

УДК: 616.36-02:547.262]-07

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Невзорова М.С.<sup>1</sup>, Чепкасова Н.И.<sup>1</sup>, Боталов Н.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, Россия (614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26)*

Алкогольная болезнь печени - патология печени, вызванная злоупотреблением алкоголя, является основной причиной заболеваемости и смертности в группе болезней органов пищеварения. Клинико-морфологическими формами алкогольной болезни печени являются алкогольный стеатоз, стеатогепатит и алкогольный цирроз. Прогрессирование болезни до цирроза печени зависит от: пола, возраста, генетических особенностей, этнической принадлежности, исходного состояния печени. Многолетнее ежедневное употребление 24 грамм этанола для мужчин и 12 грамм для женщин способствует развитию алкогольной болезни печени.

Биопсия печени рассматривается в качестве «золотого стандарта» при определении активности и стадии поражения печеночной ткани, оценке эффективности проводимой терапии. Однако биопсия имеет ряд недостатков, главными из которых является инвазивность, наличие осложнений АБП, поэтому вопрос разработки и внедрения неинвазивных методов диагностики алкогольного поражения печени на современном этапе наиболее актуальный.

К неинвазивным методам относятся: сывороточные маркеры и другие лабораторные тесты, методы визуализации. Лабораторными маркерами алкогольной болезни печени являются макроцитоз, повышение активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, аспартатаминотрансферазы, выявление десализированного трансферрина. К методам визуализации поражения печени относятся - компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, эластография.

*Ключевые слова: Алкогольная болезнь печени, неинвазивные методы диагностики, биохимические исследования крови, УЗИ печени, эластометрия.*

## THE ROLE OF CLINICAL-LABORATORY AND INSTRUMENTAL METHODS IN DIAGNOSIS OF ALCOHOL STEATOSIS

Nevzorova M.S.<sup>1</sup>, Chepkasova N.I.<sup>1</sup>, Botalov N.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia*

Alcoholic liver disease - a pathology of the liver caused by alcohol abuse, is the main cause of morbidity and mortality in the group of diseases of the digestive system. Clinical and morphological forms of alcoholic liver disease are alcoholic steatosis, steatohepatitis, and alcoholic cirrhosis. The progression of the disease to cirrhosis depends on: gender, age, genetic characteristics, ethnicity, and the initial state of the liver. Perennial daily consumption of 24 grams of ethanol for men and 12 grams for women contributes to the development of alcoholic liver disease.

Liver biopsy is considered as the “gold standard” in determining the activity and stage of liver tissue damage, and evaluating the effectiveness of therapy. However, biopsy has a number of drawbacks, the main of which is invasiveness, the presence of ABP complications, therefore the question of developing and implementing non-invasive methods for diagnosing alcoholic liver damage at the present stage is the most urgent.

Non-invasive methods include: serum markers and other laboratory tests, imaging methods. Laboratory markers of alcoholic liver disease are macrocytosis, increased activity of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, aspartate aminotransferase, and detection of desialized transferrin. The methods of

visualization of liver damage include computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, elastography.

*Keywords: Alcoholic liver disease, non-invasive diagnostic methods, biochemical blood tests, liver ultrasound, elastometry.*

Алкогольная болезнь печени (АБП) является актуальной проблемой медицины и общества, представляет последовательное поражение печеночной ткани, характерное для стеатоза, алкогольного стеатогепатита, фиброза и цирроза печени. Алкогольной зависимостью в РФ страдают 7–9% населения, чаще мужчины трудоспособного возраста. Уровень потребления алкоголя в России на душу населения составляет 15-18 литров в год. Более 14 тысяч смертей, связанных с АБП, регистрируется каждый год, доля алкоголизма в структуре общей смертности составляет около 20% [1,12].

Алкогольное поражение печени развивается при употреблении гепатотоксичных доз спиртных напитков, в последние годы на основании исследований было установлено, что ежедневное употребление алкоголя в дозе более 24 г/сут для мужчин и 12 г/сут для женщин на протяжении 10 лет приводит к АБП [2, 3].

Гепатотоксичная доза устанавливается с учетом таких факторов как количество и длительность употребления алкоголя, предпочитаемые спиртные напитки, пол, возраст, наличие наследственных заболеваний печени (болезни обмена веществ, пигментов, минералов), этническая принадлежность, инфицирование гепатотропными вирусами [10,24].

Прямое токсическое действие алкоголя на гепатоциты является основным патогенетическим механизмом при АБП. Метаболизм этанола в организме, включает несколько стадий:

1) окисление этанола до ацетальдегида под влиянием фермента алкогольдегидрогеназы, основная часть алкоголя окисляется в печени.

