

УДК 616.36-003.826

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63655>

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© И.И. Жирков, А.В. Гордиенко, В.В. Яковлев, Д.Ю. Сердюков

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Представлены современные сведения о методиках диагностики одного из самых распространенных и социально значимых гепатологических заболеваний — алкогольной болезни печени. Наиболее частыми клиническими проявлениями данной патологии являются астенический, диспепсический, правого подреберья, холестатический, неврологический, отечно-асцитический и геморрагический синдромы. Для стандартизированного скрининга употребления алкоголя предназначены валидизированные вопросники, «золотым стандартом» среди которых является вопросник Alcohol Use Disorders Inventory Test, направленный на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя. Большая часть физикальных признаков хронического злоупотребления алкоголем представлена в модифицированной сетке ЛеГо. К прямым показателям (маркерам) лабораторной диагностики употребления алкоголя относятся определение фосфатидилэтанола и этилглюкуронида в сыворотке крови и моче; этилглюкуронида и этиловых эфиров жирных кислот в волосах; этанола, аминотрансфераз, пероксидазы, этилглюкуронида, этилсульфата, гаптоглобина и др. в слюне. К непрямым маркерам относятся макроцитарная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение активности гамма-глутамилтранспептидазы, трансаминаз, значение коэффициента де Ритиса, содержания билирубина, щелочной фосфатазы, концентрации сывороточного иммуноглобулина А и гамма-глобулинов. В качестве предпочтительного маркера алкогольной интоксикации рекомендовано определение углеводдефицитного трансферрина. С целью определения степени фиброза применяют предиктивные диагностические сывороточные тесты, как непатентованные («АПРИ», «Форнс»), так и коммерческие («Фиброметр», «Гепаскор», «Фиброспект» и др.). К методикам визуальной диагностики заболеваний печени относятся ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография, которые позволяют определить стеатоз, исключить другие причины поражения печени, выявить признаки выраженного фиброза или цирроза, а также их осложнения, но ни одна из них не позволяет установить этиологию поражения. Перспективным направлением является определение степени стеатоза при измерении контролируемого параметра затухания ультразвука, реализованном в аппарате «Фиброскан». Наиболее точными на сегодняшний день способами диагностики стеатоза являются магнитно-резонансная томография печени в режиме определения доли жира, взвешенной по протонной плотности, и протонная магнитно-резонансная спектроскопия. Для определения степени фиброза применяют транзистентную, двумерную сдвиговолновую волну и магнитно-резонансную эластографию. Биопсия с последующим морфологическим исследованием является «золотым стандартом» диагностики алкогольной болезни печени, который подтверждает наличие поражения печени, устанавливает его стадию и зачастую позволяет подтвердить алкогольный генез. Однако данная процедура имеет ряд существенных недостатков, поэтому для скрининга, первичного обследования и дальнейшего контроля за состоянием пациента в динамике целесообразно применение неинвазивных методик диагностики.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени; диагностика; вопросники злоупотребления алкоголем; предиктивные сывороточные тесты; маркеры употребления алкоголя; фиброз печени; стеатоз печени; цирроз печени; биопсия печени; морфология печени; эластография.

## Как цитировать:

Жирков И.И., Гордиенко А.В., Яковлев В.В., Сердюков Д.Ю. Современные подходы к диагностике алкогольной болезни печени // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. С. 199–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63655>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63655>

## MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

© I.I. Zhirkov, A.V. Gordienko, V.V. Yakovlev, D.Yu. Serdyukov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

