNITED_STATES_NATIONAL_STATE_AND_REGIONAL_TRENDS_2000-2013).

133. Zheng, M. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) / M. Zheng, T.-D. Kanneganti // *Immunol. Rev.* – 2020. – № 297 (1). – P. 26–38. – DOI: 10.1111/imr.12909.