

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

Автореферат диссертации
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре факультетской терапии с курсом медицинской реабилитации

Научный руководитель:

Усанова Анна Александровна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», профессор

Гармаш Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Института клинической медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доцент

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «13» марта 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Университетский клинический центр им. В.В. Виноградова (филиал) РУДН).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.004
доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

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 злоупотребляют алкогольными напитками, примерно 5 % от всего населения США и Германии употребляют алкоголь в количествах, характерных для высокого риска развития заболевания печени [Апросина З.Г. и соавт., 2002; Parkes J. и соавт., 2010]. В России, которая занимает четвертое 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 % [Усанова А.А. и соавт., 2017, EASL, 2012; Litten R.Z. и соавт., 2020]. Также, согласно статистике, 1/3 мужчин трудоспособного возраста РФ употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах [Хомерики С.Г. и соавт., 2012].

Следует подчеркнуть, что цирроз печени, а именно алкогольной и вирусной этиологии, стал главным фактором, приводящим к смертельному исходу от заболеваний органов пищеварения на 50–80 % [WHO, 2014, "Global Status Report on Alcohol and Health"]. Проведенное в Москве скрининговое исследование на наличие заболеваний печени продемонстрировало высокий уровень заболеваемости – 6,9 % [Комова А. и соавт., 2014].

Для дифференциальной диагностики алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в настоящее время используются такие лабораторные маркеры, как углеводдефицитный трансферрин, гамма-глутамилтрансфераза, средний объем эритроцитов, этилглюкуронид и фосфатидилэтанол [Носк В. и соавт., 2015]. 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-ми норм и второго – до 5-и, что связано с формирующимся при АБП дефицитом пиридоксаль-5-фосфата (активная форма витамина В₆), являющегося кофактором АЛТ [Diehl A.M. и соавт., 2022]. В исследовании, проведенном

D.N. Amarapurkar с соавт. (2016), 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. 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 % [Nyblom H. и соавт., 2014; Malnick S.D.H. соавт., 2022].

«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 [Graupera M. соавт., 2022]. Высокая социальная значимость, серьезные осложнения АБП и ряд ограничений морфологического метода верификации диагноза делают весьма актуальным вопрос разработки и внедрения в клиническую практику неинвазивных методов диагностики алкогольного поражения печени.

Степень разработанности темы исследования

Сегодня существует относительно небольшое число научных исследований, посвященных валидации диагностической точности эластографии, в которых были задействованы лица либо группы лиц, имеющие АБП.

Так, согласно данным Павлова Ч.С. с соавт. (2015), есть корреляция между показателями, полученными методом кратковременной эластографии и биопсии печени. По данным результатов исследований Тухбатуллина М.Г. и Емелькиной Л.А (2007), показатели эластичности печени, полученные методом кратковременной эластографии, сопоставимы с результатами морфологической оценки.

Значительные преимущества вышеназванного метода в оценке ФП были подтверждены клинической практикой в лечении лиц, имеющих хронические заболевания печени [Tsochatzis E.A. и соавт., 2011]. 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 [Walsh T.J. и соавт., 1999], проводя дополнительный тщательный анализ [Ishak K. и соавт., 1995].

Согласно проведенному исследованию [Павлов Ч.С. и соавт., 2008], средний показатель эластичности печени оказался равным $3,5 \pm 0,5$ кПа для Ф0 и $6,53 \pm 1,5$ кПа для

F1. Степень специфичности эластографии на стадии F1 равна 83 %, показатель уровня чувствительности был оценен в 66 % [Yoon Y.H. соавт., 2016].

Метаанализ, проведенный Павловым Ч.С. с соавт., был направлен на обобщение и рассмотрение результатов 14 научных исследований, в которых принимали участие 834 человека. В процессе анализа применялись 9 различных пороговых нормативных значений – с 7,15 до 34,9 кПа [Pavlov Ch.S. и соавт., 2015]. 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 %, но пороговые значения в большинстве всех значимых исследований оказались равными примерно 7,5кПа (варьируется от 7,00 до 7,8 кПа) [Куркина И.А. и соавт., 2012].

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 с 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) ФП в сравнении с данными ПБП.