**ABSTRACT:** The article presents up-to-date information about diagnostic methods for one of the most common and socially significant hepatological diseases—alcoholic liver disease. The most frequent clinical manifestations of this pathology are asthenic, dyspeptic, right hypochondrium, cholestatic, neurological, edematous-ascitic and hemorrhagic syndromes. Validated questionnaires are intended for standardized alcohol use screening, the "gold standard" among which is the Alcohol Use Disorders Inventory Test questionnaire aimed at identifying alcohol use disorders. Most of the physical signs of chronic alcohol abuse are presented in the modified LeGo grid. Direct indicators (markers) of laboratory diagnosis of alcohol use include the determination of phosphatidyl ethanol and ethyl glucuronide in blood serum and urine; ethyl glucuronide and fatty acid ethyl esters in hair; ethanol, aminotransferase, peroxidase, ethylglucuronide, ethyl sulfate, haptoglobin, etc., in saliva. Indirect markers include macrocytic anemia, neutrophilic leukocytosis, increased activity of gamma-glutamyl transpeptidase, transaminases, de Ritis coefficient, bilirubin, alkaline phosphatase, serum immunoglobulin A and gamma globulins. Determination of carbohydrate-deficient transferrin is recommended as a preferred marker of alcohol intoxication. In order to determine the degree of fibrosis, predictive diagnostic serum tests are used, both non-proprietary (APRI, Forns) and commercial (Fibrometer, Hepascore, Fibrospect etc.). The methods of visual diagnostics of liver diseases include ultrasound, magnetic resonance and computed tomography, which can determine steatosis, exclude other causes of liver damage, reveal signs of severe fibrosis or cirrhosis, as well as their complications, but none of them allows to establish the etiology of the lesion. A promising direction is to determine the degree of steatosis when measuring the controlled parameter of ultrasound attenuation, implemented in the Fibroscan apparatus. The most accurate methods for diagnosing steatosis today are magnetic resonance imaging of the liver in the mode of determining the proportion of fat, weighted by proton density, and proton magnetic resonance spectroscopy. To determine the degree of fibrosis, a transient, two-dimensional shear wave and magnetic resonance elastography are used. Biopsy followed by morphological examination is the "gold standard" for the diagnosis of alcoholic liver disease, which confirms the presence of liver damage, establishes its stage and often allows confirming alcoholic genesis. However, this procedure has a number of significant drawbacks, so it is advisable to use non-invasive diagnostic techniques for screening, primary examination and further monitoring of the patient's condition in dynamics.

**Keywords:** alcoholic liver disease; diagnostics; alcohol used questionnaires; predictive serum tests; markers of alcohol consumption; liver fibrosis; liver steatosis; liver cirrhosis; liver biopsy; liver morphology; elastography.

**To cite this article:**

Zhirkov II, Gordienko AV, Yakovlev VV, Serdyukov DYU. Modern approaches to the diagnosis of alcoholic liver disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):199–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63655>

Received: 15.01.2021

Accepted: 17.02.2021

Published: 26.03.2021

Алкогольная болезнь печени (АБП) представляет собой поражение паренхимы печени, вызванное воздействием этанола, проявляющееся в нескольких вариантах: алкогольный стеатоз (АС), алкогольный стеатогепатит (АСГ), фиброз (ФП) и цирроз печени (ЦП) [1]. Важным критерием, позволяющим отличить неалкогольную жировую болезнь печени и АБП, является наличие или отсутствие употребления пациентом алкоголя в гепатотоксичных дозах, т. е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин [2]. В клинических рекомендациях по ведению пациентов, страдающих АБП, изданных Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver — EASL) в 2018 г. [3], были внесены изменения в терминологию. Для того чтобы избежать стигматизации пациентов, название «алкогольная болезнь печени» (Alcoholic Liver Disease) было заменено на «заболевание печени, связанное с употреблением алкоголя» (Alcohol-related Liver Disease). Однако в нашей стране этот термин пока еще не принят, поэтому в Российских рекомендациях по ведению пациентов, страдающих АБП, изданных в 2017 г., используется прежняя терминология [2], кроме того, она также по-прежнему используется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Заболеваемость алкоголизмом в 2017 г. в России составила внушительные 1 млн 304,6 тыс. человек [1]. АБП развивается практически у каждого больного, страдающего алкоголизмом, и в 60–100% случаев у лиц, злоупотребляющих алкоголем [4]. Одной из причин высокой смертности при вредных последствиях алкоголизации в нашей стране является так называемый «северный стиль» употребления преимущественно крепких алкогольных напитков, в отличие от большинства европейских средиземноморских стран, где пьют преимущественно вино («южный стиль») или пиво («центральноевропейский стиль») [2]. По данным скрининга заболеваний печени среди 5000 жителей Москвы, выяснили, что распространенность АБП в популяции составляет 6,9% [5]. Среди пациентов гастроэнтерологических стационаров и поликлиник Москвы практически каждый второй (49,8%) пациент трудоспособного возраста злоупотребляет алкоголем, из них мужчины составили 30,1%, женщины — 19,7% [6]. Среди мужчин-военнослужащих молодого и среднего возраста северо-западного региона нашей страны АБП выявлена у 7,8% обследуемых, причем среди возрастной группы до 30 лет данный показатель составил максимальные 9,8%, от 31 до 40 лет — 7,3%, у лиц старше 40 лет — 6,2% [7].