2) окисление ацетальдегида до уксусной кислоты ацетальдегидрогеназой;

3) образование из ацетата ацетил-коэнзима А, окисляющегося до воды и углекислого газа в цикле Кребса. При окислении 1 грамма алкоголя образуется 7,1 ккал энергии [3]. Продукты распада этанола накапливаются в гепатоцитах, способствуют перекисному окислению липидов (ПОЛ), нарушению транспортировки веществ в митохондриях, декомпенсации восстанавливающих систем, стимуляции выработки коллагена звездчатыми клетками и приводят к развитию фиброза и цирроза печени [9,22].

ПОЛ непосредственно воздействует на мембраны гепатоцитов, приводит к нарушению транспорта через мембраны и разрушению поврежденных клеток. При этом печень является мишенью, одно из основных поражений которой – избыточное отложение триглицеридов в гепатоцитах [19]. В дальнейшем изменяется функция клеток печени, перестраивается их метаболизм, развиваются морфологические изменения по типу дистрофии и накопления клетками триглицеридов. Данные изменения способствуют активации синтеза фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а), развитию гепатита и фибротических изменений в печени [10,17].

Активация рецепторов интерлейкина 6, 22, системы STAT-белков запускает процессы защиты и регенерации печени в ответ на поступлении этанола. К апоптозу гепатоцитов путем активации кислой сфингомиелиназы приводит действие ФНО-а [1,23].

Поражение печени начинается со стеатоза без воспалительных изменений, при его прогрессировании выявляются воспалительно-некротические изменения – признаки алкогольного стеатогепатита, с исходами в фиброз и цирроз печени с развитием портальной гипертензии и печеночной недостаточности [16,17,18].

Особенностью клинической картины хронических форм АБП является бессимптомное течение вплоть до цирроза печени. При стеатозе пациенты не предъявляют жалоб, лишь иногда отмечают диспепсические расстройства. При стеатогепатите пациентов беспокоит слабость, чувство дискомфорта в правом подреберье, снижение аппетита, тошнота, иногда – неопределенные боли в животе.

На стадии компенсации цирроза печени нарушается трофологический статус, снижается масса тела, выявляются сосудистые звездочки, гинекомастия, пальмарная эритема, контрактуры Дюпюитрена, гипертрофия слюнных желез, на поздних стадиях – расширяются подкожные вены передней брюшной стенки. Декомпенсации цирроза печени проявляется осложнениями АБП - желтухой, асцитом, кровотечением из варикозных вен пищевода и желудка, печеночной энцефалопатией.

Диагностика алкогольной болезни должна быть комплексной, основываться на определении хронической алкогольной интоксикации путем установления факта систематического злоупотребления алкоголем, дозозависимости и наследственной предрасположенности к алкоголизму [12, 20].

В качестве скрининговой диагностики злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости используется известный опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders

Identification Test), разработанный в 1989 году, обладающий хорошей чувствительностью и специфичностью, включающий 10 вопросов, три вопроса по потреблению, четыре вопроса по зависимости и 3 вопроса по проблемам, связанным с употреблением алкоголя.

Пункционная биопсия печени (БП) является «золотым стандартом» диагностики АБП. При морфологическом исследовании обнаруживаются стеатоз, баллонная и жировая дистрофия, тельца Мэллори, лобулярное воспаление, фиброз. Однако не всегда имеется возможность применять БП из-за сложности выполнения метода, необходимости госпитализации, высокого риска развития осложнений, высокой стоимости, отказа пациентов, и что является необходимым условием - процедуру должны проводить высококвалифицированные специалисты, именно поэтому получили распространение неинвазивные методы диагностики, позволяющие достоверно установить изменение структуры печени, признаки стеатоза и фиброза [14,25].

Неинвазивные методы можно подразделить на 2 большие группы:

В клинике используют 2 вида сывороточных маркеров фиброгенеза в печени: прямые и непрямые маркеры [6]. Прямые маркеры: фрагменты печеночного матрикса, которые вырабатываются звездчатыми клетками в ходе фиброгенеза, и молекулы, участвующие в регулировании фиброза [19]:

- гиалуроновая кислота – основной сывороточный маркер, который показывает значительную взаимосвязь с гистологическими результатами фиброза;
- проколлагены I и III;
- тканевые ингибиторы металлопротеиназ;
- матриксные металлопротеиназы.

Непрямые маркеры: биохимические показатели, которые отражают функциональное состояние печени, не имеют прямой корреляции с уровнем отложения внеклеточного матрикса и позволяют косвенно оценивать стадию фиброза:

Количество тромбоцитов. Фиброз печени может способствовать развитию тромбоцитопении из-за нарушения синтеза тромбопоэтина и/или из-за разрушения тромбоцитов в увеличенной селезенке. Снижение количества тромбоцитов в периферической крови считается признаком цирроза печени [21, 25].