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 72,0 % соответственно, положительная предсказательная ценность показателя составила 94,7 %, отрицательная – 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 ФП 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, причем 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.

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 отметить, 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.

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 ПБП 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 (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) и AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test). Маркеры гепатотоксичности и форма заболевания определены на основе действующих

клинических рекомендаций с использованием классических пропедевтических методов и лабораторных технологий определения гематологических и биохимических показателей крови, методов инструментальной диагностики (УЗИ).

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.

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 ФП по данным патоморфологического исследования биоптатов. Наибольшие значения индикативных показателей диагностической точности, специфичности и чувствительности наблюдаются на более выраженных стадиях фиброза ($\geq F3$).

3. Кратковременная эластография представляет собой абсолютно безопасный, совершенно безболезненный, неинвазивный и экономически выгодный метод диагностики цирроза печени (на стадиях F3–F4) при 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 анализ, выполненный на лицензионном программном обеспечении с использованием корректных методов, обуславливает репрезентативность полученных результатов.

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» (Москва, 2017), Всероссийском симпозиуме с международным участием «Синкопальные состояния как междисциплинарная проблема» (Саранск, 2019), XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2021).

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» (МРЦКБ) (г. Саранск), используются в образовательном процессе на кафедре факультетской терапии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск), организационной работе Министерства здравоохранения Республики Мордовия и главного внештатного специалиста-терапевта Приволжского федерального округа и Республики Мордовия.

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 физическое 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 активно участвовал в патоморфологическом описании 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.

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 машинописного текста, включает: введение, обзор литературы, глава 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы 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.

Дизайн исследования (Рисунок 1). В основу диссертации положен анализ проспективного когортного интервенционного мультицентрового исследования, включавшего 90 пациентов с подтвержденной АБП. Исследование проходило на клинической базе кафедры факультетской терапии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ Республики Мордовия МРЦКБ) (г. Саранск) и кафедры терапии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (г. Москва) с 01.11.2022 г. по 01.10.2024 г.

Перед включением пациента в исследование ставили диагноз АБП на основании критериев, изложенных в «Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Клинические рекомендации: одобрены Научным советом Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 24/2 от 19.11.2021 г.» с проведением всех методов физикального и лабораторного исследования и учетом уровня достоверности доказательств. Этиологический фактор считали установленным при подтверждении злоупотребления алкоголем в течение более 5 лет в дозах из расчета на чистый этиловый спирт (дозы для мужчин более 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол; для женщин 20 г/сут этанола с соответствующими эквивалентами). Количество алкоголя в крови рассчитывали с помощью формулы Widmark. Алкогольная зависимость определялись в соответствии с результатами опросников CAGE и AUDIT согласно общепринятой схеме.

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 (определение тяжести алкогольного

гепатита по шкале Глазго – GAHS, тяжести цирроза печени по Чайлду – Пью, 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.



Рисунок 1 – Общая характеристика и дизайн клинического исследования

Критерии невключения

В наше клиническое исследование не были включены пациенты при наличии следующих условий: 1) неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); 2) острый или хронический вирусный гепатит С; 3) острый или хронический вирусный гепатит В; 4) аутоиммунные заболевания печени; 5) паразитарные поражения печени; 6) поражения 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.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Были отобраны 90 пациентов, сведения о которых представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов с АБП, первоначально отобранных в исследование

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

В структуре пациентов с АБП, включенных в исследование и финальный анализ, удельный вес мужчин составил 78,9 % (71 человек), женщин – 21,1 % (19 человек). Средний возраст пациентов с АБП, включенных в настоящее исследование, составил 54,3 ± 26,7 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). Высокая частота инвалидизации пациентов подтверждает социально-экономическую значимость проблемы АБП. Среднее значение ИМТ (25,39) и не имело значимых половых различий в группах мужчин и женщин.

Кратковременная эластография проводилась на аппарате FibroScan 502 производства компании Echosense. Согласно рекомендациям, для обеспечения достоверности результатов исследования (Таблица 2) участникам проводились 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 % [Echosens, 2009]. Значение плотности печени измерялось в килопаскалях (кПа). Для оценки стадии фиброза печени у лиц, имеющих АБП, применяли пороговые нормативные значения, отмеченные в клинических рекомендациях (EASL 2012).