Клинические проявления АБП варьируют от полного отсутствия каких-либо симптомов, чаще наблюдаемого при алкогольном стеатозе, до картины тяжелого поражения печени с симптомами печеночной недостаточности и портальной гипертензии при алкогольном циррозе. Зачастую у пациентов, страдающих АБП, симптомы заболевания печени отсутствуют, а диагноз

устанавливают при проведении скринингового обследования [2]. Наиболее распространенным клиническим проявлением при АБП является астенический синдром. Он проявляется в виде жалоб на общую слабость, головокружение, головные боли, анорексию, нарушения сна, снижение толерантности к физическим нагрузкам и др. Также частым клиническим признаком у пациентов, страдающих АБП, является диспепсический синдром, проявляющийся тошнотой, нарушениями аппетита, диареей и рвотой. У некоторых пациентов возможны боли, дискомфорт или тяжесть в правом подреберье за счет растяжения капсулы печени при увеличении органа в размерах и/или воспалительных изменениях в паренхиме [1]. Синдром холестаза может проявляться зудом и желтушностью кожных покровов, потемнением мочи, осветлением кала. При развитии тяжелого гепатита и ЦП характерно развитие неврологического синдрома, включающего сонливость, спутанность сознания, нарушения сна, «хлопающий» тремор, нарушения речи, повышение тонуса глубоких сухожильных рефлексов и др. На стадии ЦП клинические проявления АБП могут проявляться отечно-асцитическим синдромом в виде появления отеков нижних конечностей, увеличения в объеме живота и геморрагическим синдромом, сопровождающимся повышенной кровоточивостью и появлением подкожных гематом без видимых причин [1].

Для унификации измерения объема употребляемого алкоголя приняты международные единицы, так называемые стандартные дозы [2]. Одна стандартная доза равна 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, виски, коньяк и т. п.), 250 мл 5% пива, 100 мл 12% вина [8]. В Клинических рекомендациях по ведению взрослых пациентов, страдающих АБП, Российского общества по изучению печени [2] приведены дозы алкоголя, которые следует считать гепатотоксичными: для мужчин это 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 об%), 400–800 мл сухого вина (крепость 10%), 800–1600 мл пива (крепость 5 об%); для женщин — более 20 г этанола в сутки, что составляет 50 мл водки, 200 мл сухого вина, 400 мл пива.

При сборе анамнеза у пациентов, страдающих АБП, необходимо учитывать склонность больных к неадекватной оценке своего состояния и частому стремлению к сокрытию злоупотребления спиртными напитками [1, 4]. Вместе с тем время, которым врач располагает для беседы с больным, ограничено, в связи с этим желательно, чтобы используемые для выявления опасного и вредного потребления алкоголя опросники были бы краткими. Скрининг употребления (злоупотребления) алкоголя должен быть стандартизован, для чего существуют валидизированные вопросники, направленные на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя. «Золотым стандартом» среди таких диагностических инструментов является вопросник Alcohol Use Disorders

Inventory Test (AUDIT), разработанный Всемирной организацией здравоохранения в 1982 г. и продемонстрировавший высокую диагностическую точность: чувствительность (ЧВ) и специфичность (СП) для мужчин — 77 и 76% соответственно, для женщин — 86 и 74% соответственно [1, 4, 8].

Вопросник AUDIT включает 10 вопросов, которые можно условно разделить на 3 блока: 1-й (1–3-й вопрос) — позволяет получить информацию о количестве принимаемого алкоголя, 2-й (4–6-й вопрос) — выявить наличие зависимости и 3-й (7–10-й вопрос) — изучить информацию о проблемах, связанных с приемом алкоголя [8]. Для практического удобства при проведении скрининга широко применяется сокращенная версия вопросника AUDIT — AUDIT-C, который включает только первые три вопроса о количестве принимаемого спиртного и частоте алкоголизации [6]. В исследовании М.В. Маевской и др. [6] среди 345 пациентов гастроэнтерологического стационара ЧВ вопросника AUDIT-C составила 64%, СП — 72%. Национальный институт по вопросам злоупотребления алкоголем и алкоголизма (National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism) Соединенных Штатов Америки рекомендует использовать при скрининге версию вопросника AUDIT-3, представляющую собой вопрос № 3 из вопросника AUDIT: «Как часто вы выпиваете 6 доз и более в течение 1 дня (т. е. около 180 мл водки или других крепких напитков либо 600 мл вина или 1500 мл пива)? При ответе «1 раз в неделю» либо «ежедневно или почти ежедневно» рекомендуется заполнить весь вопросник AUDIT [2].

Вопросник КЭЙДЖ CAGE — это аббревиатура, составленная из ключевых слов вопросов на английском языке: cut — резать, annoyed — раздражение, guilty — чувство вины, eye-opener — открыв глаза. Он также является одним из хорошо апробированных и информативных вопросников в мире, применяющимся для выявления злоупотребления алкоголем [1, 2, 4], ЧВ его составляет 57%, СП — 89% [6]. Совместные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России предлагают использовать именно его в качестве опросника первой линии [1].