$\gamma$ -Глутамилтранспептидаза (ГГТ) – мембранный фермент, маркер адаптации печени к алкоголю, повышенный уровень ГГТ в крови свидетельствует о напряженной работе гепатоцита. Выявляется более чем у 80% лиц употребляющих алкоголь, стойкое повышение ГГТ расценивается как признак хронической алкогольной интоксикации. Чувствительность и специфичность фермента невысокая и составляет 70%, так как при патологии билиарной, сердечно-сосудистой системы или на более поздних стадиях болезни чувствительность резко снижается [6,20].

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) – фермент цитолиза, повышается при тяжелом алкогольном гепатите, но не выше 300 Ед/л. У 70% больных невирусным гепатитом индекс Де Ритиса - соотношение АСТ/ АЛТ (аланинаминотрансфераза) больше 2. На стадиях цирроза показатели АСТ могут находиться в пределах нормы, а уровень АЛТ будет незначительно повышен [18].

Уровень прямого билирубина может повышаться при АБП на фоне цирроза печени и тяжелого стеатогепатита. [20].

При хроническом злоупотреблении алкоголем нарушается гликозилирование трансферрина, изменяется соотношение его изоформ, повышается уровень углевод-дефицитного (десиализированного) трансферрина сыворотки крови. Поэтому актуальным на сегодняшний день становится определение десиализированного трансферрина, специфичность метода составляет 92%, чувствительность 69%. [11,12].

В анализе крови больных АБП наблюдается макроцитоз - увеличение объема эритроцита до 98–100 нм, связанный с прямым токсическим эффектом алкоголя на эритроциты, находящийся в прямой взаимосвязи с уровнем АСТ. При комбинации показателей - ГГТ, средний объем эритроцитов, углевод-дефицитный трансферрин, индекс Де-Ритиса повышается диагностическая точность АБП с чувствительностью и специфичностью 90% [6].

К методам визуализации поражения печени относятся - компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование – УЗИ. Преимущества этих методов - неинвазивность, доступность, удобство применения для скрининга на ранних этапах поражения печени. [19].

При УЗИ печени отмечаются повышение эхогенности, диффузные изменения паренхимы, гепатомегалия, признаки портальной гипертензии [1,8]. Однако по данным

УЗИ невозможно определить степень тяжести и выраженности деструктивных изменений в печени.

При алкогольных заболеваниях печени используют диагностические панели – Fibrometer A, который комбинирует ГГТ, альфа-2-макроглобулин, гиалуроновую кислоту с учетом возраста, с диагностической точностью для АБП (0,962) [6].

Фибротест – биомаркер с диагностическим потенциалом оценки фиброза у пациентов с АБП, достигающий 0,8, сочетает в себе альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТ, аполипопротеин А1 и билирубин с учетом возраста и пола [17].

Эштест - включает альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ, общий билирубин, АЛТ и АСТ, связанные в дискриминантную функцию [13].

Эластография печени - основной метод неинвазивной диагностики поражения печени, используется самостоятельно либо в сочетании с другими неинвазивными методами, может служить альтернативой пункционной БП [23, 25].

Основу эластографии составляет модуль упругости Юнга, который учитывает сопротивление мягких тканей растяжению/сжатию при действии упругой деформации. Выделяют эластографию компрессионную и эластографию сдвиговой волны, исходя из форм расчета модуля упругости Юнга [7, 16]. Через межреберье по правой доле печени штифтом датчика наносится удар, затем оценивается скорость продвижения сдвиговой волны через четырехсантиметровый участок ткани печени. Эластичность печени рассчитывается в кРа в абсолютных значениях, что позволяет определить стадию фиброза (F0–4). У пациентов с АБП эластичность печени коррелирует со степенью фиброза, наиболее высокие показатели диагностической точности, чувствительности и специфичности выявляются при более выраженных стадиях фиброза.

Эластография представляет собой простой метод исследования алкогольного поражения печени, не влияет на трудоспособность пациентов, не требует значительных временных и материальных затрат.

Избыточная масса тела, асцит, узкие межреберные промежутки ограничивают проведение исследования. Распространение механической волны на ткань печени через слой жидкости невозможно при наличии асцита. [5,21].

Для определения тяжести АБП и прогноза используется дискриминантная функция Мэддрей =  $4,6 \times (\text{протромбиновое время больного} - \text{протромбиновое время контроля}) +$

уровень сывороточного билирубина (мкмоль/л): 17,1. Если значение выше 32, то вероятность летального исхода увеличивается на 50% [4,15,12].