Таблица 2 – Требования для кратковременной эластографии

Количественная характеристика	
Количество измерений	Не менее 10
Межквартильный диапазон	Не более 30 от значения медианы %
Отношение количества успешных измерений	Не менее 60 %

ПБП выполнялась всем пациентам после исключения всех установленных противопоказаний к проведению данной манипуляции. Биопсии печени проведены по методу Менгини в кабинете биопсии в клинике им. академика В.Х. Василенко Сеченовского Университета проф. Ч.С. Павловым и к.м.н. Ш.А. Ондосом. Требования к столбику ткани печени для дальнейшего морфологического исследования: длина – не менее 15 мм, ткань должна включать не менее 7 портальных трактов. После проведения процедуры биопсии всем пациентам проводилось контрольное УЗИ печени для исключения возможных осложнений.

Все морфологические исследования проведены при участии доцента Института клинической 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. Время между проведением процедуры кратковременной эластографии с применением аппарата FibroScan 502 и процедуры биопсии составляло не более 14 дней.

База данных настоящего клинического исследования построена на основе программной среды RedCap (США).

Статистический анализ результатов исследования

Результаты проведенного исследования были представлены в виде средних величин либо в виде абсолютных значений. Достоверность различий между непрерывными величинами оценивали одним из двух способов: при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента при сравнении двух групп данных или тест ANOVA с post-hoc-анализом критерия Даннета; 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.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования установили степень алкогольной зависимости участников исследования по данным опросников CAGE и AUDIT. 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. Отметим, что в целом оба опросника показали более объективные результаты в отношении опрошенных мужчин, чем в отношении женщин, что указывает на большую надежность применения анкеты именно у мужчин – участников настоящего клинического исследования. Всем участникам исследования была выполнена кратковременная эластография на аппарате Фиброскан. Нами была обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь времени выполнения процедуры и ИМТ, 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 позиций возможностей 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 $F3 \geq F3/F4$. При этом большинство пациентов (77 человек), т. е. 85,6 % всех пациентов, имели выраженный фиброз $\geq F3$ (Таблица 3).

Таблица 3 – Средние значения эластичности печени (кПа) в зависимости от стадий фиброза

Стадии фиброза (число пациентов)	Среднее значение эластичности, кПа	Р	Пороговые значения, кПа
F0 (2)	$4,3 \pm 2,3$		Менее 5,8
F1 (0)	–	–	$\geq 5,8 - < 7,2$
F2 (3)	$8,8 \pm 3,1$	$p1 = 0,40$	$\geq 7,2 - < 9,5$
F3 (4)	$11,05 \pm 2,7$	$p1 = 0,02$ $p2 = 0,30$	$\geq 9,5 - < 12,5$

F4 (73)	53,5 ± 4,8	p1 = 0,02 p2 = 0,30 p3 = 0,30	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)

Для валидации диагностической точности метода кратковременной эластографии была выполнена ПБП с патоморфологическим исследованием биоптатов. Для анализа, обобщения и сравнительной оценки итогов проведения кратковременной эластографии и сведений, полученных в результате ПБП, применялся слепой метод для оценки диагностической точности кратковременной эластографии в сравнении с данными, полученными при ПБП (Таблица 4).

Таблица 4 – Диагностическая точность метода прямой кратковременной эластографии в зависимости от патоморфологической стадии ФП (определено по результатам биопсии)

Гистологические данные		Показатели кратковременной эластографии		Диагностическая точность
Стадия фиброза	Число больных	Число больных	Число пациентов с истинно (+) 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 %

Пациенты, включенные в клиническое исследование, были распределены в зависимости от стадий фиброза по результатам ПБП с целью изучения изменений клиничко-лабораторных показателей крови при прогрессировании патологического процесса. Мы установили рост индекса соотношения АСТ/АЛТ в группах в зависимости от стадии фиброза. Так, в группах F0 и F2 он был равен 0,69 и 0,56 соответственно, тогда как в группах с тяжелым фиброзом кратно увеличивался: в группе F3 – до 1,45, в группе F4 – до 2,06.