Оценивая характер употребления алкоголя, необходимо понимать, что связь между употреблением спиртных напитков и повреждением печени зависит от большого количества различных факторов, таких как индивидуальная или генетическая предрасположенность, тип алкогольных напитков, частота и продолжительность употребления алкоголя. Вышеуказанные обстоятельства делают применение количественных порогов, а также результатов анкет, тестов и вопросников в достаточной мере условным [7].

Объективное обследование пациентов, страдающих АБП, не позволяет выявить каких-либо патогномичных признаков заболевания. Физикальные признаки

хронического злоупотребления алкоголем объединены и представлены в модифицированной сетке ЛеГо (LeGo) [4]: ожирение или дефицит массы тела, транзиторная артериальная гипертензия, тремор, полинейропатия, мышечная атрофия, гипергидроз кожи лица, ладоней, гинекомастия, увеличение околоушных желез, контрактура Дюпюитрена, венозное полнокровие конъюнктивы, гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров (симптом «банкноты»), гепатомегалия, телеангиэктазии, пальмарная эритема, следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений, поведенческие реакции. Наличие 1–3 признаков указывает на то, что пациент, возможно, употребляет алкоголь в малых дозах; 7 и более признаков позволяют предположить наличие хронической алкогольной интоксикации. В то же время необходимо помнить, что результаты теста не дают основания для выставления диагноза алкогольной болезни печени [1].

Лабораторная диагностика АБП включает в себя как прямые лабораторные показатели (маркеры) диагностики употребления алкоголя, так и не прямые [1]. Прямые лабораторные показатели выявляют качественное и количественное содержание этанола и продуктов его метаболизма в организме. К ним относятся фосфатидилэтанол (ЧВ 88–100%, СП 48–89%) и этилглюкуронид в сыворотке крови и моче (ЧВ 89%, СП 99%), этилглюкуронид (ЧВ 75%, СП 96%) и этиловые эфиры жирных кислот (ЧВ 90–97%, СП 75–90%) в волосах. Период их обнаружения в различных биологических жидкостях колеблется от 8–12 ч до 5–7 дней [1]. Самостоятельной группой исследований является определение в слюне этанола, аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), пероксидазы, этилглюкуронида, этилсульфата, сиаловых кислот,  $\beta$ -гексозаминидазы, метанола,  $\alpha$ -амилазы, моноэтиленгликоля, кластерина, гаптоглобина,  $\beta$ -глюкуронидазы, трансферрина. Однако в настоящее время возможности широкого применения этих методик имеются лишь в узкоспециализированных научных лабораториях. К сожалению, в настоящее время прямые показатели употребления алкоголя нашли практическое применение в основном при проведении криминалистической экспертизы и практически не используются в клинической практике. Основной причиной данного обстоятельства является недостаточная диагностическая ценность прямых показателей ввиду короткого периода их детекции, а также невозможность с их помощью осуществить дифференцировку разового приема алкоголя от хронического злоупотребления [1].

Непрямым маркером АБП, выявляемым при выполнении общеклинического анализа периферической крови, является макроцитарная анемия вследствие часто встречающегося дефицита витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты (ЧВ 45–48%, СП 52–94%). При активном алкогольном гепатите нередко наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз до  $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ , а также повышение скорости оседания

эритроцитов до 40–50 мм/ч. В биохимическом анализе сыворотки крови приблизительно у 75% пациентов, страдающих АБП, отмечается увеличение активности ГГТП с ЧВ 49,6% и СП 83,9% [2]. Вполне возможно повышение уровня трансаминаз, как правило, не более чем в 6 раз, при этом коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) обычно превышает 1,5–2 ед., ЧВ показателя 35%, СП 70%. В ряде случаев у пациентов, страдающих АБП, увеличивается содержание билирубина преимущественно за счет прямой фракции и щелочной фосфатазы как маркера холестаза. При тяжелом течении алкогольного гепатита и ЦП возможны тромбоцитопения, повышение уровня триглицеридов (ТГ), креатинина, гипергаммониемия, гиперурикемия, электролитные нарушения в виде снижения калия и магния в сыворотке крови, коагулопатия, гипопроотеинемия как следствие снижения белковосинтетической функции печени. В иммунограмме пациентов, страдающих АБП, возможно повышение концентрации сывороточного иммуноглобулина А и гамма-глобулинов с ЧС 61% и СП 81% [4]. Предпочтительным маркером алкогольной интоксикации является определение углеводдефицитного (безуглеводистого, десилизированного, карбогидратдефицитного) трансферрина, концентрация которого в крови повышается при ежедневном приеме 50–80 г и более этанола в сутки в течение 1–2 недель при давности эксцесса не более 2–3 недель (ЧВ 63–94%, СП 92–98%) [2, 3]. Несмотря на многообразие вышеперечисленных показателей диагностики, важно понимать, что ни один непрямой лабораторный показатель не может быть достоверным маркером алкогольной этиологии заболевания печени.