#### Принципы лечения АБП:

1. Необходимое условие лечения АБП - полный отказ от приема алкоголя, в этом случае простой стеатоз печени исчезает через 4-6 недель, однако лечение алкогольного стеатогепатита и цирроза печени требует медикаментозной терапии.
2. Полноценное питание с коррекцией нутритивного статуса, включающее повышенное содержание белка, поливитаминовые комплексы (В,С,К, цинк, магний).
3. Медикаментозная терапия должна воздействовать на патогенетические механизмы АБП с использованием:
  - глюкокортикостероидов при алкогольном стеатогепатите, пентоксифиллина – препарата, который ингибирует продукцию ФНО- $\alpha$ , улучшает микроциркуляцию, снижает агрегационный потенциал тромбоцитов.
  - гепатопротекторов – способствующих защите печени от гепатотоксических эффектов алкоголя (адметионина, эссенциальных фосфолипидов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты).

АБП - одна из основных причин поражения печени в современном обществе, имеет высокие показатели заболеваемости и смертности во всем мире, представляет глобальную проблему. Именно поэтому необходимо своевременно диагностировать АБП с применением лабораторных и инструментальных методов, использовать различные виды терапии, для того чтобы поддерживать и улучшать качество жизни больных, ограничить прогрессирование до тяжелых форм АБП – фиброза и цирроза печени, уменьшить количество осложнений и летальных исходов.

Список литературы:

1. Широких А.В., Вялов С.С. Алкогольный стеатоз и хронический алкогольный гепатит: особенности патогенеза и тактика лечения. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2013; 01: 21-27.
2. Николаев А.Ю., Моисеев В.С. Проблемы диагностики алкогольной болезни с точки зрения интерниста. *Справочник поликлинического врача.* 2015; 11-12: 27-29.
3. Пиманов С.И. Алкогольная болезнь печени: фокус на лечение гепатита . *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2012; 1: 80-85.
4. Pavlov C.S, Casazza G, Nikolova D et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst. Rev* 2015; 1: Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD010542. I: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
5. Кузма Фади, Павлов Ч.С., Усанова А.А. и соавт. Неинвазивные и лабораторные методы диагностики алкогольной болезни печени: литературный обзор. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 27–32.
6. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике. *Мед. алфавит.* 2013; 3–4: 5–21.
7. Cournane S, Fagan AJ, Browne JE. Review of Ultrasound Elastography Quality Control and Training Test Phantoms. *Ultrasound* 2012; 20: 16–23.
8. 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.;
9. Невзорова М.С., Чепкасова Н.И., Боталов Н.С. Современные представления об алкогольном стеатогепатите // *Международный студенческий научный вестник.* – 2018. – № 5.;
10. Wurst FM, Vogel R, Jachau K et al. Ethylglucuronide discloses recent covert alcohol use not detected by standart testing in forensic psychiatric inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 23: 471–6.
11. Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н.. Алкогольная болезнь печени: особенности диагностики и лечения. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2014; 02: 16-18
12. Маев И. В., Абдурахманов Д. Т., Андреев Д. Н., Дичев Д. Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2014;86(4): 108-116.

13. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Тихонова Л.В. Алкогольная болезнь печени: новое в американском и европейском подходах. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* (Прил.) 2013; 01: 56-60.
14. Звенигородская Л.А., Шинкин М.В.. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения. *Consilium Medicum.* 2017; 8: 97-102.
15. Панченко Л.Ф., Терехина Н.Н., Пирожков С.В., Наумова Т.А. Иммуноклеточные маркеры фиброза у больных алкогольными заболеваниями печени. «НАРКОЛОГИЯ» 6/2016, стр. 54-61.
16. Винникова М. А., Иванец Н. Н., Ненастьева А. Ю., Жиров И. В. Место метадоксила в терапии алкогольного абстинентного синдрома, алкогольной болезни печени и алкогольной полинейропатии. «НАРКОЛОГИЯ» 10/2014, стр. 48-54.
17. Кудрявцева А.В., Нехаева Г.В. Диагностика алкогольной зависимости у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Смоленский медицинский альманах, 2016 г., с.139.
18. Бакулин И. Г., Шаликиани Н. В. Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления. *Гастроэнтерология*, 2015г. № 12 (113), с.9-10.
19. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Компрессионная эластография при эндосонографии как метод ранней дифференциальной диагностики стадий фиброзного процесса печени. Журнал «Клиническая медицина» СТМ №3 т.6, 2014 г.- стр.80.
20. Тарасова Л.В. Алкогольная болезнь печени – наиболее актуальная проблема современной гепатологии. *Гастроэнтерология*, 2016г. № 9 (149), с.19.
21. Диденко В.И. Современные достижения в оценке стеатоза печени. *Гастроэнтерология*, 2015г. № 3 (57), с. 95-98.
22. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Новые возможности гепатопротекции неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. *Практикующий врач*, № 1, 2015 г. с.47.
23. Mathurin P., Mendenhall C. L., Carithers R. L. Jr. et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36:480-7.
24. Thursz M. R., Richardson P., Allison M. et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015; 372:1619-28.
25. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J. Hepatol.* 2012;57(2):399–420.