Установленный рост коэффициента обуславливался ускорением роста плазменной активности аспарагиновой трансаминазы в среднем до 138 и 136 ед./л в группах F3 и F4 по сравнению с отстающим ростом АЛТ – в среднем до 95 и 66 ед./л соответственно. В частности, мы также установили рост уровня билирубина в группах F2–F4 по сравнению с группой F0.

Значимое повышение активности глутамилтрансферазы наблюдается у пациентов стадии фиброза F4, сопровождающееся холестазом и цитолизом гепатоцитов в сочетании с гипербилирубинемией. Это подтверждает наличие холестатического синдрома у пациентов. Данные клинко-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. У пациентов подгруппы F4 определена выраженная тромбоцитопения ($p = 0,005$ при сравнении с группой F0, ANOVA, критерий Тьюки). 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 анализов крови.

По результатам патоморфологического исследования полученных биоптатов печени большинство пациентов (75 человек, 83,3 % пациентов) относились к стадиям выраженного фиброза F4. У 78 пациентов, составивших 86,6 % всех лиц, перенесших интервенцию, установлена стадия фиброза $\geq F3$ (Таблица 5).

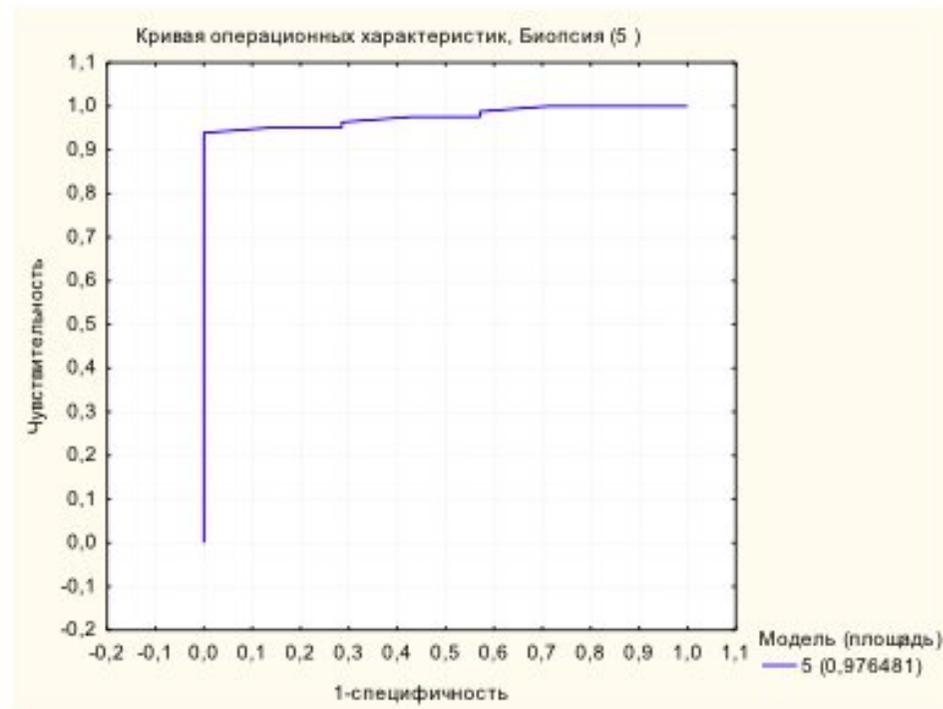
Таблица 5 – Диагностическая точность метода эластографии

Стадия фиброза	Чувствительность метода	Специфичность метода, %	ОП+	ОП–
F0	Неприменимо – мало пациентов	98,8	82,50	0,685
F2	Неприменимо – мало пациентов	97,7	14,34	0,685
F3	70 %	96,5	0,943	0,694
F4	91 %	72,0	0,974	0,33

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 72,0 % соответственно, положительная предсказательная ценность составила 94,7 %, отрицательная – 33,3 %. У пациентов с патоморфологической стадией фиброза $\geq F3$ диагностическая точность эластографии составила 91,7 % (чувствительность F3/F4 = 70,0 %, специфичность F3/F4 = 94,9 %, площадь под характеристической кривой – 96,2 %) (Рисунок 2).