С целью определения выраженности ФП при АБП применяют предиктивные диагностические сывороточные тесты, как непатентованные (aspartate aminotransferase to platelet ratio index — APRI), так и коммерческие («Фиброметр» (BioLiveScale, Франция), «Гепаскор» (PathWest, Австралия), «Фиброспект» (Prometheus Laboratory Inc., Соединенные Штаты Америки), «ELF» (Qir Ltd, (Великобритания) и др.). Диагностическая точность патентованных коммерческих тестов приблизительно одинаковая, значение площади под рабочей характеристикой приемника (Area Under Receiver Operating Characteristic— AUROC) при F3 около 0,8 ед. и ЦП — 0,9 ед. [2]. По сравнению с непатентованными тестами, точность коммерческих достоверно выше, причем даже использование комбинаций из нескольких некоммерческих проб ситуацию не исправляет [2, 3]. Большой интерес представляет диагностический комплекс «ФиброМакс» (BioPredictive, Франция), являющийся универсальным инструментом предиктивной диагностики заболеваний печени и включающий в себя следующие панели: «ФиброТест» — диагностика фиброза, «АктиТест» — определение некровоспалительной активности, «СтеатоТест» — оценка стеатоза, «НэшТест» — наличие неалкогольного стеатогепатита, «АшТест» — наличие алкогольного стеатогепатита. В его

диагностических алгоритмах используются такие показатели сыворотки крови, как альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП, билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза, холестерин, ТГ, индекс массы тела. Конечно же, предиктивные индексы стеатоза и ФП не смогут заменить инструментальную диагностику стеатоза печени и морфологическое исследование, однако они могут служить дополнительным инструментом в трудных клинических ситуациях, а также методиками ранней диагностики в случае недавнего поступления пациента в стационар [4].

Методики визуальной диагностики заболеваний печени включают ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию [2]. С их помощью можно определить стеатоз, исключить другие причины поражения печени, выявить признаки выраженного ФП или ЦП и их осложнения. Но ни один из методов визуальной диагностики не позволяет установить этиологию поражения печени [3]. Среди указанных методик инструментальной диагностики наиболее доступной является УЗИ с ЧВ 85% и СП 30% [1]. УЗИ рекомендуется для определения наличия стеатоза и ЦП, однако оно не позволяет определить этиологию и стадию поражения печени [9]. Критериями алкогольного стеатоза являются гепатомегалия, диффузное повышение эхогенности паренхимы, нижний угол правой доли превышает 45°, обеднение сосудистого рисунка, появление эффекта дистального затухания эхосигнала [5, 7]. При АСГ нетяжелого течения, помимо вышеперечисленных признаков, как правило, выявляются периваскулярный фиброз и выраженное уплотнение глассоновой капсулы. В случае АСГ тяжелого течения эхогенность паренхимы печени понижается за счет воспалительной реакции, возможна неоднородность в паренхиме печени, а также расширение печеночных желчных протоков [5]. При алкогольном ЦП со временем происходит нормализация или даже уменьшение размеров печени, фиксируются признаки портальной гипертензии в виде расширения воротной вены, спленомегалии, асцита [5, 7]. При крупноузловом ЦП в паренхиме возможно появление узлов и неровности контуров печени за счёт разрастания ложных долек и септ [1]. Компьютерная томография с контрастированием при отдельных недостатках достаточно чётко характеризует изменения органа, в том числе позволяет определить степень ФП. ЧС методики в диагностике АБП, по разным данным, составляет от 43 до 95%, СП — 90% [9]. МРТ обладает высокими показателями ЧС (81%) и очень высоким уровнем СП, достигающим 99% [9]. Наиболее надёжной методикой количественного определения алкогольного стеатоза является магнитно-резонансная спектроскопия, однако стоимость ее достаточно высока, а доступность ограничена [2].

Перспективным направлением в современной гепатологии является определение степени

стеатоза при помощи аппаратов семейства «Фиброскан» (Echosens, Франция). В основе диагностического подхода лежит использование технологии измерения контролируемого параметра затухания ультразвука (controlled attenuation parameter — CAP). Эта функция представлена в современной линейке аппаратов «Фиброскан»: 502 Touch, 430 Mini, 530 Compact, 630 Expert и Range. Физическим принципом CAP является измерение скорости уменьшения амплитуды ультразвуковых волн при их распространении через паренхиму печени. Полученный результат измеряется в дБ/м и находится в диапазоне значений от 100 до 400 дБ/м. Методика CAP показывает высокую точность в выявлении стеатоза и коррелирует с его степенью при морфологическом исследовании печени с ЧВ и СП более 90% [10], имеет высокую воспроизводимость результатов и низкую операторозависимость.

Наиболее точной на сегодняшний день методикой диагностики стеатоза, в том числе и при АБП, является МРТ печени в режиме определения доли жира, взвешенной по протонной плотности (proton density fat fraction — PDFF). При этом рассчитывается отношение протонной плотности, т. е. количества протонов печеночного жира, к общей протонной плотности печени. Для разделения сигналов применяется отображение химического сдвига методом градиентного эха [11]. Данная методика позволяет не только выполнять точную количественную оценку выраженности стеатоза, но и характеризуется высокой воспроизводимостью результатов и большей надежностью, чем гистологическое исследование [11].

В настоящее время в клиническую практику диагностики стеатоза постепенно интегрируется протонная магнитно-резонансная спектроскопия (ПМРС). Эта неинвазивная методика является единственной методикой, которая позволяет неинвазивно оценить количественное содержание ТГ в печени [10]. Она базируется на принципе определения сигналов с резонанса в магнитном поле протонов небольших органических соединений, находящихся как в цитозоле клетки, так и в межклеточном пространстве. Основными молекулами, дающими наибольший сигнал в протонном спектре, являются молекулы воды и липидов. ЧВ и СП ПМРС в диагностике стеатоза печени находится в диапазоне от 87 до 100% и от 80 до 85% соответственно [12]. Существенными недостатками методики, как и PDFF, является сложность и дороговизна оборудования, поэтому их применение ограничено лишь экспериментальными и научными целями [7, 10].

Для определения степени ФП при АБП широко применяют различные методики эластографии (ЭГ), такие как транзиентная ЭГ (ТЭ), двухмерная ЭГ сдвиговой волной и магнитно-резонансная ЭГ (МРЭ). Для выполнения ТЭ используется аппарат «Фиброскан» (Echosens, Франция). Положительными качествами ТЭ являются хорошая воспроизводимость, быстрота и легкость обучения, широкий диапазон измеряемых значений, высокие значения ЧС (86%) и СП (93%), эффективность

и прогностическая ценность в диагностике ЦП. К отрицательным особенностям стоит отнести недостаточную дифференцировку между промежуточными стадиями фиброза, ограничениями в применении при асците и ожирении, а также частые ложноположительные результаты при остром гепатите и внепеченочном холестазах [13]. Двухмерная ЭГ сдвиговой волной (Two-Dimensional Shear Wave Elastography — 2D-SWE) представляет собой метод визуализации упругости с использованием силы звукового излучения для генерации множественных сдвиговых волн на различной глубине [13]. При проведении исследования на изображение в В-режиме накладывается эластограмма с формированием цветовой карты, которая в зависимости от значения модуля упругости либо скорости сдвиговой волны приобретает различный цвет: при F0 — синий, F1 — голубой, F2 — зеленый, F3 — желтый, F4 — красный. Преимуществами 2D-SWE являются интеграция в ультразвуковые сканеры, большая площадь исследуемого участка паренхимы, оценка жесткости печени в режиме реального времени с широким диапазоном значений, высокая эффективность в диагностике ЦП. К ее единственному значимому недостатку можно отнести сложность качественного цветового заполнения зоны «интереса» при диффузных заболеваниях печени и следующее из этого наличие необходимого опыта в проведении процедуры [13]. МРЭ, появившаяся в последнее десятилетие, является одной из самых современных и совершенных методик диагностики ФП. В ее основе заложено использование фазово-контрастной импульсной последовательности, быстро распространяющейся волны механического сдвига, как правило, генерируемой с частотой 60 Гц. С учетом того, что генерируемые волны могут визуализироваться и анализироваться глубоко в печени, МРЭ позволяет оценить большой объем паренхимы, что очень важно при оценке диффузного процесса. Показатель ЧС составляет 95–98%, а СП — 94–96% [12]. Диагностическая точность МРЭ, выраженная в значении AUROC, превышает 0,9 ед., причем было продемонстрировано постоянство диагностической точности при различной степени ожирения, пола и выраженности поражения печени [3]. Новая версия методики, использующая частоту 40 Гц, показала еще более высокие значения AUROC — 0,981 ед., при этом согласованность результатов, полученных разными исследователями при установлении стадии ФП, является практически идеальной и превышает таковую при гистологическом исследовании [11].