А



Б

Рисунок 2 – Соотношение чувствительности и специфичности метода кратковременной эластрографии для диагностики фиброза печени F3 и более (А) и F4 (Б)

Хотя исследование показало, что метод эластографии печени характеризуется высокой диагностической точностью у лиц со стадией фиброза $\geq F3$, он не может быть использован для точного отделения 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.

По результатам проведенных исследований может быть предложен следующий диагностический алгоритм степени фиброза при алкогольной болезни печени, позволяющий осуществлять неинвазивную диагностику (Рисунок 3).

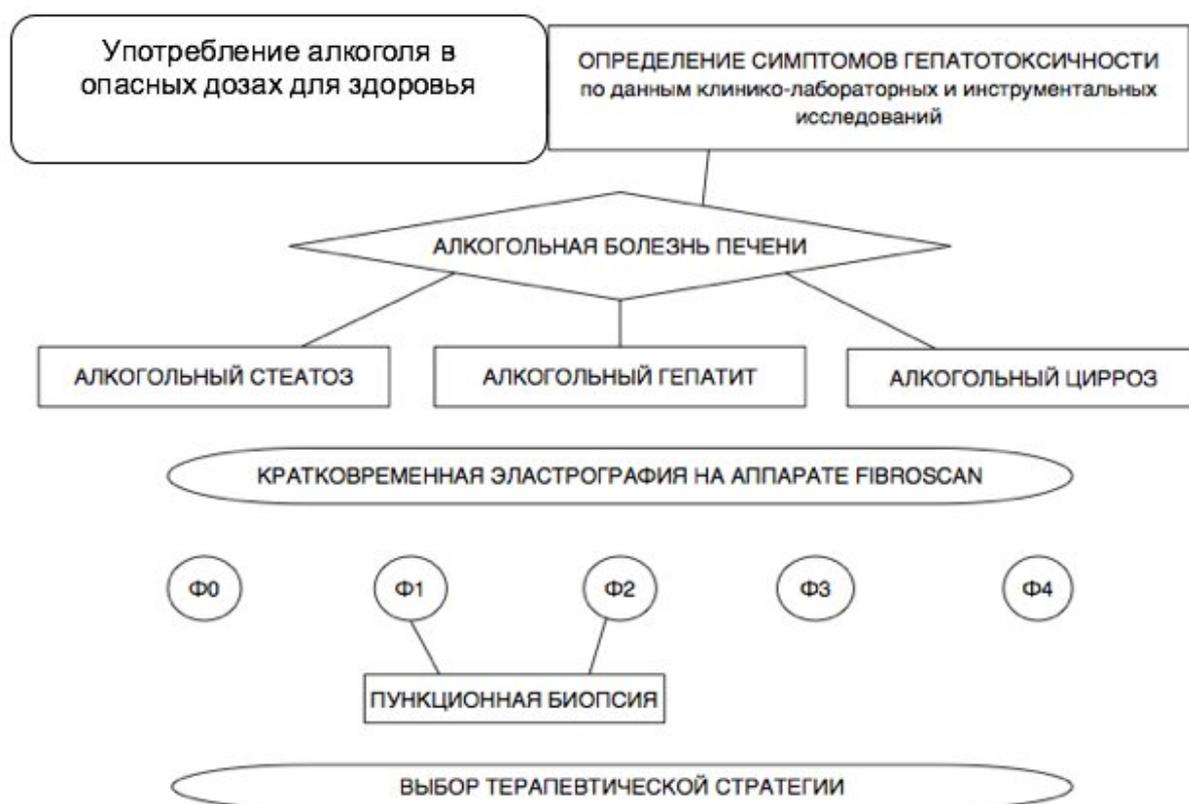


Рисунок 3 – Схема модифицированного алгоритма диагностики степени фиброза у пациентов с АБП

Предложенный алгоритм максимально адаптирован к действующим клиническим рекомендациям «Алкогольная болезнь печени». Так, после диагностики алкогольной зависимости и определения клинико-лабораторных и инструментальных маркеров поражения печени дифференциальная диагностика алкогольных стеатоза, гепатита или цирроза с определением степени ФП 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 пункционной биопсии печени, тогда как для уточнения стадии F2 потребуется проведение патоморфологического исследования биоптата печени.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для определения диагностической точности валидации метода кратковременной эластографии в группах пациентов с АБП со стадиями фиброза в диапазоне F0–F2 необходимо выполнение дополнительного проспективного целевого исследования 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 с 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, причем 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 для определения стадий фиброза F3 и более с максимальной диагностической точностью составило 7,2 кПа, при этом 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 в отношении женщин, что свидетельствует о большей надежности применения анкеты именно у мужчин.