Биопсия с последующим морфологическим исследованием подтверждает наличие поражения печени, устанавливает его стадию и зачастую позволяет подтвердить алкогольный генез с ЧВ — 91% и СП — 97%. Показаниями для проведения биопсии печени являются АСГ тяжелого течения, когда существует необходимость в специфической терапии кортикостероидами, повышение уровня АСТ и/или АЛТ более чем в 10 раз,

подозрение на сопутствующую патологию печени, очаговые изменения печени [1, 2]. Перед выполнением процедуры необходимо оценить результаты общего анализа крови и коагулограммы и в случае тромбоцитопении и/или увеличенного протромбинового времени использовать трансюгулярный, а не традиционный чрескожный доступ [1]. При назначении биопсии следует учесть, что процедура часто неприятна и болезненна, сопряжена с риском осложнений во время и после проведения манипуляции, требует специальных условий проведения. Объем биоптата составляет всего несколько мм<sup>3</sup>, представляя собой только 0,2% печеночной паренхимы или 1/50 000 органа, что зачастую не позволяет получить объективную информацию о степени диффузного поражения печени [1]. Помимо вариабельности образца имеет место частая вариабельность результатов при оценке биоптата разными морфологами, а также одним и тем же морфологом при пересмотре. Другими негативными сторонами биопсии являются ее высокая стоимость и необходимость наличия квалифицированного морфолога. Исходя из вышеперечисленных факторов, применение биопсии печени следует рассматривать в трудных дифференциально-диагностических случаях как методику, дополняющую комплекс неинвазивных методов исследования [10].

Спектр морфологических изменений в печени при алкогольном поражении состоит из четырех групп изменений: 1) стеатоз, чаще макровезикулярный, реже — микро- или макровезикулярный; 2) повреждение гепатоцитов в виде баллонной дистрофии; 3) воспалительный инфильтрат преимущественно лобулярной локализации; 4) фиброз различной степени, вплоть до ЦП [2]. Важно понимать, что у пациента возможно присутствие одного вида морфологических изменений, например стеатоза, либо сочетание нескольких. Частота выявления отдельных морфологических изменений печени среди пациентов, страдающих АБП, активно изучается, и, по данным отдельных исследований с проведением биопсии печени, частота обнаружения стеатоза составляет 28%, ФП (в сочетании со стеатозом и без него) — 20%, АСГ — 8,5%, ЦП — 29% [3]. Наиболее часто и рано выявляемый гистологический признак АБП — макровезикулярный стеатоз — традиционно считается обратимым и доброкачественным состоянием при абстиненции. При АСГ наблюдается сочетание стеатоза, баллонной

дистрофии и воспаления, представленного полиморфно-клеточной нейтрофильной инфильтрацией [2]. Несмотря на то, что наличие телец Мэллори и гигантских митохондрий необязательно для АБП, тем не менее встречаются они достаточно часто и их появление ассоциируется с злоупотреблением алкоголя [3]. Развитие и прогрессирование ФП лежит в основе формирования ЦП при АБП, который, как правило, является микронодулярным, реже — макро- и микронодулярным [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время распространенность АБП очень высока, в связи с этим необходимо широкое внедрение доступных и точных методик ее диагностики. Несмотря на то, что биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики АБП, ее применение в ряде случаев не оправдано, а иногда и противопоказано. Проведение данной процедуры связано с высоким риском осложнений, низкой комплаентностью пациентов, ошибками при взятии биоптата и его малым объемом, значительной долей субъективности в интерпретации результатов, невозможностью использования в динамике, необходимостью в квалифицированном морфологе и высокой стоимостью исследования. Для скрининга, первичного обследования и дальнейшего контроля за состоянием в динамике целесообразно применение неинвазивных методов диагностики. Среди неинвазивных сывороточных методик с высокой достоверностью ЧС и СП обладают диагностические панели семейства «ФиброМакс», «Фиброметр» и ряд других. Ультразвуковые методики, несмотря на их неинвазивность, доступность и простоту, имеют ряд недостатков, такие как низкая достоверность и СП, высокая субъективность и операторозависимость. Из инструментальных методик неинвазивной диагностики весьма перспективны технологии аппарата «Фиброскан»: ТЭ для определения ФП и оценка CAP для определения стеатоза. Не менее ценной в определении алкогольного ФП является технология 2D-SWE, которой оснащены ряд современных ультразвуковых систем. Высокочувствительные методики определения стеатоза и фиброза — ПМРС, PDFF и МРЭ — являются слишком дорогими и на настоящий момент не могут быть интегрированы в клиническую практику.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В., и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 2, № 174. С. 4–28. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых больных с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27, № 6. С. 20–40.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis // Journal of Hepatology. 2017. Vol. 67, No. 1. P. 145–172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., и др. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. 2014. Т. 86, № 4. С. 108–116.
5. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на

амбулаторном этапе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24, № 6. С. 36–41.

6. Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А. и др. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 4. С. 24–35.

7. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., и др. Стратегия диагностики неалкогольной жировой болезни печени // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 3 (67). С. 195–200.

8. Babor T., Higgins-Biddle J., Saunders J.B., Monteiro M. *AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Health Care*. Geneva: World Health Organization, 1992. 30 p.

9. Невзорова М.С., Чепкасова Н.И., Боталов Н.С. Роль клинико-лабораторных и инструментальных методов в диагностике алкогольного стеатоза // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 6. С. 46.

## REFERENCES

1. Lazebnik LB, Golovanova EV, Tarasova LV, et al. Adult alcoholic liver disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;2(174):4–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28

2. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian scientific liver society. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.)

3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017;67(1):145–172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022

4. Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT et al. Alcoholic liver disease: state-of-the-art. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(4):108–116. (In Russ.)

5. Komova AG, Mayevskaya MV, Ivashkin VT. Printsipy effektivnoy diagnostiki diffuznykh zabolevaniy pecheni na ambulatornom etape. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;24(6):36–41. (In Russ.)

6. Mayevskaya MV, Bakulin IG, Chirkov AA, et al. Alcohol abuse in gastroenterological patients. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2016;26(4):24–35. (In Russ.)

7. Zhirkov II, Gordienko AV, Serdyukov DYU, et al. Strategy for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2019;3(67):195–200. (In Russ.)

10. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2017. 64 с.

11. Dulai P.S., Sirlin C.B., Loomba R. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: clinical trials to clinical practice. *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 65, P. 1006–1016. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.005

12. Аллахвердиева Я.С., Воробьев С.В., Минеев Н.И. Современные возможности магнитно-резонансных технологий в диагностике ожирения печени // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13, № 4. С. 695–701. doi:10.14300/mnnc.2018.13140

13. Изранов В.А., Казанцева Н.В., Мартинович М.В. и др. Методы эластографии печени и проблемы русскоязычной терминологии // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: естественные и медицинские науки. 2019. № 1. С. 63–78.

8. Babor T, Higgins-Biddle J, Saunders JB, Monteiro M. *AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Health Care*. Geneva: World Health Organization; 1992. 30 p.

9. Nevzorova MS, Chepkasova NI, Botalov NS. The role of clinical-laboratory and instrumental methods in diagnosis of alcohol steatosis. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2017;6:46. (In Russ.)

10. Mayev IV, Andreev DN, Dicheva DT, et al. *Nealkogolnaya zhirovaia bolezni pecheni: posobiye dlya vrachey*. Moscow: Prima Print; 2017. 64 p. (In Russ.)

11. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: clinical trials to clinical practice. *Journal of Hepatology*. 2016;65:1006–1016. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.005

12. Allahverdieva YaS, Vorob'ev SV, Mineev NI. Modern opportunities of magnetic-resonance technologies in diagnostics of the fatty liver. *Meditsinskiy vestnik severnogo Kavkaza*. 2018;13(4):695–701. (In Russ.) doi:10.14300/mnnc.2018.13140

13. Izranov VA, Kazantseva NV, Martinovich MV, et al. Liver elastography techniques and the problems of russian terminology. *Vestnik Baltiyskogo federalnogo universitetata im. I. Kanta. Seriya: estestvennyye i meditsinskiye nauki*. 2019;1:63–78. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Жирков Игорь Иванович**, кандидат медицинских наук; e-mail: igor1403@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6586-0843

**Гордиенко Александр Волеславович**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gord503@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6901-6436

**Яковлев Владимир Валерьевич**, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: yakovlev-mma@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5310-0812

**Сердюков Дмитрий Юрьевич**, доктор медицинских наук; e-mail: serdukovdu@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3782-1289

## AUTHORS INFO

**\*Zhirkov Igor I.**, candidate of medical sciences; e-mail: igor1403@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6586-0843

**Alexander Voleslavovich G.**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gord503@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6901-6436

**Yakovlev Vladimir V.**, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: yakovlev-mma@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5310-0812

**Serdyukov Dmitry Yu.**, doctor of medical sciences; e-mail: serdukovdu@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3782-1289