6. Установлено клинико-лабораторное соответствие результатов кратковременной эластографии признакам активности АБП 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 и 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кузма Ф.М.** Актуальность и эпидемиология алкогольной болезни печени [Электронный ресурс] / А.А. Усанова, Ч.С. Павлов, **Ф.М. Кузма**, Э.К. Новикова, Н.П. Сергутова // **Современные проблемы науки и образования**: сетевое издание. – 2023. – № 1. – URL: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=32337> [ВАК].

2. **Кузма Ф.** Биопсия печени – «золотой стандарт» в диагностике алкогольной болезни печени [Электронный ресурс] / А.А. Усанова, Ч.С. Павлов, **Ф. Кузма**, Э.К. Новикова // **Современные проблемы науки и образования**: сетевое издание. – 2021. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31084> [ВАК].

3. **Кузма Ф.** Неинвазивные и лабораторные методы диагностики алкогольной болезни печени: литературный обзор / **Ф. Кузма**, Ч.С. Павлов, А.А. Усанова, Д.В. Глушенков, Е.А. Кузнецова, М.Ч. Семенистая // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2017. – № 2. – DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.27-32. – EDN ZTUTDD [ВАК].
4. **Кузма Ф.** Роль неинвазивных методов в диагностике фиброза печени при алкогольной болезни печени (обзор) / А.А. Усанова, Э.К. Новикова, **Фади Кузма**, Н.П. Сергутова // Медицинский альманах. – 2024. – № 2 (79). – С. 6–14 [ВАК].
5. **Кузма Ф.** Современная диагностика неалкогольной жировой болезни печени в клинике внутренних болезней / **Ф. Кузма**, Д.В. Глушенков, А.А. Усанова, Ч.С. Павлов // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2016. – № 4. – С. 77–82. – EDN XGRJYP [ВАК].
6. **Кузма Ф.** Современные неинвазивные методы диагностики алкогольной болезни печени / А.А. Усанова, **Ф. Кузма**, Н.Н. Гуранова, Э.К. Новикова // **Медицина и физическая культура: наука и практика**. – 2019. – Т. 1, № 1 (1). – С. 34–43. – EDN VFHOEG [ВАК].
7. **Кузма Ф.** Современные подходы к диагностике фиброза при алкогольной болезни печени / **Ф.М. Кузма**, Т. А. Туранкова, А. А. Усанова, Ч. С. Павлов // **Доктор.Ру**. – 2019. – № 3 (158). – С. 21–26. – DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-21-26. – EDN AQGMSP [ВАК].
8. **Кузма Ф.** Современные терапевтические подходы к лечению алкогольного гепатита [Электронный ресурс] / А.А. Усанова, Ф.М. Кузма, Э.К. Новикова, Н.П. Сергутова // **Актуальные проблемы медицины: сетевой журнал**. – 2024. – Т. 47, № 2. – С. 158–170. – URL: <https://journal-medicine.ru/journal/issue/2-47-2024/> [ВАК].
9. **Кузма Ф.** COVID-19 и алкогольная болезнь печени (литературный обзор) / А.А. Усанова, Э.К. Новикова, **Ф. Кузма**, Н.П. Сергутова // **Терапия**. – 2024. – Т. 10, № 3 (75). – С. 82–87 [ВАК].
10. **Кузма Ф.** Alcoholic liver disease / А.А. Усанова, **Ф. Кузма**, А.Р. Аль-Асади // Научные исследования XXI века: теория и практика : Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, Прага, Чехия, 16 июня 2020 года / Под общей редакцией А.И. Вострецова. – Прага, Чехия : Научно-издательский центр "Мир науки" (ИП Вострецов Александр Ильич), 2020. – Р. 401–417. – EDN YLYMDU.
11. **Кузма Ф.** Elastography accuracy in liver fibrosis / А.А. Усанова, А.А. Алсайиад,

Ф. Кузма // Актуальные вопросы современных исследований : материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, Кишинев, Молдавия, 09 июня 2020 года / под общей редакцией А.И. Вострецова. – Кишинев, Молдавия : Научно-издательский центр «Мир науки» (ИП Вострецов Александр Ильич), 2020. – Р. 187–202. – EDN H1HDQQ.

12. **Кузма Ф.** Liver fibrosis / А.А. Усанова, С.М.Р. Радхи, **Ф. Кузма** // Наука в современном мире: вопросы теории и практики : материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, София, Болгария, 16 июня 2020 года / под общей редакцией А.И. Вострецова. – София: Научно-издательский центр «Мир науки» (ИП Вострецов Александр Ильич), 2020. – Р. 229–252. – EDN KWSSLW.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – алкогольная болезнь печени

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

МРЦКБ – Мордовская республиканская центральная клиническая больница»

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ПБП – пункционная биопсия печени

СОП – стандартные операционные процедуры

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФП – фиброз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

AUDIT (Alcohol Use Disorderers Identification Test) – тест на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя

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

F – фиброз

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

Кузма Фади (Российская Федерация)

Диагностическая точность метода кратковременной эластографии с использованием аппарата Фиброскан в оценке стадий фиброза печени у больных с алкогольной болезнью печени

Проведено когортное, двойное слепое сравнительное исследование результатов кратковременной эластографии с использованием аппарата Фиброскан и данных пункционной биопсии печени у 90 пациентов с подтвержденной АБП. Сопоставление результатов кратковременной эластографии с данными морфологического исследования биоптатов позволило констатировать высокую диагностическую точность метода кратковременной эластографии у пациентов с АБП для диагностики цирроза (чувствительность и специфичность (стадия F4) составили 91,0 и 72,0 % соответственно). Наибольшие значения индикативных показателей диагностической точности, специфичности и чувствительности наблюдаются на более выраженных стадиях фиброза (F3 и выше) и составили 91,7 % (чувствительность 70,0 %, специфичность 94,9 %). Исследование показало низкую информативность метода для четкого отграничения F2 от F3 и целесообразность проведения биопсии печени. Установлено клиничко-лабораторное соответствие результатов кратковременной эластографии признакам активности АБП в зависимости от стадии фиброза: выявлена зависимость плазменной концентрации альбумина и количества тромбоцитов для пациентов со стадиями F3–F4. Метод кратковременной эластографии продемонстрировал себя как абсолютно безопасный, безболезненный, неинвазивный и экономически выгодный метод диагностики фиброза печени (на стадиях F3–F4) у больных АБП.

Kuzma Fadi (Russian Federation)

Diagnostic accuracy of the method of short-term elastography using Fibroscan apparatus in assessment of liver fibrosis stages in patients with alcoholic liver disease

A cohort, double-blind, comparative study of the results of short-term elastography using Fibroscan device and data of liver puncture biopsy in 90 patients with confirmed ALD was carried out. Comparison of the results of short-term elastography with the data of morphological study of biopsy specimens allowed to state high diagnostic accuracy of the method of short-term elastography in patients with ALD for diagnostics of cirrhosis (sensitivity and specificity (stage F4) amounted to 91 and 72 %, respectively). The highest values of indicative indicators of diagnostic accuracy, specificity and sensitivity are observed at more pronounced stages of fibrosis (F3 and higher) and amounted to 91.7% (sensitivity 70%, specificity 94.94%). The study showed low informativeness of the method for clear differentiation of F2 from F3 and expediency of liver biopsy. The clinical and laboratory correspondence of the results of short-term elastography to the signs of ALD activity depending on the fibrosis stage was established: the dependence of plasma albumin concentration and platelet count for patients with F3-F4 stages was revealed. The method of short-term elastography has demonstrated itself as an absolutely safe, painless, non-invasive and cost-effective method of diagnostics of liver fibrosis (at stages F3-F4) in ALD patients.